



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N°: 212/19

HYPEREMESIS GRAVIDARUM: aspects diagnostiques et thérapeutiques en réanimation obstétricale

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/11/2019

PAR

M. BEN BASSOU HOUCINE

Né le 05 Octobre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hyperemesis Gravidarum – Vomissements gravidiques – Grossesse – Troubles hydro électrolytiques

JURY

M. HARANDOU MUSTAPHA	PRÉSIDENT	
Professeur d'anesthésie réanimation		
M. BERDAI MOHAMED ADNANE	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé d'anesthésie réanimation		
Mme. FDILI ALAOUI FATIMA	} JUGES	
Professeur agrégé de gynécologie obstétrique		
Mme. MAMOUNI NISRINE		
Professeur agrégé de gynécologie obstétrique		

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	11
INTRODUCTION.....	13
PARTIE THEORIQUE	16
I. Les modifications physiologiques chez la femme enceinte	17
1. Les modifications endocriniennes chez la femme enceinte.....	17
2. Les modifications gastro-intestinales chez la femme enceinte	18
II. Définition et physiopathologie de l'hyperemesis gravidarum.....	19
1. Définition.....	19
2. Physiopathologie	20
2.1. Théorie hormonale	20
2.2. Théorie enzymatique	37
2.3. Théorie anatomique	38
2.4. Théorie placentaire	39
2.5. Théorie immunologique	39
2.6. Théorie œsogastrique	41
2.7. Théorie bactériologique : rôle de l'Helicobacter pylori.....	44
2.8. Théorie psychologique	48
2.9. Théorie vitaminique	52
2.10. Théorie génétique	53
MATERIELS ET METHODES.....	55
I. MATERIELS	56
1. Cadre et période de l'étude.....	56
2. Sélection des patientes	56
II. MÉTHODES UTILISÉES	57

1. Recueil des données	57
2. Saisie et analyses des données.....	57
3. Contraintes de l'étude	57
RESULTATS	67
I. Données socio-démographiques	68
II. Tableau clinique	73
1. Signes fonctionnels	73
2. Mode d'installation des vomissements	74
3. Examen clinique à l'admission	74
3.1. État général	74
3.2. État hémodynamique	75
3.3. État respiratoire	76
3.4. État d'hydratation	76
3.5. État nutritionnel	76
3.6. Température et diurèse	76
3.7. Examen neurologique	76
3.8. Examen abdominal	77
3.9. Examen obstétrical	78
III. Explorations biologiques	79
1. La numération formule sanguine	79
2. Fonction rénale	79
3. Lipasémie	79
4. Ionogramme sanguin	79
5. Le taux de prothrombine	81
6. Gazométrie artérielle	82
7. Transaminases	82

8.	Bilan thyroïdien	82
IV.	Explorations radiologiques	83
1.	Échographie abdominale / rénale	83
2.	Échographie obstétricale	83
3.	IRM cérébrale	84
V.	Autres explorations paracliniques	89
1.	Électrocardiogramme (ECG)	89
2.	Fibroskopie digestive	89
VI.	Synthèse des données cliniques et paracliniques	90
VII.	Prise en charge thérapeutique en réanimation	93
1.	Durée d'hospitalisation	93
2.	Mise en condition	93
3.	Prise en charge hémodynamique	94
1.1.	Remplissage vasculaire	94
1.2.	Drogues vasoactives	95
1.3.	Transfusion	95
4.	Prise en charge respiratoire	95
5.	Traitement antiémétique	96
6.	Traitement de l'hypokaliémie	98
7.	Vitaminothérapie	100
8.	Traitement de l'insuffisance rénale aigue	101
9.	Prise en charge nutritionnelle	101
10.	Autres mesures thérapeutiques	102
10.1.	Antibiothérapie	102
10.2.	Bétabloquants	102
10.3.	Protection gastrique	103

10.4.	Thromboprophylaxie	103
10.5.	Prise en charge de la douleur	103
10.6.	Nursing	103
VIII.	Complications	104
1.	Complications spécifiques	104
2.	Complications non spécifiques	105
3.	Complications fœtales	106
3.1.	Mort fœtale in utero (MFIU)	106
3.2.	Interruption thérapeutique de la grossesse	106
IX.	Évolution	107
DISCUSSION	108
I.	Épidémiologie	109
1.	Fréquence	109
2.	Âge gestationnel à l'admission	111
II.	Facteurs de risque	113
III.	Caractéristiques Cliniques	119
IV.	Caractéristiques biologiques	123
V.	Diagnostic positif	125
VI.	Diagnostic différentiel	129
VII.	Les scores d'évaluations des symptômes	132
1.	Score de Rhodes	132
2.	Score PUQE	132
3.	Score NVPQOL	133
VIII.	Complications materno-fœtales des vomissements incoercibles	134
1.	Retentissement fœtal	134
2.	Retentissement maternel	137

2.1.	Grossesse et accouchement	137
2.2.	Encéphalopathie de Gayet–Wernicke	137
2.3.	Syndrome de Mallory–Weiss	149
2.4.	Myopathie hypokaliémique	149
2.5.	Alcalose métabolique	150
2.6.	Déficit en vitamine K	151
2.7.	Retentissements liés à l’hospitalisation	151
2.8.	Autres complications	152
IX.	Prise en charge de l’hyperemesis gravidarum	153
1.	Hospitalisation	154
2.	Réhydratation par voie intraveineuse (IV)	154
3.	Antiémétiques et grossesse	156
4.	Traitement antiémétique	157
5.	Vitaminothérapie préventive dans l’hyperemesis gravidarum	167
6.	Traitement à visée digestive	168
7.	Antithyroïdiens	169
8.	Prise en charge nutritionnelle	171
9.	La prise en charge psychologique	173
10.	Traitement préventif	174
RÉSUMÉS	179
ANNEXES	186
BIBLIOGRAPHIE	194

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACOG	: the american college of obstetricians and gynecologists.
ACTH	: adrénocorticotrophine (adreno cortico trophic hormone).
AMP	: adénosine monophosphate.
ATCD	: antécédent.
CGR	: chorionic gonadotropin receptor.
COS	: stimulation ovarienne contrôlée (controlled ovarian stimulation).
DID	: diabète insulino-dépendant.
ECG	: électrocardiogramme.
EGW	: encéphalopathie de Gayet-Wernicke.
GCS	: score de Glasgow (Glasgow coma scale).
GEU	: grossesse extra uterine.
GH	: hormone de croissance (growth hormone).
GTT	: thyrotoxicose gestationnelle transitoire (gestational transient thyrotoxicosis).
GOT=ASAT	: aspartate aminotransférases.
GPT=ALAT	: alanine aminotransférases.
Hb	: hémoglobine.
hCG	: hormone chorionique gonadotrope.
HG	: hyperemesis gravidarum.
HPLC	: chromatographie liquide à haute performance (high performance liquid chromatography).
Hp	: helicobacter pylori.
IgG	: immunoglobuline G.
IgM	: immunoglobuline M.

IM	: intra musculaire.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
IRF	: insuffisance rénale fonctionnelle.
IV	: intra veineuse.
KCl	: chlorure de potassium.
LH	: hormone lutéinante (Luteinizing Hormone).
MCP	: myélinolyse centro-pontine.
MFIU	: mort fœtal in utero.
NaCl	: chlorure de sodium.
NFS	: numération formule sanguine.
NK	: natural killer.
NVG	: nausées vomissements gravidiques.
RCIU	: retard de croissance intra utérin.
RGO	: reflux gastro-oesophagien.
SA	: semaine d'aménorrhée.
SP1	: schwangerschafts protein 1.
SpO2	: saturation artérielle en oxygène.
SIO	: sphincter inférieur de l'œsophage.
TDM	: tomodensitométrie.
TSH	: hormone thyroïdostimulante (thyroid stimulating hormone).
UPC	: urétéro-pyélocalicielle.
β -hCG	: bêta-gonadotrophine chorionique humaine.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Répartition des patientes selon l'âge.
- Tableau 2** : Répartition des patientes selon la parité.
- Tableau 3** : Répartition des patientes en fonction des antécédents.
- Tableau 4** : Répartition des patientes en fonction des signes fonctionnels.
- Tableau 5** : Répartition des patientes en fonction de la kaliémie.
- Tableau 6** : Répartition des patientes en fonction de la natrémie.
- Tableau 7** : Répartition des patientes en fonction des anomalies à l'échographie.
- Tableau 8** : Localisation des territoires cérébraux atteints en IRM chez les patientes ayant présenté une atteinte d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.
- Tableau 9** : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.
- Tableau 10** : Répartition des patientes en fonction du site de ponction.
- Tableau 11** : Répartition des patientes en fonction de la voie d'administration d'ondanstéron (Zophren®).
- Tableau 12** : Répartition des patientes en fonction du traitement antiémétique reçu.
- Tableau 13** : Répartition des patientes en fonction de la dose et le nombre de charge de potassium (K⁺).
- Tableau 14** : Pourcentage de patientes ayant reçu une supplémentation préventive en thiamine et voie d'administration.
- Tableau 15** : Schéma de supplémentation curative en thiamine chez les patientes ayant présenté l'EGW.
- Tableau 16** : Moyenne d'âge gestationnel à l'admission dans les différentes études.
- Tableau 17** : Pourcentage de patientes ayant un ATCD d'hyperemesis gravidarum

dans les différentes études.

Tableau 18 : Pourcentage de grossesses multiples dans les différentes études.

Tableau 19 : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries.

Tableau 20 : Comparaison des différentes tranches d'âge entre les différentes études.

Tableau 21 : Pourcentage de patientes ayant présenté une perte de poids > 5% retrouvées dans notre série et les séries similaires de la littérature.

Tableau 22 : Pourcentage de cas de DEC retrouvés dans notre série et les séries similaires de la littérature.

Tableau 23 : Comparaison des différentes anomalies biologiques entre les différentes études.

Tableau 24 : Répartition des patientes en fonction des anomalies à l'échographie.

Tableau 25 : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.

Tableau 26 : Les principaux diagnostics différentiels.

Tableau 27 : Les complications fœtales dans les différentes études .

Tableau 28 : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.

Tableau 29 : Différents médicaments anti émétiques et leurs voies d'administration.

Tableau 30 : Répartition des patientes en fonction du traitement antiémétique reçu et voie d'administration

Tableau 31 : Pourcentage de patientes ayant reçu une supplémentation préventive en thiamine et voie d'administration.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Études évaluant le rôle de la thyroxine libre (T4) dans l'hyperemesis gravidarum (HG) publiées depuis 1990.
- Figure 2** : Études évaluant le rôle de la TSH dans l'hyperemesis gravidarum (HG) publiées depuis 1990.
- Figure 3** : Études évaluant le rôle de Helicobacter pylori dans l'hyperemesis gravidarum (HG).
- Figure 4** : Répartition des patientes en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic.
- Figure 5** : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.
- Figure 6** : Répartition des patientes en fonction de l'origine.
- Figure 7** : Répartition des patientes en fonction du mode d'installation des vomissements.
- Figure 8** : Répartition des patientes en fonction de la kaliémie.
- Figure 9** : Répartition des patientes en fonction de la natrémie.
- Figure 10** : Coupe axiale de séquence IRM en FLAIR montrant un hyper signal intéressant la tête du noyau caudé.
- Figure 11** : 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.
- Figure 12** : séquence d'IRM cérébrale en FLAIR montrant un hyper signal symétrique au niveau du thalamus postérieur et dans la région périaqueducale.
- Figure 13** : Coupe axiale d'une séquence IRM montrant un hyper signal en T2 dans la région périaqueducale

- Figure 14** : Séquence d'IRM cérébrale en FLAIR montrant un hyper signal symétrique au niveau des corps mamillaires.
- Figure 15** : Répartition des patientes en fonction des signes fonctionnels.
- Figure 16** : Répartition des patientes en fonction des signes généraux.
- Figure 17** : Répartition des patientes en fonction des signes cliniques.
- Figure 18** : Répartition des patientes en fonction des anomalies biologiques.
- Figure 19** : Répartition des patientes en fonction des anomalies à l'échographique.
- Figure 20** : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.
- Figure 21** : Répartition des patientes en fonction du traitement antiémétique reçu.
- Figure 22** : Répartition des patientes en fonction de la durée du traitement antiémétique.
- Figure 23** : Répartition des patientes en fonction des complications spécifiques.
- Figure 24** : Moyenne d'âge gestationnel à l'admission dans différentes études.
- Figure 25** : Pourcentage de patientes ayant un ATCD d'hyperemesis gravidarum dans différentes études.
- Figure 26** : Pourcentage de grossesses multiples dans différentes études.
- Figure 27** : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries.
- Figure 28** : Pourcentage de patientes ayant présenté une perte de poids > 5% retrouvées dans notre série et les séries similaires de la littérature.
- Figure 29** : Pourcentage de cas de DEC retrouvés dans notre série et les séries similaires de la littérature.
- Figure 30** : Stratégie de prise en charge des vomissements incoercibles de la grossesse.

INTRODUCTION

Les nausées et vomissements de la grossesse, symptômes physiologiques du 1^{er} trimestre de grossesse, sont une affection très fréquente qui touche 70 à 85 % des femmes enceintes et sont un motif fréquent de consultation en urgence.

La physiopathologie exacte des vomissements gravidiques reste encore inconnue à ce jour, mais elle est certainement multifactorielle : métabolique, hormonale, psychologique, psychosociale, voire bactérienne. Ils peuvent être responsables de complications allant de la déshydratation extracellulaire avec troubles hydro électrolytiques majeurs à l'encéphalopathie de Gayet Wernicke et la myélinolyse centropontine.

Les vomissements incoercibles, hyperemesis gravidarum, compliquent 0,5 à 2 % des grossesses, représentent la première cause d'hospitalisation en première partie de grossesse, se caractérisant par 5 à 10 vomissements par jour et une perte de poids dépassant 5%, sont associés à une morbidité importante et à un coût élevé pour la société. Ils affectent considérablement la qualité de vie des femmes concernées : 35% ne sont plus capables de poursuivre leur travail et 25% ne peuvent plus s'occuper elles-mêmes des tâches ménagères. La recherche systématique des facteurs de risques devrait permettre une meilleure prise en charge et une meilleure prévention de leurs complications. La gravité potentielle des vomissements gravidiques pour la parturiente et le fœtus impose un traitement bien codifié afin d'éviter une évolution toujours possible vers la mort maternelle ou fœtale.

Le dépistage et la prise en charge précoces des nausées et vomissements gravidiques sont recommandés, car ils peuvent avoir des effets majeurs sur la santé de la femme et sur sa qualité de vie durant la grossesse de même que des répercussions financières sur le système de santé.

OBJECTIFS

Ce travail a pour objectif de :

- ❖ Étudier les caractéristiques épidémiologiques, d'analyser la prise en charge diagnostique et la conduite thérapeutique, des parturientes ayant présenté l'hyperemesis gravidarum et qui ont été hospitalisées au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès.
- ❖ Faire une revue de la littérature récente.

PARTIE THEORIQUE

I. 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 β de gonadotrophine chorionique humaine (β -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 bêta-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 taille de 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].

II. Définition et physiopathologie de l'hyperemesis gravidarum

1. Définition

Il n'est pas proposé de définition consensuelle des vomissements incoercibles, cependant certains auteurs définissent l'hyperemesis gravidarum, soit par la survenue de vomissements entraînant une perte de poids $> 5\%$ du poids avant la grossesse associée à une cétonurie [226], soit par des vomissements entraînant une altération de l'état général ou des troubles hydro électrolytiques nécessitant une hospitalisation [322].

Il s'agit d'un diagnostic clinique d'exclusion, fondé sur une symptomatologie typique caractérisant l'HG [8, 9] :

- Vomissements persistants, malgré un traitement symptomatique.
- Perte pondérale de plus de 5%.
- Cétonurie due à des déséquilibres hydriques, électrolytique et acidobasique.
- Déshydratation.
- Troubles ioniques (hypokaliémie).
- Hyperthyroïdie biologique ou cytolyse hépatique.

Parmi les femmes enceintes atteintes d'HG, la majorité affiche une perte pondérale équivalente à 5 à 20% de leur poids avant grossesse et seulement 10% affichent une perte pondérale de plus de 20% [8].

Bien que ces symptômes soient parfois violents, ils ne provoquent en général pas de conséquences négatives sur la grossesse [10, 11]. L'HG est une des principales raisons d'hospitalisation durant la première moitié de la grossesse.

2. Physiopathologie

Les vomissements incoercibles de la grossesse ou l'hyperémèse gravidique (HG) se caractérisent par 5 à 10 vomissements par jour et une perte de poids dépassant 5%. Ils compliquent 0,5 à 2 % des grossesses. Leurs physiopathologies exactes restent encore inconnues à ce jour mais elle est certainement multifactorielle : motrice, hormonale, psychologique, psychosociale, voire bactérienne.

2.1. Théorie hormonale :

a. Hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG)

o Rôle des β -hCG

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

Cette molécule a un impact clinico-biologique certain :

- La survenue des nausées et vomissements, entre 6 et 12 SA, coïncide avec le pic de concentration en hCG [12, 13].
- La concentration en hCG varie directement avec la sévérité des vomissements [14].

On note ainsi une augmentation plus importante de concentration dans l'HG, notamment celle de la sous-unité β , et sans augmentation significative de la sous-unité α , comme dans la maladie trophoblastique gestationnelle [15, 16].

o Mode d'action de la β -hCG

Le mode d'action est probablement mixte :

▪ Indirect par un effet sur la stéroïdogénèse :

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

l'aromatisation des stéroïdes du placenta [14, 17].

Les œstrogènes, comme la progestérone, sont des inducteurs connus de nausées et vomissements. C'est ainsi qu'on explique la majoration des risques de vomissements en cours de grossesse chez les femmes nullipares, en surcharge pondérale (BMI >24 kg/m²) et non fumeuses, en raison de leurs taux d'œstrogènes plasmatiques et urinaires élevés [18].

Une augmentation significative de la concentration en œstrogènes est souvent constatée chez les patientes en hyperemesis sévère. L'hCG pourrait être indirectement responsable des vomissements par l'augmentation des concentrations d'œstradiol [14].

Cependant, le rôle des œstrogènes est controversé par d'autres auteurs qui n'ont pas observé de corrélation entre ces taux plasmatiques et la sévérité des nausées et vomissements [19, 13].

La progestérone serait-elle émétisante par son action dépressive sur l'activité du muscle intestinal, en ralentissant la vidange gastrique ?

Son pic plasmatique durant le premier trimestre de grossesse survient au moment du pic d'incidence de survenue des nausées et vomissements. Mais des études n'ont pas démontré de différences dans les taux plasmatiques de progestérone entre des femmes enceintes symptomatiques et asymptomatiques [18,20].

▪ **Direct :**

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

Les femelles de rat possèdent des récepteurs équivalents aux récepteurs ovariens le long du tube digestif, facilement détectés par des méthodes immunohistochimiques utilisant des anti-séras reconnaissant chacun un épitope

spécifique du LH-CGR.

Des auteurs ont constaté ainsi la présence de ces récepteurs, au niveau :

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

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

Après l'administration d'un bolus, in vivo, d'hCG chez ces femelles, une augmentation significative des sécrétions en HCO₃⁻ et en K⁺ duodénales et pancréatiques était observée. Cette étude a prouvé que l'hCG peut stimuler la sécrétion d'ions duodénaux et pancréatiques, le plus probablement, via les récepteurs LH-CGR like, présents dans ces deux organes.

Ces sécrétions pourraient à leur tour, stimuler des mécano-récepteurs présents tout le long du tube digestif, et déclencher des vomissements réflexes par distension et activation du tractus gastro-intestinal [21].

Cette sécrétion active en HCO₃⁻ et en ions K⁺ expliquerait ainsi l'acidose métabolique et l'hypokaliémie présentées par les femmes en hyperemesis gravidarum.

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

- **Action thyroïdienne de la β-hCG**

L'hCG serait responsable de l'hyperthyroïdie biologique par une action thyroïdienne liée à une homologie de structure entre les molécules hCG et TSH, ainsi

que pour leur récepteur respectif expliquant l'action de l'hCG sur les récepteurs TSH.

Cette action est prouvée non seulement in vitro [22] :

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

Elle est également prouvée in vivo [14] :

- La concentration en hCG est significativement corrélée au degré de stimulation thyroïdienne et inversement corrélée aux taux de TSH (le degré de stimulation thyroïdienne est traduit par l'incorporation iodée et la production d'AMP cyclique).

GLIENOER en 1997 a estimé qu'une augmentation de 10 000 UI/L de l'hCG circulante entraîne une augmentation de la T4 libre dans le sérum de 0.6 pmol/L soit 0.1 ng/dl et une diminution de la TSH de 0.1 mUI/L [23].

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

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

Une étude portant sur 79 parturientes réparties en 4 groupes (sans vomissements, avec vomissements, en HG, avec hyperthyroïdie clinique), a confirmé d'une part, l'absence de corrélation entre les concentrations d'hCG et la stimulation de l'activité thyroïdienne, et d'autre part, a mis en évidence, par une étude en chromatographie de la structure d'hydrate de carbone de la molécule hCG, que l'HG semblait lié à une synthèse accrue d'hCG plus riche en mannose, et qu'une hCG asialo-carbohydratée était significativement augmentée en cas d'hyperthyroïdie[22].

Une autre étude a constaté une proportion augmentée des isoformes acides d'hCG ($\text{pH} < 4$) et une corrélation étroite avec l'importance de l'augmentation de la T4 et la diminution de la TSH, chez les femmes en HG comparées aux femmes témoin enceintes. Ces résultats étaient indépendants de l'ethnie, lorsqu'elle comparait des femmes européennes et samoan [19].

Dans cette étude l'élévation significative des taux d'œstradiol chez les femmes avec HG n'était pas retrouvée, alors qu'il existait une corrélation entre les concentrations d'œstradiol et les taux d'hCG moins acides ($4.01 < \text{pH} < 5.2$).

Ces auteurs ont émis l'hypothèse :

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

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

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

Toutes ces chaînes ont un nombre d'isoformes variables avec des différences dans l'extension de glycosylation, le degré de sialylation terminale ou dans la séquence des acides aminés de la protéine [24].

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

- À une haute proportion d'HG
- À l'existence de quelques signes cliniques d'hyperthyroïdie ou de tableau typique et complet d'hyperthyroïdie avec goitre diffus mais sans ophtalmopathie [25].

Des concentrations sériques élevées d'isoformes basiques ou acides d'hCG, en comparaison aux grossesses non pathologiques, sont observées [26, 27].

Les isoformes basiques ont une plus grande affinité pour les récepteurs à la TSH dans des études in vitro [28,22].

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

Les nausées et vomissements cessent avec l'évacuation de la mole hydatiforme [25].

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

Ce récepteur mutant identifié, exprimé par des cellules ovariennes d'hamsters chinois par méthodes transgéniques, était environ 30 fois plus sensible que le récepteur naturel de l'hCG (en mesurant la production d'AMP cyclique) [29].

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

b. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire et hyperémèse gravidique

La glande thyroïde est stimulée physiologiquement en début de grossesse. Parfois, les valeurs des hormones thyroïdiennes s'écartent de la plage normale, conduisant à un état appelé thyrotoxicose gestationnelle transitoire (GTT). Elles constituent le principal diagnostic différentiel de la maladie de Basedow. Si 10 à 20 % des femmes enceintes ont une TSH basse lors du pic d'hCG, seulement 2 % d'entre elles ont une T4 libre au-dessus de la normale [30].

Ces modifications sont transitoires et les manifestations cliniques passent le plus souvent inaperçues sauf lorsqu'elles sont plus sévères.

Le mode de révélation privilégié est la survenue de vomissements importants en début de grossesse. Parfois, ces vomissements deviennent incoercibles et s'accompagnent d'un amaigrissement avec troubles hydro-électrolytiques : ils constituent alors l'hyperémèse gravidique.

La biologie révèle une hyperthyroïdie (TSH effondrée, T4 libre élevée) sans anticorps antirécepteur de la TSH. En général, l'hCG est élevée.

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire et l'hyperémèse gravidique sont d'ailleurs plus fréquentes au cours des grossesses gémellaires ou multiples, au cours desquelles on observe habituellement un pic d'hCG prolongé. L'évolution est spontanément favorable, au besoin avec un traitement des désordres électrolytiques. La mise en route d'un traitement antithyroïdien est rarement nécessaire, toujours de courte durée. Le diagnostic doit donc être évoqué systématiquement devant des vomissements sévères de début de grossesse.

La relation entre hCG, hyperémèse gravidique et thyrotoxicose gestationnelle n'est pas univoque [31, 32]. Une susceptibilité individuelle ou une prédisposition génétique est possible. À ce jour, une telle susceptibilité a été démontrée dans une seule famille. L'hyperthyroïdie gestationnelle était due à une

mutation du récepteur de la TSH qui le rendait hypersensible à l'hCG sécrétée en concentration normale [33].

Il n'est pas exclu que d'autres cas d'hypersensibilité à l'hCG passent inaperçus. Seule une exploration thyroïdienne systématique devant des vomissements importants de début de grossesse permettrait de les identifier et de préciser les liens entre hyperthyroïdie et hyperémèse gravidique [32].

Une GTT a été observée chez près des deux tiers des femmes atteintes d'HG [34]. Pour étudier le lien de causalité entre GTT et HG, nous avons examiné les taux de thyroxine (T4) et de TSH chez les patients HG. Sur les 15 études comparatives prospectives comparant les niveaux de T4 de patientes en HG avec ceux de témoins asymptomatiques, onze ont montré un taux de T4 significativement plus élevé dans le groupe avec HG. Neuf des treize études comparatives prospectives portant sur les taux de TSH ont montré des taux de TSH significativement plus élevés dans le groupe avec HG (Figures 1 et 2).

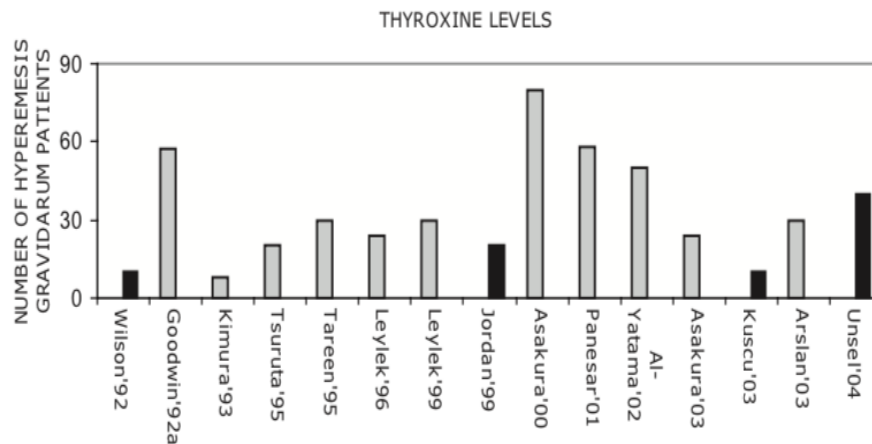


Figure 1 : Études évaluant le rôle de la thyroxine libre (T4) dans l'hyperemesis gravidarum (HG) publiées depuis 1990.

Gris: études avec des taux de T4 significativement plus élevés chez les patients présentant l'HG par rapport aux témoins. Noir: aucune différence significative dans les niveaux de T4 entre les patients en HG et les témoins.

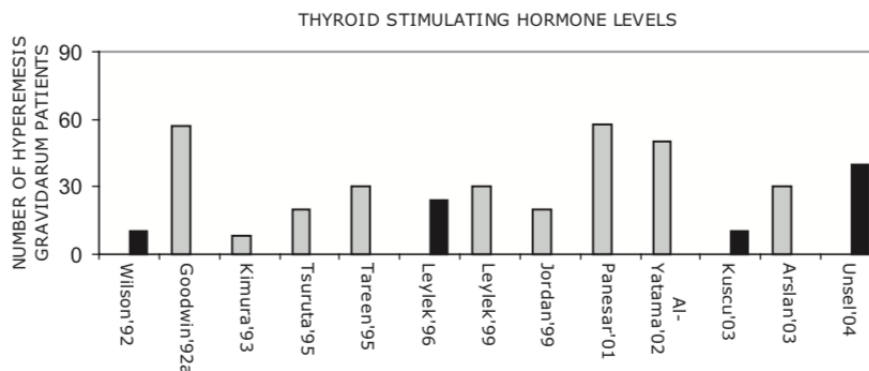


Figure 2 : Études évaluant le rôle de la TSH dans l'hyperemesis gravidarum (HG) publiées depuis 1990.

Gris : études avec des taux de TSH significativement plus faibles chez les patients présentant l'HG par rapport aux témoins. Noir : aucune différence significative dans les niveaux de TSH entre les patients en HG et les témoins.

Divers mécanismes pourraient être impliqués dans la stimulation de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse.

Sous l'influence des œstrogènes, la production de globuline liant la thyroxine augmente et le métabolisme de la T4 est ralenti, ce qui entraîne une diminution transitoire du taux de T4 libre.

Une clairance rénale plus élevée de l'iode provoque une stimulation de la thyroïde pour compenser une carence en iode relative [35].

Une diminution de l'albumine et une augmentation des concentrations en acides gras libres affectent la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines porteuses [36].

En raison de sa similarité structurelle avec la TSH, une augmentation des niveaux de HCG peut provoquer une stimulation excessive de la glande thyroïde [37].

Il a été suggéré que la forte incidence d'hyperthyroïdie transitoire chez les patientes en HG était due à des taux élevés d'hCG circulant, à des récepteurs d'hormones thyroïdiennes hypersensibles à l'hCG ou à la production d'un type d'hCG plus puissant pour stimuler la glande thyroïde. Pendant les pics de hCG pendant la grossesse normale, les taux sériques de TSH chutent et reflètent le pic de hCG, les taux de triiodothyronine libre et de T4 étant significativement élevés à ce moment-là [38, 39]. Ces résultats impliquent que l'hCG joue un rôle important dans l'hyperthyroïdie et s'appuie sur la découverte d'une hyperstimulation thyroïdienne dans les cas de grossesses multiples et multiples affections associées à des niveaux plus élevés d'hCG [40, 41].

L'hypothèse inverse selon laquelle l'hyperthyroïdie transitoire chez les patientes en HG pourrait être provoquée par une variante de hCG présentant une activité stimulante de la thyroïde accrue a été confirmée par la découverte que la

fraction de hCG contenant des chaînes asialo-glucidiques était significativement augmentée dans une population de patientes avec HG présentant une thyrotoxicose gestationnelle par rapport à groupe témoin de femmes enceintes sans vomissements [42]. En outre, cinq cas de patientes atteintes de thyrotoxicose gestationnelle et d'HG ont été signalés avec une asialo-hCG en circulation et une activité thyroïdienne élevée [43].

L'hyperthyroïdie a été associée à la gravité de l'HG. Dans une étude de suivi, les patientes en HG souffrant d'hyperthyroïdie étaient plus susceptibles de présenter des troubles hydro électrolytiques, une augmentation des taux d'enzymes hépatiques et des vomissements plus graves [44].

TSURUTA et al. (1995) et KIMURA et al. (1993) [42, 37] ont constaté que les niveaux d'activité stimulant la thyroïde étaient corrélés à la gravité des vomissements. Les preuves confirment une relation entre les niveaux de hCG et la GTT, mais le rôle exact dans HG est cependant obscur. On ignore si le taux de hCG peut participer au déclenchement des vomissements ou s'il est une conséquence parallèle de l'hypersécrétion de hCG.

Les autres causes d'hyperthyroïdie, telles que la maladie de Basedow, ne provoquent pas de symptômes semblables à ceux de l'HG. En outre, l'hyperthyroïdie est plus fréquente, mais non exclusive chez les patientes présentant l'HG, de nombreuses patientes en HG ne souffrent pas d'hyperthyroïdie.

Certains auteurs ont trouvé une concordance de 85% entre l'élévation de la thyroxine (T4) et la diminution de la TSH dans l'HG, avec une triiodothyronine libre (LT3) inconstamment élevée, et ont identifié une association significative entre le degré de stimulation thyroïdienne et la sévérité des vomissements.

Cependant, dans 30 % des cas, les femmes enceintes avec vomissements ne présentaient pas d'hyperthyroïdie biologique, et parfois les vomissements

persistaient même après la résolution de l'hyperthyroïdie biologique [45].

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

L'association de l'HG et de la thyrotoxicose clinique a été rarement décrite. Les vomissements seraient, dans ces cas-là, un symptôme cardinal de thyrotoxicose [46] et seraient liées à l'augmentation prédominante de la T3 libre.

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

c. Œstrogènes

L'HG est plus répandu dans un certain nombre d'affections associées à des taux élevés d'œstrogènes, telles qu'un indice de masse corporelle plus élevé [47], une première grossesse [48] et la cryptorchidie chez le fœtus [49]. En outre, une incidence plus élevée de carcinome testiculaire a été observée chez les nouveaux nés de mères souffrant de l'HG pendant leur grossesse [47, 49].

Ces constatations, associées au fait que les nausées sont un effet secondaire fréquent du traitement aux œstrogènes, confortent l'hypothèse selon laquelle les œstrogènes pourraient être liés de manière causale à l'HG.

L'œstrogène a des effets sur plusieurs mécanismes susceptibles de moduler les facteurs responsables de l'HG. Des taux élevés d'œstrogènes entraînent un ralentissement du temps de transit intestinal et de la vidange gastrique, ainsi qu'une accumulation accrue de liquide causée par une élévation du taux d'hormones stéroïdes. Un changement de pH dans le tractus gastro-intestinal pourrait entraîner la survenue d'une infection infra clinique à *Helicobacter pylori*, qui pourrait être liée

à des symptômes gastro-intestinaux [50, 51].

Plusieurs études ont été publiées pour confirmer les niveaux anormaux d'estradiol (E2) chez les patientes atteintes de l'HG. Deux ou trois études de cohorte prospectives ont été menées pour comparer les taux d'œstrogènes moyens entre les patientes en HG et un groupe témoin apparié. Quelques-unes ont trouvé des taux d'œstrogènes moyens significativement élevés chez les patientes en HG [47,52], une étude a également observé une tendance à des taux plus élevés d'E2 chez les patientes en HG [44]. Mais d'autres n'ont pu confirmer ces résultats [48,53]. À notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a été publiée qui ait mis en évidence un lien entre la sévérité de l'HG et le niveau E2. Cependant, dans une enquête rétrospective, une forte corrélation a été observée entre les femmes souffrant de nausée pendant la grossesse et ceux provoquées par l'utilisation de contraceptifs oraux, un effet secondaire lié aux œstrogènes, appuyant l'hypothèse selon laquelle les patientes en HG seraient plus sensibles aux effets des œstrogènes [54].

D'autres types d'œstrogènes spécifiques à la grossesse, tels que l'œstriol (E3), ont également été pris en compte dans la pathogenèse des NVG, mais aucune différence dans les taux sériques n'a pu être observée dans deux études de cohorte prospectives menées auprès de patientes souffrant de nausées et de vomissements [55,56]. Aucun essai n'a été publié étudiant le niveau de l'œstriol (E3) spécifiquement chez les patientes présentant l'HG.

Même si, sous l'effet de l'œstrogène, de nombreuses adaptations à la grossesse sont apportées, dont certaines peuvent provoquer des nausées ou des vomissements, les mécanismes suggérés ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante pourquoi les symptômes chez les patientes en HG sont tellement plus graves ou pourquoi l'HG est plus fréquent au cours du premier trimestre, car les niveaux d'œstrogènes augmentent progressivement pendant la grossesse. Le fait

que les grossesses induites par stimulation ovarienne contrôlée dans les techniques de procréation assistée lorsque les niveaux d'œstrogènes en circulation sont très élevés n'est pas associé à une incidence plus élevée d'HG, il est moins probable que ce soit simplement causé par des taux élevés d'œstrogènes et de progestérone.

d. Progestérone

Étant donné que l'activité hormonale du corps jaune est la plus élevée au premier trimestre, lorsque l'HG est plus fréquent, les chercheurs ont recherché une association entre les niveaux de progestérone et l'HG.

Plusieurs chercheurs ont découvert des taux sériques de progestérone anormaux chez les patientes en HG. JARNFELT SAMSIOE (1987) [57] dans une revue de littérature a décrit le fait que parmi les hormones sélectionnées mesurées chez les femmes enceintes, celles présentant des nausées et des vomissements en début de grossesse présentaient des niveaux de progestérone nettement inférieurs. D'autres ont mesuré des taux de progestérone significativement plus élevés dans un groupe relativement petit de patientes atteintes d'HG par rapport aux patientes témoins comparés à l'âge gestationnel [52]. Cependant, tous les chercheurs n'ont pas pu trouver de corrélation entre le niveau de progestérone et la sévérité des nausées ou des vomissements dans les études de cohortes prospectives [56, 58, 59] et FAIRWEATHER (1968) [48] ne décrivait aucun soulagement des symptômes après un traitement à la progestérone dans une cohorte de femmes présentant des NVG.

Les conclusions de ces études ne sont pas convaincantes, car les données proviennent d'un petit nombre de patientes en HG ainsi que des patientes présentant des NVG.

Les grossesses avec des taux de progestérone iatrogène élevés, telles que les grossesses avec multiples corps jaunes provoquées par une stimulation ovarienne contrôlée (COS), ou les grossesses dans lesquelles la progestérone est administrée

pour le soutien de la phase lutéale ne montrent pas une incidence accrue de l'HG, suggérant des taux de progestérone élevés (endogène ou exogène) à eux seuls ne provoquent pas d'HG.

Des études ont montré une possible corrélation entre la progestérone et l'apparition de l'hyperemesis gravidarum en raison de l'hypothèse selon laquelle la progestérone seule ou en association avec des œstrogènes pourrait provoquer des dysrythmies gastriques en diminuant la contractilité des muscles lisses gastriques [60]. Bien que les recherches aient montré que les niveaux de progestérone atteignent leur maximum au cours du premier trimestre de la grossesse, aucune association avec l'hyperemesis gravidarum n'a été établie.

e. Hormone de croissance et prolactine

Une diminution de l'hormone de croissance humaine (GH) et une élévation des taux de prolactine basale ont été rapportées chez des patientes présentant l'HG après l'administration d'hormones libérant des gonadotrophines dans le cadre d'un essai contrôlé, prospectif, randomisé, en double insu, avec 32 patients, mais les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs [61].

LAGIOU et al. (2003) [56] ont mesuré de manière prospective les taux de prolactine chez les femmes enceintes et ont observé des taux significativement plus faibles chez les femmes développant des nausées et des vomissements.

Des études ultérieures ont montré la production de prolactine et de GH par les tissus extra-hypophysaires, y compris les cellules de l'endomètre et du syncytiotrophoblaste, au cours de la grossesse [62, 63, 64, 65, 66]. Ces résultats impliquent que les changements dans les niveaux de GH et de prolactine chez les patientes en HG peuvent refléter la production d'hormones endométriale et placentaire plutôt que des changements dans la sécrétion de l'hypophyse [67].

Des études complémentaires sont nécessaires pour établir le rôle de la

prolactine endométriale et de la GH placentaire chez les patientes en HG.

f. Cortex surrénalien

En 1953, WELLS (1953) [68] a observé une réduction des symptômes lors de l'utilisation d'un traitement par corticostéroïdes pour le traitement de l'HG. FAIRWEATHER (1968) [48] a déclaré que les symptômes et les modifications anatomiques du cortex surrénalien chez les sujets en HG étaient très similaires à ceux de la maladie d'Addison et de l'insuffisance du cortex surrénalien chez les animaux. Ces résultats ont abouti à l'hypothèse que l'insuffisance du cortex surrénalien était liée à l'HG. Cela serait dû soit à une production insuffisante d'ACTH, soit à l'incapacité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien de répondre à la demande croissante de production surrénalienne en début de grossesse.

L'hypothèse était étayée par la découverte de taux de cortisol sérique significativement plus faibles chez les patientes qui vomissaient que chez les femmes enceintes [55].

Cependant, d'autres essais ont suggéré un axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien suractivé chez les patients HG. KAUPPILA et al. (1976) [69] ont mesuré des taux plus élevés d'ACTH et de cortisol chez les patientes en HG avant et après l'hypoglycémie induite par l'insuline par rapport aux témoins dans le cadre d'un essai prospectif contrôlé auprès de 24 patients. MARCA et al. (1998) et UNSEL et al. (2004) [70, 71] ont mesuré les taux moyens élevés de cortisol dans le sérum chez les patientes atteintes d'HG par rapport aux femmes enceintes asymptomatiques dans des études de cohorte prospectives. Cependant, dans une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, l'administration de corticostéroïdes et d'ACTH ne soulage pas les symptômes [72]. La suractivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien semble être associée à l'HG, mais il n'est pas clair qu'elle soit réellement

impliquée dans la pathogenèse. Des taux accrus d'ACTH et de cortisol ont également été observés chez les femmes souffrant de famine, d'anorexie et de boulimie nerveuse, ce qui est interprété comme un mécanisme protecteur permettant de conserver l'énergie pendant la famine [73, 74].

g. La leptine

La leptine est une hormone circulante qui agit comme un signal de satiété afférent pour réguler le poids corporel et présente une structure similaire à celle des cytokines. Une relation entre la leptine et l'HG reposait à l'origine sur l'idée que la leptine était exclusivement exprimée dans le tissu adipeux blanc et avait pour fonction principale de jouer un rôle crucial dans la réduction de l'appétit et l'augmentation de la consommation d'énergie en interagissant avec d'autres facteurs tels que le cortisol, les hormones thyroïdiens et l'insuline [81, 82].

Cependant, des rapports ultérieurs ont montré que la leptine est exprimée dans plusieurs autres structures, telles que l'hypothalamus [83], l'hypophyse [84], l'épithélium gastrique fundique [85], muscle [86], l'épithélium mammaire [87] et le placenta [88, 89]. Des taux élevés de leptine ont été observés dans plusieurs affections liées à la grossesse, telles que la pré-éclampsie [90, 91, 92], l'hypertension [92, 93] et le diabète sucré gestationnel [94]. Trois études de cohorte prospectives comparant les taux sériques de leptine entre patientes en HG et ceux de contrôles n'ont pas montré de différence statistiquement significative [71, 95, 96].

Les partisans de la théorie de la leptine ont déclaré qu'il pourrait s'agir d'un résultat faussement négatif en raison d'un bilan énergétique négatif chez les patientes en HG, une diminution spectaculaire des taux de leptine étant observée dans d'autres situations avec un bilan énergétique négatif, tel que le jeûne [97, 98, 99].

h. Les récepteurs de la sérotonine ou 5_hydroxy_ tryptamine (5-HT)

La sérotonine est un médiateur clé dans l'apparition des NVG via les récepteurs 5-HT₃ (R HT₃) du tractus gastro-intestinal.

Le R HT₃ relaie l'information au SNC, qui initie le réflexe de vomissement [107]. L'antagoniste de ce récepteur est l'ondansétron.

Lors des chimiothérapies, la concentration de sérotonine augmente par relargage des cellules entérochromaffines intestinales. La sérotonine est le médiateur principal des nausées et vomissements chimio-induites.

L'ondansétron se fixe sur les R HT₃ et inhibe l'action émétogène de la sérotonine. Il réalise un blocage spécifique des R 5-HT₃ sans effet extrapyramidal et bloque les récepteurs de l'area postrema et/ou du noyau solitaire

Ces résultats dans le domaine de l'oncologie pourraient être extrapolé aux NVG sévères en fonction du génotype du récepteur à la sérotonine présent chez les femmes enceintes, afin d'initier une thérapeutique plus ciblée et de manière très précoce [107].

2.2. Théorie enzymatique

a. Amylase

Des taux sériques élevés d'amylase ont été observés chez des patientes atteintes d'HG [34, 75]. Cela a été confirmé par ROBERTSON et MILLAR (1999) [76], qui ont constaté une augmentation des taux sériques d'amylase chez 24% des patientes présentant l'HG. Cependant, toutes les patientes présentant des taux élevés d'amylase avaient des taux d'amylase pancréatiques normaux, ce qui implique que le taux élevé d'amylase sérique chez les patientes atteintes d'HG est plutôt l'effet d'un excès de production des glandes salivaires plutôt qu'une production pancréatique d'amylase et donc un résultat plutôt qu'une cause de l'HG .

b. Enzymes hépatiques

Des anomalies de la fonction hépatique ont été rapportées chez jusqu'à 67% des patientes en HG, avec une augmentation de l'aspartate aminotransférase ou de l'alanine aminotransférase chez 50% [135].

Dans les cas sévères, l'ictère, des urines foncées et quelques fois un prurit sont les symptômes principaux.

Des anomalies des enzymes hépatiques ont été associées à une apparition tardive de l'HG, une cétonurie plus grave et à une hyperthyroïdie [34, 136].

L'étiologie des anomalies des enzymes hépatiques chez les patients HG n'est pas claire. Les enzymes hépatiques reviennent rapidement à la normale lorsque les vomissements sont résolus et lorsque la nutrition est [137, 138]. Des cas avec issue mortelle due à une insuffisance hépatique n'ont jamais été observés jusqu'à présent.

Les tests diagnostiques tels que la sérologie virale, l'échographie et la biopsie du foie ne montrent pas d'anomalies caractéristiques [137, 138, 139, 140], indiquant que les anomalies des enzymes hépatiques sont un résultat plutôt que la cause de l'HG. Il a été suggéré que la perturbation de la fonction hépatique pourrait être due à la déshydratation, la malnutrition et de l'acidose lactique survenant chez l'HG [136, 141].

2.3. Théorie anatomique

Les femmes pourraient être plus sujettes à l'HG en raison de variations anatomiques. Un corps jaune du côté droit a été observé de manière significativement plus fréquente dans une étude de cohorte de patientes atteintes de NVP [77]. Une explication possible de cette constatation est la différence de drainage veineux entre les ovaires gauche et droit, entraînant une concentration plus élevée de stéroïdes sexuels dans le système porte hépatique lorsque le corps

jaune est situé du côté droit. Cependant, l'observation de la persistance des symptômes chez une femme souffrant d'HG sévère chez laquelle l'excision d'un corps jaune du côté droit a été pratiquée à 12 semaines ne soutient pas cette théorie [78].

2.4. Théorie placentaire : Marqueurs de sérum placentaire

Schwangerschafts protein 1 (SP1) ou la glycoprotéine β_1 spécifique à la grossesse, une protéine placentaire sécrétée dans la circulation maternelle dès les premières semaines de la grossesse, est utilisée comme marqueur sérique maternel dans le dépistage du syndrome de Down [79]. Dans une étude de cohorte prospective visant à évaluer l'effet prédictif des marqueurs précoces de la grossesse, il a été établi que les niveaux de SP1 étaient corrélés aux vomissements pendant la grossesse [80], constat qui n'a pas été confirmé dans une étude ultérieure [59]. À notre connaissance, aucune autre étude portant sur SP1 ou sur tout autre marqueur sérique placentaire associé au NVP ou à l'HG n'a été publiée à ce jour.

2.5. Théorie immunologique

Pendant la grossesse, il se produit des modifications du système immunitaire humoral et à médiation cellulaire. L'aspect le plus important de ces changements est probablement de protéger le fœtus et la déciduale des perturbations du système immunitaire de la mère. Il a été suggéré que ces modifications de la réponse immunitaire physiologique provoquent des troubles liés à la grossesse.

Conformément à cette hypothèse, l'HG a été considéré comme le résultat d'un système immunitaire suractivé, qui pourrait en partie être lié à la synthèse d'hormones de grossesse [100].

Dans une étude de cohorte prospective, SEKIZAWA et al. (2001) [101] ont mesuré une augmentation de la concentration d'ADN fœtal dans le plasma de patientes atteintes d'HG par rapport aux femmes enceintes asymptomatiques

appariées, les deux groupes ne portant qu'un seul fœtus masculin, suggérant une relation entre l'HG et une interaction immunologique entre la mère et le fœtus.

Les taux de facteurs immunologiques ont été étudiés et plusieurs d'entre eux se sont révélés plus élevés chez les patientes en HG et présentaient une corrélation positive avec les variations des taux d'hormones.

KUSCU et al. (2003) [102] ont observé une augmentation des taux d'interleukine-6 (IL-6) chez les patientes en HG et une corrélation positive entre les taux d'IL-6 et de β -hCG dans une étude prospective cas témoins.

KAPLAN et al. (2003) [103] ont comparé de manière prospective les taux d'IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 et facteur de nécrose tumorale (TNF α) chez des femmes avec HG, des femmes enceintes et des femmes non enceintes et ont constaté une concentration significativement plus élevée de TNF α chez les patientes avec HG.

YONEYAMA et al. (2002) [52] ont étudié l'équilibre T-helper 1 / T-helper 2 et ont observé un passage prédominant de T-helper 2 chez des patientes en HG, accompagné d'une élévation des niveaux de progestérone et d'œstrogènes par rapport à un groupe témoin apparié.

LEYLEK et al. (1999) [104] ont trouvé des taux d'immunoglobuline G (IgG), d'IgM, de C3, de C4 et de lymphocytes significativement plus élevés chez les patientes en HG dans une étude comparative. Ils ont également observé une corrélation positive entre le taux d'IgG et d'IgM, et la prévalence de l'hyperthyroïdie chez les patientes en HG ainsi qu'une corrélation entre les taux de β -HCG et le nombre de lymphocytes, les IgM et C3.

MINAGAWA et al. (1999) ont observé des taux plus élevés de cellules NK et de cellules T extra-thymiques chez des patientes avec HG, et YONEYAMA et al. (2002, 2004) [105, 106] ont rapporté une augmentation des activités plasmatiques de la 5' nucléotidase et de l'adénosine désaminase sérique et une augmentation des

concentrations plasmatiques d'adénosine chez les patientes présentant l'HG.

La famine provoque normalement la suppression des fonctions immunitaires, mais ces découvertes soutiennent plutôt un système immunitaire activé dans l'HG. On ne peut conclure de ces conclusions préliminaires si la réponse immunitaire est une cause ou une réaction à l'HG, mais, étant donné que l'HG est une affection auto-limitée, ces élévations apparemment aléatoires des facteurs immunitaires pourraient faire partie d'une réaction compensatoire visant à limiter la progression de l'HG. La signification précise des changements corrélés dans les niveaux d'hormones reste incertaine.

2.6. Théorie œsogastrique

a. Pression du sphincter œsophagien inférieur

De nombreuses femmes présentent des symptômes de reflux gastro-œsophagien pendant leur grossesse [108, 109]. Ces symptômes pourraient être le résultat d'une diminution progressive de la continence du sphincter œsophagien inférieur [110, 111], expliquant la fréquence du reflux gastro-œsophagien et contribuant aux nausées et vomissements.

La pression du SIO diminue régulièrement pendant la grossesse chez plus de 50% des femmes ayant une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien [112]. Cette pression est anormale durant les trois trimestres de grossesse avec un pic atteint à 36 semaines. Elle se normalise en post-partum [113].

La progestérone seule explique cette diminution de la continence du SIO [113, 114].

Plusieurs études ont mis en évidence une relation de cause à effet entre la diminution de la continence du sphincter œsophagien inférieur et l'augmentation des taux d'œstrogènes et de progestérone en association avec un utérus augmentant de taille [110, 115, 116, 117]. Cependant, des études ultérieures n'ont

pas uniformément confirmé ces résultats [118, 119, 120]. Certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'il existait une relation entre la diminution de la continence du sphincter œsophagien inférieur et l'HG, mais il y a peu de preuves à l'appui de cette hypothèse. En outre, l'HG est plus prononcé au cours du premier trimestre de la grossesse et la diminution de la pression du sphincter œsophagien inférieur est plus sévère à la fin de la grossesse, atténuant ainsi cette hypothèse.

b. Motilité gastrique et intestinale

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

Pendant la grossesse, les stéroïdes sexuels provoquent une activité anormale des muscles lisses gastriques et coliques, ce qui ralentit les temps de transit intestinal et colique et ralentit la vidange gastrique pouvant provoquer des nausées [121, 122, 123, 124, 125].

MAES et al. (1999) [126] ont tenté de relier ces observations à l'HG en mesurant la vidange gastrique chez les patientes atteintes d'HG et chez les témoins, et contrairement aux résultats attendus, ils ont observé une augmentation de la vidange gastrique chez les patientes en HG. Cette constatation, ainsi que le fait de savoir que les effets les plus importants des œstrogènes et de la progestérone seraient attendus en fin de grossesse, ne corroborent pas l'hypothèse selon laquelle l'HG et les troubles de la motilité gastro-intestinale sont liés.

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

- _ En scintigraphie, il n'existait pas de différence chez des femmes enceintes, avant l'avortement et 6 semaines après, en comparaison à un groupe contrôle [127].

- _ Par méthode utilisant un colorant traceur (le phénol red), le retard de vidange n'intervenait significativement que durant le travail mais pas pendant le premier trimestre de grossesse en comparaison à des femmes non enceintes [128, 129, 130, 131, 132].
- La première étude contrôlée de la vidange gastrique des solides chez la femme enceinte (dont 14 patientes avec HG et 10 patientes enceintes asymptomatiques) n'a pas montré que la vidange gastrique des solides était significativement retardée chez les femmes enceintes symptomatiques comparées aux femmes témoin, mais était significativement accélérée chez les femmes en HG, en corrélation avec l'hyperthyroïdie. La grossesse n'est donc pas associée à une diminution de la vidange gastrique [126].

Plus attractive semble être l'hypothèse de perturbations de l'activité électrique rythmique du muscle gastrique. L'électrogastogramme (EGG) enregistre l'activité tout le long de l'estomac par des électrodes placées sur la paroi abdominale [133]. Normalement, les ondes électriques se propagent à une fréquence de 3 cycles par minute de la partie proximale du corps gastrique à l'antre distal [134].

On distingue ainsi :

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

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

- Des troubles du rythme gastrique chez 81% des femmes enceintes symptomatiques avec retour à la normale du rythme en post-partum.
- L'absence de différence dans l'intensité des nausées quelques soient les troubles du rythme observés [125].

Dans une étude publiée en 1996, WALSH a démontré que les anomalies du rythme gastrique pouvaient être reproduites par l'administration de progestérone chez des femmes non enceintes, permettant de faire ainsi le lien entre la part hormonale et motrice [50].

2.7. Théorie bactériologique : rôle de l'*Helicobacter pylori*

Une incidence accrue d'infection à *H. pylori* a été observée chez les patientes en HG et est donc devenue un facteur étiologique potentiel. Sur un total de onze études cas-témoins prospectives, dont cinq appariées, l'incidence de l'infection à *H. pylori* chez les patientes avec HG a été mesurée, la grande majorité montrant un taux d'infection significativement plus élevé chez les patientes en HG que chez les témoins (Figure 3). Une seule étude a utilisé l'examen histologique de la biopsie de la muqueuse. Dans cette étude, 95% de toutes les patientes avec HG étaient positifs à *H. pylori*, contre 50% dans le groupe témoin [142]. Ils ont également trouvé des concentrations sériques en IgG anti-Hp significativement plus élevées dans l'antra et le corps gastrique chez les patientes en HG. La concentration sérique en IgG anti-Hp pourrait être corrélée à la gravité des symptômes et pourrait expliquer la différence entre un « morning sickness » ordinaire et un HG sévère. En revanche, ERDEM et al. (2002) [143] n'ont pas trouvé de corrélation entre la concentration sérique en IgG de *H. pylori* et la durée des symptômes de l'HG, bien que l'examen histologique de la biopsie de la muqueuse n'ait pas été utilisé.

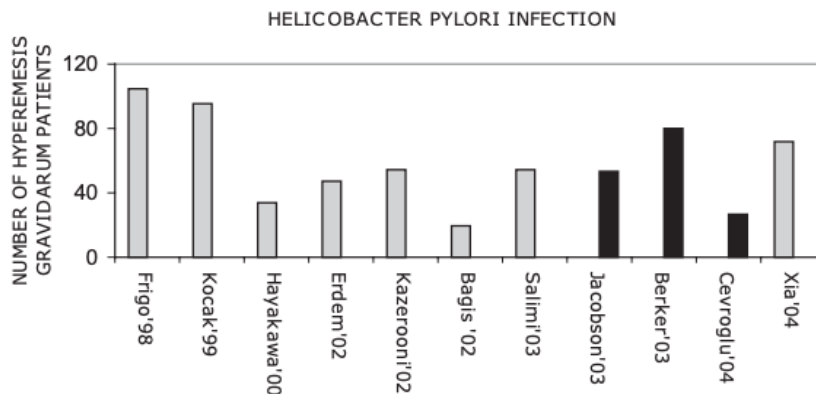


Figure 3 : Études évaluant le rôle de *Helicobacter pylori* dans l'hyperemesis gravidarum (HG).

Gris : études avec un taux d'infection significativement plus élevé chez les patients HG par rapport aux contrôles. Noir : aucune différence significative n'a été observée dans le taux d'infection entre les patientes en HG et les témoins.

L'infection par *Helicobacter pylori* chez la femme enceinte peut être provoquée par des modifications du pH gastrique ou par des modifications du système immunitaire liées à la grossesse. Une manifestation d'infection infra clinique à *H. pylori* pourrait être le résultat d'une modification du pH gastrique en raison d'une accumulation accrue de liquide causée par une élévation du taux d'hormones stéroïdiennes chez la femme enceinte [51]. Des modifications de l'immunité humorale et à médiation cellulaire pendant la grossesse pourraient entraîner une susceptibilité accrue à l'infection par *H. pylori* pendant la grossesse, ces effets étant peut-être plus prononcés chez les patientes atteintes d'HG [144].

Une relation entre les infections à *H. pylori* et l'HG est établie par cinq cas de femmes atteintes d'HG qui n'ont pas répondu au traitement standard, mais le traitement de l'*H. pylori* a permis un soulagement complet des symptômes [145, 146]. À notre connaissance, aucun essai contrôlé randomisé évaluant cette stratégie de traitement n'a été publié à ce jour.

Une association entre *H. pylori* et l'HG pourrait être une explication possible de la variation observée de l'incidence de l'HG dans différents groupes ethniques, car les taux d'infection à *H. pylori* diffèrent également nettement entre des populations distinctes [147]. Cependant, cette hypothèse est susceptible de créer des facteurs de confusion tels que le statut socio-économique inférieur, qui a été impliqué dans les infections à *H. pylori* et l'HG [148, 149].

KARACA et al. (2004) [150] ont trouvé des preuves à l'appui d'une possible association entre le statut socioéconomique et l'infection à *H. pylori* chez les femmes enceintes atteintes d'HG dans le cadre d'une étude comparative prospective menée auprès de femmes enceintes asymptomatiques. Bien que l'infection à *H. pylori* ait été observée plus souvent chez les patientes atteintes d'HG, la plupart des femmes enceintes atteintes d'une infection à *H. pylori* restent asymptomatiques. L'idée que la sensibilité à *H. pylori* est secondaire aux niveaux de stéroïdes ou à des modifications du système immunitaire ne fournit pas d'explication satisfaisante. Si l'infection est liée de manière causale à une élévation du taux d'hormones stéroïdes, les effets seraient plus prononcés à la fin de la grossesse, alors que les fonctions immunitaires sembleraient être activées chez les patientes en HG et qu'il était peu probable qu'elles causent une plus grande susceptibilité à l'infection. Il semble plus probable que des dommages de la partie supérieure du tube digestif générés par des vomissements excessifs augmentent la susceptibilité à une infection infra-clinique à *H. pylori*.

Une étude récente aux Pays-Bas a démontré une corrélation entre *H. pylori* et la sévérité des nausées/vomissements de la grossesse (pas spécifiquement de l'hyperémèse). Cette étude portant sur 5 549 femmes, dont 1 932, ont signalé des vomissements occasionnels et 601 des vomissements quotidiens, a montré que les femmes positives pour *H. pylori* étaient plus susceptibles de déclarer des

vomissements quotidiens avec un OR ajusté de 1,44.

En outre, les femmes souffrant de vomissements quotidiens et diagnostiquées avec *H. pylori* entraînaient en moyenne une diminution de 2,1 kg du gain de poids pendant la grossesse, tandis que le poids de leur bébé à la naissance était légèrement réduit et que le risque d'avoir un petit poids par rapport à l'âge gestationnel était accru.

En conclusion, les auteurs déclarent croire que l'*H. pylori* est un facteur de risque indépendant de vomissements durant la grossesse et suggèrent que de futures études sur l'éradication de *H. pylori* chez la femme enceinte pourraient être bénéfiques [151].

Dans une méta-analyse montrant l'association géographique de *H. pylori* et de l'hyperemesis gravidarum, il a été constaté que la plupart des régions présentaient une corrélation positive. Cette forte corrélation suggère cependant que *H. pylori* est probablement le mécanisme principal de la physiopathologie de l'hyperemesis gravidarum.

En Amérique du Nord, on a trouvé que l'OR de l'anomalie de *H. pylori* dans l'hyperemesis gravidarum était de 2,33 en Europe OR 1,55, en Asie OR 3,27, en Afrique OR 12,38 et en Océanie OR 10,93 [152].

La méta-analyse des études cas-témoins de *H. pylori* et de l'hyperemesis gravidarum publiées en 2007 a également montré une corrélation globalement positive [153].

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

De janvier 1995 à novembre 1996, 105 patientes autrichiennes en HG ont été enrôlées dans une étude prospective. Leurs concentrations sériques en IgG anti-HP

étaient comparées à un groupe contrôle au même âge gestationnel. Les concentrations étaient positives chez 95 des 105 patientes en HG (soit 90,5%), contre 60 des 129 patientes contrôle (soit 46,5%). [154].

Une étude similaire pratiquée par une équipe turque publiée en 1999, a confirmé que l'infection à HP semblait être significativement associée à l'HG [51].

Une étude multicentrique française en 2000 sur 276 femmes enceintes, n'a pas retenu l'infection à HP comme un facteur de risque des vomissements gravidiques, sans pour autant avoir étudié spécifiquement le sous-groupe de l'HG [155].

Bien que les données concernant le rôle de H. pylori dans la pathogenèse de l'hyperemesis gravidarum restent floues, les lignes directrices de l'ACOG 2015 préconisent que le traitement de H. pylori est sans danger pendant la grossesse et pourrait être bénéfique en cas d'hyperemesis gravidarum réfractaire.

2.8. Théorie psychologique

a. 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 [156,157].

b. 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 [156].

c. L'historique personnel

L'histoire psychiatrique en tant qu'étiologie de l'hyperemesis gravidarum est généralement considérée comme une perspective historique ; Cependant, un certain nombre d'études en cours sur cette association postulée historiquement ont été récemment publiées.

La plus grande de ces études à ce jour, une étude norvégienne publiée en 2017, a évalué l'association entre dépression et hyperemesis gravidarum et a indiqué que les antécédents de dépression au cours de la vie étaient associés à des OR plus élevés pour le développement de l'hyperemesis gravidarum [158]. Cependant, cette étude a également noté que les deux tiers des femmes atteintes d'hyperemesis gravidarum n'avaient pas d'antécédents de dépression ni de symptômes de dépression post-partum et que seulement 1,2% des femmes ayant des antécédents de dépression avaient développé une hyperémèse gravidique. Étant donné que seulement 1,2% des femmes ayant des antécédents de dépression ont développé l'hyperemesis gravidarum et que la majorité des femmes atteintes d'hyperemesis gravidarum ne présentaient aucun symptôme de dépression, les auteurs de l'étude ont conclu que la dépression n'était pas une étiologie probable de l'hyperemesis gravidarum [158].

Les études actuelles sur ce sujet visent à évaluer le développement de la dépression, de l'anxiété, du trouble de stress post-traumatique et d'autres troubles psychiatriques en tant qu'effet de l'hyperemesis gravidarum plutôt que comme une cause [159].

d. 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 [156,

160, 161]. Ces symptômes évoquent d'un point de vue psychopathologique le lien à la mère et appartiennent alors au processus de séparation. Malgré tout, même s'il peut exister une origine psychologique aux vomissements incoercibles, il ne faut pas oublier que cette étiologie interagit avec la physiologie des nausées et vomissements pendant la grossesse et qu'elle peut aggraver une situation d'une pathologie déjà existante [162].

Si pour FAIRWEATHER (1968) les facteurs psychiatriques étaient impliqués dans plus de 80% des cas d'HG, cette théorie repose principalement sur des observations cliniques et quelques études contrôlées réalisées sur des échantillons limités en taille [163].

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

Les vomissements représentent un rejet inconscient de la grossesse [163]. Le dégoût et le rejet sont exprimés, via le tractus digestif. Par conséquent, l'opposition à la grossesse est exprimée par des vomissements [164].

L'HG est plus fréquent chez des femmes émotionnelles ayant des troubles de la personnalité [163, 165, 166] :

- Immaturité
- Dépendance maternelle
- Hystérie
- Dépression
- Anxiété

L'HG est aussi souvent décrit dans la littérature comme une conversion ou une somatisation [164, 167]. Vomir est une conduite qui permet d'éviter ou d'échapper

à une situation stressante et intolérable, comme dans la conversion où le conflit est transformé en un symptôme physique [168].

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

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

L'HG prend parfois l'aspect d'une réaction de protestation contre la grossesse, résultat de conflits psychiques dérivant de problèmes familiaux et maritaux [169]. Il survient dans un contexte de relation maritale pathologique entretenue par un rejet mutuel. Les femmes avec HG sont souvent célibataires et ne planifient pas leur grossesse [168].

IATRAKIS (1988) a interrogé 102 patientes dans les 12 premières semaines de grossesse et rapportait une corrélation entre l'HG et :

- Une alimentation inappropriée : repas copieux et rares.
- Une pauvre communication avec leur compagnon.
- Une pauvre communication avec l'obstétricien.
- Une information insuffisante sur la grossesse, l'accouchement, la santé du bébé entraînant un stress [171].

La présence d'un stress environnemental et l'absence de soutien social sont fréquemment rapportées chez les patientes souffrant d'HG. Cette constatation est la base d'une perspective biopsychosociale [164].

Il est donc probable qu'un impact socio-économique affecte ces femmes enceintes malades. Les femmes ayant une activité professionnelle sont plus sensibles à cette maladie que les femmes au foyer : une étude prospective portait sur 363 patientes enceintes avec HG ; parmi elles, 206 étaient salariées, 35% d'entre

elles passaient en moyenne 62 heures loin de leur travail à cause des nausées et vomissements [167].

L'incidence et la sévérité de l'HG avaient diminué pendant les 2 guerres mondiales comme si les symptômes devenaient plus tolérables en temps de détresse sociale [172].

Les enjeux psychologiques liés à la grossesse sont d'une telle importance que l'on ne peut ignorer les symptômes qu'elle produit. Dans la querelle psychique versus somatique, on pourrait dire que les vomissements incoercibles gravidiques constituent un symptôme alimenté par une source somatique préexistante mais dont le surenchérissement est développé par la psyché.

2.9. Théorie vitaminique

a. Carences vitaminiques

Ils existent dans plusieurs études une association entre les NVG et un déficit en vitamine B6 (pyridoxine) [173]. Cette vitamine intervient comme coenzyme dans le métabolisme des protéines qui augmente lors de la grossesse et donc un déficit en vitamine B6 pourrait en découler (besoin accru). Toutefois, on ne sait pas si c'est le déficit qui induit les NVG ou si un taux important de vitamine B6 chez certaines patientes qui protègent des NVG, et aucune étude n'a été identifiée pour vérifier cette hypothèse chez les patientes en HG.

Des carences en autres vitamines, telles que la thiamine et la vitamine K, ont été rapportées chez des patientes atteintes d'HG [174, 175]. Des demandes accrues pendant la grossesse, l'absence d'apport nutritionnel et de malabsorption au cours de l'HG sont des causes possibles de ces carences [174, 175]. Le fait que des symptômes similaires aient été rapportés chez des patients souffrant de famine grave et de boulimie nerveuse rend encore plus raisonnable de supposer que ces carences sont le résultat de vomissements excessifs chez les patientes en HG.

b. Carence en oligo-éléments

L'influence des modifications de divers oligo-éléments ont également été prises en compte dans la pathogenèse de l'HG. Les concentrations en éléments traces dans le sérum et les érythrocytes de patientes atteintes d'HG ont été étudiées dans des études cas-témoins. Les taux plasmatiques de zinc chez les patientes en HG étaient significativement élevés [176], significativement plus faibles [177] et non différents des témoins dans une série d'études observationnelles de cohorte [178, 179, 180].

Les concentrations de cuivre se sont avérées faibles [176] et normal [177, 179] chez les patientes avec HG par rapport aux témoins. À ce jour, aucune anomalie dans les concentrations de magnésium chez les patients HG n'a été observée.

Bien qu'il soit possible que les modifications des oligo-éléments chez les patientes atteintes de HG puissent s'expliquer par une augmentation de la demande pendant la grossesse, des vomissements ou une aggravation de l'HG existante par une carence en ces oligo-éléments, une relation de cause à effet ne peut pas être complètement exclue.

Le zinc est essentiel pour l'activité catalytique des enzymes impliquées dans le métabolisme des nutriments énergétiques et semble réguler les hormones qui jouent un rôle clé dans le métabolisme [181]. Il a été démontré qu'un faible apport en cuivre altère les fonctions biochimiques, métaboliques et endocriniennes de plusieurs organes [182].

2.10. Théorie génétique

L'une des théories les plus courantes sur l'étiologie de l'hyperemesis gravidarum est l'importance des facteurs génétiques dans sa pathogenèse. Une étude réalisée en 2008 par FEJZO et al. [183] en Californie, 1 224 patients atteints

d'hyperemesis gravidarum ont été évalués et ont démontré l'importance des antécédents familiaux pour le développement de la maladie. Dans cette étude, 28% des patients ont signalé des antécédents d'hyperemesis gravidarum chez leur mère, 19% ont indiqué une soeur avec hyperemesis gravidarum et 9% des patients ont signalé une atteinte chez les deux.

Parmi les cas les plus graves, ceux nécessitant une nutrition parentérale totale (TPN) ou une sonde nasogastrique, la proportion de patients dont les sœurs étaient affectées était encore plus élevée à 25%. Étant donné les faibles taux d'hyperemesis gravidarum dans la population générale, les associations ci-dessus confirment fortement la théorie de la prédisposition génétique à l'hyperemesis gravidarum.

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS

1. Cadre et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les cas d'hyperemesis gravidarum, ayant été hospitalisés au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée du 01/01/2014 au 31/12/2018, soit une durée de cinq ans.

2. Sélection des patientes

- **Critères d'inclusions**

Toutes les femmes enceintes, âgées de 18 ans ou plus, hospitalisées au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès et dont le diagnostic de sortie de la réanimation était l'hyperemesis gravidarum.

- **Critères d'exclusions**

- Les patientes dont l'âge est inférieur à 18 ans.
- Les patientes présentant des vomissements du premier trimestre dont le diagnostic n'était pas l'HG.
- Les patientes présentant des vomissements incoercibles en dehors du premier trimestre de grossesse.
- Les autres causes de vomissements (les hépatites virales aiguës ou chroniques, môle hydatiforme, pancréatite....).
- Les patientes dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable
- (dossier perdus des archives).

II. MÉTHODES UTILISÉES

1. Recueil des données

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux des malades, disponibles aux archives du service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, à travers une fiche d'exploitation individuelle comportant en résumé les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs concernant les 39 cas de notre série.

2. Saisie et analyses des données

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. La saisie des données a été effectuée dans Microsoft Word et Excel 2016. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm écart type.

3. Contraintes de l'étude

Des difficultés ont été rencontrées lors de l'analyse des dossiers, certains données manquaient, notamment les méthodes contraceptives utilisées, poids, données de l'examen clinique et gazométriques à la sortie du service.

Fiche d'exploitation

Hyperemesis gravidarum :

Service de réanimation mère enfant CHU Fès

1) Identité :

Cas Numéro :

Référence dossier :

IP :

Nom et prénom :

Age maternel :

Origine : Rural Urbain

Niveau socio-économique : bas niveau moyen haut niveau

2) Antécédent :

a – ATCD personnels gynéco obstétriques :

Gestité : G1 G2 G3 et plus

Parité : P1 P2 P3 et plus

NVG MFIU Accouchement prématuré

Fausse couche RCIU

Contraception : Oui Non

b – ATCD personnels médicaux :

Obésité HTA Dyslipidémie

Pathologie digestive

Diabète

Si oui : DID DNID Diabète gestationnel

Infection urinaire Infection génitale

Si oui : types de l'infection :

Habitudes toxiques : Tabagisme Éthylisme

Autres :

c – ATCD chirurgicaux :

d – ATCD familiaux :

Obésité HTA Diabète Dyslipidémie

Autres :.....

3) Âge gestationnel d'admission au service de réanimation :..... SA

4) Examen clinique :

Symptômes :

- Nausées :

Matinales Spontanées Déclenchées

- Vomissements :

Matinaux Spontanées Déclenchées

Nombre de fois :

1 fois 2fois 3fois plus de 3fois

- Mode d'installation : aigue subaigüe

- Autres :.....

- Contenu de vomissement :

Alimentaires Biliaires Sanglants

- Types de vomissement :

En jet Incoercibles Provoquées

Signes associés :

- Épigastalgies Vertiges

Asthénie Algie pelvienne

Hypersalivation Faiblesse musculaire

Palpitations Pyrosis

Hématémèse Myalgie – crampes

Traits psychologiques :

- Déprimée avec perte d'appétit
- Trouble du sommeil, anxiété
- Fatiguée
- En difficulté pour les tâches de la vie quotidienne (ménage, course vie familiale...)
- Moins efficace au travail
- Calme

a - Examen général :

État général :

- Conservé AEG
- Consciente Inconsciente
- Signes de choc :
 - Pâleur Cyanose Froideur des extrémités Sueurs
 - Oligo anurie Marbrures Polypnée TRC allongé
 - Troubles de la conscience (syndrome confusionnel, agitation, coma)
- Signes d'hypokaliémie :
 - Constipation Fasciculations Asthénie
 - Myalgies Crampes Parésie des membres
- Langue : Normale Sèche Blanchâtre
- TA :.../...mmHg FC :.....bpm SatO2 :.....%
- Température :..... FR :.....cycles/min Diurèse :.....ml/j
- Bandelette urinaire : cétonurie :.....
- État nutritionnel :
 - Poids :..... Taille :.....
 - IMC ≤ 19 20 < IMC ≤ 25 26 < IMC ≤ 30 IMC > 30
 - Fonte musculaire Myalgie Amaigrissement

- État d'hydratation :

Sécheresse buccale Pli cutané Faciès tiré
 Yeux cernés Hypotension orthostatique
 Oligurie Troubles neurologiques

b - Examen cardiovasculaire :

Normal Anormal :

c - Examen pleuropulmonaire :

Normal Anormal :

d - Examen abdominale :

Normal Anormal :

e - Examen neurologique :

Normal Anormal :

f - Examens biologiques :

NFS :

- Hb :..... GB :..... Plaquettes :.....

Fonction rénale :

- Urée :..... Créatinine :.....

Lipasémie :..... Amylasémie :.....

Ionogramme sanguin :

- Na :..... K :..... Cl :.....

Taux de prothrombine :..... CPK :..... LDH :.....

Gazométrie :

- Ph :..... PaO₂ :..... PaCO₂ :..... HCO₃⁻ :.....

Taux de lactate :.....

Bilan hépatique :

- ASAT :..... ALAT :..... PAL :..... GGT :.....

Bilirubine totale : :..... Bilirubine conjuguée :.....

Bilan thyroïdien :

• TSH :..... T3 :..... T4 :.....

g – ECG : Normal Onde U sous décalage ST Onde T inversée

Autres :

h – échographie abdominale/rénale :

i – fibroscopie digestive :

Normale Œsophagite Gastrite Varices

j – échographie obstétricale :

Biométrie : normal inférieur à l'âge gestationnel

Grossesse : mono fœtale grossesse multiple

MFIU grossesse molaire

Autres :

k – échocardiographie :

Volémie :..... Contractilité :.....

l – IRM cérébrale :

6) Traitement :

a – Hospitalisation :

Monitoring standard (FC PAS PAD FR StO2)

VVP Sondage urinaire Sondage gastrique

Monitoring continue de la PA :

• Ligne artérielle : Radial Fémoral Axillaire Humérale

Durée :

Monitoring invasive :

• VVC : Fémorale Jugulaire Sous Clavière

Écho guidé non Écho guidé

Durée :

Complications :

Infection sur cathéter Embolie gazeuses Hématome au point de ponction Fistules artério veineuse

Autres :

Ventilation : Oxygénothérapie au masque VNI

Intubation : Oui Non

Si oui Indication :

Durée d'hospitalisation :

Complications : Infection nosocomiale Thrombophlébite Escarres

Autres :

b - Prise en charge thérapeutiques :

Antiémétique :

La vitamine B6 (la pyridoxine) Dose :

Doxylamine (donormyl®, noctyl®, lidene®) Dose :

Chlorpromazine (largactil®) Dose :

Métopimazine (vogalène®, vogalib®) Dose :

Métoclopramide (primperan®) Dose :

Dompéridone (motilium®) Dose :

Ondansetron (zophren®) Dose :

c - Réhydratation par voie intraveineuse :

Sérum salé physiologique Ringer Lactate

Sérum glucosé Autre :

Quantité totale :.....(L) Débit de la perfusion intraveineuse :

À : J1:..... J2:..... J3:.....

Alimentation : Entérale Parentérale totale Orale

d – Traitements vasopresseurs ou inotropes :Dopamine Adrénaline Noradrénaline

Dose :.....

e – Rééquilibrage hydro électrolytique :Ration de base :g NaCl _g KCl _g Ca²⁺ _g Mg²⁺

Débit de la perfusion intraveineuse :.....

KCl à la SAP: Dose de charge :.....

Nombre de charge :.....

Débit de la perfusion intraveineuse :.....

Durée de supplémentation :.....

f –Traitement de l'insuffisance rénale :Remplissage Diurétiques Hémodialyse **g – Vitaminothérapie B1 :**Voie orale Voie intraveineuse Voie intramusculaire

Dose :.....

7) Évolution de la maladie :Favorable : Défavorable : **a – Complications Maternelles :**Déshydratation Dénutrition Alcalose métabolique Sd de Mallory Weiss Insuffisance rénale UGD Encéphalopathie de Gayet Wernicke Hyperthyroïdie Retentissement psychologique État de choc Hypokaliémie sévère cytolysé hépatique**d – Examen clinique de contrôle :**Amélioration des symptômes : Nombre d'épisode de vomissements :.....Reprise de la diurèse Prise du poids Reprise de l'alimentation orale

Disparition de la cétonurie Rechute Aggravation des vomissements

Apparition de signes neurologiques

c – Bilan de contrôle :

Fonction rénale :

- Urée :..... Créatinine :.....

Ionogramme sanguin :

- Na :..... K :..... Cl :.....

Gazométrie :

- Ph :..... PaO2 :..... PaCO2 :..... HCO3_ :.....

Taux de lactate :.....

Bilan hépatique :

- ASAT :..... ALAT :..... PAL :..... GGT :.....

Bilirubine totale :..... Bilirubine conjuguée :.....

Bilan thyroïdien :

- TSH :..... T3 :..... T4 :.....

e – Sortie :

Age de grossesse :.....

Traitement de sortie :.....

Transfert : Au service de gynécologie À domicile

Autres :

f – Issue de la grossesse :

Accouchement à terme

Voie basse

Césarienne Indication :.....

Accouchement prématuré

Autres :

Nouveau-né :

Mort post partum

Hypotrophie

Malformations fœtales

Autres :

RESULTATS

I. Données socio-démographiques :

1. Nombre de patientes :

Durant la période étalée du 01 Janvier 2014 au 31 Décembre 2018, en tenant compte des critères d'exclusion, nous avons retenu 39 patientes éligibles, qui ont été hospitalisées au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès pour hyperemesis gravidarum.

2. Fréquence :

Durant la période étalée du 01/01/2014 au 31/12/2018, soit une durée de cinq ans, 1081 parturientes étaient admises au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, dont 39 cas d'hyperemesis gravidarum, soit une fréquence de 3,6% des admissions en réanimation mère et enfant.

3. Âge gestationnel à l'admission au service de réanimation :

L'âge gestationnel à l'admission au cours du premier trimestre chez notre population d'étude, a été noté entre 7 et 12 semaines d'aménorrhées.

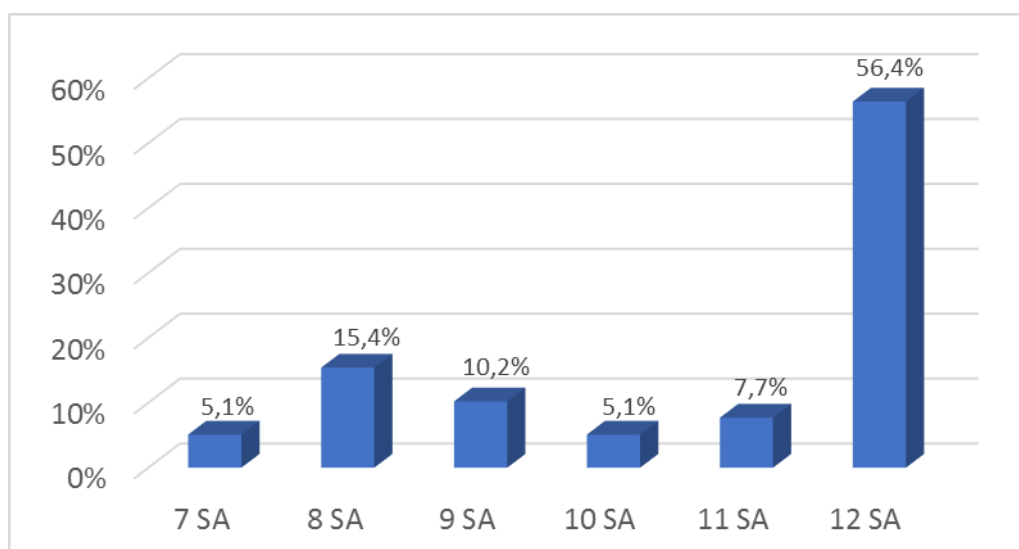


Figure 4 : Répartition des patientes en fonction de l'âge gestationnel au moment de diagnostic.

4. Âge :

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 27 ans, avec des extrêmes de 18 et 37 ans.

La tranche d'âge comprise entre 20 et 24 ans est la plus représentée avec pourcentage de 33,3% des cas.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'âge.

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage
Inférieur à 20	3	7,7%
20 - 24	13	33,3%
25 - 29	9	23%
30 - 34	10	25,7%
Supérieur à 34	4	10,3%
Total	39	100%

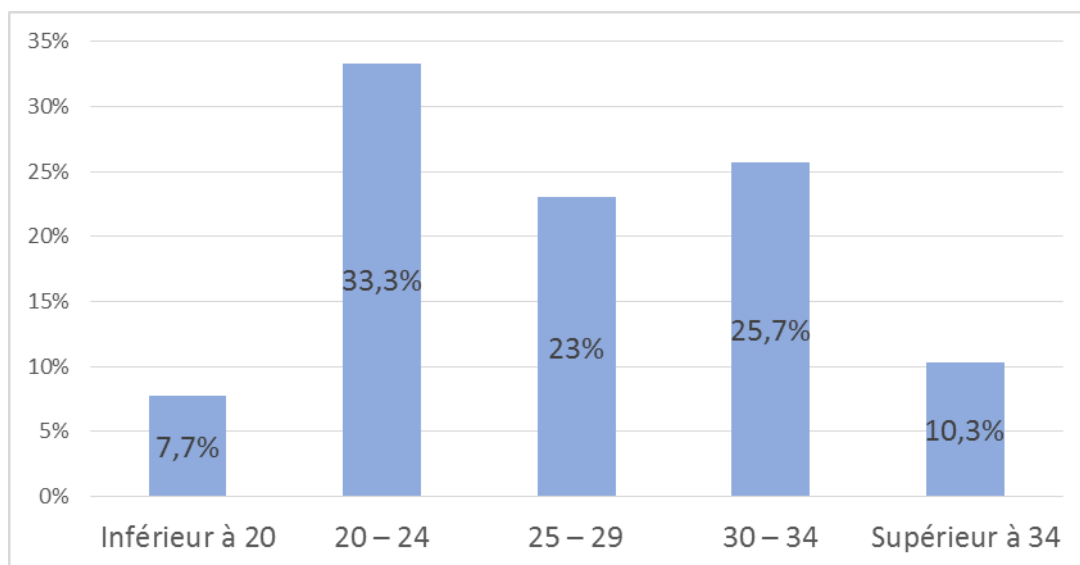


Figure 5 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

5. Origine géographique :

Une nette prédominance des patientes d'origine urbaine a été objectivée par rapport à l'origine rurale.

67,5% des patientes de notre série étaient d'origine urbaine, opposées à 32,5% d'origine rurale.

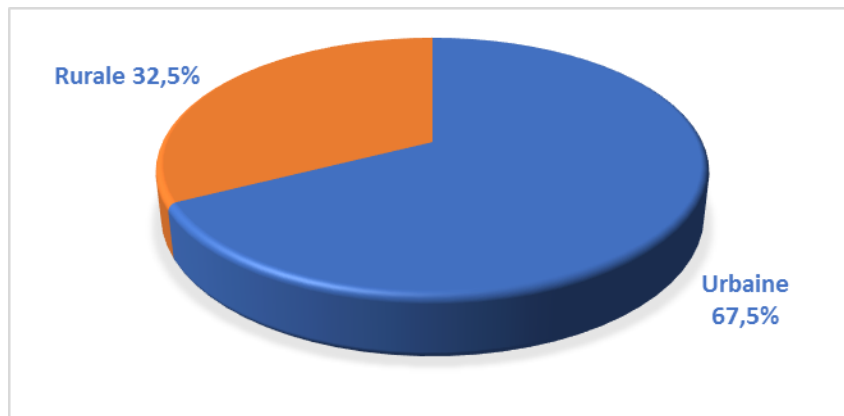


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de l'origine .

6. Niveau socio-économique :

Toutes les patientes de notre série, soit 100%, étaient issues d'un bas niveau socio-économique.

7. Parité :

Les patientes de notre série, ont été réparties en trois groupes :

- Nullipares
- Primipares
- Multipares

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la parité.

	Nombre de cas	Pourcentage
Nullipares	24	61,5%
Primipares	7	18%
Multipares	8	20,5%
Total	39	100%

8. Grossesse multiple :

3 cas de grossesse multiple ont été notés dans notre série d'étude, soit 7,7% de l'ensemble des cas.

9. Antécédents :

Dans notre étude, la répartition des antécédents de nos patientes était comme suit :

Tableau 3 : Répartition des patientes en fonction des antécédents.

Antécédents	Nombre de patientes	Pourcentage
Gynéco-obstétriques :		
FCS	5	12,8%
HG	4	10,2%
MFIU	1	2,6%
Fécondation in vitro	1	2,6%
Endométriose	1	2,6%
Médicaux :		
Asthme	1	2,6%
Hypothyroïdie	1	2,6%
Diabète	2	5,1%
Tuberculose pulmonaire	1	2,6%
Chirurgicaux :		
Cholécystite	3	7,7%
Angiocholite	1	2,6%

II. Tableau clinique:

1. Signes fonctionnels :

Les vomissements incoercibles étaient un élément majeur retrouvé dans 100% des cas, isolés ou associés à d'autres symptômes, d'emblée importants post prandiaux précoces, de moyenne à grande abondance, à raison de 5 à 15 épisodes par jour.

Des épigastralgies ont été rapportées par 19 patientes (48,7%) de notre série.

Une asthénie a été observée chez 23 patientes (59%).

Une faiblesse musculaire a été observé chez 7 patientes (17,9%).

2 patientes (5,1%) incluses dans l'étude ont présentées 1 épisode d'hématémèse.

Tableau 4 : Répartition des patientes en fonction des signes fonctionnels.

Signes associées	Nombre de patientes	Pourcentage
Vomissements incoercibles	39	100%
Épigastralgies	19	48,7%
Asthénie	23	59%
Palpitations	3	7,7%
Pyrosis	6	15,4%
Faiblesse musculaire	7	17,9%
Hématémèse	2	5,1%
Algie pelvienne	2	5,1%
Vertige	4	10,2%

2. Mode d'installation des vomissements :

Le mode d'installation des vomissements était aigu chez 12 patientes (30%) et subaigu chez 27 patientes (70%).

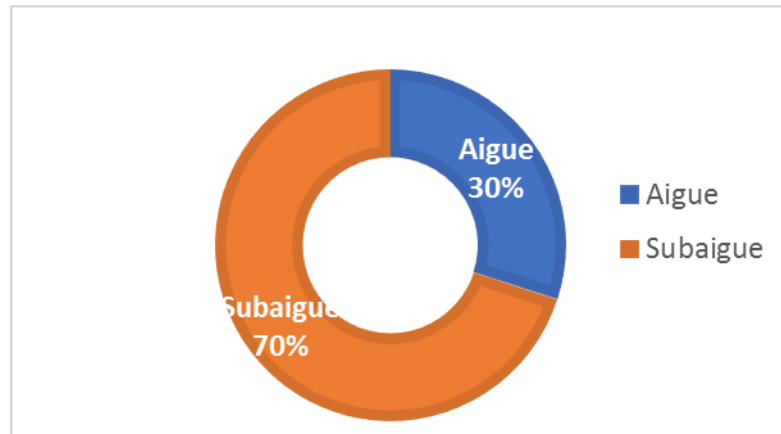


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction du mode d'installation des vomissements.

3. Examen clinique à l'admission :

3.1. État général :

a. État de conscience :

L'état de conscience a été évalué par le score de Glasgow (GCS), et a trouvé :
34 patientes (87,2%) conscientes (GCS à 15).

5 patientes (12,8%) qui présentent des troubles de conscience dont l'évolution était marquée par une détérioration secondaire :

- Une patiente était somnolente avec une échelle de Glasgow (GCS) à 14/15,
- Une patiente était agitée, confuse avec une échelle de Glasgow (GCS) à 14/15,
- Trois patientes étaient obnubilées, confuses avec une échelle de Glasgow (GCS) à 13/15, elles n'étaient pas orientées dans le temps et l'espace.

b. Subictère :

Un subictère ou ictère d'intensité modérée a été observé chez 17 patientes, soit 43,6% des cas.

3.2. État hémodynamique :

L'état hémodynamique a été évalué par la prise de la pression artérielle et la fréquence cardiaque ;

a. Fréquence cardiaque à l'admission :

Dans notre série, 19 patientes (48,7%) étaient tachycardes à l'admission.

La fréquence cardiaque était en moyenne de 104 battements/minute avec un minimum de 70 battements /minute et un maximum de 150 battements /minute.

b. Pression artérielle à l'admission :

La pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) minimales étaient respectivement 78 mmHg, 46 mmHg et maximales étaient 130 mmHg, 90 mmHg.

La moyenne de la pression artérielle systolique était de 113 mmHg.

La moyenne de la pression artérielle diastolique était de 71 mmHg.

Dans notre série 2 patientes (5,1%) ont présenté une hypotension artérielle sévère à l'admission (TA<80mmHg/50mmHg), tandis que 5 patientes (12,8%) ont présenté une hypotension orthostatique.

Toutes les patientes étaient améliorées après remplissage vasculaire.

c. Défaillance hémodynamique :

Une instabilité hémodynamique était survenue chez 2 patientes (choc septique/choc hémorragique), soit 5,1% des cas, nécessitant le recours aux drogues vasoactives (noradrénaline), avec transfusion par 3 culots globulaires et 3 plasmas frais congelés chez une seule patiente.

Le reste des malades avaient gardé un état hémodynamique stable.

3.3. État respiratoire :

a. Fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire était en moyenne de 18 cycles par minute, et variait entre 10 et 32 cycles par minute. 5 patientes (12,8%) ont présenté une bradypnée et 8 patientes (20,5%) ont présenté une polypnée.

b. Saturation artérielle en oxygène

La saturation artérielle en oxygène était en moyenne de 98 % et variait entre 96% et 100%.

Aucun cas de détresse respiratoire n'a été noté.

3.4. État d'hydratation :

Des signes de déshydrations extracellulaire (Faciès tiré, pli cutané persiste, des yeux cernés, sécheresse de la langue et une tachycardie) ont été noté chez 13 patientes (33,3%).

3.5. État nutritionnel :

Une perte de poids plus de 5% a été retrouvée dans 38,5% des cas (15 patientes), avec des extrêmes allant à 12%.

3.6. Température et diurèse :

Toutes nos patientes étaient apyrétiques.

La diurèse était conservée chez 37 patientes (94,9%) au cours de l'évaluation initiale. 2 patientes étaient oliguriques soit 5,1% des cas.

3.7. Examen neurologique :

a. Troubles de conscience :

Dans notre étude, une confusion a été observée chez 5 patientes (12,8%), dont deux présentaient une altération grave de la conscience (5,1%), tandis qu'une altération légère de la conscience à type d'obnubilation a été vue chez 3 patientes

soit 7,7% des cas.

b. Déficit sensitivomoteur :

Un déficit moteur type paraplégie, para parésie a été révélé chez 4 patientes (10,2%), avec un déficit sensitif type anesthésie rapporté chez une seule patiente (2,6%).

La répartition des déficits moteurs était la suivante :

Paraplégie (5.1%)

Paraparésie (5.1%)

c. Réflexes ostéotendineux :

Une abolition des réflexes ostéotendineux (rotulien, achilléen) a été retrouvée chez 2 patientes (5,1%).

d. Troubles de la statique :

Une perte d'équilibre avec une incoordination de la marche et une ataxie a été observée chez 4 patientes (10,2%).

e. Signes oculomoteurs :

Dans notre série, 5 patientes ont présenté des signes oculaires, en particulier l'ophtalmoplégie, soit 12,8 % des cas, suivis du nystagmus chez 4 patientes soit 10,2% des cas.

3.8. Examen abdominal :

L'examen abdominal a trouvé :

- Un abdomen souple chez 28 patientes soit 71,8% des cas,
- Une sensibilité épigastrique chez 10 patientes soit 25,6% des cas,
- Un abdomen distendu, très douloureux essentiellement au niveau de la fosse iliaque droite, sans défense abdominale en rapport avec une GEU chez une seule patiente, soit 2,6% des cas.

Aucune de nos patientes ne présentait de défense ni contracture abdominale.

3.9. Examen obstétrical :

L'examen obstétrical a objectivé :

- Une grossesse gémellaire chez 3 patientes (7,7%) qui avaient une hauteur utérine excessive, le reste des patientes avaient une hauteur utérine correspond à l'âge gestationnel.
- Au spéculum :
 - un col d'aspect normal chez 33 patientes, soit 84,6% des cas,
 - Un saignement chez 3 patientes, soit 7,7% des cas,
 - Des leucorrhées chez 2 patientes, soit 5,1% des cas,
 - Une cervicite chez une seule patiente, soit 2,6% des cas.

III. Explorations biologiques :

Un bilan biologique a été réalisé chez toutes les patientes admises au service ;

1. La numération formule sanguine :

Hémoglobine : Une anémie hypochrome microcytaire (Hb<12g/dl) était fréquente chez nos patientes, elle était retrouvée chez 18 cas, soit 46,1% des cas.

Leucocytes : Une hyperleucocytose avec un taux supérieur à 13000 élément/mm³ a été notée chez 9 malades soit 23% des cas.

Plaquettes : Le taux de plaquettes était normal chez toutes les patientes.

2. Fonction rénale :

Dans notre série, une insuffisance rénale aigue d'allure fonctionnelle a été retrouvée chez 9 patientes soit 23% des cas.

Urée : Le taux moyen d'azotémie était 0,5 g/l avec des extrêmes allant de 0,06 g/l au 2,05 g /l.

Créatinine : Le taux moyen de créatinine était de 8,7 mg/l avec des extrêmes allant de 4 au 24 mg/l.

3. Lipasémie :

Dans notre étude la lipasémie a été dosée chez toutes les malades.

16 patientes ont présenté un taux de lipasémie élevé, inférieur à 3 fois la normale, soit 41% des cas.

La moyenne était de 80,4 UI/L (1,2 fois la normale) avec des extrêmes allant de 28UI/L à 376 UI/L (2,8 fois la normale).

4. Ionogramme sanguin :

Potassium : une hypokaliémie inférieure à 3,5 mEq/l était présente chez 38 malades, soit 97,4% des cas. Le taux moyen de potassium était de 2,4 mEq/l avec des extrêmes allant de 1,5 à 3,8 mEq/l. Une hypokaliémie sévère inférieure à 2,5

mEq/l a été retrouvée chez 26 de nos malades (66,6% des cas).

Tableau 5 : Répartition des patientes en fonction de la kaliémie.

Kaliémie	Nombre de patientes	Pourcentage
< 2 mEq/l	6	15,4%
2 - 2,4 mEq/l	20	51,2%
2,5 - 3 mEq/l	7	18%
3,1 - 3,4 mEq/l	5	12,8%
3,5 - 5,5 mEq/l	1	2,6%

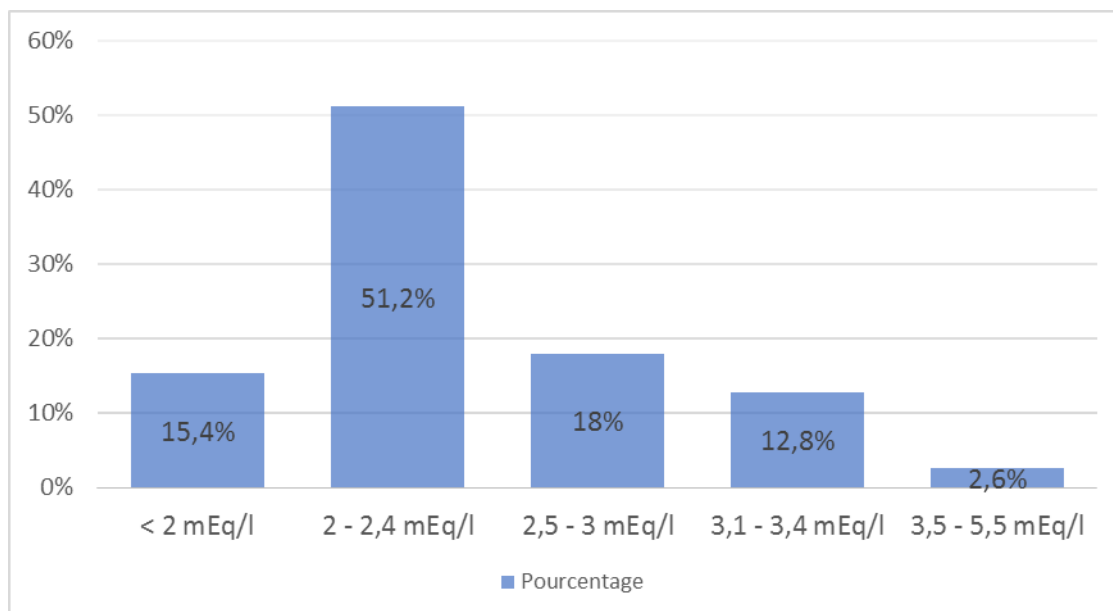
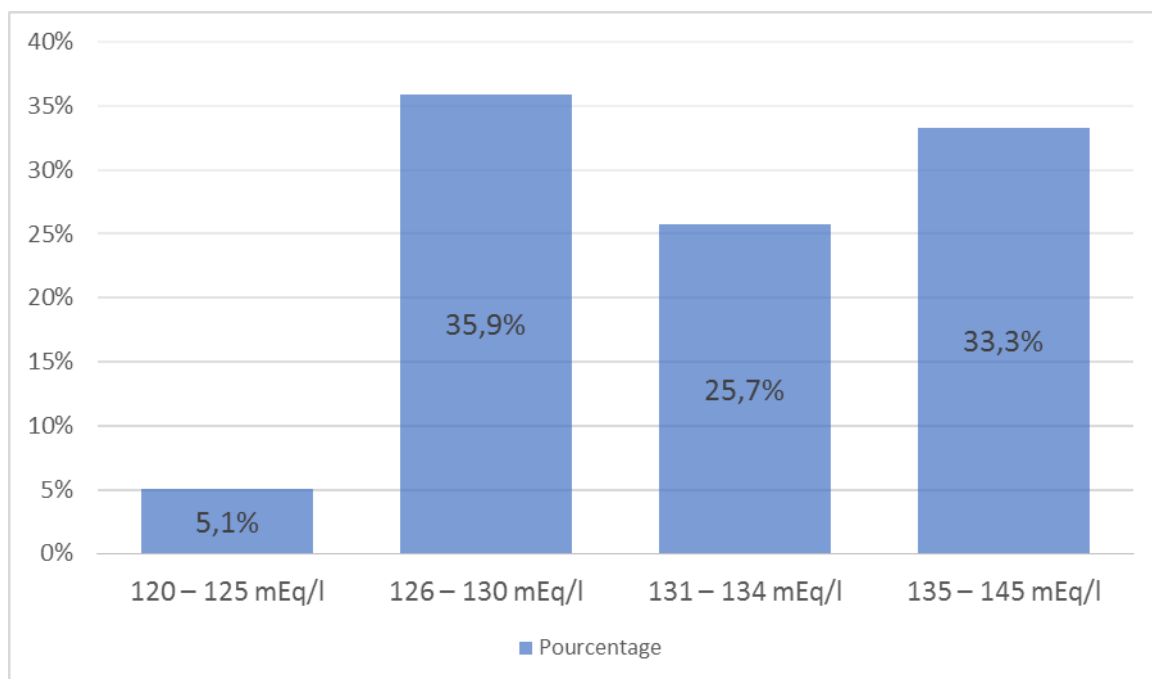


Figure 8 : Répartition des patientes en fonction de la kaliémie.

Sodium : une hyponatrémie inférieure à 135 mEq/l était présente chez 26 patientes soit 66,7% des cas. Le taux moyen de Sodium était de 132 mEq/l avec des extrêmes allant de 142 à 124 mEq/l.

Tableau 6 : Répartition des patientes en fonction de la natrémie.

Natrémie	Nombre de patientes	Pourcentage
120 - 125 mEq/l	2	5,1%
126 - 130 mEq/l	14	35,9%
131 - 134 mEq/l	10	25,7%
135 - 145 mEq/l	13	33,3%

**Figure 9 : Répartition des patientes en fonction de la natrémie.**

Chlore : une hypochlorémie inférieure à 98 mEq/l était présente chez 15 patientes soit 38,4% des cas. Le taux moyen de Chlore était de 90,6 mEq/l avec des extrêmes allant de 109 à 65 mEq/l.

5. Le taux de prothrombine :

Le taux de prothrombine a été dosé chez tous les cas, il était inférieur à 70% chez 3 patientes, soit 7,7% des cas.

6. Gazométrie artérielle :

La gazométrie a été effectuée chez 26 patientes soit 66,7 %, revenue normale chez 7 patientes, soit 18% des cas et en faveur d'une alcalose métabolique chez 19 patientes, soit 48,7% des cas.

7. Transaminases :

Les transaminases ont été dosées de façon systématique chez presque toutes nos malades.

Le taux moyen de SGOT était 101 UI/L (2,8 fois la normale) avec des extrêmes allant de 15 à 490 UI/L (14 fois la normale).

Le taux moyen de SGPT était 147 UI/L (4,2 fois la normale) avec des extrêmes allant de 8 à 700 UI/L (20 fois la normale).

Dans notre étude, Une cytolysé hépatique a été constatée chez 27 malades, soit 69,2% des cas.

8. Bilan thyroïdien :

Une hyperthyroïdie biologique a été objectivée chez 11 patientes de notre série, soit 28,2% des cas, avec un taux de TSHus allant de 0,001mUI/l à 0,05 mUI/l.

Un taux de T4 supérieur à 17 ng/l a été retrouvé chez 6 patientes (15,4%) avec un taux de T3 supérieur à 5 ng/l retrouvé chez 4 patientes (10,2%).

Les anticorps anti thyroperoxydase et anti récepteur de la TSH dosés chez 7 patientes (17,9%), étaient négatifs.

IV. Explorations radiologiques :

1. Échographie abdominale / rénale :

Dans le cadre de l'exploration de l'hyperemesis gravidarum, l'échographie abdominale a été réalisée chez 27 patientes (69,2%), revenue sans particularités chez 15 patientes (38,5%), et a montré une vésicule biliaire à paroi fine, une voie biliaire principale libre non dilatée et des reins de taille normale bien différenciés.

Les anomalies échographiques rencontrées chez nos malades étaient :

Tableau 7 : Répartition des patientes en fonction des anomalies à l'échographie.

Anomalie a l'écho	Nombre de patientes	Pourcentage
Sludge vésiculaires	6	15,3%
Dilatation UPC droite	1	2,6%
Aérobilie	1	2,6%
Vésicule multilithiasique	4	10,2%

2. Échographie obstétricale :

Cet examen a été réalisé chez toutes les patientes, et a montré :

- Une grossesse mono fœtale évolutive avec une activité cardiaque positive, sans anomalie du liquide amniotique chez 31 patientes, soit 79,5% des cas.

Aucun cas d'anomalie de biométrie n'a été noté.

Par ailleurs, le placenta était normalement inséré chez toutes les patientes.

- 3 cas de grossesse gémellaire (7,7%).
- Une mort fœtal in utéro a été rapportée dans 4 cas (10,2%).
- Un hémopéritoine de grande abondance, avec suspicion d'une grossesse

extra utérine au niveau de la trompe gauche rompue a été objectivé chez une seule patiente (2,6%).

3. IRM cérébrale :

En raison d'une détérioration de la conscience ainsi que l'apparition de signes neurologique (syndrome confusionnel, signes cérébelleux statiques, signes oculomoteurs type paralysie oculomotrice, nystagmus), devant un tableau clinique et biologique en faveur d'un hyperemesis gravidarum, le diagnostic d'encéphalopathie de Wernicke par carence en thiamine a été suspecté chez 5 patientes (12,8%), d'où la réalisation d'une IRM cérébrale chez 4 patientes (10,2%).

L'IRM cérébrale n'a pas été réalisée chez une seule patiente devant un tableau clinique classique (atteinte oculaire, ataxie, confusion) et une nette amélioration après instauration du traitement.

Les anomalies objectivées à l'IRM cérébrale chez nos malades étaient :

3 patientes (7,7%) ont présenté des atteintes typiques isolées par atteintes des corps mamillaires, le thalamus et en périaqueducale, une seule patiente a présenté une atteinte atypique par atteinte des noyaux caudales.

Tableau 8 : Localisation des territoires cérébraux atteints en IRM chez les patientes ayant présenté une atteinte d'encéphalopathie de Wernicke.

	Cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°4
<u>Thalamus</u>		Oui	Oui	Oui
<u>Périaqueducale</u>		Oui	Oui	
<u>Le noyau caudé</u>	Oui			
<u>Noyau lenticulaire</u>				
<u>Corps mamillaires</u>				Oui

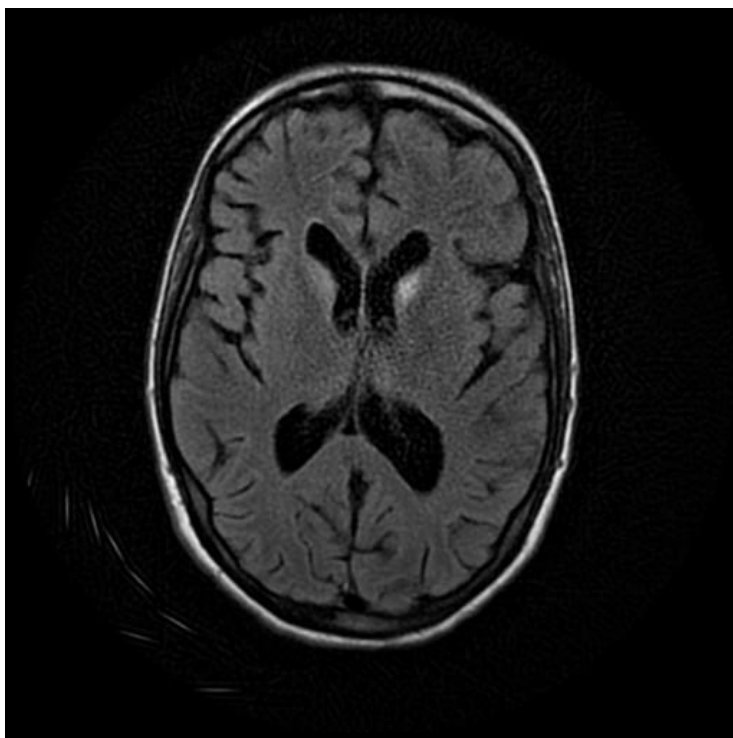
Cas N°1

Figure 10 : Coupe axiale de séquence IRM en FLAIR montrant un hyper signal intéressant la tête du noyau caudé.

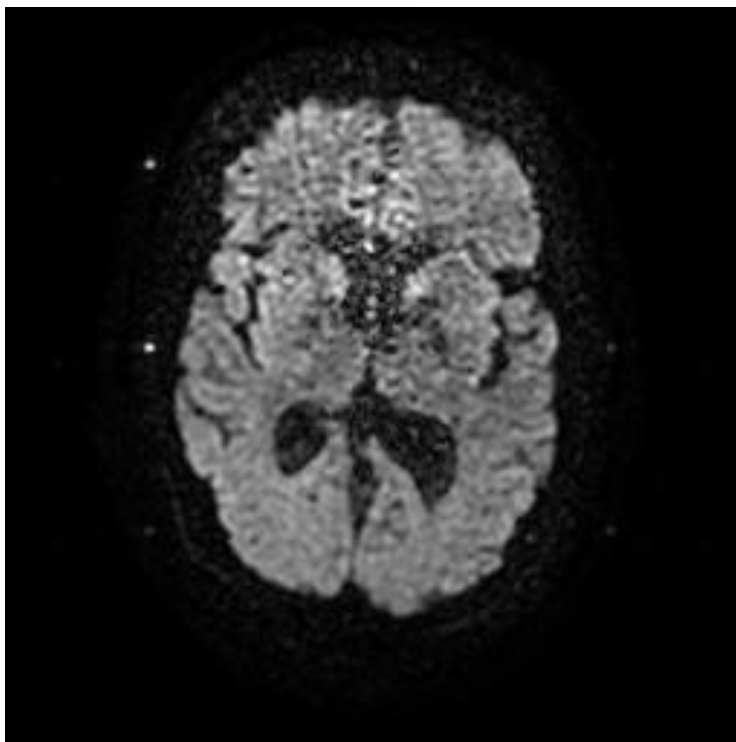


Figure 11 : Coupe axiale de séquence IRM de diffusion montrant un hyper signal intéressant la tête du noyau caudé avec restriction de la diffusion à ce niveau.

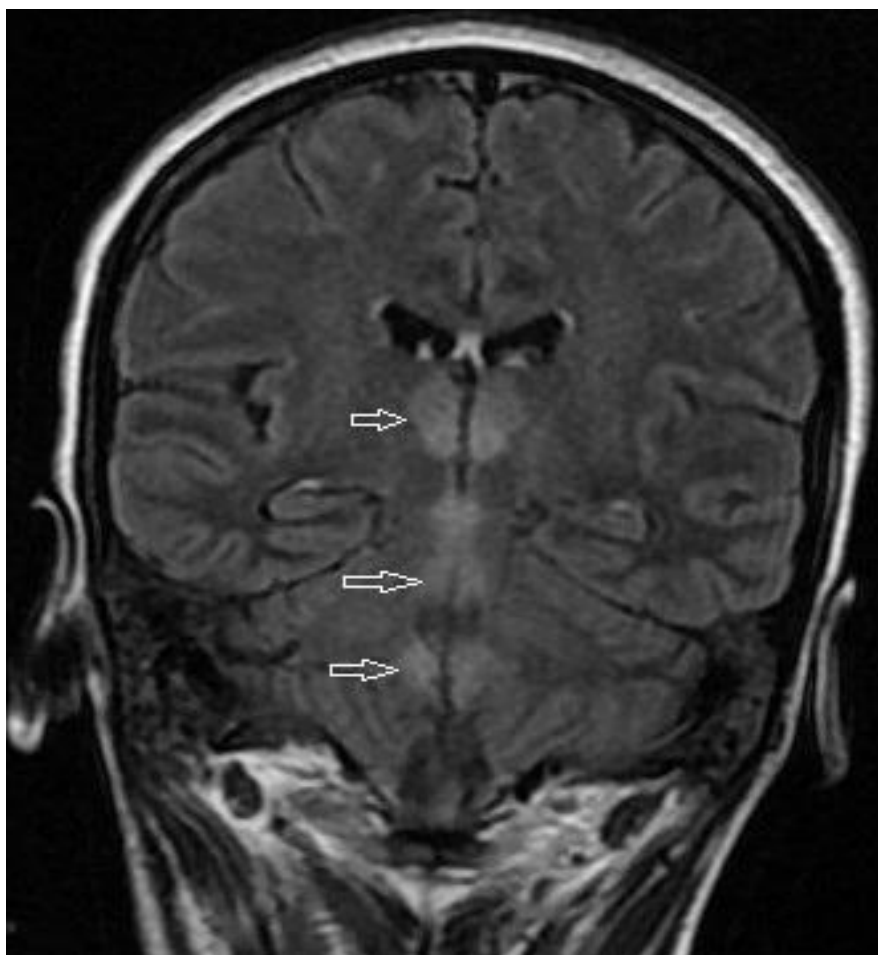
Cas N°2

Figure 12 : séquence d'IRM cérébrale en FLAIR montrant un hyper signal symétrique au niveau du thalamus postérieur et dans la région périaqueducale.

Cas N°3

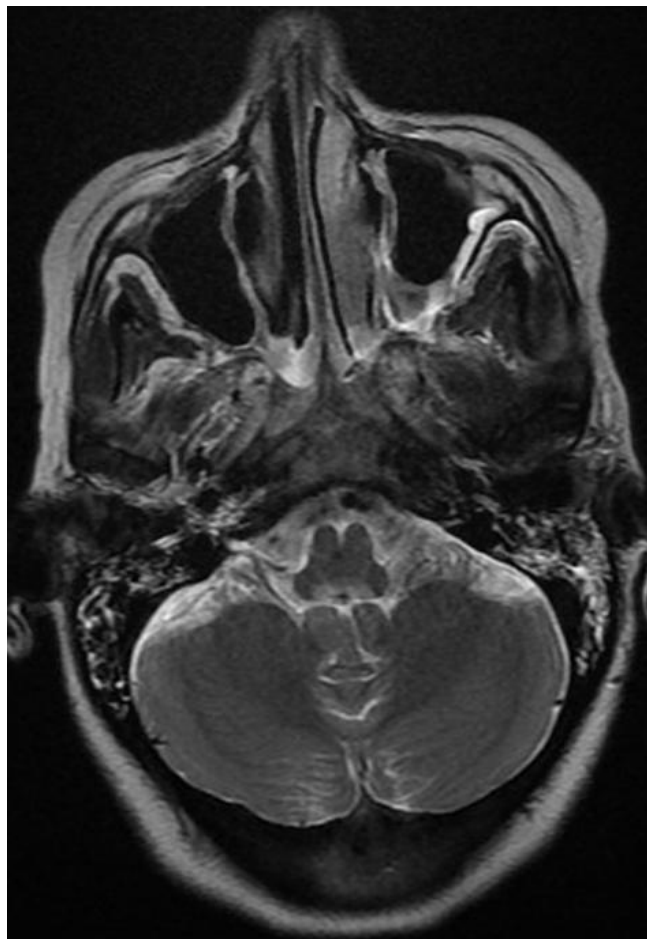


Figure 13 : Coupe axiale d'une séquence IRM montrant un hyper signal en T2 dans la région périaqueducale.

Cas N°4

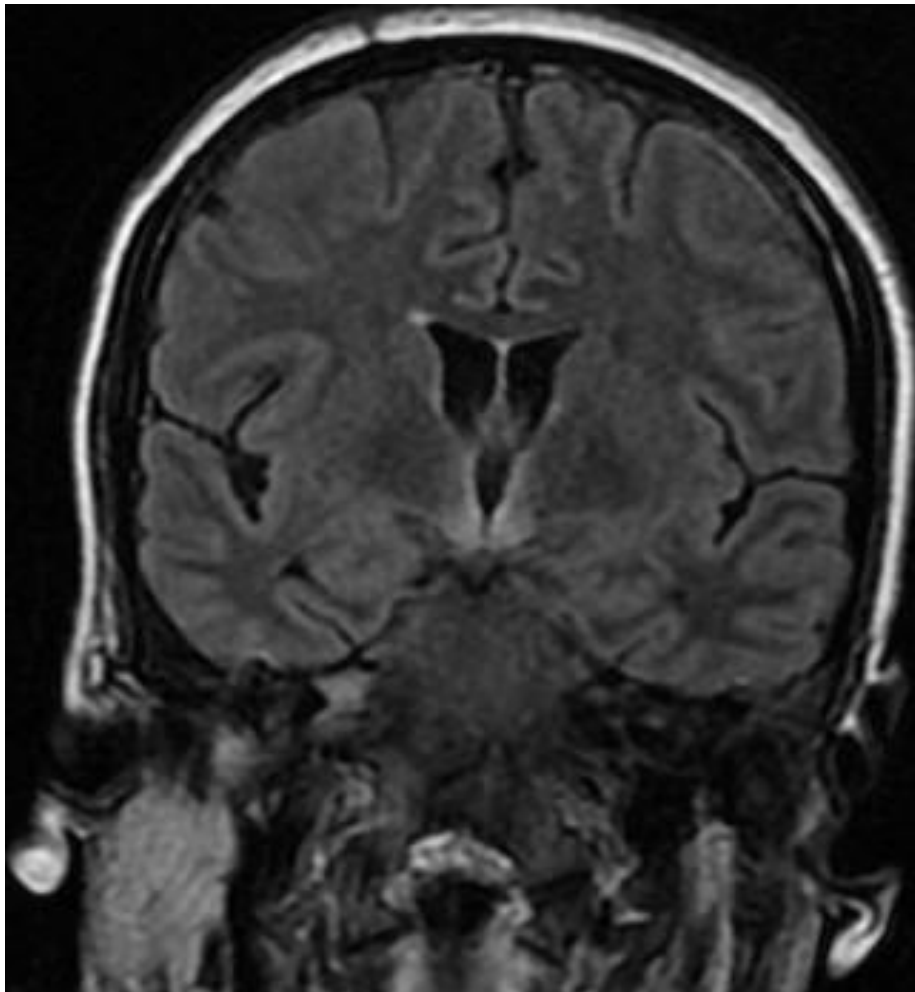


Figure 14 : Séquence d'IRM cérébrale en FLAIR montrant un hyper signal symétrique au niveau des corps mamillaires.

V. Autres explorations paracliniques :

1. Électrocardiogramme (ECG) :

L'électrocardiogramme a été réalisé chez toutes nos malades à la recherche de signes électriques d'hypokaliémie.

L'ECG était normal chez 25 patientes, soit 64,2% des cas.

Les anomalies ECG rencontrées chez nos malades étaient :

Tableau 9 : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.

Anomalies ECG	Nombre de cas	Pourcentage
Sous décalage ST	7	17,9%
Onde T inversée	4	10,2%
Onde T plate	2	5,1%
Onde U	1	2,6%

2. Fibroscopie digestive :

Réalisée chez 5 patientes (12,8%), revenue normale chez 4 patientes (10,2%).

Une seule patiente de notre série, a bénéficié d'une FOGD avec réalisation de biopsies multiples et a montré :

- Une œsophagite Stade I sur hernie hiatale.
- Antro fundite chronique, d'intensité modérée, non atrophique, non active.
- Absence d'HP.
- Absence de métaplasie intestinale ou de dysplasie.

VI. Synthèse des données cliniques et paracliniques :

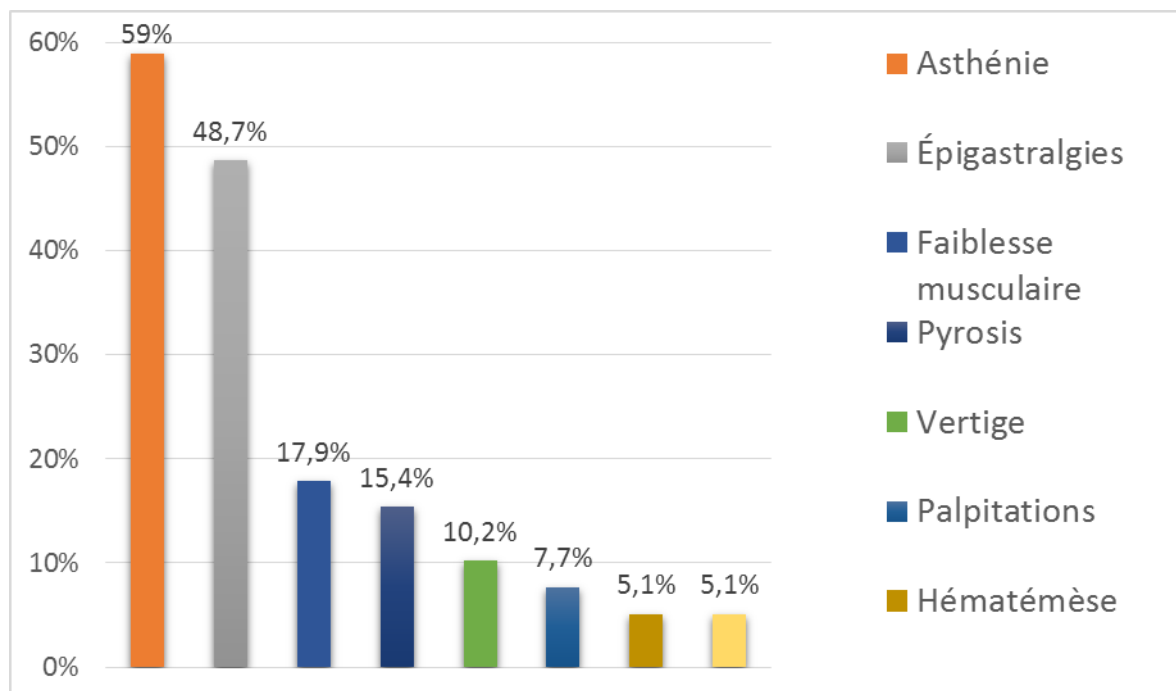


Figure 15 : Répartition des patientes en fonction des signes fonctionnels.

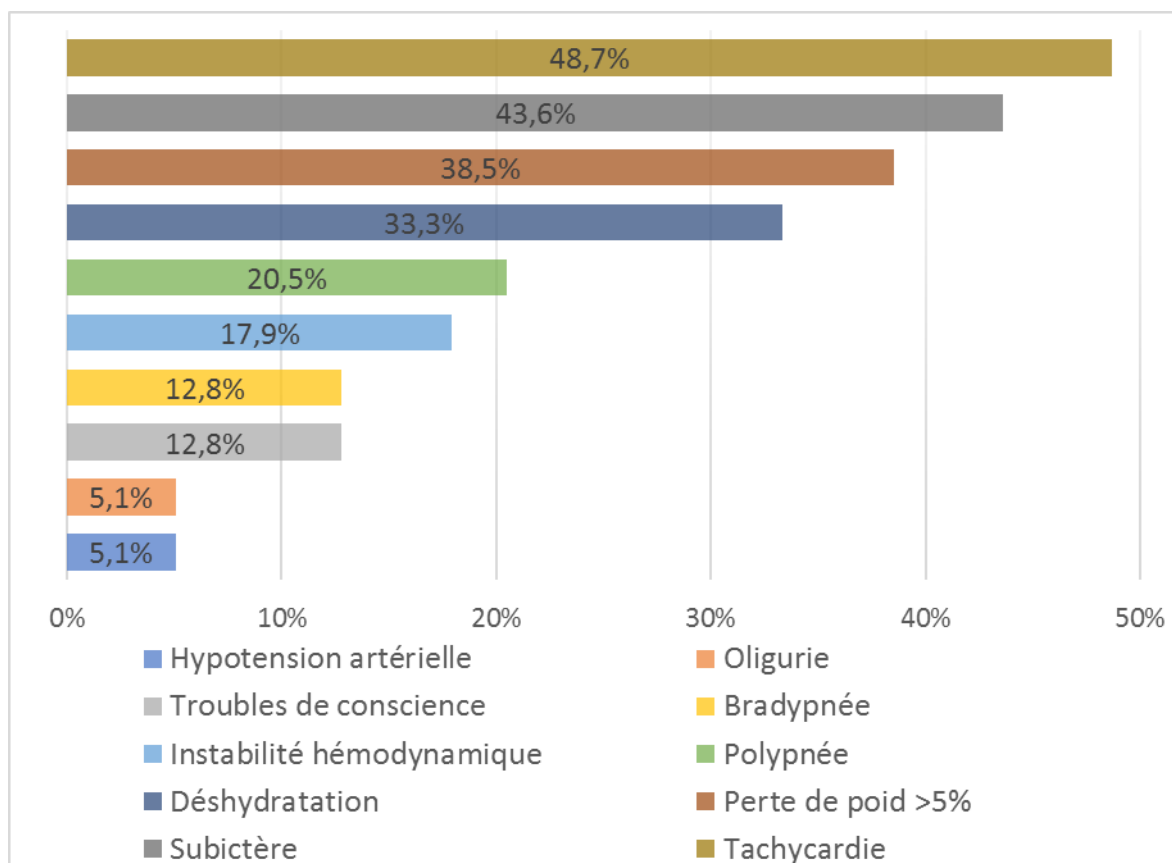


Figure 16 : Répartition des patientes en fonction des signes généraux.

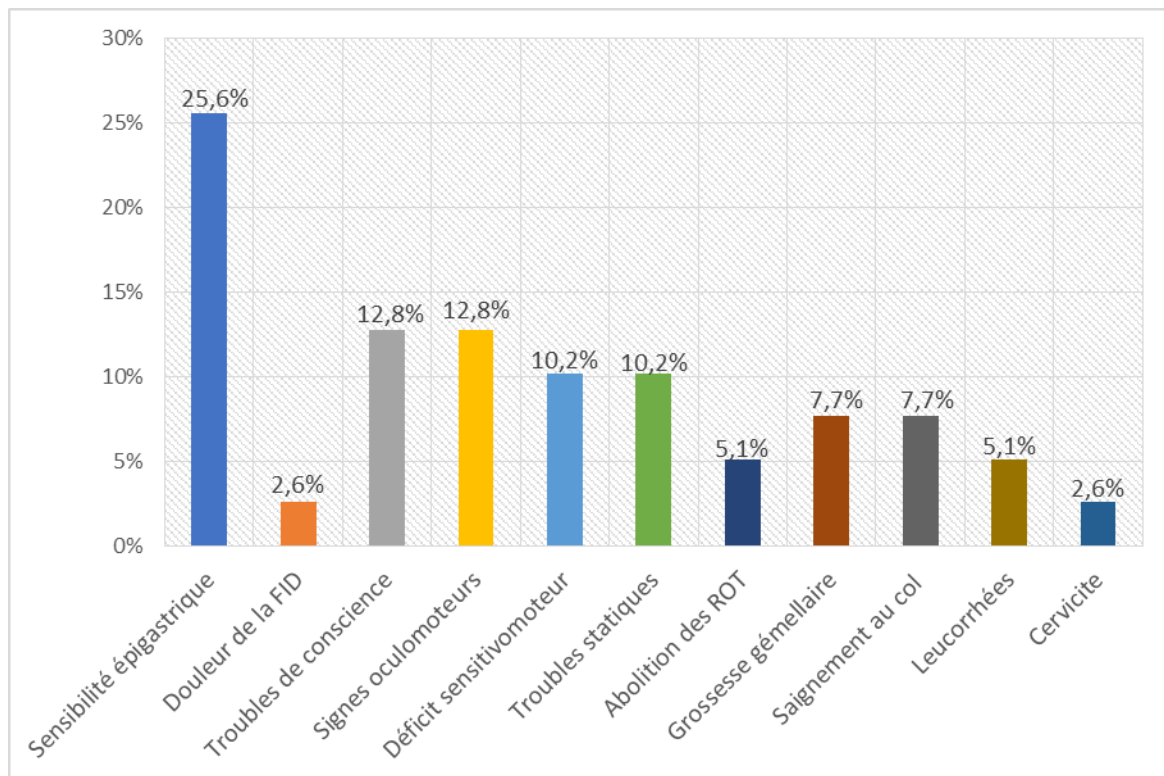


Figure 17 : Répartition des patientes en fonction des signes cliniques.

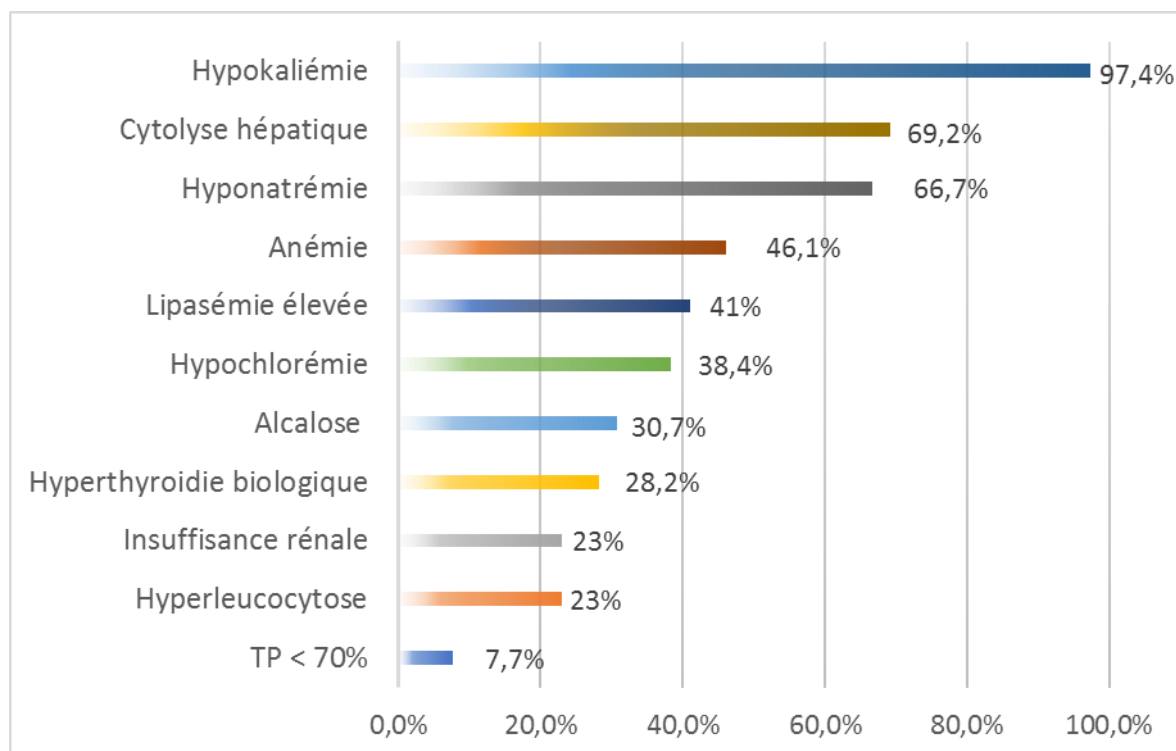


Figure 18 : Répartition des patientes en fonction des anomalies biologiques.

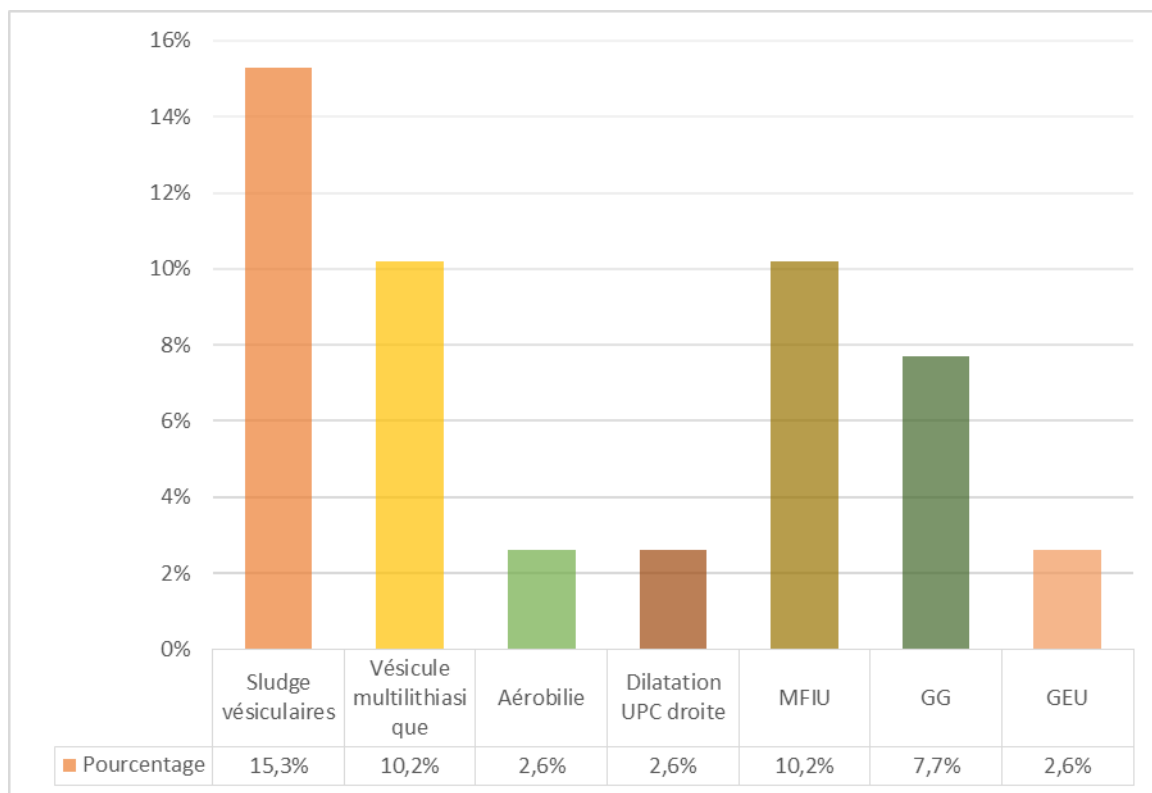


Figure 19 : Répartition des patientes en fonction des anomalies à l'échographique.

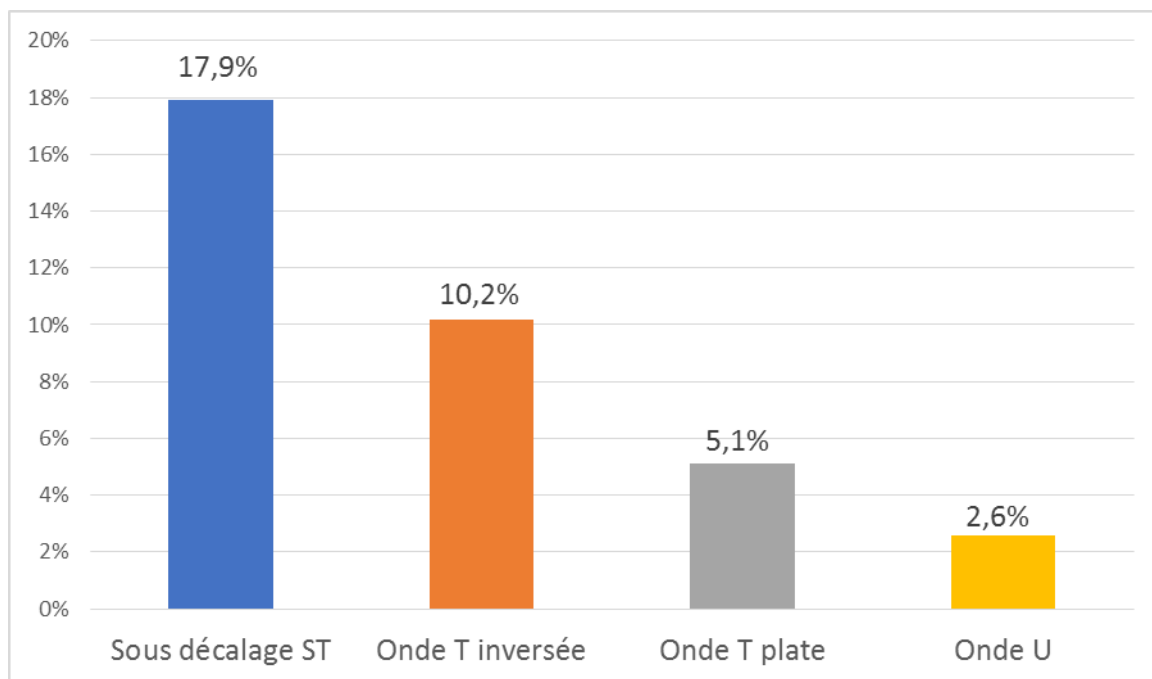


Figure 20 : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.

VII. Prise en charge thérapeutique en réanimation :

1. Durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation au service de réanimation variait entre 2 jours et 6 jours, avec une moyenne de 3,7 jours.

Chez les patientes qui ont présenté une atteinte d'EGW la durée d'hospitalisation variait entre 15 jours et 14 semaines, avec une moyenne de 38 jours.

2. Mise en condition :

Elle était systématique chez toute patiente admise en réanimation et consistait-en :

- Un monitoring standard comprenant une surveillance électrocardioscopique, la mesure de la pression artérielle non invasive, la surveillance de la saturation pulsée en oxygène (Spo2), la température et une diurèse horaire.
- Un abord veineux périphérique.
- Mise en place d'une sonde urinaire avec recueil des urines.
- Mise en place de sonde gastrique chez 11 patientes, soit 28,2% des cas, avec arrêt de l'alimentation.
- Un cathétérisme artériel a été utilisé chez 2 patientes (5,1%) pour surveillance invasive de la pression artérielle en cas d'état de choc hypovolémique ou septique.
- Une voie veineuse centrale jugulaire ou fémorale a été mise en place chez 32 patientes (82%).

La répartition des patientes en fonction du site de ponction était la suivante :

Tableau 10 : répartition des patientes en fonction du site de ponction.

Abord veineux	Nombre de patientes	Pourcentage
Fémoral droit	11	28,2%
Jugulaire droit	20	51,2%
Jugulaire gauche	1	2,6%

- Une échocardiographie à répétition été réalisé chez 14 patientes (35,9%) permettant une évaluation de la volémie et de la contractilité myocardique.
- Les effets hémodynamiques d'une manœuvre de lever de jambes passif permettaient de prédire correctement la réponse à l'expansion volémique, chaque fois que les données de l'échocardiographie ne permettaient pas de conclure sur l'état de la volémie des parturientes.

3. Prise en charge hémodynamique :

La prise en charge hémodynamique avait pour but, de maintenir un état hémodynamique stable, une volémie normale et la correction des troubles hydro électrolytiques et acido basiques.

1.1. Remplissage vasculaire :

Le remplissage vasculaire était la règle chez toutes les patientes de notre travail, soit pour réhydratation, correction des troubles hydro électrolytiques ou dans le but de remplissage en cas d'hypotension, d'hypovolémie ou état de choc par:

- Les cristalloïdes : sérum salé physiologique 0,9% utilisé dans 100% des cas associé au Ringer Lactate dans 33,3% des cas (13patientes). En plus de la ration de réhydratation, les besoins en remplissage durant les premières 48H étaient nécessaires chez toutes les patientes avec 1,8L du SS 0,9% en

moyenne et des extrêmes allant de 1L à 4L.

- Les colloïdes : l'albumine était le seul colloïde perfusé, il était indiqué chez 4 patientes (10,2%) qui présentaient une hypoalbuminémie sévère <20 g/l.
- Ration de base : Sérum glucosé à 5 % + [2g NaCl] + [3g KCl] + [0,75g Ca^{2+}] + [1g Mg^{2+}] en fonction des besoins en électrolytes.
- Solutions poly vitaminiques (Cernévit®).

1.2. Drogues vasoactives :

Nous avons eu recours aux drogues vasoactives (noradrénaline 0,2 à 1 μ g/kg/min) chez 2 patientes (5,1%) qui présentaient une instabilité hémodynamique avec une hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage.

1.3. Transfusion :

La transfusion a été également indiquée chez une seule patiente, dans le cadre d'un état de choc hémorragique (GEU rompue) par 3 culots globulaires et 3 plasmas frais congelés.

4. Prise en charge respiratoire :

Toutes les patientes avaient bénéficié de leur mise en position demi assise associée à une oxygénothérapie au masque ou lunettes à oxygène.

La ventilation non invasive (VNI) a été utilisée chez 2 patientes (5,1%) dont :

- Une patiente avait bénéficié de séances de VNI en post extubation tandis que l'autre présentait une faiblesse musculaire.

La ventilation invasive était nécessaire chez 3 patientes (7,7%) dont :

- Deux patientes chez qui le diagnostic d'encéphalopathie de Wernicke par carence en thiamine était suspecté, étaient intubées et ventilées artificiellement en raison d'une détérioration de la conscience, puis trachéotomisée devant la persistance des troubles de conscience.
- Une patiente était admise en postopératoire intubée ventilée, suite d'un

état de choc hémorragique secondaire à la rupture de sa grossesse extra-utérine.

5. Traitement antiémétique :

Toutes les malades avaient bénéficié d'un traitement antiémétique à base :

- Métoprololamide (Primpéran®) : administré chez 32 patientes en IVD à la dose de 10mg/8h-12h.
- Chlorpromazine (Largactil®) : utilisé chez une seule patiente per os à la dose de 75mg/j, soit un comprimé de 25mg 3 fois par jour
- Sulpiride (Dogmatil®) : utilisé chez une seule patiente per os à la dose de 100mg/j, soit une gélule de 50mg 2 fois par jour.
- Ondansétron (Zophren®) : administré chez 28 patientes à la dose de 8mg/8h-12h.

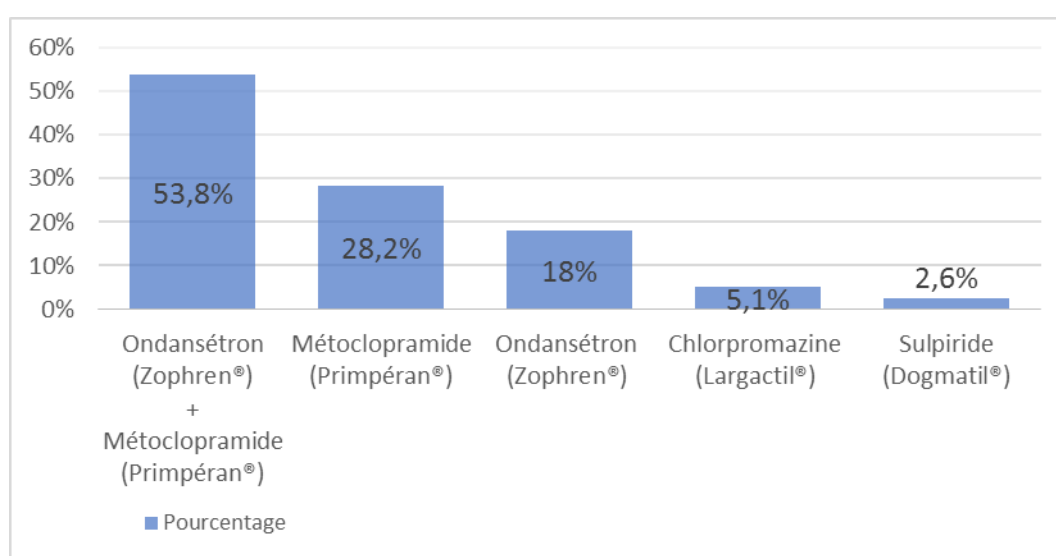
La voie d'administration d'ondansétron (Zophren®) était répartie comme suivant :

Tableau 11 : Répartition des patientes en fonction de la voie d'administration d'ondansétron (Zophren®).

Voie d'administration	Nombre de patientes	Pourcentage
IVD	18	46,2%
IVL sur 30 min	8	20,5%
Per os 1cp x2/j	2	5,1%

Tableau 12 : Répartition des patientes en fonction du traitement antiémétique reçu.

Traitement antiémétique	Nombre de patientes	Pourcentage
Métoclopramide (Primpéran®)	11	28,2%
Ondansétron (Zophren®)	7	18%
Ondansétron (Zophren®) + Métoclopramide (Primpéran®)	21	53,8%
Sulpiride (Dogmatil®)	1	2,6%
Chlorpromazine (Largactil®)	2	5,1%

**Figure 21 : Répartition des patientes en fonction du traitement antiémétique reçu.**

La durée du traitement variait entre 2 et 6 jours.

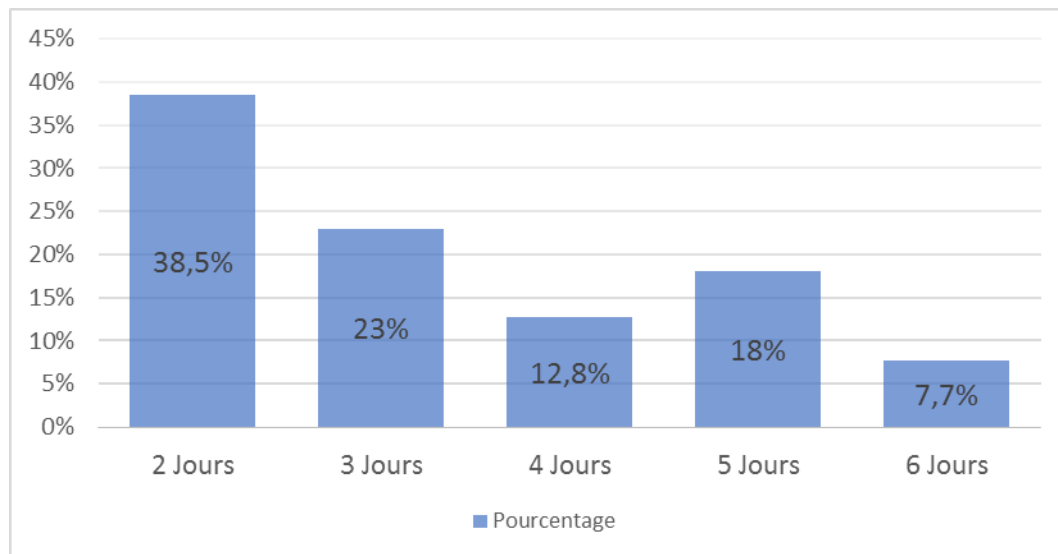


Figure 22 : Répartition des patientes en fonction de la durée du traitement antiémétique.

6. Traitement de l'hypokaliémie :

32 patientes (82%) avaient bénéficié d'une mise en place d'une voie veineuse centrale soit jugulaire interne ou fémorale pour supplémentation potassique à raison de 0.5g/H répété à plusieurs reprises avec surveillance de l'ionogramme.

Tableau 13 : Répartition des patientes en fonction de la dose et le nombre de charge de potassium (K⁺).

Dose de charge en K ⁺	Nombre de charge de K ⁺	Nombre de patientes	Pourcentage
3g	1	3	7,7%
3g	2	4	10,2%
3g	3	2	5,1%
4g	1	2	5,1%
4g	2	3	7,7%
4g	3	2	5,1%
5g	1	9	23,2%
5g	2	3	7,7%
5g	3	4	10,2%

En plus de la supplémentation potassique par voie veineuse centrale 12 patientes (30,7%), avaient reçu du potassium sirop à raison d'une à deux cuillères à mesures trois fois par jour.

6 patientes (15,3%) avaient reçu du potassium sirop seul à raison de trois cuillères à mesures trois fois par jour, en supplément à la RDB.

7. Vitaminothérapie :

Neurobion complexe vitaminé injectable, est le seul médicament disponible au Maroc, contenant des doses importantes de vitamine B1. Chaque ampoule de 3ml contient 100mg de Vit B1 (chlorhydrate de thiamine).

Dans notre étude, Neurobion a été administrée chez 21 patientes (53,8%):

- À dose préventive chez 16 patientes (41%) selon le protocole suivant :

Tableau 14 : Pourcentage de patientes ayant reçu une supplémentation préventive en thiamine et voie d'administration.

Voie d'administration	Nombre de patientes	Pourcentage
IVL 100 mg diluée dans 100 cc de SS 0,9 % sur 20 min	10	25,7%
IM 1Amp/j (100mg)	6	15,3%

La durée du traitement variait entre 3 et 7 jours.

- À dose curative chez 5 patientes (12,8%) :

Nous avons opté pour un schéma de 500mgx2/j pendant la phase d'état chez 2 patientes (5,1%) et 200x3/j pour les autres, puis passage à 100mg/j durant le reste de l'hospitalisation.

Tableau 15 : Schéma de supplémentation curative en thiamine chez les patientes ayant présenté l'EGW.

	Cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°4	Cas N°5
Supplémentation en Thiamine	1g/j pendant 2 semaines puis 100mg/j pendant 5 semaines	1g/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 10 jours puis 100mg/j

Un complément multi vitaminique (Additiva®) a été administrée chez 8 patientes (20,5%) à raison d'un comprimé par jour.

8. Traitement de l'insuffisance rénale aigue :

Il avait consisté à la stabilisation de l'état hémodynamique et la correction de la volémie par remplissage vasculaire.

Dans le principal but de transformer une IRA oligoanurique en une IRA à diurèse conservée, nous avons eu recours aux diurétiques (furosémide) chez 2 malades (5,1%). Aucune patiente de notre série n'avait besoin de l'hémodialyse.

9. Prise en charge nutritionnelle :

L'arrêt de l'alimentation par voie orale était la règle chez 11 patientes (28,2%) de notre série, pendant 5 jours en moyenne avec des extrêmes allant de 3 à 12 jours, cependant elles avaient bénéficié d'une alimentation parentérale par voie veineuse centrale durant la période d'arrêt de la voie orale.

Le produit utilisé dans tous les cas était oliclinomel N7, introduit d'emblée à un débit de 25 Kcal/Kg/j chez 7 patientes (17,9%), tandis que 4 patientes (10,2%) avaient bénéficié d'une perfusion progressive, allant de 10 Kcal/Kg/j jusqu'à atteindre 25 Kcal/Kg/j.

Aucune patiente n'avait bénéficié d'alimentation par jéjunostomie d'alimentation ni par sonde naso jéjunale.

10. Autres mesures thérapeutiques :

10.1. Antibiothérapie

L'antibiothérapie curative était prescrite pour traiter les complications infectieuses chez 5 patientes, soit 18% des cas dont :

- Pneumopathie à acinetobacter baumannii traitée par imipénème monohydrate + cilastatine sodique (tienam) et colimymicine (colistine) chez une seule patiente (2,6%),
- Infection urinaire traitée par céphalosporines 3ème génération (Ceftriaxone) chez 3 patientes (7,7%),
- Infection sur cathéter traitée par Amoxicilline protégé chez une seule patiente (2,6%).

La durée d'antibiothérapie variait entre 7 et 15 jours.

Toutes nos patientes s'amélioraient sous antibiothérapie avec une bonne évolution clinique et biologique.

10.2. Bétabloquants :

Devant l'apparition d'une hyperthyroïdie biologique, les bêtabloquants, non cardiosélectifs, de type Propanolol, (Avlocardyl®), ont été administrés chez 4 patientes (10,2%) durant leur séjour en réanimation, à la posologie 20 à 40 mg/24h.

Aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement par les antithyroïdiens de synthèse.

10.3. Protection gastrique :

L'administration par voie intraveineuse a été rapportée chez la majorité de nos malades (74,3%) pour la prévention de l'ulcère de stress à base de :

- Oméprazole (Oedes®) :20 à 40 mg/jour administré chez 22 patientes (56,3%).
- Anti H2 (Azantac®, Pep rani®, Antagon®) 1Amp/8h administré chez 7 patientes (18%).

10.4. Thromboprophylaxie :

Au cours de leurs séjour en réanimation, 16 patientes de notre série étaient grabataire, soit 41% des cas, elles étaient mises sous anticoagulation préventive à base d'énoxaparine sodique (Lovenox®) à la dose de 0,4cc/24h en SC associée à des moyens mécaniques de prévention de la maladie thromboembolique veineuse (bas de contention).

10.5. Prise en charge de la douleur :

L'antalgique utilisé dans notre série d'étude était le Paracétamol injectable (Perfalgan) prescrit chez 5 patientes, soit 12,8% des cas.

10.6. Nursing :

Il comportait :

- Les soins des yeux à base de collyre antiseptique en cas d'intubation,
- Les soins de la bouche à base d'héxomédine plusieurs fois par jour pour
- réduire les infections de la sphère ORL et les pneumopathies.
- D'autres médicaments à visée symptomatique ont également été utilisés en cas de nécessité : multivitamines, traitement martial, antispasmodiques.

VIII. Complications :

1. Complications spécifiques :

Dans notre série :

- 26 de nos malades (66,6%) ont présenté une hypokaliémie sévère inférieure à 2,5 mEq/l.
- 5 patientes (12,8%) ont présenté une atteinte d'encéphalopathie de Wernicke par carence en thiamine, et une neuropathie périphérique chez 3 d'entre elles (7,7%).
- Une seule patiente a déclaré un syndrome de Mallory-Weiss.
- 9 patientes (23%) ont présenté une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Une hyperthyroïdie biologique a été objectivée chez 11 patientes de notre série, soit 28,2%.

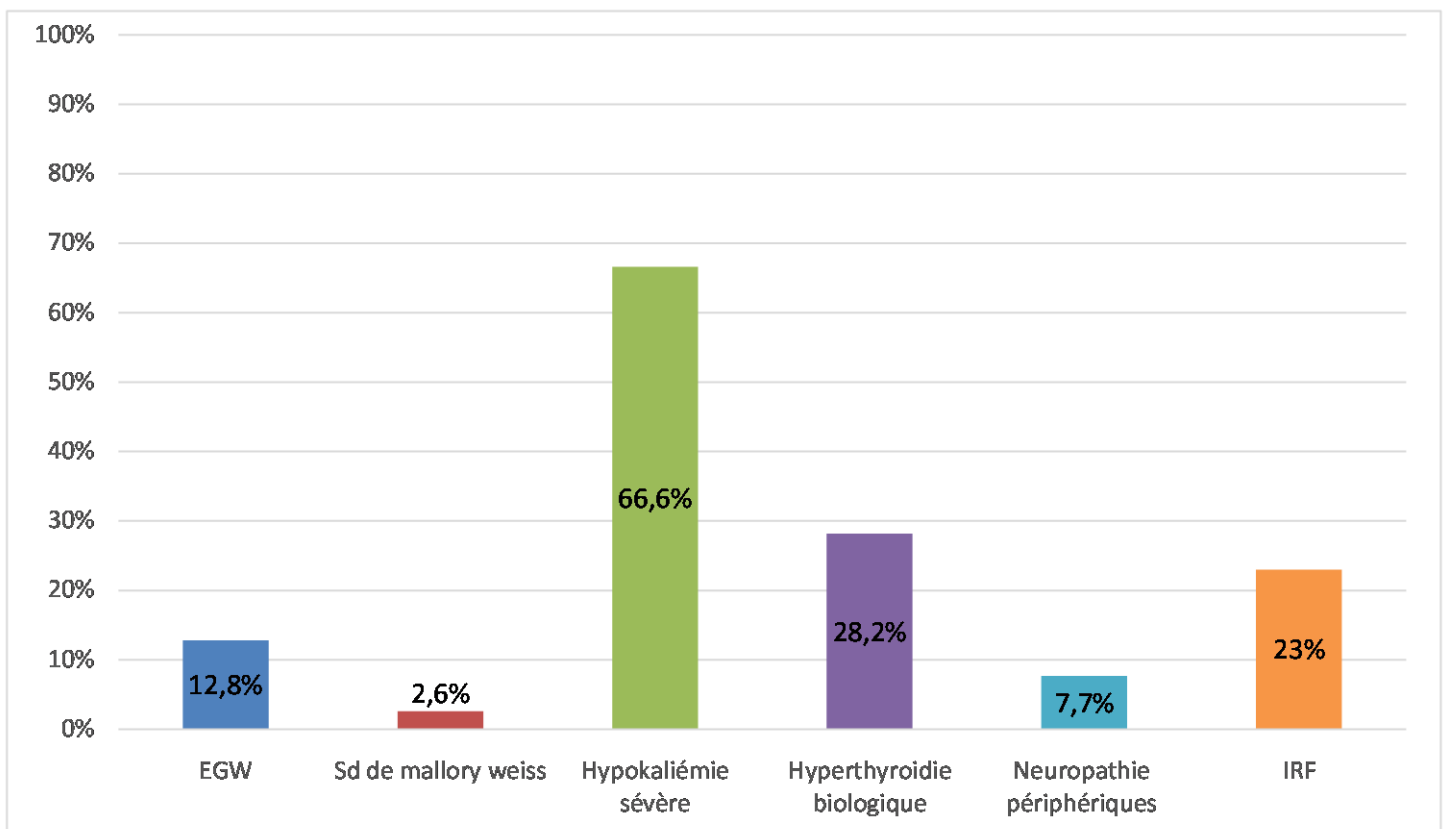


Figure 23 : Répartition en fonction des complications spécifiques.

2. Complications non spécifiques :

- Une patiente (2,6%) trachéotomisée, a présenté une pneumopathie à acinetobacter baumannii traitée avec succès par imipenem monohydrate + cilastatine sodique (tienam) et colimymicine (colistine).
- L'infection urinaire a été diagnostiquée chez 3 malades de notre population, avec un pourcentage de 7,7%
- 1 seul cas (5,1%) d'infection de cathéter veineux central a été rapporté.
- Une seule patiente, soit 2,6% a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche. Elle présentait une déshydratation et un alitement important puisque la durée d'hospitalisation a été de 21 jours
- 2 de nos patients (5,1%) ont présenté des escarres et des raideurs malgré la kinésithérapie et le changement de position régulière, il s'agissait de deux cas d'encéphalopathie de Wernicke. L'évolution était favorable chez les deux patientes.

3. Complications fœtales :

3.1. Mort fœtale in utero (MFIU) :

Elle avait concerné 4 patientes, soit 10,2% des grossesses.

3.2. Interruption thérapeutique de la grossesse :

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

Dans notre étude, les données concernant l'évolution et l'issue de la grossesse après sortie de la réanimation manquaient, vu que la plupart des parturientes étaient référées à leur zone d'origine pour le suivi de leur grossesse et accouchement.

IX. Évolution :

Au cours du suivi, on a noté une rechute de vomissements gravidiques chez 5 patientes (12,8%), ayant nécessité une ré hospitalisation.

Deux patientes (5,1%) chez qui le diagnostic d'encéphalopathie de Wernicke a été retenue ont gardé des séquelles 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.

La majorité des patientes ont été transférées en service de gynécologie, leur évolution était rapidement favorable, regagnaient directement leur domicile.

Une patiente a été transférée en service d'endocrinologie pour prise en charge d'un diabète type 1 déséquilibré, tandis qu'une autre a été transférée en service de néphrologie pour IRA ne répondant pas aux traitements médicaux reçus.

Aucun décès n'a été rapporté dans notre service.

DISCUSSION

I. Épidémiologie :

1. Fréquence :

Les nausées et vomissements du premier trimestre de grossesse sont les symptômes les plus fréquents du début de grossesse [185]. Ils concernent 70% des femmes selon une méta-analyse récente [186]. Les nausées et vomissements gravidiques (NVG) sont des nausées accompagnées ou non de vomissements et n'ayant pas de retentissement sur la grossesse, ni sur l'état de santé de la mère et du fœtus. Ils sont à différencier des vomissements incoercibles de la grossesse, aussi appelés gravidique (HG). L'HG est la complication des NVG. Toutes les statistiques sont concordantes sur l'incidence des NVG et qui représente 50 à 80% de toutes les grossesses [185, 186, 187], avec une incidence de l'Hyperemesis gravidarum (HG) varie entre 0,3 à 3,6% des grossesses [186, 188].

Dans notre série, durant la période étalée du 01/01/2014 au 31/12/2018 l'HG a représenté 3,6% des admissions des femmes enceintes en service de réanimation mère enfant du CHU Hassan II de Fès.

Sur 43 mois (1^{er} janvier 2006 au 31 juillet 2009), dans la série d'A. Hastoy et al. l'HG a représenté 1,41% des accouchements admis dans les services de gynécologie-obstétrique du CHU de la Réunion site Sud, Saint-Pierre. [189]

Une étude épidémiologique réalisée par Bailit dans l'état de Californie en 1999 a cherché à déterminer l'incidence de l'hospitalisation pour HG chez les naissances vivantes. L'étude américaine se basait sur le nombre de naissance car les données de toutes grossesses dans une population n'existent pas du fait du grand nombre de conceptions perdues sans être cliniquement décelées. Sur une cohorte de 520 739 naissances, il retrouvait une incidence de 0,47% naissances. [190]

Dans une étude canadienne récente, sur 390 500 naissances, 7 100 cas d'HG

étaient répertoriés, soit une incidence estimée à 1,8%.

L'HG est plus fréquent dans les civilisations occidentales et avec une faible incidence chez les esquimaux et les tribus africaines [163]. L'HG semble constituer un problème particulier dans les îles du Pacifique et plusieurs études montrent une augmentation locale de son incidence dans les populations indigènes (Samoan, Tokalan, Fidjien, Raratongan et Tongan) par rapport à différentes ethnies : européennes, asiatiques, indiennes, maori [191, 192].

Les principaux facteurs de risque retenus sont [163, 47, 193, 194] :

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

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

Il n'a pas été montré de corrélation épidémiologique entre l'incidence de l'hyperemesis et la race, le statut socio-économique ou la conception pré-nuptiale [163]. Un faible taux a été associé aux périodes de guerre... [47]

Le pic de survenue se situe entre 8 et 12 semaines, pour normalement disparaître avant 20 semaines de gestation [163]. L'HG peut disparaître spontanément, sans avoir nécessairement recours à une assistance médicale hospitalière. Dans le passé, cette pathologie conduisait à une morbidité et également une mortalité significative.

La fréquence d'HG en milieu urbain était élevée dans l'étude de Quinla JD et al. publiés en 2003 [195]. Aussi dans la série de Bouteleux Marion [200] 61,92% des patientes étaient d'origine urbaine.

Dans notre série 67,5% des patientes étaient d'origine urbaine.

2. Âge gestationnel à l'admission :

La moyenne d'âge gestationnel à l'admission au cours du premier trimestre chez notre population d'étude, était 10,6 semaines d'aménorrhées.

L'admission de nos patientes en service de réanimation mère et enfant est tardive par rapport aux autres séries occidentales, vu le retard de prise en charge et la fréquence des patientes référées.

Le tableau suivant représente la comparaison de la moyenne d'âge gestationnel à l'admission dans différentes études :

Tableau 16 : Moyenne d'âge gestationnel à l'admission dans différentes études.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	L'âge gestationnel à l'admission
Jackie YL Tan et al 2003	Singapore [196]	87	9,2 SA
Peng C et al 2007	Malaysia [197]	166	9,3 SA
A. Hastoy et al 2014	France-La Réunion Saint-pierre [189]	197	9,6 SA
Chraïbi Z et al 2014	France Chambray-lès-Tours [198]	109	9,7 SA
I. Ben Nacef 2016	Tunisie [199]	138	9,5 SA
Notre série	Maroc-Fès	39	10,6 SA

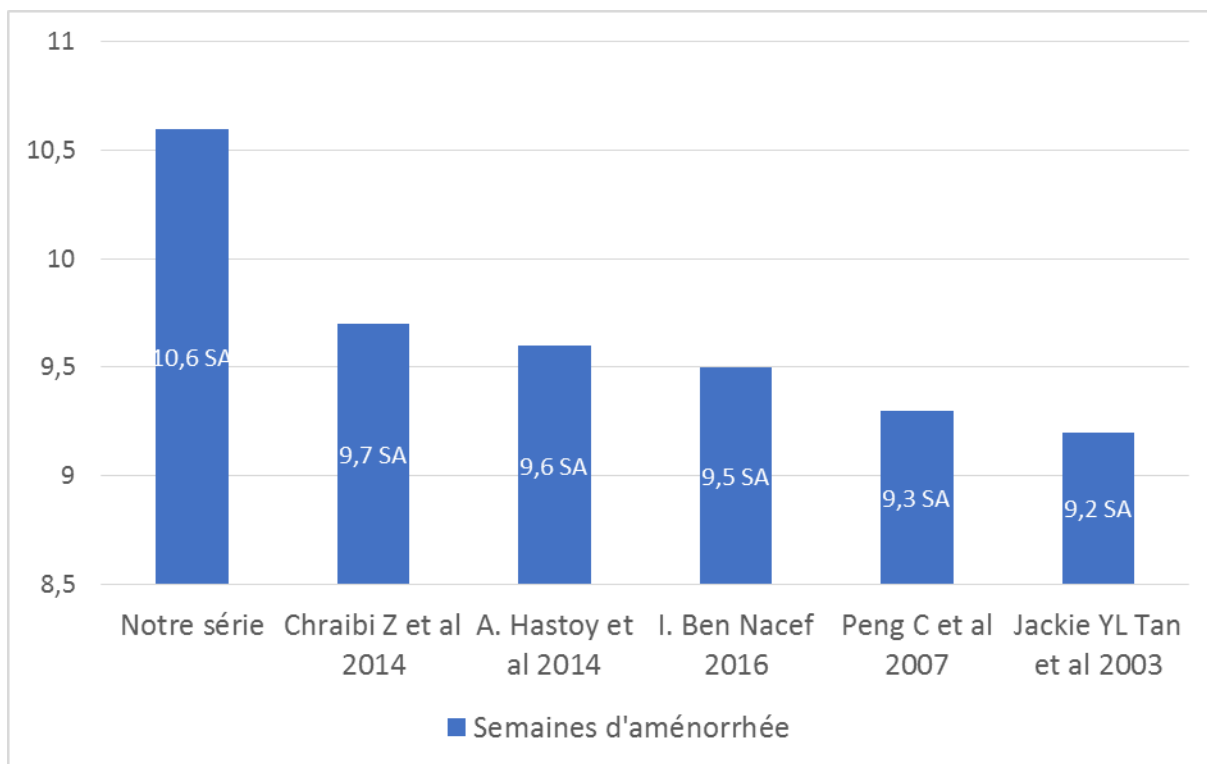


Figure 24 : Moyenne d'âge gestationnel à l'admission dans différentes études.

II. Facteurs de risque :

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

- ATCD d'hyperemesis gravidarum :

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 [201,202].

Dans notre série d'étude 10,2% des cas présentaient un ATCD de vomissements incoercibles.

Le tableau suivant représente la comparaison des pourcentages de patientes ayant un ATCD d'hyperemesis gravidarum dans différentes études :

Tableau 17 : Pourcentage de patientes ayant un ATCD d'hyperemesis gravidarum dans différentes études.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	ATCD d'hyperemesis gravidarum
B. Marion 2009	France-Rouen [200]	130	44,44%
A. Hastoy et al 2014	France-La Réunion Saint-pierre [189]	197	21,3%
Chraïbi Z et al 2014	France Chambray- lès-Tours [198]	109	34%
Notre série	Maroc-Fès	39	10,2%%

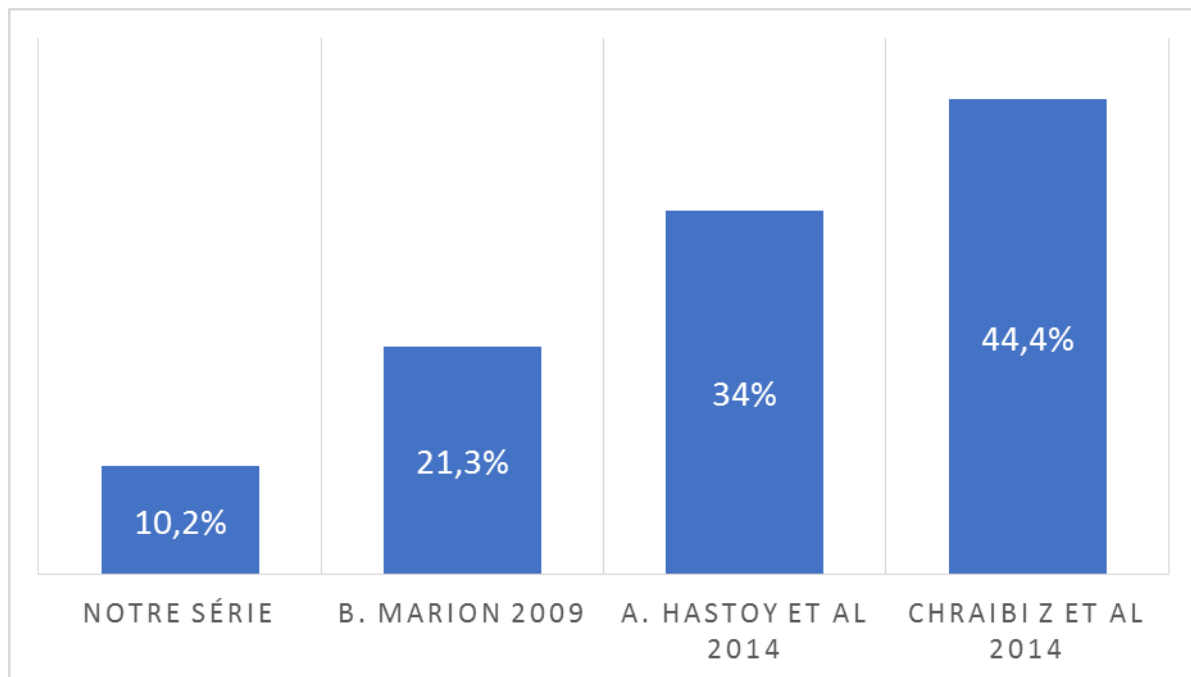


Figure 25 : Pourcentage de patientes ayant un ATCD d'hyperemesis gravidarum dans différentes études.

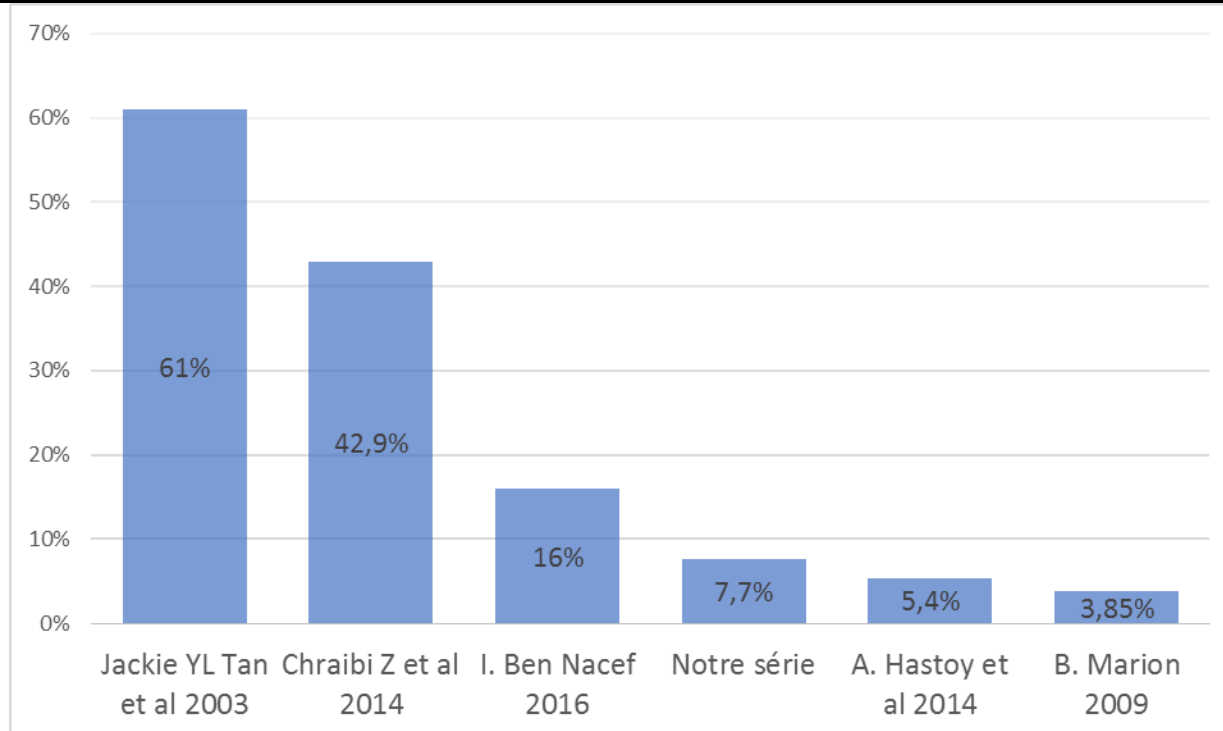
- **Grossesses multiples :**

Les grossesses multiples ou molaires sont de grandes pourvoyeuses de vomissements gravidiques incoercibles et seront à rechercher systématiquement par une échographie obstétricale précoce [204, 205].

Le tableau suivant représente la comparaison des pourcentages de grossesse multiple dans différentes études :

Tableau 18 : Pourcentage de grossesses multiples dans différentes études.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	Pourcentage de grossesse multiple
Jackie YL Tan et al 2003	Singapore [196]	87	61%
B. Marion 2009	France–Rouen [200]	130	3,85%
A. Hastoy et al 2014	France–La Réunion Saint–pierre [189]	197	5,4%
Chraïbi Z et al 2014	France Chambray–lès–Tours [198]	109	42,9%
I. Ben Nacef 2016	Tunisie [199]	138	16%
Notre série	Maroc–Fès	39	7,7%

**Figure 26 : Pourcentage de grossesses multiples dans différentes études.**

- **Âge maternelle :**

Il semble que les femmes plus âgées aient une prévalence plus faible ainsi que des symptômes moins intenses que les plus jeunes [206].

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette association :

Les niveaux d'œstrogènes diminuant avec l'âge, les femmes plus âgées seraient moins exposées aux pics d'œstrogènes.

Une meilleure adaptation aux effets des œstrogènes avec l'âge [207].

L'âge moyen de survenue de l'hyperémèse gravidique dans notre étude était de 27 ans. La tranche d'âge la plus touchée par cette affection était celle entre 20 et 29 ans, ce qui est en bon accord avec les résultats décrits par la littérature.

Le tableau suivant représente la comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries :

Tableau 19 : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	Âge moyen
Jackie YL Tan et al 2003	Singapore [196]	87	29,6 ans
Peng C et al 2007	Malaysia [197]	166	29,3 ans
A. Hastoy et al 2014	France–La Réunion Saint–pierre [189]	197	26,6 ans
Chraïbi Z et al 2014	France Chambray– lès–Tours [198]	109	28 ans
I. Ben Nacef 2016	Tunisie [199]	138	30,2 ans
Notre série	Maroc–Fès	39	27 ans

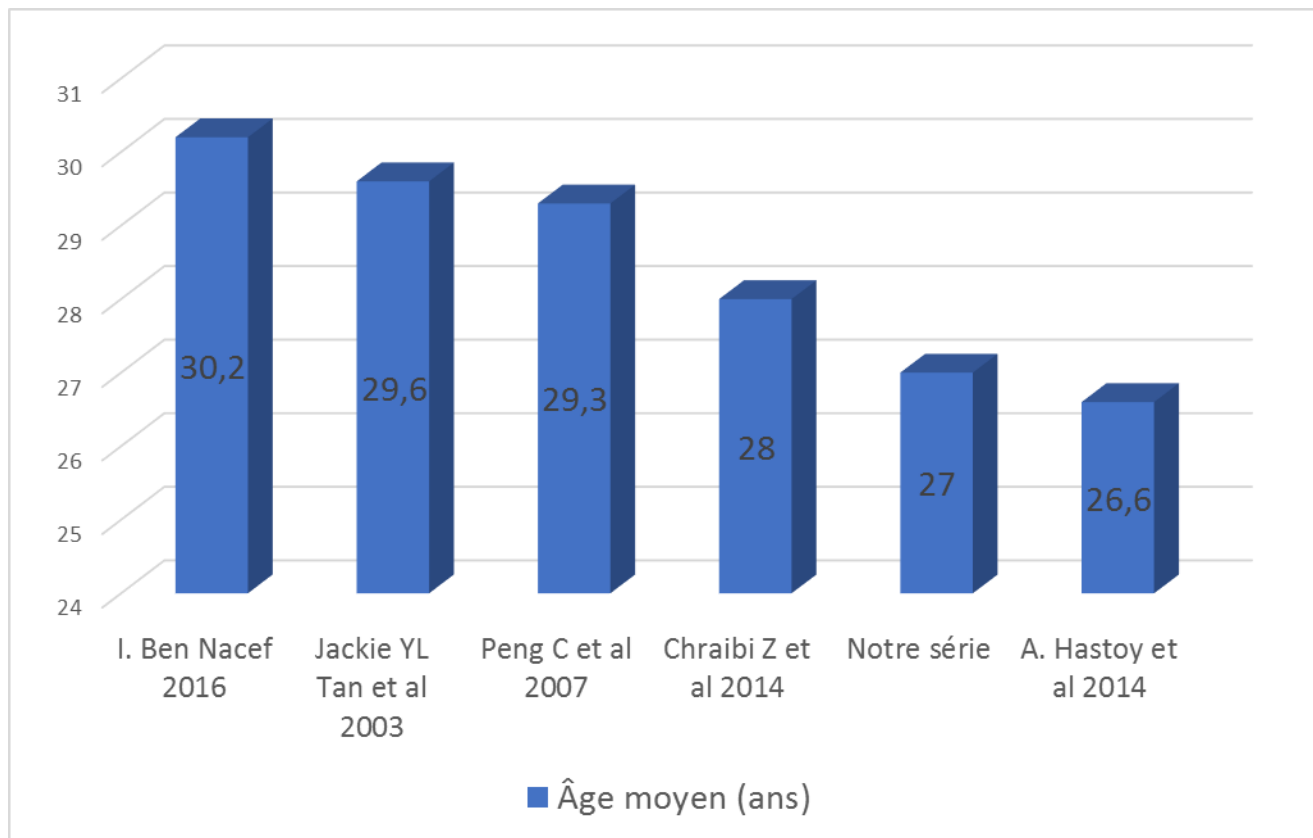


Figure 27 : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries.

Le tableau suivant représente la comparaison des différentes tranches d'âge :

Tableau 20 : Comparaison des différentes tranches d'âge entre les différentes d'études.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	Tranche d'âge	Pourcentage
B. Marion 2009	France-Rouen [200]	130	20 - 29	56,92%
A. Hastoy et al 2014	France-La Réunion Saint-pierre [189]	197	20 - 29	52,80%
Notre série	Maroc-Fès	39	20 - 29	56,30%

- **Autres facteurs de risque :**
 - Les grossesses de fœtus de sexe féminin semblent plus fréquemment se compliquer de vomissements incoercibles [203].
 - 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 [204, 205].
 - 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 [206].
 - l'origine étrangère de la patiente. Une récente étude de 2014 retrouve une proportion plus élevée de patientes étrangères présentant un HG (53,5 %) que dans la population des femmes enceintes (13,4 %). Par ailleurs, les vomissements gravidiques débutaient plus tôt chez ces femmes d'origine étrangère et elles étaient également hospitalisées à un âge gestationnel plus précoce [209] ;
 - la génétique serait également un facteur de risque. Dans une étude de 2010, les femmes nées de mères ayant présenté un hyperemesis gravidarum avaient trois fois plus de risques de développer cette complication pendant leur grossesse [210] ;
 - 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.

III. Caractéristiques Cliniques :

La clinique est dominée par des **vomissements incoercibles** et prolongés, éléments majeurs retrouvés dans 100 % des cas de notre série d'étude, d'emblée importants post prandiaux précoces de moyenne à grande abondance à raison de 5 à 15 épisodes par jour, entraînant :

- **Altération de l'état général :**

Une asthénie intense, une anorexie et une perte de poids sont très souvent observées chez les femmes atteintes de vomissements incoercibles. En moyenne, cette perte de poids atteint entre 3 et 7 kg [156]. Lorsque cette perte dépasse les 5% du poids corporelle , elle est considérée comme complication majeur [211].

Le tableau suivant regroupe les données retrouvées dans notre série et les séries similaires de la littérature :

Tableau 21 : Pourcentage de patientes ayant présenté une perte de poids > 5% retrouvées dans notre série et les séries similaires de la littérature.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	Pourcentage de cas : perte de poids > 5%
B. Marion 2009	France-Rouen [200]	130	40%
A. Hastoy et al 2014	France-La Réunion Saint-pierre [189]	197	30,4%
Chraïbi Z et al 2014	France Chambray-lès-Tours [198]	109	84,4%
Notre série	Maroc-Fès	39	38,5%

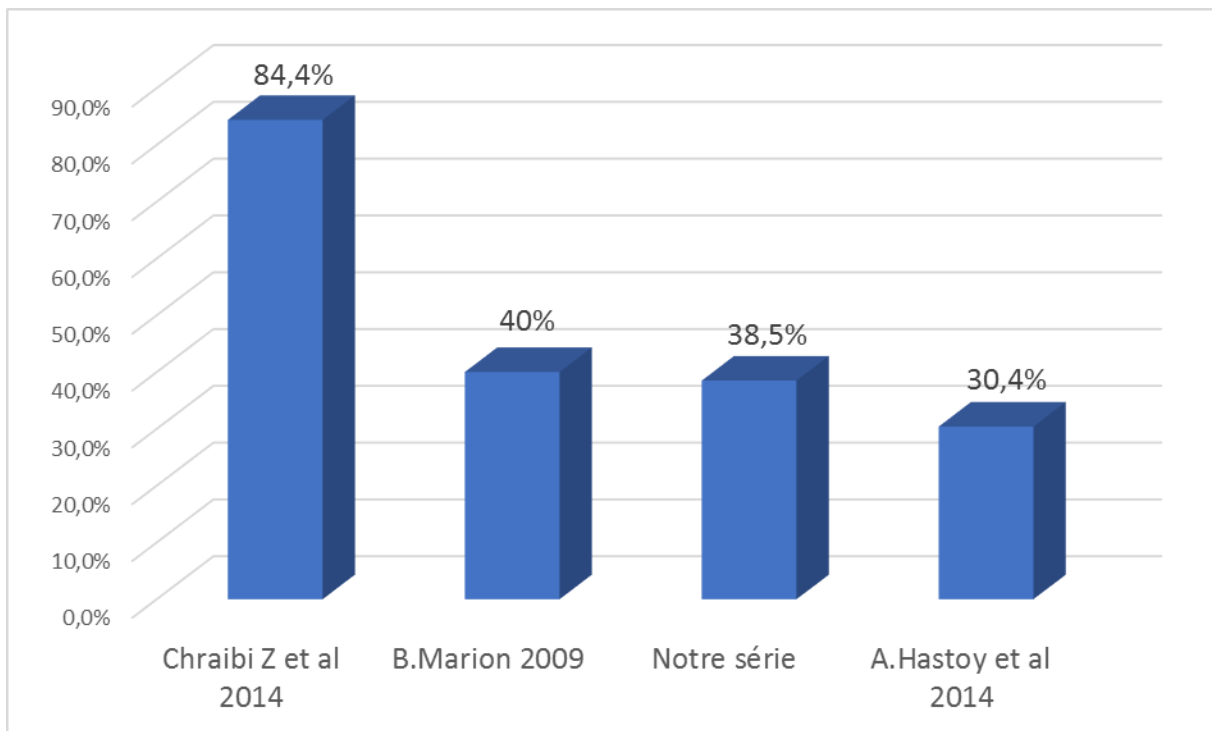


Figure 28 : Pourcentage de patientes ayant présenté une perte de poids > 5% retrouvées dans notre série et les séries similaires de la littérature.

- **Déshydratation :**

Elle est souvent associée à une tachycardie et une hypotension orthostatique pouvant aboutir à un choc hypovolémique avec collapsus [212].

Cette déshydratation se définit comme une diminution du volume du compartiment extracellulaire aux dépens des secteurs interstitiel et vasculaire. Il y a une perte iso-osmotique d'eau et de sodium. Ces fuites étant iso-osmotiques il n'existe pas de modification de l'hydratation intracellulaire.

Les signes cliniques de la déshydratation vont être principalement un pli cutané, des yeux creusés, une tachycardie et surtout une perte de poids.

Le tableau suivant regroupe les données retrouvées dans notre série et les séries similaires de la littérature.

Tableau 22 : Pourcentage de cas de DEC retrouvés dans notre série et les séries similaires de la littérature.

Auteur et année de publication	Pays et [réf.biblio]	Nombre de cas d'HG	Pourcentage de cas : DEC
B.Marion 2009	France-Rouen [200]	130	66,92%
A. Hastoy et al 2004	France-La Réunion Saint-pierre [189]	197	2,7%
Notre série	Maroc-Fès	39	33,3%

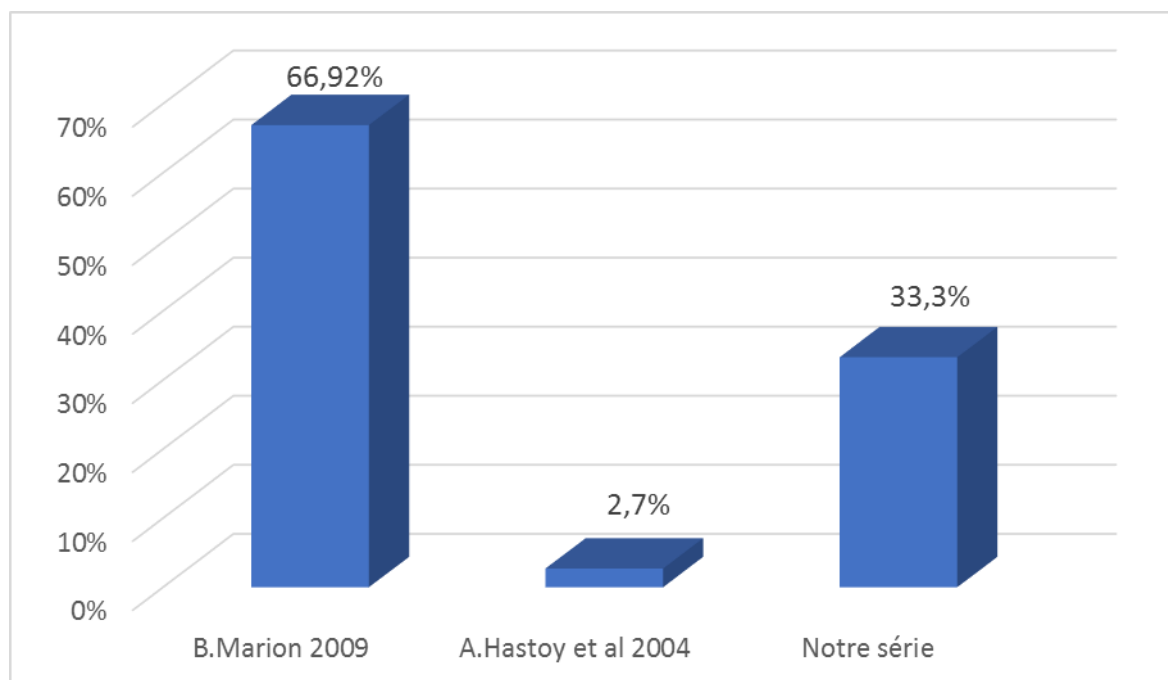


Figure 29 : Pourcentage de cas de DEC retrouvés dans notre série et les séries similaires de la littérature.

- **Thyrotoxicose clinique :**

Malgré la fréquence des anomalies du bilan thyroïdien biologique, la thyrotoxicose clinique reste rare [9, 213]. Dans ce contexte, il devrait pas y avoir d'antécédents de maladie thyroïdienne avant la grossesse et le goitre doit être absent.

Dans notre étude, aucune patientes n'a présenté de signes cliniques de thyrotoxicose.

- **Douleurs abdominales :**

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

On peut noter cependant une sensibilité épigastrique en rapport avec les vomissements et le jeun prolongée.

- **Ictère :**

De rares cas d'ictère cholestatique sont rapportés [139, 214]. Leur survenue au décours d'HG et leur disparition rapide dès l'arrêt des vomissements les différencient des autres causes d'ictères gravidiques [215].

Dans notre étude, un subictère ou ictère d'intensité modérée a été observé chez 17 patientes, soit 43,6% des cas.

- **Autres symptômes :**

Dans notre étude :

- Un syndrome confusionnel a été observé chez 5 patientes (12,8%), dont deux présentaient une altération grave de la conscience (5,1%), tandis qu'une altération légère de la conscience a type d'obnubilation a été vue chez 3 patientes soit 7,7% des cas.
- Une faiblesse musculaire a été observé chez 7 patientes (17,9%).
- 2 patientes (5,1%) ont présentées 1 épisode d'hématémèse.

IV. Caractéristiques biologiques :

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

Une acidose métabolique peut être observée dans des HG sévères.

L'hyperthyroïdie, avec une augmentation inconstante de l'hormonémie circulante (T4 et T3 libres) et une TSH abaissée, voire effondrée, est extrêmement fréquente. Sa prévalence a été estimée à 66% dans une série prospective de 72 malades [9]. Ces anomalies du bilan thyroïdien se normalisent avec la disparition des vomissements. Les anticorps antithyroïdiens sont négatifs.

Une perturbation des tests hépatiques a été rapportée dans 16 à 25% des cas [136]. Les manifestations hépatiques les plus habituelles sont une augmentation de l'activité sérique des aminotransférases prédominant sur les ALAT, atteignant parfois 30 fois la limite supérieure de la normale, et une augmentation le plus souvent modérée de la bilirubinémie conjuguée [136, 137].

L'hypoprothrombinémie est due à un déficit en facteurs dépendants de la vitamine K avec un facteur V normal [216].

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

Dans notre étude la lipasémie a été dosée chez toutes les malades, 16 patientes ont présenté un taux de lipasémie élevé, inférieur à 3 fois la normale, soit 41% des cas.

Le tableau suivant représente la comparaison des différents paramètres

biologiques :

Tableau 23 : Comparaison des différentes anomalies biologiques entre différentes études.

Nombre de cas d'HG	39	87	166	130	197	109	138
Biologie	Notre série	Jackie YL Tan et al 2003 [196]	Peng C et al 2007 [197]	B.Marion 2009 [200]	Hastoy et al 2014 [189]	Chraïbi Z et al 2014 [198]	I. Ben Nacef 2016 [199]
Anémie <12g/dl	46,1%	-	14,5%	-	-	6,6%	-
Hyponatrémie	66,7%	66,7%	37,6%	12,31%	-	55%	-
Hypokaliémie	97,4%	59%	22,4%	8,46%	-	16,8%	-
Hypochlorémie	38,4%	-	32,7%	6,15%	-	-	-
Alcalose	48,7%	-	-	-	-	-	-
IRF	23%	-	23,8%	-	-	-	-
Cytolyse hépatique	69,2%	56,4%	17,8%	6,92%	20%	25,7%	14,49%
Hyperthyroïdie biologique	28,2%	60,9%	55,2%	-	55%	52,4%	36,2%
TP<70%	7,7%	-	-	-	-	25,6%	-

Les carences vitaminiques multiples, non systématiquement recherchées, ont été observées chez plus de 60% des patientes en HG (taux sériques faibles en thiamine, riboflavine, vitamine B6, vitamine A et retinol-binding protein) [217]. Par contre des valeurs élevées, notamment en vitamine C, calcium, albumine,

hématocrite et hémoglobine peuvent témoigner de l'état de déshydratation, sans pour autant éliminer leur carence.

L'hyperparathyroïdie a été décrite mais reste rare. Elle devrait être prise en compte en cas d'hypercalcémie [218, 219].

V. Diagnostic positif :

- Modalités diagnostiques :

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

Selon les dernières directives de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sur les nausées et les vomissements pendant la grossesse (2015), il n'existe pas encore de définition unique acceptée de l'hyperemesis gravidarum, cependant certains auteurs définissent l'hyperemesis gravidarum, soit par la survenue de vomissements entraînant une perte de poids $> 5\%$ du poids avant la grossesse associée à une cétonurie [226], soit par des vomissements entraînant une altération de l'état général ou des troubles hydro électrolytiques nécessitant une hospitalisation [322].

Les critères de diagnostic de l'hyperemesis gravidarum les plus souvent cités sont les vomissements persistants non liés à d'autres causes, généralement une cétonurie importante lors de l'analyse de l'urine, des anomalies électrolytiques et des troubles acido-basiques, ainsi qu'une perte de poids. La perte de poids est souvent citée comme une perte d'au moins 5% du poids d'avant la grossesse [220]. Les anomalies des électrolytes sériques et des acide-bases peuvent inclure une

alcalose hypochlorémique, une hypokaliémie et une hyponatrémie. D'autres anomalies, telles qu'une légère élévation des enzymes de l'amylase, de la lipase et de la fonction hépatique, sont également associées à l'hyperemesis gravidarum [221]. L'hyperemesis gravidarum peut également présenter des signes et symptômes associés à une déshydratation grave, notamment une hypotension orthostatique, une tachycardie, une peau sèche, des changements d'humeur et une léthargie.

Récemment, un système de classification a été créé pour classer l'hyperemesis gravidarum appelé indice de score PUQE (quantification unique de la grossesse et de la nausée). Cet indice prend en compte le nombre quotidien d'épisodes de vomissements, la durée en heures des nausées par jour et le nombre d'épisodes de haut-le-cœur par jour [222]. La recherche clinique et la pratique médicale doivent encore adopter un système universel de classification de l'hyperemesis gravidarum, et donc demeure un diagnostic clinique d'exclusion [220].

L'absence de critères de diagnostic spécifiques est l'un des aspects de l'hyperemesis gravidarum, ce qui rend difficile l'analyse croisée des études de recherche clinique.

- **Bilan paracliniques :**
 - a. **Échographie abdominale / obstétricale :**

L'échographie abdominale et obstétricale est primordiale car elle permet d'exclure une cause organique des vomissements mais sa répétition peut aggraver les signes d'origine psychosomatique [223] (c'est-à-dire la conversion d'un stress psychologique sous formes de signes somatiques) ce qui explique l'importance de la bonne relation entre médecin et patiente avant tout traitement médical [224].

Dans notre étude, l'échographie abdominale a été réalisée chez 27 patientes (69,2%) revenue sans particularités chez 15 patientes (38,5%) et a montré une

vésicule biliaire à paroi fine, une voie biliaire principale libre non dilatée et des reins de taille normale bien différenciés.

Les anomalies échographiques rencontrées chez nos malades n'expliquaient pas les vomissements incoercibles et permettaient de retenir le diagnostic d'HG.

Tableau 24 : Répartition des patientes en fonction des anomalies à l'échographie.

Anomalie a l'écho	Nombre de patientes	Pourcentage
Sludge vésiculaires	6	15,3%
Dilatation UPC droite	1	2,6%
Aérobilie	1	2,6%
Vésicule multilithiasique	4	10,2%

L'échographie obstétricale a été réalisé chez toutes les patientes, et a montré :

- Une grossesse mono fœtale évolutive avec une activité cardiaque positive, sans anomalie du liquide amniotique chez 31 patientes soit 87,1% des cas.
- Aucun cas d'anomalie de biométrie n'a été noté.
- Par ailleurs, le placenta était normalement inséré chez toutes les patientes.
- 3 cas de grossesse gémellaire (%).
- Une mort fœtal in utéro a été rapporté dans 4 cas (10,2%) à la fin d'évolution de la maladie.
- Un hémopéritoine de grande abondance, avec suspicion d'une grossesse extra utérine au niveau de la trompe gauche rompue a été objectivé chez une seule patiente.

b. Électrocardiogramme :

L'ECG est à discuter en fonction de la kaliémie.

L'électrocardiogramme a été réalisé chez toutes nos malades à la recherche de

signes électriques d'hypokaliémie.

L'ECG était normal chez 25 patientes soit 64,2% des cas.

Les anomalies ECG rencontrées chez nos malades étaient :

Tableau 25 : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.

Anomalies ECG	Nombre de cas	Pourcentage
Sous décalage ST	7	17,9%
Onde T inversée	4	10,2%
Onde T plate	2	5,1%
Onde U	1	2,6%

- **Bilan biologique :**

Le fondement clinique pour les patientes atteintes d'hyperemesis gravidarum est une évaluation détaillée visant à exclure d'autres causes potentielles des symptômes présentés. Les examens biologiques à demander doivent comporter l'hématocrite, l'ionogramme, les transaminases, la bilirubine et un bilan thyroïdien en cas de suspicion d'une thyrotoxicose et un bilan urinaire surtout l'acétonurie. Il faut noter que l'HG peut donner des perturbations du bilan hépatique surtout une cytolysse mais ne dépassant pas 4 fois la normale [225] selon l'étude de MORALI et qui pourrait atteindre 10 à 20 fois la normale selon WALLSTEDT [222]. Dans le travail de MORALI et al., la corrélation entre les anomalies enzymatiques hépatiques et la cétonurie était faible, ce qui suggère que d'autres facteurs que le jeûne en sont responsables. Trois facteurs pourraient favoriser les modifications des tests hépatiques : la déshydratation, l'hyperoestrogénie et l'hyperthyroïdie. Des anomalies thyroïdiennes (thyroxine libre élevée ou thyroid stimulating hormone (TSH) basse) sont associées à l'hyperemesis gravidarum dans 50 % des cas. La dysthyroïdie est

certainement secondaire à l'hyperemesis gravidarum, comme d'ailleurs les anomalies hépatiques. Aussi bien les anomalies des tests hépatiques que l'hyperthyroïdie disparaissent avec le traitement de l'hyperemesis gravidarum. La créatinine est intéressante à la recherche d'une insuffisance rénale associée. La lipase et l'amylase peuvent être dosées, mais seront augmentées de façon plus modérée qu'en cas de pancréatite aiguë (< 3 N).

Néanmoins, seul un sous-ensemble limité de ces tests est utilisé dans la pratique clinique quotidienne chez une patiente présentant un épisode initial d'hyperemesis gravidarum. À noter, les directives de l'ACOG 2015 recommandent que les études de la fonction thyroïdienne ne soient réalisées qu'en présence d'autres signes d'hyperthyroïdie, tels qu'un goitre palpable. Plusieurs études recommandent également des tests pour l'infection à *Helicobacter pylori*, dans la mesure où les ulcères gastriques peuvent contribuer à la survenue d'une hyperémèse gravidique persistante et réfractaire [220].

VI. Diagnostic différentiel :

Bien que l'on puisse habituellement supposer qu'il s'agit d'une HG lorsque les vomissements surviennent en début de grossesse, il faut exclure toute autre cause pouvant entraîner les nausées et les vomissements.

Sur le plan clinique il est important d'identifier les signes associés aux vomissements qui peuvent faire évoquer une autre pathologie organique. En priorité sont à rechercher des douleurs abdominales, une fièvre ou un goitre dans un contexte d'hyperthyroïdie (tableau) [195, 226, 227].

Si les symptômes persistent en dépit d'un traitement, il faut encore exclure un ulcère ou une œsophagite par endoscopie.

Il faudrait prendre en considération les pathologies hépatiques primaires au

cas où les valeurs hépatiques étaient anormales avant la grossesse déjà. Il ne faut pas négliger non plus de penser à une manifestation primaire ou à une aggravation d'un trouble alimentaire connu au préalable.

Comme les nausées et vomissements gravidiques peuvent se manifester également lors de certaines pathologies intra-abdominales avec irritation péritonéale telles que : torsion d'un kyste ovarien, processus dégénératif dans un myome, pancréatite aiguë, cholécystite, angiocholite, appendicite, maladies intestinales inflammatoires ou pyélonéphrite, il faut les exclure par diagnostic différentiel. Ces cas sont à considérer particulièrement lorsque les symptômes apparaissent en dehors de la période classique de l'HG.

D'autres causes peuvent encore intervenir dans les nausées et vomissements gravidiques : toxicités liées ou non à des médicaments, troubles métaboliques (par exemple le diabète), hypercalcémie, hyperparathyroïdie ainsi que les pathologies du système nerveux central et les pathologies vestibulaires. Si les symptômes restent réfractaires au traitement, il faut prendre ces causes en considération.

Sur le plan obstétrical, l'échographie permet d'exclure d'abord la grossesse multiple ou la môle hydatiforme et, lors de grossesse plus avancée, un décollement placentaire précoce ou un polyhydramnios. La prééclampsie, le syndrome HELLP (anémie hémolytique, cytolyse hépatique et thrombopénie) ainsi que la stéatose hépatique peuvent également provoquer nausées et vomissements durant la grossesse.

Les auteurs s'accordent sur l'importance d'éliminer un diagnostic différentiel nécessitant une prise en charge spécifique [228, 229, 230].

Nous citons dans ce tableau les principaux diagnostics différentiels :

Tableau 26 : Les principaux diagnostics différentiels.

Pathologies obstétricales	<ul style="list-style-type: none"> • Pré éclampsie précoce • Choriocarcinome • Stéatose hépatique aigue gravidique
Pathologies gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • gastroentérite • gastro parésie chez une patiente diabétique • achalasia • hépatite virale, toxique • syndrome obstructif • cholécystite, appendicite • ulcère gastroduodéal • pancréatite • RGO sévère
Pathologies urogénitales	<ul style="list-style-type: none"> • pyélonéphrite • torsion d'annexe • nécrobiose aseptique d'un fibrome • colique néphrétique
Pathologies endocriniennes	<ul style="list-style-type: none"> • acidocétose diabétique • hyperthyroïdie (maladie de Basedow) • insuffisance surrénale • hyperparathyroïdie
Pathologies neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • hypophysite lymphocytaire • vertiges, migraines • tumeur cérébrale • hypertension intracrânienne

VII. Les scores d'évaluations des symptômes :

Afin de mieux décrire les symptômes présentés par les patientes, de multiples scores ont été développés, mais finalement peu utilisés en pratique. Ils ont notamment pour but d'évaluer l'impact des vomissements sur la qualité de vie.

1. Score de Rhodes :

Le score de Rhodes ou Index of Nausea, Vomiting and Reaching (INVR) a été décrit par Rhodes et al. en 1984 [231]. Initialement décrit pour les nausées et vomissements pendant les chimio- thérapies, il a depuis été validé pendant la grossesse, mais n'est que très peu utilisé [232].

2. Score PUQE :

Le score Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) a été développé en 2002 [233]. Il a pour but d'évaluer trois types de symptômes présentés dans les 12 dernières heures : les nausées, les vomissements et les hauts-de-cœur. Il s'agit d'une échelle de type Likert à 5 points. Le calcul de score est effectué par l'attribution d'une valeur allant de 1 à 5, avec 1 pour « provoquant le moins de gêne possible » et 5 « provoquant le plus de gêne possible ». Le score total est obtenu en faisant la somme des réponses de chacun des trois éléments. Le score varie donc de 3 (aucun symptôme) à 15 (gêne la plus importante possible). Les symptômes sont considérés comme légers pour un score compris entre 3 et 6, modérés pour un score entre 7 et 12 et sévères pour un score égal ou supérieur à 13. Ainsi, il semble très utile pour évaluer l'efficacité d'un antiémétique, mais son intérêt est plus limité sur des longues périodes telles que le premier trimestre de la grossesse. Un autre score PUQE (PUQE-24) a également été publié, en intégrant les 24 dernières heures [222]. Son utilisation reste cependant à ce jour peu fréquente mais permettrait probablement une meilleure évaluation de la sévérité des vomissements et ce de

manière plus objective. LACASSE et al. [234] ont développé un score PUQE- modifié. Ce nouveau score serait plus adapté sur une longue période et serait significativement plus élevé donc plus sévère que le score PUQE. Il contient les mêmes trois questions que le questionnaire PUQE de KOREN et al., mais la période de collecte des symptômes est différente parce que tous les symptômes présents depuis le début de la grossesse sont recensés et non uniquement ceux des 12 dernières heures. L'utilisation d'un tel score semble nécessaire pour évaluer de façon objective les symptômes présentés par les patientes et donc d'adapter la prise en charge thérapeutique.

3. Score NVPQOL :

Le score Quality Of Life for Nausea and Vomiting during Pregnancy (NVPQOL) a été proposé en 2002 par Magee et al. [235]. Il reprend 30 items de la qualité de vie concernant notamment 4 domaines : les symptômes physiques et facteurs aggravants (9 items), la fatigue (4 items), les émotions (7 items) et les limitations (10 items). Il s'agit d'une échelle de type Likert à 7 points. Le score total est obtenu en faisant la somme des valeurs allant de 1 (jamais) à 7 (tout le temps) pour chacun des 30 items. Pour un item (item 20), le 1 correspond à tout le temps et le 7 à jamais. Le score minimal est de 30 et correspond à une bonne qualité de vie, alors que le score maximal de 120, correspond à une qualité de vie très altérée. En 2008, ce score a été comparé à un gold standard de qualité de vie, le questionnaire SF-12 [236] et montrait qu'il pouvait être utilisé de façon efficace dans les vomissements du premier trimestre. D'autres études plus récentes confirment l'intérêt de ce score dans l'évaluation des nausées et vomissements pendant la grossesse [237, 238].

L'utilisation du score PUQE-modifié semble nécessaire pour toute patiente symptomatique, afin d'évaluer de façon objective les symptômes et d'adapter la prise en charge. Le score NVPQOL semble lui intéressant pour les patientes avec un

résultat dit « sévère » au score PUQE-modifié, afin d'évaluer l'altération de la qualité de vie et d'évaluer de façon précise les catégories à améliorer.

VIII. Complications materno-fœtales des vomissements

incoercibles :

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 [239, 240].

1. 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 [211,241].

HASTOY et al [242], 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 [243].

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 [244].

Certaines études ont rapporté que les nausées et vomissements dans le premier trimestre de grossesse étaient associés à un bon pronostic avec une diminution du risque de fausses couches, de mort périnatale, de prématurité, de bas poids de naissance [11, 163, 194, 245].

L'HG serait ainsi souvent considéré comme un facteur protecteur [245].

Une large étude contrôlée, recrutant sur une période de 7 ans (de 1984 à 1991) 138 femmes présentant un HG avant 20 semaines de grossesse, n'a pas trouvé de différence significative entre les trois groupes (HG modéré, HG sévère, groupe contrôle) sur le poids de naissance, les anomalies congénitales, l'incidence de prématurité, la faiblesse du score d'APGAR, la fréquence des admissions en soins intensifs néonataux [246].

D'autres études ont décrit des résultats inverses, avec une augmentation du risque de retard de croissance et de malformations fœtales dans l'HG sévère [247, 248]. DEPUE a noté une augmentation des malformations du système nerveux central, du squelette et de la peau chez des femmes avec HG [18].

Chez les femmes hospitalisées itérativement pour HG, certains ont constaté, outre l'existence chez la mère de troubles nutritionnels sévères avec un poids corporel réduit, un poids de naissance du nouveau-né également abaissé [248].

Dans les cas d'HG responsables d'encéphalopathie de Gayet Wernicke, l'association à une mort fœtale a été décrite dans 40% des cas [249].

Le tableau suivant représente la comparaison des différentes complications fœtales :

Tableau 27 : Les complications fœtales dans différentes études.

Complications fœtales	Notre série	B. Marion 2009 [200]	A. Hatoy et al 2014 [189]	Peng C et al 2007 [197]	Chraïbi Z et al 2014 [198]
Avortement	-	-	1,90%	1,2%	11%
ITG	2,6%	7,69%	6,60%	-	1,8%
RCIU	-	5,74%	26,40%	-	-
Hypotrophie	-	2,46%	13,20%	10,8%	6,3%
Prématurité	-	30%	14,70	4,8%	10,5%
MFIU	10,2%	-	-	0,6%	-
Décès périnatal	-	0,77	1,50%	-	-

Comme toute étude rétrospective, nous avons rencontré des difficultés majeures liés à l'exploration des dossiers médicaux. L'exploitation des données concernant le pronostic fœtal manquaient, puisqu'il s'agit d'une étude réalisée au service de réanimation mère enfant et que la majorité des parturientes étaient référées et accouchaient dans leur zone d'origine après leur sortie du service de réanimation.

2. Retentissement maternel :

2.1. Grossesse et accouchement :

Chez les patientes souffrant d'HG et ayant pris moins de 7 kg durant la totalité de leur grossesse, il existe plus de risque de :

- Diabète gestationnel.
- Déclenchement du travail.
- Césarienne.

Pour ces situations le risque est multiplié par 1,4 [250].

Comme pour le pronostic fœtal, nous n'avons pas pu détailler les modalités d'accouchement de nos parturientes.

2.2. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke :

Les carences vitaminiques induites sont responsables de complications telles que l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, secondaire à un déficit en vitamine B1 [251], complication neurologique la plus redoutable de l'HG.

Le premier cas rattaché à l'hyperemesis gravidarum a été rapporté par Henderson en 1914 [253] et plusieurs cas sporadiques ont été décrits depuis [254].

Dans notre série d'étude, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke induite par HG a été rapporté chez 5 de nos patientes, ce qui montre le retard de prise en charge de ces parturientes.

a. Les signes Cliniques :

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 ostéotendineux, une baisse du tonus ou encore une dysarthrie [255].

La triade clinique a été retrouvée chez 4 patientes sur 5, soit à 80%, tandis que

l'abolition des réflexes ostéotendineux n'a été vue que chez 2 patients sur 5 soit à 40%.

- **Les manifestations neurologiques :**

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.

Touchant le cervelet, 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.

Un état confusionnel typique 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 [256, 257, 258].

Le déficit en thiamine avec atteinte du système nerveux périphérique est appelé bériberi sec. Cette présentation survient généralement en cas d'apport calorique insuffisant et d'inactivité physique relative (le glucose est essentiel au fonctionnement normal du système nerveux central) [259]. 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 se contractent (atrophie) 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) [260].

Il est certain que la poly neuropathie est plus grave au niveau des membres distaux et la lésion de la myéline est plus grave que la lésion axonale [258 ,262]. 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 [263].

Selon la série la plus importante de la littérature, concernant les signes neurologiques, 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 réflexes hypotoniques et tendineux ont été détectés chez 60,3% des patients.

Des troubles de la mémoire ont affecté 52,3% des sujets et le syndrome de Korsakoff s'est manifesté dans 11 cas, alors que dans 22 autres cas, le trouble a été présenté sous forme de troubles de la mémoire à court terme, de déficit de mémoire à long terme ou d'amnésie antérograde [264, 265].

Dans notre étude, une altération grave de la conscience a été vu chez deux de nos patientes sur 5, soit 40%, tandis qu'une altération légère de la conscience a type d'obnubilation a été vue chez 3 patientes soit 60 %, et une confusion a été vue chez toutes nos parturientes soit à 100 %. L'ataxie a été observé chez 4 de nos patientes sur 5 soit 80 %, et une neuropathie périphérique chez 3 d'entre elles soit 60 % .

- **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 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 [255].

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 [266].

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 [267].

Chez les femmes, les symptômes oculaires touchaient 60,3% des patients (38 sur 63 sujets, en particulier : la diplopie 31 sur 63), suivis par une vision floue (7.9%)

et une perte de vision (6.3%). Les signes oculaires concernaient 95,2% des parturientes, à savoir nystagmus (88.8%), ophtalmoplégie (31.7%), paralysie du regard conjugué (3.1%) et amaurose (1.5%) [264, 265].

Dans notre étude, toutes nos patientes ont présenté des signes oculaires, en particulier l'ophtalmoplégie qui s'est manifestée chez toutes nos patientes soit à 100 %, suivis du nystagmus chez 4 de nos patientes sur 5, soit à 80 %, toutes nos patientes ont récupéré leur fonction visuelle sans séquelle.

b. 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 [268].

Cependant, deux tests pourraient être effectués dans la plupart des hôpitaux. L'activité erythrocyte transketolase (ETKA) reflète plutôt une évaluation fonctionnelle des réserves de vitamine B1 au niveau cellulaire. Le test de l'effet thiamine pyrophosphate (TPPE) 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 (plage des 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 [269].

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 [270].

En 1964, 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 [271].

La mesure du taux de thiamine dans les urines sur 24 heures n'a guère d'utilité pour le diagnostic du WE. 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 [272].

Nous avons effectué une seule fois le dosage de la vitamine, 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 évolutives.

b. Bilan radiologique de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke :

• **Tomodensitométrie :**

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale possède une sensibilité plus faible que l'IRM [257, 273]. 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 [273], contrairement à l'IRM [148]. La TDM cérébrale n'a aucun intérêt dans la démarche diagnostique [273].

Dans notre étude, une seule patiente a bénéficié de la TDM cérébrale qui n'a rien objectivé.

• **Imagerie par résonance magnétique :**

L'examen d'imagerie de référence pour l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est l'IRM cérébrale [270].

Sa sensibilité n'est que de 53 %, mais sa spécificité est de 93%, et une valeur prédictive positive de 89% [274,275]. On observe des hyper signaux des zones atteintes en séquence T2/flaire en diffusion avec parfois une prise de contraste en séquence T1 gadolinium en début d'évolution. Les atteintes typiques touchent le plancher du 4e ventricule, autour de l'aqueduc de Sylvius, le vermis, le 3e 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 [257, 276, 277, 278, 279]. 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 [257, 270,279, 280, 281, 282].

C'est la topographie des lésions qui est évocatrice du diagnostic. La maladie de Creutzfeld–Jacob peut donner des lésions périaqueducales 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 est 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, 3 patientes ont présenté des atteintes typiques isolées par atteintes des corps mamillaires, le thalamus et en périaqueducale, une seule patiente a présenté une atteinte atypique par atteinte des noyaux caudales.

c. 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 [283].

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 [284].

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 [284].

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. 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 [284].

RUFA explique que le retard diagnostic peut être dû à la présence de pathologies intercurrentes telles qu'anémie, sepsis, hypotension, hypovolémie qui masquent les symptômes cliniques [285].

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, et hémorragie post abortum).

Selon LOUGH, aucun outil diagnostic 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 [286].

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 [287].

Dans notre étude, toutes nos patientes présentent au moins 2 signes parmi ceux cités par CAINE.

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.

Au sujet des examens biologiques, le dosage du taux de thiamine et de l'activité transcétolase érythrocytaire sont limitées par un manque de spécificité et des difficultés techniques [261].

Selon ZUCCOLI, l'IRM serait particulièrement indiquée chez les patients sans consommation chronique d'alcool, ou lorsque la présentation clinique est atypique [277].

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 [284].

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est quelquefois associée à la myélinose centro– pontine ; quatre cas ont été rapportés. Cependant, aucun d'entre eux n'était associé à une natrémie inférieure à 126 mmol/L [252, 289, 290, 291].

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

d. Traitement curatif :

La prise en charge thérapeutique de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est une urgence afin de prévenir les séquelles neurologiques [271]. 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 [271]. 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) [292, 296]. La posologie recommandée par l'EFNS est de 200mg, trois fois par jour [296]. 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) [271]. La thiamine doit être donnée avant toute administration d'hydrates de carbone et associée à un régime alimentaire diversifié [296]. La durée du traitement est empirique et dépend des équipes médicales [296, 292]. Il est suggéré de poursuivre la supplémentation jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration de la symptomatologie [296]. 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 [292]. 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 États-Unis dans les 40 dernières années [292]. L'injection doit être réalisée en 30 minutes afin de limiter les réactions au moment de l'injection [271], 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 [297].

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

2.3. Syndrome de Mallory–Weiss : [249, 298]

Ce syndrome se définit comme une déchirure superficielle de la muqueuse au niveau de la jonction entre l'œsophage et l'estomac. Cette déchirure est provoquée par toutes sortes des vomissements répétés et prolongés. Cette pathologie peut déboucher sur une hémorragie digestive haute.

Dans notre série d'étude, une seule patiente (2,6%), a présenté un Sd de Mallory–Weiss. En effet, elle a présenté des inflammations importantes de l'œsophage. Cette complication s'est vite rétablie à l'aide de médicaments adéquats sans aller jusqu'à l'hémorragie digestive haute. Cependant dans l'étude de B.Marion en 2009 [200], 5 patientes ont présenté ce syndrome, soit 3,85%.

2.4. Myopathie hypokaliémique :

Les hypokaliémies au cours des vomissements gravidiques sont fréquentes, elles sont essentiellement responsables de signes à l'ECG 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 [299]. La myopathie hypokaliémique peut être secondaire à une hypokaliémie de transfert, à une perte rénale ou une autre cause extrarénale, comme la géophagie notamment [300].

Les anomalies ECG rencontrés chez nos malades étaient :

Tableau 28 : Répartition des patientes en fonction des anomalies ECG.

Anomalies ECG	Nombre de cas	Pourcentage
Sous décalage ST	7	17,9%
Onde T inversée	4	10,2%
Onde T plate	2	5,1%
Onde U	1	2,6%

Une faiblesse musculaire des membres inférieurs a été observé chez 7 patientes (17,9%). Elles présentaient une hypokaliémie sévère.

2.5. Alcalose métabolique :

L'alcalose métabolique consiste en une augmentation du bicarbonate (HCO_3^-) avec ou sans augmentation compensatoire de 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' 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 [301].

La gazométrie a été effectuée chez 26 patientes soit 66,7 %, revenue normale chez 7 patientes soit 18% des cas et en faveur d'une alcalose métabolique chez 19 patientes soit 48,7% des cas. Après disparition des symptômes cliniques, le Ph s'est normalisé dans 100% des cas.

2.6. Déficit en vitamine K :

Dans l'HG avec malnutrition sévère peu de cas de déficit en vitamine K ont été notés dans la littérature, notant le cas d'une femme à 15 semaines de gestation présente une HG associée à un épisode d'épistaxis sévère, L'enquête a révélé une coagulopathie secondaire à une carence en vitamine K. La coagulopathie s'est résolue après le remplacement de la vitamine K, avec correction complète de tous les facteurs de coagulation [174].

Un apport prophylactique de la vitamine K doit être envisagé dans les cas d'hyperémèse grave et prolongée.

Deux patientes (5,1%) de notre série ont bénéficié d'un apport en vit K par Konakion 1Amp /j en IVD.

2.7. Retentissements liés à l'hospitalisation : [250, 298]

2.7.1. Retentissements psychologiques :

Les patientes souffrant d'HG sont plus souvent des femmes sensibles au stress et à la dépression. Mais l'hospitalisation et les vomissements vont faire apparaître des troubles somatiques de type ; anxiété, insomnie ou dépression.

2.7.2. Thromboses :

La combinaison entre grossesse, déshydratation et l'alitement augmentent le risque de thrombose veineuse profonde.

Dans notre étude, une seule patiente, soit 2,6% a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche. Elle présentait une déshydratation et un alitement important puisque la durée d'hospitalisation a été de 21 jours, ce pourcentage était de 0,7% dans l'étude de B.Marion 2009 [200].

2.8. Autres complications :

- Avulsion splénique [302].
- Rupture œsophagienne [303].
- Un cas inhabituel de pneumomédiastin et de pneumothorax bilatéral [304].
- Neuropathie périphérique causée par un déficit en vitamine B6 et B12.
- Vasospasmes d'artères cérébrales [305].
- Rhabdomyolyse [306].
- Un syndrome de Mendelison fatal [307].

IX. Prise en charge de l'hyperemesis gravidarum :

Après avoir éliminé les diagnostics différentiels, 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.

1. Hospitalisation :

L'HG nécessite dans la plupart des cas une hospitalisation pour une meilleure surveillance materno-fœtale, elle comprend la mise en condition de la patiente, 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 et de la télévision, arrêt du tabac), et arrêt temporaire (48 à 72 h) de l'alimentation orale [190].

Dans la série de Hastoy et al. [189] la durée moyenne de séjour a été de 4,1 jours comparable à celle de B.Marion [200] qui est de 4 jours.

Dans la série de Bailit [190], la durée moyenne de séjour a été de 2,6 jours.

Dans notre série, la durée moyenne de séjour a été de 3,7 jours .

Chez les patientes qui ont présenté une atteinte d'EGW la durée d'hospitalisation a été en moyenne de 38 jours.

2. Réhydratation par voie intraveineuse (IV) :

Le traitement médicamenteux [72] 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 [306]. 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 [307].

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 [307, 308]. 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 [308].

En parallèle, on fait appel à des médicaments à effet antiémétique.

La plupart des femmes présentent une amélioration rapide des symptômes avec l'hydratation intraveineuse et cette amélioration peut être maintenue pendant

plusieurs jours, même sans autre mesure.

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

Dans notre série, toutes les patientes avaient une réhydratation intraveineuse adaptée aux ionogrammes sanguins. Or, seulement 33,3% des femmes hospitalisées étaient atteintes de déshydratation.

Ceci est compatible avec les différentes données de la littérature selon B. Marion [200], 83% des femmes avaient une réhydratation intraveineuse avec un taux des femmes déshydratées ne dépasse pas 67%. Cette réanimation IV est préconisée chez toute femme ayant arrêté tout apport oral.

3. Antiémétiques et grossesse :

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

Les études animales ne peuvent pas prédire avec précision l'effet tératogène chez les êtres humains. Par ailleurs, tester une molécule chez la femme enceinte se heurte aux règles éthiques et médico-légales. Les risques sont donc estimés à partir d'études de cohorte et d'études cas-témoins, moins précises, mais ayant permis de classer les drogues en cinq catégories en fonction de leur effet tératogène potentiel [310]. Habituellement, les antiémétiques ne sont pas prescrits avant 12 à 14 semaines de grossesse, sauf chez les femmes souffrant d'HG. (La classique période tératogène correspond à l'embryogenèse, soit les 10 premières semaines de la grossesse).

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

4. Traitement antiémétique :

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.

Dans notre étude toutes les malades avaient bénéficié d'un traitement antiémétique.

a. Antihistaminiques :

• Doxylamine :

La doxylamine est un antagoniste des récepteurs H1 qui s'est avéré efficace pour le traitement des NVG. Elle est actuellement distribuée au Canada sous forme de comprimé combinant 10 mg de doxylamine et 10 mg de pyridoxine (vitamine B6) préparation retard (Diclentin®) [185]. Ce médicament n'est pas commercialisé à ce jour en France, mais la prescription associée de vitamine B6 et de doxylamine est possible [311].

Posologie : un à quatre comprimés par jour. Cependant, des données récentes indiquent que la prise quotidienne d'un plus grand nombre de comprimés (de 5 à 8 comprimés jusqu'à 2,0 mg/kg) pourrait être avantageuse pour les personnes ayant une masse corporelle élevée ou qui ont des symptômes difficilement contrôlables [312].

Effets indésirables :

- la somnolence
- Les effets atropiniques telles que la sécheresse des muqueuses, des retentions urinaire, une constipation. [313]

Contre-indications : sont celles des antihistaminiques, à savoir :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques
- ATCD personnels ou familiaux de glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen [49].
- **Autres antihistaminiques :**

D'autres antihistaminiques antagonistes des récepteurs H1 tels que la méclozine, la diphenhydramine sont proposés dans la prise en charge des NVG, notamment en suisse pour la méclozine.

Toutefois, ces molécules n'ont pas d'effet supérieur en termes d'efficacité et ne sont pas mieux tolérés que la doxylamine. [314]

Dans la série de B.Marion [200], le Donormyl® a été utilisé chez 6,2% des patientes avec une posologie de 15mg par jour, et 16,5% des patientes ont été traitées par l'Atarax® avec une posologie de 25mg par jour.

Les antihistaminiques n'ont été utilisés chez aucune patiente de notre série.

b. La vitamine B6 (la pyridoxine) :

La vitamine B6 (la pyridoxine) est utilisé 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 [315, 316]. La vitamine B6 est une coenzyme qui intervient dans le métabolisme des lipides, des hydrates de carbone et des acides aminés, mais aucune relation n'a été trouvée entre les taux de vitamine B6 et les nausées et vomissements au cours de la grossesse [317]. Cependant une récente étude randomisée, effectuée en double aveugle, placebo, versus groupe bénéficiant du traitement a montré l'efficacité de cette vitamine chez 59 femmes, avec une réduction significative des nausées sévères et une diminution de la fréquence des vomissements [318].

La vitaminothérapie B6 n'a été utilisée chez aucune patiente de notre série, ni

dans la série de B.Marion [200].

c. Neuroleptiques :

• **Métoclopramide (primperan®) :**

Le métoclopramide est un neuroleptique de la famille des benzamides. Il a plusieurs modes d'action :

- Il agit sur les chémorécepteurs centraux de la trigger zone du vomissement.
- Il stimule la motilité gastrique.
- Il augmente le tonus au repos du sphincter du bas œsophage ce qui diminue le reflux.

Son utilisation au premier trimestre de grossesse n'est pas associée à une augmentation des risques de malformation, de petit poids de naissance ou de mort périnatale [319].

La voie d'administration parentérale à la dose de 10 mg 3 fois/ 24h en IV est préférée initialement avec relais per os 10 mg avant chaque repas 48 heures après la reprise de l'alimentation orale [311].

C'est un traitement de deuxième intention, après échec de la doxylamine.

Il expose les femmes à des effets indésirables de type extrapyramidal, une somnolence et une accélération du transit. Des cas de sevrage ont été décrits chez les nouveau-nés dont la mère a utilisé le métoclopramide tout au long de la grossesse [314].

La fréquence du syndrome extrapyramidal est de 0,2%, ce qui est faible. Il peut donc être utilisé sans risque en deuxième intention [320].

Dans notre étude, comme dans la littérature [321]. Le médicament le plus largement prescrit est le Pimpéran® à 82 %, en monothérapie dans 28,2% des cas ou en association à Zophren® dans 53,8%. Celui-ci est administré, en première

intention, dès l'entrée en hospitalisation. Ainsi, il est en majorité administré par voie veineuse, à une posologie de 10 mg 3 fois par jour. Le relais se réalise sous forme de voie orale ou voie rectal, toujours à la même posologie de 10 mg, 3 fois par jour. Dans la série de B.Marion [200], le Primpéran® a été utilisé chez 88,5% des patientes hospitalisées avec une posologie de 10mg, 3 fois par jour.

- **Chlorpromazine (largactil®) :**

Il fait partie des phénothiazines. C'est un anti-psychotique qui peut être utilisé lors de la grossesse pour le traitement des psychoses. Ce traitement est parfois donné dans les NVG réfractaires [185]. Il expose à un syndrome extrapyramidal et atropinique chez la mère et à un syndrome de sevrage chez le nouveau-né si l'exposition a lieu en fin de grossesse.

Dans la série de B.Marion [200], Largactil® a été utilisé dans 11,54% des cas. Dans notre série 5,1% des cas ont été traitée par Largactil à la dose de 75mg/jour.

- **Sulpiride (dogmatil®) :**

Le sulpiride est neuroleptique conventionnel désinhibiteur de la famille des benzamides, l'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du supiride, l'utilisation de sulpiride est envisageable quel que soit le terme de grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont dogmatil®) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés [323].

Dans l'étude de B.Marion [200] 12,31% des femmes ont été traitées par le dogmatil.

Dans notre série une seule patiente a été traitée par le dogmatil à la dose de 100mg/jour.

d. Antagonistes de la dopamine :

• **Métopimazine (vogalène®, vogalib®) :**

C'est un antagoniste de la dopamine. Ce médicament n'est pas traitement recommandé pour les NVG en première intention. Il n'y a pas de données publiées concernant les femmes enceintes. Ce traitement est à réserver aux NVG réfractaires.

En général le Vogalène® est prescrit pour des épisodes aigus de vomissements, et administré en complément du primpéran®, alors celui-ci ne devrait être utilisé qu'en cas d'échec du primpéran®.

Posologie : 10 à 20 mg/24h [311].

Dans la série de B.Marion [200], le Vogalène® a été utilisé dans 81,8% des cas par voie rectale avec une posologie de 5mg, 3 fois par jour.

Le Vogalène® n'a été utilisé chez aucune patiente de notre série.

• **Dompéridone (motilium®, pérydis®, oropérydis®, bipérydis®) :**

Il s'agit d'un antagoniste de la dopamine ; il stimule la motilité intestinale. Cette molécule a été peu étudiée. Il n'y a pas a priori, avec le recul d'effet tératogène inquiétant.

Dans la littérature, la dompéridone est déconseillée durant la grossesse en l'absence de données fiables [321]. Pourtant, ce médicament a été administré chez 6,2% de la population de B. Marion.

Dans la série de B.Marion [200], le Motilium® a été utilisé chez 5,38% des patientes.

Dans notre série aucune patiente n'a été traitée par cette molécule.

e. **Antagonistes des récepteurs 5HT3 :**

• **Ondansétron (zophren®) :**

Chef de file, il s'agit d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine, utilisé en cancérologie, et qui n'a pas l'AMM chez la femme enceinte.

Une seule étude a évalué l'efficacité de l'ondansétron et n'a pas montré de supériorité comparativement à d'autres molécules [324]. Des études limitées n'ont pas montré d'augmentation de risque de malformation congénitale [325].

Il existe toutefois un risque non négligeable de trouble du rythme cardiaque, ce qui réserve l'ondansétron à la prise en charge des NVG réfractaire et de l'HG, en dernier recours.

Dans la série B.Marion [200], on a trouvé un nouveau-né présentant une fente labio-palatine, la mère avait pris du zophren® en tout début de grossesse, puis avait été traitée par du primpéran® IV avec relais par voie rectale au retour à domicile.

Dans notre série 28 patientes, soit 71,8% des cas ont été traité par le zophren®, en monothérapie dans 18% des cas ou en association à Primpéran® dans 53,3%, administré en majorité par voie veineuse, à une posologie de 8 mg 3 fois par jour. Pourtant ce traitement ne devrait être administré qu'en dernière solution, lorsque tous les autres traitements ont été un échec.

Dans l'étude de B.Marion 12,31% des femmes ont été traitées par le zophren®.

f. **Les corticostéroïdes (solumédrol, prednisolone, dexaméthasone) :**

Les corticoïdes, dont des études récentes ont prouvé l'efficacité dans la prise en charge des vomissements incoercibles sévères et rebelles [331].

En raison de leur faible passage placentaire, la prednisone et la prednisolone (métabolite actif de la prednisone) sont utilisées pendant la grossesse pour le traitement d'une pathologie maternelle nécessitant une corticothérapie (lupus érythémateux disséminé, maladies inflammatoires digestives, asthme...). D'un autre

côté, la béta-méthasone et la dexaméthasone, passant facilement la barrière placentaire sous forme active, sont préférentiellement utilisées en cas d'indication fœtale (prévention d'une maladie des membranes hyalines). Cependant, leur utilisation reste controversée.

Une possible association avec la survenue de fente labio-palatine doivent les faire réserver à l'échappement aux traitements habituels et leur utilisation est exclue avant 10 SA [332]. Dans une récente revue de la littérature publiée en 2015, l'utilisation de corticostéroïdes au début de la grossesse ne semblait pas associée à un risque accru de malformation congénitale ou de fente labiale [333].

La dose initiale recommandée en cas d'HG est de 48 mg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours. En cas d'inefficacité du traitement, les corticoïdes devront être alors interrompus. Pour les patientes répondant au traitement, une décroissance progressive des doses doit être respectée sur une période de deux semaines jusqu'à la dose minimale efficace. Le traitement est poursuivi à cette dose sans dépasser une durée totale de 6 semaines.

Dans notre série aucune patiente n'a été traitée par les corticostéroïdes.

g. Synthèses :

Les antiémétiques d'action centrale ayant un effet antagoniste de la dopamine tels que le métopimazine et domperidone reste largement prescrit. 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 la 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 [316].

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 [326]. Quoi qu'il en soit, les données sur les femmes enceintes restent limitées.

Les antihistaminiques de classe H₁ peuvent atténuer nausées et vomissements dans 98% des cas, et supprimer complètement les symptômes dans 82% des cas [327].

L'extrait de gingembre représente une alternative intéressante [328]. Plusieurs études ont montré qu'il apporte une amélioration des symptômes sans effets secondaires [329, 330]. Il ne présente aucun effet tératogène connu.

Tableau 29 : différents médicaments anti émétiques et leurs voies d'administration**[334].**

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
Odansetron® (Zophren)	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	

Tableau 30 : Répartition des patientes en fonction du traitement antiémétique reçu et voie d'administration.

Traitement antiémétique	Nombre de patientes	Pourcentage	Doses	Voie d'administration
Métoclopramide (Primpéran®)	11	28,2%	10mg (2-3x/jour)	IV
Ondansétron (Zophren®)	7	18%	8mg (2-3x/jour)	IVL sur 30 min / IVD / Orale
Ondansétron (Zophren®) + Métoclopramide (Primpéran®)	21	53,8%	8mg (2-3x/jour) + 10mg (2-3x/jour)	IV
Sulpiride (Dogmatil®)	1	2,6%	100mg/j	Orale
Chlorpromazine (Largactil®)	2	5,1%	75mg/j	Orale

5. 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 [292]. 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 après le rétablissement de la glycémie normale ; La thiamine intraveineuse est moins prouvée que la thiamine intramusculaire, mais semble être sans danger et efficace [292, 293, 294]. 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 [292, 293, 295].

Dans notre étude la vitaminothérapie préventive a été administrée chez 16 patientes HG (41%) selon le protocole suivant :

Tableau 31 : Pourcentage de patientes ayant reçu une supplémentation préventive en thiamine et voie d'administration.

Voie d'administration	Nombre de patientes	Pourcentage
IVL 100 mg diluée dans 100 cc de SS 0,9 % sur 20 min	10	25,7%
IM 1Amp/j (100mg)	6	15,3%

La durée du traitement variait entre 3 et 7 jours.

6. Traitement à visée digestive :

La prise en charge d'une dyspepsie ou d'un reflux gastro-œsophagien peut réduire la sévérité des NVG [324].

Cette prise en charge commence par des règles hygiéno-diététiques (diminution des aliments gras, du café, éviter le décubitus dorsal en post-prandial immédiat.). Si ces mesures ne suffisent pas, un traitement médicamenteux peut être prescrit.

Les antiacides et les antagonistes H2 (comme la ranitidine) peuvent exercer un effet bénéfique lors de vomissements [332]. Si ce traitement n'est pas assez efficace, on peut également utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) sans risque tératogène.

L'administration par voie intraveineuse a été rapportée chez la majorité de nos malades (74,3%) :

- Anti H2 (Azantac®, Pep rani®, Antagon®) 1Amp/8h a été administré chez 7 patientes (18%).
- Oméprazole (Oedes®) 20 à 40 mg/jour a été administré chez 22 patientes (56,3%).
- Dans la série de B.Marion [200], les traitements luttant contre les pyrosis et le RGO ont été utilisés pour 20,7% des cas.

7. Antithyroïdiens :

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

- La fréquence d'une hyperthyroïdie biologique.
- La possibilité, pour certains auteurs, que les vomissements incoercibles et prolongés soient un des signes cardinaux de la thyrotoxicose [46].

Cependant, l'expression clinique de la thyrotoxicose au cours de l'HG reste rare et une maladie thyroïdienne primitive sous-jacente est normalement systématiquement éliminée. L'utilisation des antithyroïdiens dans la thyrotoxicose biologique associée à l'hyperemesis gravidarum a prouvé son efficacité en contrôlant les symptômes réfractaires aux antiémétiques classiques [335]. Les antithyroïdiens apparaissent comme une alternative thérapeutique supplémentaire dans le contrôle des vomissements, même si des études randomisées et contrôlées (molécule versus placebo) sont encore en attente, lorsque les antiémétiques conventionnels sont inefficaces ou que leur innocuité n'est pas sûre [336, 337]. Cette thérapie est pourtant controversée par certains auteurs qui s'appuient sur le fait que l'hyperthyroïdie biologique n'est qu'une réponse physiologique chez les patientes se plaignant de vomissements gravidiques et ne justifie donc pas de traitement en l'absence de signes cliniques patents de thyrotoxicose : les études physiopathologiques ne retrouvant pas de cause à effet entre hyperthyroïdie et vomissements [45, 338]. Un argument supplémentaire contre l'emploi des antithyroïdiens est amené par la disparition de l'hyperthyroïdie biologique avec la résolution des vomissements dans les cas de mole hydatiforme, de gestations multiples et même dans les grossesses normales avec TSH abaissée, voire indétectable [339].

Devant l'apparition d'une hyperthyroïdie biologique chez 11 patientes de notre série soit 28,2%, les bêtabloquants ordinairement non cardiosélectifs, de type

Propranolol, (Avlocardyl), ont été administrés chez 4 patientes (10,2%) durant leur séjour en réanimation, à la posologie 20 à 40 mg/24h.

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse.

Dans l'étude réalisé par I. Ben Nacef 2016 [199], le traitement était symptomatique chez 22 patientes alors que 28 ont reçu en plus un antithyroïdien de synthèse.

8. Prise en charge nutritionnelle :

a. Règles hygiéno-diététiques :

Une stratégie nutritionnelle doit être mise en place conjointement aux traitements médicamenteux [306]. 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...).

b. Nutrition entérale :

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 protéiques [340].

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.

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

réalisable à domicile, sur des périodes de 8 à 12 heures par jour, grâce à des pompes portables. Ce traitement était continué en moyenne pendant 43 jours [341].

Une efficacité comparable a été décrite via une sonde naso-jéjunale placée par gastroscopie sans nécessité de contrôle radiologique, chez sept patientes en HG sévères. Le traitement était poursuivi pendant 41 jours et conduisait à une reprise pondérale acceptable [342].

Les autres voies d'abord, comme la jéjunostomie [343] et la gastrostomie percutanée par endoscopie [344] ont été également utilisées avec succès et sans complication dans les HG réfractaires.

Aucune patiente de notre série n'avait bénéficié d'alimentation par jéjunostomie d'alimentation ni par sonde naso jéjunale.

c. Nutrition parentérale :

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. Ainsi, une étude rétrospective américaine, menée entre 1990 et 1997, a montré sur un recrutement de 26 femmes enceintes (âge gestationnel moyen de 16 semaines), nécessitant une nutrition parentérale d'une durée moyenne de 30 jours pour de multiples raisons (3 cholécystites compliquées de pancréatite, 2 obstructions du grêle, 2 hémorragies cérébrales, 1 colite ulcérée...), et dont 16 souffrant d'HG, que les complications maternelles étaient dues principalement aux cathéters veineux centraux : 4 infections, 2 thromboses, 1 occlusion, 1 pneumothorax, 1 déplacement du cathéter ; et que le taux de complications était plus élevé pour les cathéters centraux placés en position centrale (50%) que pour les cathéters centraux placés en périphérie (9%) [345].

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.

Le premier cas rapporté d'alimentation parentérale durant une grossesse fut décrit en 1972 : une solution de 3 000 KCal à base d'électrolytes, de protéines, de lipides, d'hydrates de carbone, était utilisée avec succès pendant 10 jours pour traiter une femme anorexique à 26 semaines de gestation [346].

Depuis 1972, d'autres auteurs ont prouvé l'efficacité de ce traitement utilisant un mélange de dextrose, protéines, lipides, vitamines, électrolytes chez les patientes souffrant d'HG [347].

Dans notre série 11 patientes (28,2%) avaient bénéficié d'une alimentation parentérale par voie veineuse centrale durant la période d'arrêt de la voie orale par oliclinomel N7.

9. La prise en charge psychologique :

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 [156].

10. Traitement préventif :

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-diététique comme le fractionnement des repas, des apports hydriques importants, éviter les odeurs déclenchant les vomissements [306].

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 [348].

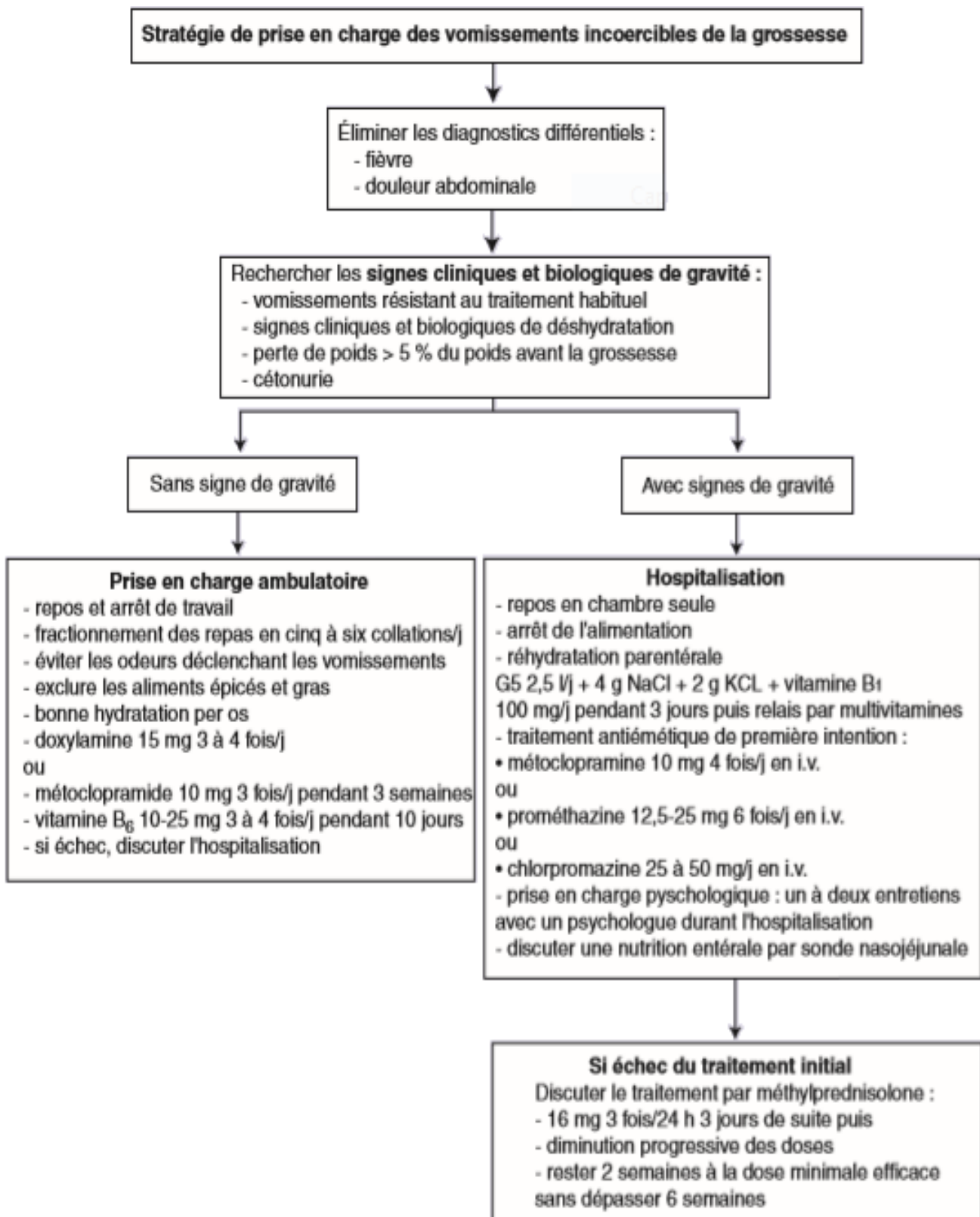


Figure 30 : stratégie de prise en charge des vomissements incoercibles de la grossesse [331].

CONCLUSION

Les vomissements fréquents de la femme enceinte (50 à 80 % des cas), bénins et physiologiques, peuvent dans 0,3 à 3,6 % des cas constituer une véritable pathologie du premier trimestre de la grossesse : l'hyperemesis gravidarum (HG).

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

La cause de l'HG reste inconnue. Bien que certains des mécanismes proposés puissent fournir une explication raisonnable, les preuves concluantes pour une cause quelconque restent peu convaincantes. Le manque de preuves pourrait être dû aux méthodes utilisées pour examiner les hypothèses. De nombreuses études souffrent du faible nombre de patients inclus, de la définition de variable utilisée pour HG et de la méthodologie de dosage différente utilisée dans les études concernant la mesure des hormones. Outre la méthodologie utilisée dans les études présentées, il est possible que le facteur causant l'HG n'ait pas encore été identifié, l'HG pourrait avoir une cause multifactorielle ou pourrait être le résultat final de diverses conditions non liées.

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

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

En cas d'HG sévère et réfractaire, la nutrition entérale, plus physiologique que la voie parentérale, est une priorité.

La place de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, de la corticothérapie, de l'acupuncture restent à préciser par des études contrôlées.

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

Implications pour les recherches futures :

Jusqu'à ce que la physiopathologie de l'HG soit complètement comprise, le traitement de l'HG sera symptomatique et sous-optimal, et aura un effet profond sur la santé et la qualité de vie des femmes, ainsi qu'un impact financier sur le système de soins de santé. Nous concluons qu'il est nécessaire de mener davantage d'études sur ce sujet. Nous suggérons que la définition de l'HG soit normalisée de manière à ce qu'un groupe homogène de patients soit étudié et que les résultats des études puissent être comparés de manière fiable et que la différence d'incidence entre les (sous-) populations puisse être étudiée. Nous proposons une définition avec des critères rigoureux pour minimiser l'interprétation subjective de la gravité de la maladie, telle que les nausées et vomissements au cours de la grossesse, généralement au cours du premier trimestre, entraînant une déshydratation et une cétonurie suffisamment graves pour justifier une hospitalisation et la nécessiter d'un traitement intraveineux,

L'hypothèse endocrinienne concernant l'étiologie de l'HG semblant être la plus plausible, le domaine de la thérapie antirétrovirale pourrait constituer un nouveau domaine d'étude intéressant.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Les vomissements incoercibles, hyperemesis gravidarum, compliquent 0,3% des grossesses et représentent la première cause d'hospitalisation au premier trimestre de la grossesse. Ils sont associés à une morbidité et mortalité maternelle et fœtale importantes.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 39 cas d'hyperemesis gravidarum, ayant été hospitalisés au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée du 01/01/2014 au 31/12/2018.

L'étude a montré une prédominance de l'hyperemesis gravidarum chez les nullipares, avec un pourcentage de 61,5%, et un âge moyen de 27 ans.

Sur le plan clinique, les vomissements incoercibles étaient constants chez toutes les patientes, la déshydratation extracellulaire patente était retrouvée dans 33,3% des cas et la faiblesse musculaire chez 17,9% des parturientes.

Les explorations biologiques montraient une hypokaliémie dans 97,4% des cas, elle était sévère ($< 2,5$ mEq/l) chez les deux tiers des parturientes, avec des signes électriques à l'électrocardiogramme dans 38,5% des cas.

Une hyperthyroïdie biologique a été objectivée chez 28,2% des patientes sans signes de thyrotoxicose clinique. La cytolyse hépatique et l'insuffisance rénale aiguë concernait respectivement 69,2% et 23% des cas. La gazométrie artérielle objectivait une alcalose métabolique chez 48,7% des parturientes.

La complication maternelle majeure était l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke par carence en thiamine, retrouvée chez 5 parturientes (12,8%). Les complications fœtales comprenaient la mort fœtale in utero (10,2% des grossesses) et une interruption thérapeutique de grossesse.

La prise en charge thérapeutique était basée sur l'optimisation de la volémie,

la correction des troubles hydro-électrolytiques et l'arrêt des vomissements. Le soluté de remplissage de choix était le sérum salé isotonique (100% des cas), associé dans un tiers des cas au Ringer Lactate. 82% des parturientes ont bénéficié de voies veineuses centrales dans le but d'une supplémentation potassique à haut débit.

L'Ondansetron et/ou le Metoclopramide étaient les antiémétiques de choix chez toutes les parturientes, ils étaient utilisés en association dans 53,8% des cas. D'autres antiémétiques ont été utilisés : Chlorpromazine et Sulpiride.

La vitamine B1 a été administrée à visée préventive de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke dans 41% des cas et à visée curative chez 12,8% des parturientes. L'alimentation parentérale était instaurée dans 28,1% des cas.

Deux patientes présentant une encéphalopathie de Gayet-Wernicke ont gardé des séquelles sous forme d'une tétraparésie dans le premier cas et une ataxie chez la seconde patiente. Aucun décès n'a été rapporté dans notre série.

ABSTRACT

Uncontrollable vomiting, hyperemesis gravidarum, complicates 0.3% of pregnancies and is the leading cause of hospitalization in the first trimester of pregnancy. They are associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality.

This is a retrospective study including 39 cases of hyperemesis gravidarum having been hospitalized in the maternal and child resuscitation unit at the CHU Hassan II of Fès, during the period spread from 01/01/2014 to 31/12/2018.

The study showed a predominance of hyperemesis gravidarum in nulliparous women, with a percentage of 61.5%, and an average age of 27 years.

In clinical terms, uncontrollable vomiting was consistent in all patients, overt extracellular dehydration was found in 33.3% of cases and muscle weakness in 17.9% of parturients.

The biological investigations showed a hypokalemia in 97.4% of the cases, it was severe (<2.5 mEq / l) in two thirds of the parturients, with electrical signs with the electrocardiogram in 38.5% of the cases.

Biological hyperthyroidism was observed in 28.2% of patients without signs of clinical thyrotoxicosis. Hepatic cytolysis and acute renal failure accounted for 69.2% and 23% of cases, respectively. Arterial gasometry revealed metabolic alkalosis in 48.7% of parturients.

The major maternal complication was Gayet–Wernicke encephalopathy due to thiamine deficiency, found in 5 parturients (12.8%). Fetal complications included in utero fetal death (10.2% of pregnancies) and therapeutic termination of pregnancy.

Therapeutic management was based on optimizing blood volume, correcting hydro–electrolytic disorders and stopping vomiting. The filling solution of choice

was isotonic saline (100% of cases), associated in a third of cases with Ringer Lactate. 82% of parturients have benefited from central venous routes for the purpose of high-throughput potassium supplementation.

Ondansetron and / or Metoclopramide were the antiemetics of choice in all parturients, they were used in combination in 53.8% of cases. Other antiemetics have been used: Chlorpromazine and Sulpiride.

Vitamin B1 was administered for prevention of Gayet-Wernicke encephalopathy in 41% of cases and curative in 12.8% of parturients. Parenteral nutrition was introduced in 28.1% of cases.

Two patients with encephalopathy of Gayet-Wernicke retained sequelae in the form of a tetraparesis in the first case and ataxia in the second patient. No deaths were reported in our series.

ملخص

القيء غير المنضبط ، فرط الجرافيدوم ، يعقد 0.3 % من حالات الحمل وهو السبب الرئيسي لدخول المستشفى في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل .وهي مرتبطة بمرضاة ووفيات الأم والجنين. هذه دراسة بأثر رجعي بما في ذلك 39 حالة من الجاذبية المفرطة التي تم إدخالها إلى المستشفى في وحدة إنعاش الأم والطفل في CHU Hassan II من فاس ، خلال الفترة الممتدة من 01/01/2014 إلى 31/12/2018.

وأظهرت الدراسة غلبة الجاذبية المفرطة عند النساء اللاتي لا ينفان ، مع نسبة 61.5 % ، ومتوسط العمر 27 سنة.

من الناحية السريرية ، كان القيء الذي لا يمكن التحكم فيه ثابتاً في جميع المرضى ، وتم العثور على الجفاف العيني في 33.3 % من الحالات وضعف العضلات في 17.9 % من المرضى.

وأظهرت التحقيقات البيولوجية نقص بوتاسيوم الدم في 97.4 % من الحالات ، وكانت شديدة (<2.5)

/ mEq لتر (في ثلثي المرضى ، مع وجود علامات كهربائية مع الكهربي في 38.5 % من الحالات.

لوحظ فرط نشاط الغدة الدرقية البيولوجي في 28.2 % من المرضى دون علامات التسمم الدرقي

السريري .شكلت تحلل الخلايا الكبدية والفشل الكلوي الحاد 69.2 % و 23 % من الحالات ، على التوالي .

كشفت هندسة الغازات الشريانية عن قلاء استقلابي في 48.7 % من الولادة.

كانت المضاعفات الرئيسية للأمهات اعتلال الدماغ في غايت ويرنيك بسبب نقص الثيامين ، وجدت في

5 أقسام (12.8) % .(المضاعفات الجنينية المشمولة في وفاة الجنين الرحمي 10.2) % من حالات الحمل)

والإنهاء العلاجي للحمل.

استندت الإدارة العلاجية إلى تحسين حجم الدم وتصحيح الاضطرابات الكهرومائية ووقف القيء .كان

محلول الملء المفضل هو محلول ملحي متساوي التوتر (100) % من الحالات ، مرتبط في ثلث حالات

Ringer Lactate استفاد 82 % من المرضى من الطرق الوريدية المركزية لغرض مكملات البوتاسيوم

عالية الإنتاجية.

كانت Ondansetron و / أو ميتوكلوبراميد من مضادات القيء المختارة في جميع الولادات ، وقد تم استخدامها مجتمعة في 53.8 ٪ من الحالات .وقد استخدمت مضادات القيء الأخرى :كلوربرومازين وسوليبيريد.

كانت تدار فيتامين B1 للوقاية من اعتلال الدماغ Gayet-Wernicke في 41 ٪ من الحالات والعلاجية في 12.8 ٪ من المرضى .تم إدخال التغذية الوريدية في 28.1 ٪ من الحالات.

احتفظ اثنان من المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ في Gayet-Wernicke بعواقب في شكل رباعي في الحالة الأولى وترنح في المريض الثاني .تم الإبلاغ عن أي وفيات في سلسلة لدينا.

ANNEXES

Annexe 1(a)

Patient initials _____

Date _____

Day of week _____

Time of day _____

Directions: Please mark the **box** in each row that most clearly corresponds to your experience. Please make **one** mark on each line.

1. In the last 12 hours, I threw up _____ times.	7 or more	5-6	3-4	1-2	I did not throw up
2. In the last 12 hours, from retching and dry heaves, I have felt _____ distress.	no	mild	moderate	great	severe
3. In the last 12 hours, from vomiting or throwing up, I have felt _____ distress.	severe	great	moderate	mild	no
4. In the last 12 hours, I have felt nauseated or sick to my stomach.	not at all	1 hour or less	2-3 hours	4-6 hours	more than 6 hours
5. In the last 12 hours, from nausea/sickness to my stomach, I have felt _____ distress.	no	mild	moderate	great	severe
6. In the last 12 hours, each time I threw up, I produced a _____ amount.	very large (3 cups or more)	large (2-3 cups)	moderate (1/2-2 cups)	small (up to 1/2 cup)	I did not throw up
7. In the last 12 hours, I have felt nauseated or sick to my stomach _____ times.	7 or more	5-6	3-4	1-2	no
8. In the last 12 hours, I have had periods of retching or dry heaves without bringing anything up _____ times.	no	1-2	3-4	5-6	7 or more

Copyright 1996. Curators of Missouri. Verna A. Rhodes, RN, EdS, FAAN

Annexe 1(b)**Pregnancy unique quantification of emesis and nausea index (PUQE)**Circle the answer which suit the best your situation since the 12 last hours.**1. In the last 12 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?**

Not at all	1 hour or less	2 to 3 hours	4 to 6 hours	More than 6 hours
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

2. In the last 12 hours, have you vomited or thrown up?

7 or more times	5 to 6	3 to 4	1 to 2	I did not throw up
(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

3. In the last 12 hours, how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up?

No time	1 to 2	3 to 4	5 to 6	7 or more
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Total score (sum of replies to 1, 2 and 3): mild NVP, ≤ 6; moderate NVP, 7 to 12; severe NVP, ≥ 13.*Koren et al. 2002***Annexe 1(c)****Modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea Index (Modified-PUQE)**1 - En moyenne durant une journée, combien de temps vous êtes-vous sentie nauséuse ou aviez-vous « *mal eu cœur* »?

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

2 - En moyenne durant une journée, combien de fois avez-vous eu des vomissements ?

0	1-2 fois	3-4 fois	5-6 fois	plus de 7 fois
1	2	3	4	5

3 - En moyenne durant une journée, combien de fois avez-vous été nauséuse sans avoir vomi ?

0	1-2 fois	3-4 fois	5-6 fois	Plus de 7 fois
1	2	3	4	5

≤ 6 : NVP faible, 7-12 : NVP modérée, ≥ 13 : NVP sévère

Annexe 2

Appréciation de l'intensité des nausées et/ou vomissements : NVP-QOL

Les questions suivantes sont destinées à évaluer comment vous vous êtes sentie durant le 1^{er} trimestre de votre grossesse lorsque vous souffriez de nausée et vomissements.

	jamais	Presque jamais	A l'occasion	souvent	Une bonne partie du temps	Presque toujours	Tout le temps
1. Dans quelle mesure avez-vous eu des nausées au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
2. Dans quelle mesure avez-vous eu des vomissements au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
3. Dans quelle mesure avez-vous eu des haut-le-cœur prononcés au cours des deux premiers trimestres de la grossesse ?							
4. Dans quelle mesure avez-vous eu « mal au cœur » au cours des deux premiers trimestres de la grossesse ?							
5. Dans quelle mesure avez-vous pris plus de temps qu'à l'habitude pour terminer vos tâches en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
6. Au cours des deux 1er trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté, ou avez été limitée ou avez dû fournir un effort supplémentaire pour réaliser votre travail ou vos activités en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							

7. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie déprimée ou manquant de « cœur à l'ouvrage » en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse au cours des deux 1er trimestres de la grossesse ?							
8. Au cours des deux 1er trimestres de la grossesse, dans quelle mesure vous êtes-vous sentie épuisée et en manque d'énergie en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
9. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous manqué d'appétit en raison de vos nausées et/ou de vos vomissements de grossesse ?							
10. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté à poursuivre vos activités sociales normales avec votre famille, vos amis, vos voisins ou autres relations sociales, en raison de vos nausées et/ou de vos vomissements de grossesse ?							
11. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous souffert de nausées et/ou vomissements en soirée ?							
12. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie frustrée en raison de vos nausées et/ou de vos vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
13. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie à bout de force en raison de vos nausées et/ou de vos vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							

14. Dans quelle mesure, en raison de vos nausées et/ou de vos vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, avez-vous eu besoin de vous fier sur votre conjoint pour exécuter des tâches que vous faites habituellement vous-même pour votre famille ?							
15. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure en avez-vous au assez de vous sentir malade en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
16. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté à entretenir votre maison en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
17. Dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté à faire vos courses au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
18. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie lasse ou essoufflée moralement en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse au cours des deux premiers trimestres de la grossesse?							
19. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure vous êtes-vous abstenue de manger pour plus longtemps que vous ne l'auriez voulu, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							

20. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure vous êtes-vous sentie rassurée de savoir que vos symptômes (nausées et/ou vomissements) sont ceux d'une grossesse normale ?							
21. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie moins intéressée à faire l'amour au cours des deux premiers trimestres de la grossesse en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
22. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie fatiguée, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
23. Dans quelle mesure vous êtes-vous sentie émotive en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
24. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous eu l'impression d'accomplir moins de choses que vous ne l'auriez voulu, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
25. Dans quelle mesure avez-vous eu à réduire le temps alloué au travail ou à d'autres activités au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
26. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous souffert de nausées ou de vomissements à cause d'une exposition à certaines odeurs ?							

27. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous eu l'impression que tout est un effort, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							
28. Dans quelle mesure avez-vous eu l'impression de ne pas profiter de votre grossesse, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse ?							
29. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous souffert de nausées ou de vomissements à cause d'une exposition à certains aliments ?							
30. Au cours des deux 1ers trimestres de la grossesse, dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté à préparer ou cuisiner des repas, en raison de vos nausées et/ou vomissements de grossesse ?							

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]. Glinoeer 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]. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception–Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(suppl5):S182–S183.
- [9]. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:648–52.
- [10]. Tierson FD, Olsen CL, Hook EB. Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(5):1017–22.
- [11]. Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol.*

- 1989;96(11):1312-8.
- [12]. Kauppila A, Ylikorkala O, Jarvinen PA, et al. The function of the anterior pituitary.adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 11
- [13]. Masson GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotrophin (Hcg), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 211_215
- [14]. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333_1337
- [15]. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta_subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1994; 73: 770_772
- [16]. Kaupilla A, Huhtaniemi I, Ylikorkala O. Raised serum human chorionic gonadotropin concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br Med J (Clin Res)* 1979; 1: 1670_1671
- [17]. Tulchinsky D, Hobel CJ. Plasma human chorionic gonadotropin , estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17a_hydroxyprogesterone in human pregnancy. III. Early normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 884_890
- [18]. Depue RH, Berstein L, Ross RK, et al. Hyperemesis gravidarum in relation to oestradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1137_1141
- [19]. Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, et al. Acidic isoforms of chorionic

- gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 619_627
- [20]. Soules MR, Hughes CL, Garcia JA , et al. Nausea and vomiting of pregnancy : Role of human chorionic gonadopin and 17_hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 696.700
- [21]. Panesar NS, Poon CW. HCG: its pancreatic and duodenal receptors and in vivo electrolyte secretion in female rats. *Am J Physiol* 1998; 275: G1430_1436
- [22]. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425_434
- [23]. Glinoeer D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of the maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276_287
- [24]. Berger P, Schwarz S, Spottl G, Wick G, Mann K. Variants of human chorionic gonadotropin from pregnant women and tumor patients recognized by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 347_351
- [25]. Douglas SR. Chorionic gonadotropin, hyperemesis gravidarum, trophoblastic disease, and hyperthyroidism. *Up To Date* 2000; 8(n°1): 1_4
- [26]. Yazaki K ,Yazaki C, Wakabayashi K, Igarashi M. Isoelectric heterogeneity of human chorionic gonadotropin: Presence of choriocarcinoma specific components. *Am J Obstet and Gynecol* 1980; 138: 189_194
- [27]. Yoshimura M, Pekary AE, Pang X_P, et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 862_866
- [28]. Hoermann R, Brocker M, Grossmann M, Mann K, Derwahl M. Interaction of human chorionic gonadotropin (Hcg) and asialo_Hcg with recombinant

- human thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 933_938
- [29]. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998; 339: 1823_1826
- [30]. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy : pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 404_33.
- [31]. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 18 : 249_65.
- [32]. Rodien P, Jordan N, Lefevre A et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004 ; 10 : 95_105.
- [33]. Rodien P, Bremont C, Sanson ML et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1823_6.
- [34]. Goodwin TM, Montoro M and Mestman JH (1992) Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 167,648-652.
- [35]. Glinoeer D (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18,404-433.
- [36]. Stockigt JR (2001) Thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30,265-289.
- [37]. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K and Tanizawa O (1993) Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible

- role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38,345-350.
- [38]. Harada A, Hershman JM, Reed AW, Braunstein GD, Dignam WJ, Derzko C, Friedman S, Jewelewicz R and Pekary AE (1979) Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 48,793-797.
- [39]. Glinoeer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J and Lejeune B (1990) Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 71,276-287.
- [40]. Hershman JM and Higgins HG (1971) Hydatidiform mole - a cause of clinical hyperthyroidism. Report of two cases with evidence that the molar tissue secreted a thyroid stimulator. *N Engl J Med* 284,573-577.
- [41]. Grun JP, Meuris S, De Nayer P and Glinoeer D (1997) The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46,719-725.
- [42]. Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, Kashiwai T, Asahi K, Takeoka K, Mitsuda N and Amino N (1995) Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80,350-355.
- [43]. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, Kanaji Y, Ito Y, Obara T, Nakagawa T, Koizumi T and Nishimura R (1995) Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of ¹²⁵I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 80,473-479.
- [44]. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE and Hershman JM (1992) The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of

- hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 75,1333–1337.
- [45]. Goodwin TM , Montoro M , Mestman JH . Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648_652
- [46]. Rosenthal FD, Jones C, Lewis SI. Thyrotoxic vomiting. *BMJ* 1976; ii : 209
- [47]. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL and Henderson BE (1987) Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 156,1137–1141.
- [48]. Fairweather DV (1968) Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 102,135–175.
- [49]. Kallen B (1987) Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 26,291–302.
- [50]. Walsh JW, Hasler, WL, Nugent, CE and Owyang, C (1996) Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol*, 270(Pt 1),G506–G514.
- [51]. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L and Yanik FF (1999) *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 66,251–254.
- [52]. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Yoneyama K, Doi D, Otsubo Y and Araki T (2002) The T_h1/T_h2 balance in peripheral blood of women with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 187, 1631–1635.
- [53]. Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Larsen PD, Stone PR and Salmond CE (1999) Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50,619–627.

- [54]. Jarnfelt_Samsioe A, Samsioe G and Velinder GM (1983) Nausea and vomiting in pregnancy – a contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet Invest* 16,221–229.
- [55]. Jarnfelt_Samsioe A, Bremme K and Eneroth P (1986) Steroid hormones in emetic and non_emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 21,87–99.
- [56]. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO and Hsieh CC (2003) Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 101,639–644.
- [57]. Jarnfelt_Samsioe A (1987) Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 42,422–427.
- [58]. Soules MR, Hughes CL Jr, Garcia JA, Livengood CH, Prystowsky MR and Alexander E 3rd (1980) Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17_hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol* 55,696–700.
- [59]. Masson GM, Anthony F and Chau E (1985) Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 92,211–215.
- [60]. Loh KY, Sivalingam N: Understanding hyper.emesis gravidarum. *Med J Malaysia* 2005;60: 394–399.
- [61]. Ylikorkala O, Kauppila A and Haapalahti J (1976) Follicle stimulating hormone, thyrotrophin, human growth hormone and prolactin in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 83,529–533.
- [62]. Igout A, Van Beeumen J, Frankenne F, Scippo ML, Devreese B and Hennen G

- (1993) Purification and biochemical characterization of recombinant human placental growth hormone produced in *Escherichia coli*. *Biochem J* 295,719–724.
- [63]. Wu WX, Brooks J, Glasier AF and McNeilly AS (1995) The relationship between decidualization and prolactin mRNA and production at different stages of human pregnancy. *J Mol Endocrinol* 14,255–261
- [64]. Ben_Jonathan N, Mershon JL, Allen DL and Steinmetz RW (1996) Extrapituitary prolactin: distribution functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 17,639–669.
- [65]. Brosens JJ, Hayashi N and White J (1999) Progesteron receptor regulates decidual prolactin expression in differentiating human endometrial stromal cells. *Endocrinology* 140,4809–4820.
- [66]. Tseng L and Mazella J (1999) Prolactin and its receptor in human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol* 17,7–23.
- [67]. Ylikorkala O, Kivinen S and Reinila M (1979) Maternal serum prolactin and its response to TRH in normal and complicated early pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10,523–529.
- [68]. Wells CN (1953) Treatment of hyperemesis gravidarum with cortisone. *Am J Obstet Gynecol* 66,598–601.
- [69]. Kauppila A, Ylikorkala O, Jarvinen PA and Haapalahti J (1976) The function of the anterior pituitary_adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 83,11–16.
- [70]. la Marca A, Morgante G and De Leo V (1998) Hyperemesis gravidarum is not associated with hypofunction of the pituitary_adrenal axis. *Am J Obstet Gynecol* 179,1381–1382.
- [71]. Unsel N, Benian A and Erel CT (2004) Leptin levels in women with

- hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 84,162–163.
- [72]. Jewell D and Young, G (2003) Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD000145.
- [73]. Gorozhanin VS and Lobkov VV (1990) [Hormonal and metabolic reactions in the human body during prolonged starvation]. *Kosm Biol Aviakosm Med* 24,47–50.
- [74]. Hasegawa K (2001) [Endocrine and reproductive disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa]. *Nippon Rinsho* 59, 549–553.
- [75]. DeVore GR, Bracken M and Berkowitz RL (1980) The amylase/creatinine clearance ratio in normal pregnancy and pregnancies complicated by pancreatitis, hyperemesis gravidarum, and toxemia. *Am J Obstet Gynecol* 136,747–754
- [76]. Robertson C and Millar H (1999) Hyperamylasemia in bulimia nervosa and hyperemesis gravidarum. *Int J Eat Disord* 26,223–227.
- [77]. Samsioe G, Crona N, Enk L and Jarnfelt_Samsioe A (1986) Does position and size of corpus luteum have any effect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 65,427–429.
- [78]. Thorp JM Jr, Watson WJ and Katz VL (1991) Effect of corpus luteum position on hyperemesis gravidarum. A case report. *J Reprod Med* 36, 761–762.
- [79]. MacIntosh MC, Brambati B, Chard T and Grudzinskas JG (1993) First_trimester maternal serum Schwangerschafts protein 1 (SP1) in pregnancies associated with chromosomal anomalies. *Prenat Diagn* 13,563–568.
- [80]. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H and Ylikorkala O (1984) Human chorionic gonadotrophin and pregnancy_specific beta_1_glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy

vomiting. *Gynecol Obstet Invest* 18,49–53

- [81]. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK and Friedman JM (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269,543–546.
- [82]. Considine RV and Caro JF (1996) Leptin: genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res* 46,249–256.
- [83]. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M and Ur E (1999) Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 140,5995–5998.
- [84]. Jin L, Zhang S, Burguera BG, Couce ME, Osamura RY, Kulig E and Lloyd RV (2000) Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 141,333–339.
- [85]. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y et al. (1998) The stomach is a source of leptin. *Nature* 394,790–793.
- [86]. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N and Rossetti L (1998) A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 393,684–688.
- [87]. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, Lancey ED, Hassink SG and Funanage VL (1998) Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 83,1810–1813.
- [88]. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T et al. (1997) Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 3,1029–1033.
- [89]. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine

- RV, Dieguez C and Casanueva FF (1997) Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 138,4501–4504.
- [90]. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y et al. (1998) Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 83,3225–3229.
- [91]. McCarthy JF, Misra DN and Roberts JM (1999) Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol*, 180(Pt 1), 731–736.
- [92]. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Kouskouni E, Salamalekis E and Creatsas G (2001) Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96,59–62.
- [93]. Canatan H, Bakan I, Akbulut M, Baydas G, Halifeoglu I and Gursu MF (2004) Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr Res* 30,95–105.
- [94]. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO and Luthy DA (2004) Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 103,519–525
- [95]. Arslan EO, Cengiz L and Arslan M (2003) Thyroid function in hyperemesis gravidarum and correlation with serum leptin levels. *Int J Gynaecol Obstet* 83,187–188
- [96]. Lee J, Lee K, Kim M, Choi B, Yoo K and Kim J (2003) The correlation of leptin and hCG (Human Chorionic Gonadotrophin) levels in the serum between women with hyperemesis gravidarum and normal control. *Fertil Steril*, 80(Suppl. 3), S251–S252.

- [97]. Boden G, Chen X, Moxxoli M and Ryani I (1996) Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 81,3419–3423.
- [98]. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M and Caro JF (1996) Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 45,1511–1515.
- [99]. White DW, Wang DW, Chua SC Jr, Morgenstern JP, Leibel RL, Baumann H and Tartaglia LA (1997) Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln \rightarrow Pro extracellular domain fatty mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94,10657–10662.
- [100]. Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T, Bannai M, Oya H, Hatakeyama K and Abo T (1999) Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 196,1–13.
- [101]. Sekizawa A, Sugito Y, Iwasaki M, Watanabe A, Jimbo M, Hoshi S, Saito H and Okai T (2001) Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. *Clin Chem* 47,2164–2165.
- [102]. Kuscu NK, Yildirim Y, Koyuncu F, Var A and Uyanik BS (2003) Interleukin_6 levels in hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 269,13–15.
- [103]. Kaplan PB, Gucer F, Sayin NC, Yuksel M, Yuce MA and Yardim T (2003) Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril* 79,498–502.
- [104]. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T and Dokmetas S (1999) Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 47,229–234.
- [105]. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Otsubo Y and Araki T (2002) Serum

- adenosine deaminase activity in women with hyperemesis gravidarum. Clin Chim Acta 324,141-145.
- [106]. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R and Araki T (2004) Plasma adenosine concentrations increase in women with hyperemesis gravidarum. Clin Chim Acta 342,99-103.
- [107]. Lehmann AS, Renbarger JL, McCormick CL, Topletz AR, Rouse C, Haas DM. Pharmacogenetic predictors of nausea and vomiting of pregnancy severity and response to antiemetic therapy: a pilot study. BMC Pregnancy Childbirth. 20 juin 2013;13(1):132.
- [108]. Marshall JK, Thomson ABR and Armstrong D (1998) Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 12,225-227.
- [109]. Rayburn W, Liles E, Christensen H and Robinson M (1999) Antacids versus antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 66,35-37.
- [110]. Bainbridge ET, Nicholas SD, Newton JR and Temple JG (1984) Gastro_oesophageal reflux in pregnancy. Altered function of the barrier to reflux in asymptomatic women during early pregnancy. Scand J Gastroenterol 19,85-89.
- [111]. Al Amri SM (2002) Twenty_four hour pH monitoring during pregnancy and at postpartum: a preliminary study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 102,127-130.
- [112]. Nagler R, Spiro HM. Heartburn in late pregnancy: Manometric studies in oesophageal motor function. J Clin Invest 1996; 40: 95
- [113]. Van Thiel DH, Gavaler JS, Stremple. Lower esophageal pressure in women using sequential oral contraceptives. Gastroenterology 1976; 71: 232

- [114]. Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterol* 1977; 73: 1082
- [115]. Brock_Utne JG, Dow TG, Dimopoulos GE, Welman S, Downing JW and Moshal MG (1981) Gastric and lower oesophageal sphincter (LOS) pressures in early pregnancy. *Br J Anaesth* 53,381–384.
- [116]. Dodds WJ, Dent J and Hogan WJ (1987) Pregnancy and the lower esophageal sphincter. *Gastroenterol* 74,1334–1336.
- [117]. Baron TH and Richter JE (1992) Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 21,777–791.
- [118]. Van Thiel DH, Gavaler JS and Stremple J (1976) Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 71,232–234.
- [119]. Van Thiel DH and Wald A (1981) Evidence refuting a role for increased abdominal pressure in the pathogenesis of the heartburn associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 140,420–422.
- [120]. Alvarez_Sanchez A, Rey E, Achem SR and Diaz_Rubio M (1999) Does progesterone fluctuation across the menstrual cycle predispose to gastroesophageal reflux? *Am J Gastroenterol* 94,1468–1471.
- [121]. Kumar D (1962) In vitro inhibitory effect of progesterone on intrauterine human smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 34,1300–1304.
- [122]. Bruce LA, Behsudi FM and Danhof IE (1987) Smooth muscle mechanical responses in vitro to betanechol after progesterone in male rats. *Am J Physiol* 235,E422–E428.
- [123]. Datz FL, Christian PE and Moore J (1987) Gender-related differences in gastric emptying. *J Nucl Med* 28,1204–1207.
- [124]. Hutson WR, Roehrkasse RL and Wald A (1989) Influence of gender and

- menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 96,11-17.
- [125]. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW and Dwyer A (1990) Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 35,961-968.
- [126]. Maes BD, Spitz B, Ghos YF, Hiele MI, Evenepoel P and Rutgeerts PJ (1999) Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non_dyspeptic pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 13,237-243.
- [127]. Schade RR, Pelekanos MJ, Tauxe WN, et al. Gastric emptying during pregnancy (abstr). *Gastroenterology* 1984 ; 86: A.1234
- [128]. Davison JS, Davison MC, Hay DM. Gastric emptying in late pregnancy and labor. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 37
- [129]. Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, et al. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991; 67: 5
- [130]. O'Sullivan GM, Sutton AJ, Thompson SA, et al. Noninvasive measurement of gastric emptying in obstructive patients. *Anesth Analg* 1987; 66: 505
- [131]. Sandhar BK, Elliot RN, Windram I, et al. Peripartum changes in gastric emptying. *Anaesthesia* 1992; 47: 196
- [132]. Whitehead EM, Smith M, O'Sullivan G, et al. Forum : an evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. *Anaesthesia* 1993; 48: 53
- [133]. Geldof H , van der Schee EJ , Van Blankenstein M , et al. Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. *Gut* 1986; 27: 799
- [134]. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, et al . Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: a cutaneous electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 702
- [135]. Wallstedt A, Riely CA, Shaver D, Leventhal S, Adamec TA and Nunnally J

- (1990) Prevalence and characteristics of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. *Clin Res*, 38,970A.
- [136]. Morali GA and Braverman DZ (1990) Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 12,303-305.
- [137]. Adams RH, Gordon J and Combes B (1968) Hyperemesis gravidarum. I. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 31,659-664.
- [138]. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P, Stockbrugger RW, Fevery J and Koek GH (2002) Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 60,374-378.
- [139]. Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Danan G and Benhamou JP (1984) Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 25,1414-1415
- [140]. Orazi G, Dufour PH and Puech F (1998) Jaundice induced by hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 61,181-183.
- [141]. Wolf JL (1996) Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 80,1167-1187.
- [142]. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kilicadag E and Tarim E (2002) Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynaecol Obstet* 79,105-109.
- [143]. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G and Himmetoglu O (2002) Detection of *Helicobacter pylori* seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol* 19,87-92.
- [144]. Lanciers S, Despinasse B, Mehta DI and Blecker U (1999) Increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 7,195-198.

- [145]. El Younis CM, Abulafia O and Sherer DM (1998) Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 15,533-534.
- [146]. Jacoby EB and Porter KB (1999) *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 16,85-88.
- [147]. Taylor DN and Blaser MJ (1991) The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 13,42-59.
- [148]. Wolkind S and Zajicek E (1978) Psycho-social correlates of nausea and vomiting in pregnancy. *J Psychosom Res* 22,1-5.
- [149]. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC and Strachan DP (1994) *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ* 309,1119-1123.
- [150]. Karaca C, Guler N, Yazar A, Camlica H, Demir K and Yildirim G (2004) Is lower socio-economic status a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? *Turk J Gastroenterol* 15,86-89.
- [151]. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, Painter RC: *Helicobacter pylori* infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216: 512.e1-e9.
- [152]. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G: *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:278905.
- [153]. Golberg D, Szilagyi A, Graves L: Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:695-703.
- [154]. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, et al. Hyperemesis gravidarum associated

- with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 615
- [155]. Desrame J, Dupuis S, Bonnet C, Raymond J, Commegeille C, Hance P et al. Vomissements gravidiques et infection à *Helicobacter pylori* : étude de 276 patientes consécutives dans deux maternités parisiennes. (abstract) *Gastroentérol Clin biol* 2000; 24: A46
- [156]. Karpel L, de Gmeline C. L'approche psychologique des vomissements incoercibles gravidiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:623-31.
- [157]. 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.
- [158]. Kjeldgaard HK, Eberhard_Gran M, Benth JS, Nordeng H, Vikanes ÅV: History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population_based cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20: 397- 404.
- [159]. Christodoulou_Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, Macgibbon KW, Mullin PM, Fejzo MS: Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1307-1311.
- [160]. Maggioni C, Mimoun S. *Traité de gynécologie obstétrique psychosomatique*. Médecines Sciences Flammarion; 1999.
- [161]. Dayan J. *Psychopathologie de la périnatalité*. Paris: Masson; 1999.
- [162]. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S210-4.
- [163]. Fairweather DVI. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135_175
- [164]. Katon WJ, Ries RK, Bokan JA, Kleinman A: Hyperemesis gravidarum: A

- biopsychosocial perspective. *Int J Psychiatry Med* 1980; 10: 151_162
- [165]. Barrucand D. La psychogenèse des vomissements répétés de la femme enceinte. *Ann Medicopsychol* 1968; 5: 617
- [166]. Gorsuch RL, Key MK. Abnormalities of pregnancy as a function of anxiety and life stress. *Psychosom Med* 1974; 36: 352_362
- [167]. Gadsby R, Barnie_Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993; 43: 245_248
- [168]. El_Mallakh RS, Liebowitz NR, Hale MS. Hyperemesis gravidarum as a conversion disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 655_659
- [169]. Farkas G, Farkas G Jr: Psychogenic etiology of the hyperemesis gravidarum; in Morris N (ed): *Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynaecology*. 3rd Int Congr, London, 1971. Basel, Karger, 1972; pp 175_177
- [170]. Uddenberg N, Nilsson A, Almgren PE. Nausea in pregnancy: Psychological Psychosomatic aspects. *J Psychosom Res* 1971; 15: 269_276
- [171]. Iatrakis G, Sakellaropoulos G, Kourkoubas A, et al. Vomiting and nausea in the first 12 weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1988; 49: 22_24.
- [172]. Fitzgerald JPB. Epidemiology of hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1956; 1: 660
- [173]. Von Dadelszen P. The Etiology of Nausea and Vomiting of Pregnancy. In *Nausea and vomiting of pregnancy : state of the art, volume 1*. Toronto: motherrisk. Koren G, Bishai R.; 2000.
- [174]. Robinson Jn, Banerjee R et Thiet MP (1998) Coagulopathie secondaire à une carence en vitamine K dans l'hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*, 92 (Pt 2), 673-675.
- [175]. Spruill Caroline du Sud et Kuller JA (2002) Hyperemesis gravidarum compliqué par l'encéphalopathie de Wernicke. *Obstet Gynecol*, 99 (Pt 2),

875-877.

- [176]. Dokmeci F, Engin-Ustun Y, Ustun Y, Kavas GO et Kocaturk PA (2004) Etat des éléments traces dans le plasma et les érythrocytes dans l'hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 49,200-204.
- [177]. Teksen F, Dokmeci G, Kavas P, Aribal (Kocaturk) L et Cengiz F (2001) Statut du cuivre, du zinc et du magnésium dans l'hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 21,46-48.
- [178]. Lao TT, Chin RK, Mak YT et Panesar NS (1988) Concentration plasmatique en zinc et fonction thyroïdienne en cas de grossesse hyperémétique. *Acta Obstet Gynecol Scand* 67,599-604.
- [179]. El Tabbakh g, Darwish E, F el Sebaie, Galal S, El Maradny E et Loutfi I (1989) Etude du cuivre sérique et du zinc en cas d'hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 29,207-213.
- [180]. Swaminathan R, Chin RK, Lao TT, Mak YT, Panesar NS et Cockram CS (1989) Fonction thyroïdienne dans l'hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120,155-160.
- [181]. Evans SA, Overton JM, Alshingiti A et Levenson CW (2004) Régulation du taux métabolique et de l'utilisation du substrat par carence en zinc. *Métabolisme* 53,727-732.
- [182]. Tapiero H, Townsend DM et Tew KD (2003) Oligo-éléments en physiologie et pathologie humaines. *Cuivre Biomed Pharmacother* 57,386-398.
- [183]. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM: High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141: 13-17.
- [184]. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P, Stockbrugger RW, Fevery J et Koek

- GH (2002) Élévation des enzymes hépatiques induites par l'hypérémèse gravidarum: étiologie, diagnostic et traitement. *Neth J Med* 60,374–378.
- [185]. Arsenault M-Y , Lane C. Prise en charge des nausées et vomissements durant le grossesse. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(10):824–31.
- [186]. 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.
- [187]. 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.
- [188]. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000;17:207–18
- [189]. Hastoy A, et al. L'hypérémèse gravidique : quelles conséquences sur la grossesse ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* (2014).
- [190]. Bailly JL. Hyperemesis gravidarum : epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 :811–4.
- [191]. Browning J, North R, Haywood P, Mantell C, Cuttance P. Hyperemesis gravidarum : a particular problem for Pacific islander. *NZ Med J* 1991; 104: 480.
- [192]. Jordan V, Mac Donald J, Crichton S, Stone P, Frnzog MD, Ford H. The incidence of hyperemesis gravidarum is increased among Pacific Islanders in Wellington. *NZ Med J* 1995; 108: 342–344
- [193]. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, et al. Hyperemesis gravidarum : a review. *J Reprod Med* 1994 ; 39: 605–612.
- [194]. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R et al. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 612–616.

- [195]. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 1 juill 2003;68(1):121–8.
- [196]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* June 2002, Vol. 109, pp. 683–688.
- [197]. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 33, No. 4: 457–464, August 2007.
- [198]. Chraïbi Z, et al. Hyperemesis gravidarum : étude de cohorte rétrospective française (109 patientes). *Presse Med* (2014).
- [199]. Ben Nacef, I., Mchirgui, N., Bechir, N., El Feleh, E., Belghith, C., Lakhoua, Y. ... Ben Abdallah, N. (2016). Vomissements incoercibles du premier trimestre de la grossesse : rôle de l'hyperthyroïdie biologique. *Annales d'Endocrinologie*, 77(2), 176–177. doi:10.1016/j.ando.2016.04.019
- [200]. Bouteleux Marion. Vomissements Incoercible Au Premier Trimestre 62p. Mémoire: Etudes de sage femme: Rouen: 2009
- [201]. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527–39.
- [202]. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005;112:1641–5.
- [203]. 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.
- [204]. 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.
- [205]. 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.

- [206]. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(6):632–6.
- [207]. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG*. 2008;115(12):1484–93
- [208]. 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.
- [209]. Chraïbi Z, Ouldamer L, Body G, Bacq Y. Hyperemesis gravidarum : étude de cohorte rétrospective française (109 patientes). *Presse Med* 2015;44:e13–22.
- [210]. Vikanes A, Skjaerven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c2050.
- [211]. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B, Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb ; 107(2 Pt1) 285–92.
- [212]. Johnson DR, Douglas D, Hauswald M et al. Dehydration and orthostatic vital signs in women with hyperemesis gravidarum. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 692–697.
- [213]. Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 922–926
- [214]. Levy VG, Chevrel B, Caroli J. Les icères au cours de la grossesse. *Med Chir Dig* 1977; 6: 111–116

- [215]. Collin JF, Mathurin P, Durand F, Bettan L , Erlinger S, Benhamou JP, Bernuau J. L'hyperthyroïdie: un facteur possible de cholestase associée aux vomissements gravidiques incoercibles d'évolution prolongée. *Gastroentérol Clin Biol* 1994; 18: 378– 380
- [216]. Afifi A, Descamps P, Hamoud A, Pariente EA. Les complications ictériques liées aux vomissements gravidiques du premier trimestre (hyperemesis gravidarum). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 455–458
- [217]. Van Stuijvenberg ME, Schabort I, Labadorios D, et al. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum . *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1585–1591
- [218]. Budd DC, Kumka MME, Suda AK et al. Hyperparathyroïdism masquerading as hyperemesis gravidarum. *NJ Med* 1988; 85: 811.
- [219]. Pedersen NT, Permin H. Hyperparathyroïdism and pregnancy . *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 282
- [220]. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No. 153: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:e12–e24.
- [221]. Lee NM, Saha S: Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:309–334.
- [222]. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G: Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour pregnancy-unique quantification of emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:803–807.
- [223]. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. Hyperemesis gravidarum: is an ultrasound scan necessary? *Hum Reprod.* 2006 Sep; 21(9): 2440–2.
- [224]. Adler RH. In: *Psychosomatische Medizin: Modelle ärztlichen Denkens und*

- Handelns. Uexküll T, editor. Munich/Jena: Elsevier; 2008. Anamnese und körperliche Untersuchung; pp. 397–412.
- [225]. Bacon CS: The vomiting of pregnancy. Am J Med Sci 1898;115:680–683.
- [226]. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clin Obstet Gynecol 1998; 41:597–605.
- [227]. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 103:803–14.
- [228]. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. Health Technol Assess. oct 2016;20(74):1–268.
- [229]. NICE. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Disponible sur:
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
- [230]. ACOG. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. Obstet Gynecol. sept 2015;126(3):e12–24.
- [231]. Rhodes VA, Watson PM, Johnson MH. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. Cancer Nurs 1984;7:33–41.
- [232]. Zhou Q, O'Brien B, Soeken K. Rhodes Index of Nausea and Vomiting – Form 2 in pregnant women. A confirmatory factor analysis. Nurs Res 2001;50:251–7.
- [233]. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk–PUQE (pregnancy–unique quantification of emesis and nausea) scoring

- system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S228-31.
- [234]. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:71.e1-e7.
- [235]. Magee LA, Chandra K, Mazzotta P, Stewart D, Koren G, Guyatt GH. Development of a health-related quality of life instrument for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S232-8.
- [236]. Lacasse A, Bérard A. Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:32.
- [237]. Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context. *J Perinatol* 2011;31:10-20.
- [238]. Wood H, McKellar LV, Lightbody M. Nausea and vomiting in pregnancy: blooming or bloomin' awful? A review of the literature. *Women Birth* 2013;26:100-4.
- [239]. Henry R, Vadas R. Spontaneous rupture of the oesophagus following severe vomiting in early pregnancy: a case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:392-4.
- [240]. 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.
- [241]. 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.
- [242]. 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.
- [243]. 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.
- [244]. Bolin M , Åkerud H , Cnattingius S , Stephansson O , Wikström AK . Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013;120:541-7.
- [245]. Brandes JM. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967; 30: 427-431.
- [246]. Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski M, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis Gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996; 41: N871-874.
- [247]. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: A predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 906-909.
- [248]. Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum: a comparison of single and multiple admissions. *J Reproduc Med* 1991; 36: 287-290.
- [249]. Rotman P, Hassin D, Mouallem M et al. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: association with abnormal liver function. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 225-228.
- [250]. Ismail SK., Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. Best practice and resarch. *Clinical gastroenterology*. 2007 ; 21(5) : 755-69.

- [251]. 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.
- [252]. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992; 305: 517-518.
- [253]. 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.
- [254]. 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.
- [255]. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Current concepts. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985;312:1035-9.
- [256]. 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..
- [257]. 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.
- [258]. 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.
- [259]. 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.
- [260]. Abdou E and Hazell AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res* 2015; 40: 353–361.
- [261]. 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
- [262]. 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.
- [263]. 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
- [264]. 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.
- [265]. Stefania Di Gangi¹, Salvatore Gizzo¹, Tito Silvio Patrelli², Carlo Saccardi^{1,2}, Donato D'Antona¹ & Giovanni Battista Nardelli¹ 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.
- [266]. 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.
- [267]. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology.* 7th ed. New

York: McGraw–Hill; 2001. pp. 1205–12.

- [268]. Busschots GV, Vallee PA. Beriberi (thiamine deficiency). Available at: www.emedicine.com/med/topic221.htm.
- [269]. 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.
- [270]. 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.
- [271]. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006;41: 151–8.
- [272]. 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.
- [273]. 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.
- [274]. Jacobs F, Raynard B (2009) Encéphalopathie métabolique chez l'alcoolique chronique, comment s'orienter ? *Réanimation* 18: 590–7.
- [275]. Vargas MI, Lenz V, Bin JF, et al (2003) Imagerie par résonance magnétique des complications encéphaliques de l'alcoolisme. *J Radiol* 84:369–79.
- [276]. 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.

- [277]. 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.
- [278]. Koolman J, Röhm KH. *Atlas de poche de Biochimie humaine*. Paris: Lavoisier; 2011:529.
- [279]. 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.
- [280]. 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.
- [281]. 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.
- [282]. 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.
- [283]. Collège des Enseignants de Neurologie. *Neurologie*. 2ème édition. Issy-les-moulineaux: Elsevier Masson; 2009. 526 p.
- [284]. 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>.
- [285]. 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
- [286]. Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol Rev.* juin 2012;22(2):18194.
- [287]. 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.
- [288]. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* mai 2007;6(5):44255.
- [289]. Olindo S, Smadja D, Cabre P, Mehdaoui H, Heinzlef O. Gayet-Wernicke encephalopathy and centropontine myelionolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153 (6-7): 427-429.
- [290]. Peeters A, Van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Laterre EC. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurologica Belgica* 1993; 93 (5): 276-282.
- [291]. Tonelli J, Zurru MC, Castillo J, Casado P, Di Prizito C, Gutfraind E. Central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Medicina (B Aires)* 1999 ; 59 : 176- 178.
- [292]. 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.
- [293]. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 1998;33:317-36.
- [294]. 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.
- [295]. Chataway JE, Hardman EL: Thiamine in Wernicke's syndrome--how much and how long? . *Postgrad Med J.* 1995, 71:249.
- [296]. 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.
- [297]. 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.
- [298]. Ducarme G, Châtel P, Luton D. Vomissements incoercibles de la grossesse. EMC Elsevier Masson SAS Paris 2007; 2(4):1–5.
- [299]. Parant O , Grandjean S , Castagno R , Letourneur B , Desprats R , Larrue V . Paralyse pé riodique hypokalié mique et grossesse : prise en charge pé ri-natale a ` propos d'un cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:607–10.
- [300]. Chaushev PG, Dreyer MJ, Gledhill RF. Hypokalemic myopathy due to ingestion of earth. *J Neurol* 2003;250:114–5.
- [301]. James L. Lewis, III, MD, Attending Physician, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham.
- [302]. Nguyen N, Deitel M, Lacy E. Splenic avulsion in a pregnant patient with vomiting. *Canadian Journal of Surgery* 1995; 108: 342–344.
- [303]. Woolford TJ, Birzgalis AR, Lundell C, Farrington WT. Vomiting in pregnancy resulting in oesophageal perforation in a 15-year-old. *Journal of Laryngology and Otology* 1993; 107: 1059–1060.
- [304]. Schwartz M, Rossoff L. Pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces

- in a patient with hyperemesis gravidarum. *Chest* 1994 ; 106: 1904–1906.
- [305]. Kanayama N, Khatun S, Belayet HM, Yamashita M, Yonezawa M, Kobayashi T, Terao T. Vasospasms of cerebral arteries in hyperemesis gravidarum. *Gynecol obstet Invest* 1998; 46: 139–141.
- [306]. Fukada Y, Ohta S , Mizuno K , Hoshi K. Rhabdomyolysis secondary to hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 71.
- [307]. Department of Health, Welsh office. Scottish Home and Health Department and Department Social Services. Northern Ireland : Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1991– 93. London. HMSO. 1996.
- [308]. Williamson C. Drugs in pregnancy. Gastrointestinal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:937–52.
- [309]. Stems RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome, A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987;107:656–64.
- [310]. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002;92:28– 32.
- [311]. Sedlacek M, Schoolwerth A, Remillard B. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 2006; 19:496–501.
- [312]. Lewis JH, Weingold AB, the Committee on FDA– related Matters, American College of Gastroenterology: The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 912.
- [313]. Ducrame G, Dochez V. Vomissements incoercible de la grossesse : mise au point. *Presse Med.* (2015) .
- [314]. Marc–Yvon A, Carolyn A. *Obstet Gynaecol Can* 2002 ;24(10):824–31.
- [315]. Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées–vomissements modérés. *Prescrire* 2013; 33(358):595–600.

- [316]. prescrire rédaction. Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées-vomissements modérés. *prescrire*. 2013;33(358):595-600.
- [317]. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled stud.
- [318]. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.
- [319]. Reinken L, Gant H. Vitamin B6 nutrition in women with hyperemesis gravidarum during the first trimester of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1974; 55: 101.
- [320]. Leathem A. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharmacy* 1986; 5: 660.
- [321]. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med*. 11 juin 2009;360(24):2528-35.
- [322]. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J Clin Res Ed*. 5 oct 1985;291(6500):930-2.
- [323]. Nausées et vomissements de la grossesse. *La revue Prescrire* 2001 ; 21(223) : 838-846.
- [324]. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:549-64.
- [325]. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre_Millo M, Le Marchand_Brustel Y et al. (1998) The stomach is a source of leptin. *Nature* 394,790-793.
- [326]. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A

- pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1996;174(5):1565–8.
- [327]. Siu S–SN, Chan MTV, Lau T–K. Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(4):419–23.
- [328]. 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.
- [329]. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27(1):123–51.
- [330]. 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.
- [331]. 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.
- [332]. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancyinduced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):849–56.
- [333]. 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):S248–5
- [334]. 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.

- [335]. Bjørn AM, Ehrenstein V, Nohr EA, Nørgaard M. Use of inhaled and oral corticosteroids in pregnancy and the risk of malformations or miscarriage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:308–14.
- [336]. 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.
- [337]. Chong W, Johnston C. Unsuspected thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum in Asian woman. *Postgrad Med J* 1997; 73: 234–236.
- [338]. Chan NN. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *The Lancet* 1999; 353: 2243.
- [339]. Chin RK, Lao TT. Thyroxine concentration and outcome of hyperemetic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 507–509.
- [340]. Cathebras P, Rousset H, Caillot A, Cartry O, Bouchou K. Vomissements incoercibles de la grossesse et hyperthyroïdie biologique, une association non fortuite. *La presse médicale* 1995; 24, n° 12: 591.
- [341]. Mestman JH. Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1999; 11: 167–175.
- [342]. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum—a preliminary study. *Clin Nutr* 2004;23:53–7.
- [343]. Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 343–346.
- [344]. Trovik J, Haram K, Berstad A, Flaatten H. Nasoenteral tube feeding in hyperemesis gravidarum. An alternative to parenteral nutrition. *Tidsskr*

Nor Laegeforen 1996; 116: 2442–2444.

- [345]. Frick M. Nutrition via jejunostomy in refractory hyperemesis gravidarum : a case report. J Am Diet Assoc 1997; 97: 1154–1156.
- [346]. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated with hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. JPEN J Parenteral nutr 1998; 22: 238–241.
- [347]. Russo–Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, Armenti VT. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. J Matern Fetal Med 1999; 8: 164–167.
- [348]. Lakoff KM, Feldman JD. Anorexia nervosa associated with pregnancy. Obstet Gynecol 1972; 39: 699.
- [349]. Charlin V, Borghesi L, Hasbun J, Von Mulenbrock R, Moreno MI. Parenteral nutrition in hyperemesis gravidarum. Nutrition 1993; 9: 29–32.
- [350]. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:809787.