

# Diagnostic et traitement de l'hyperémèse gravidique

Larissa A.W. Jansen MD MSc, Victoria Shaw RM MSc, Iris J. Grooten MD, Marjette H. Koot MD, Caitlin R. Dean RGN PhD, Rebecca C. Painter MD PhD

■ *CMAJ* 2024 June 3;196:E734-43. doi : 10.1503/cmaj.221502-f

Citation : Veuillez citer la version originale anglaise, *CMAJ* 2024 April 15;196:E477-85. doi : 10.1503/cmaj.221502

Voir la version anglaise de l'article ici : [www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221502](http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221502)

On considère souvent que les nausées et les vomissements sont normaux durant la grossesse et qu'ils affectent une majorité de personnes enceintes, à raison d'un taux moyen de 70 %, selon une méta-analyse<sup>1</sup>. À l'extrémité la plus grave du spectre clinique des nausées et des vomissements de la grossesse se trouve l'hyperémèse gravidique.

L'hyperémèse gravidique empêche la personne de s'alimenter et de s'hydrater adéquatement, ce qui entraîne une perte de poids et de la déshydratation qui peuvent avoir des effets défavorables sur la qualité de vie maternelle<sup>2</sup> et entraîner des complications à court et à long terme pour l'enfant à naître. La prise en charge de l'hyperémèse gravidique mobilise beaucoup de ressources en soins de santé puisqu'il s'agit d'un motif fréquent d'hospitalisation et de consultation aux services d'urgence au cours du premier trimestre<sup>3,4</sup>. En l'absence de traitements à visée curative, les interventions ciblent les symptômes et peuvent améliorer la qualité de vie et l'évolution périnatale, en plus d'alléger le fardeau socioéconomique.

Nous présentons ici un aperçu des causes, du diagnostic et du traitement de l'hyperémèse gravidique, ainsi que ses répercussions sur la personne gestante et l'enfant à naître (encadré 1).

## Quelle est la cause de l'hyperémèse gravidique?

La cause de l'hyperémèse gravidique est encore méconnue et probablement multifactorielle. Grossesse à un jeune âge, fœtus de sexe féminin, grossesse multiple, grossesse molaire et certaines maladies sous-jacentes (p. ex., dysfonctionnement thyroïdien et parathyroïdien, hypercholestérolémie, diabète de type 1), ou antécédents d'hyperémèse gravidique sont associés à un risque accru à cet égard<sup>5-8</sup>. Les grossesses multiples ou molaires peuvent être écartées dès une première consultation pour hyperémèse gravidique par l'échographie.

Ce sont des facteurs endocriniens et placentaires liés à la reproduction qui ont surtout été étudiés en tant que biomarqueurs liés au diagnostic et à la gravité de l'hyperémèse gravidique<sup>9,10</sup>. Le rôle de la

## Points clés

- Le diagnostic d'hyperémèse gravidique peut être posé au cours des 16 premières semaines de grossesse lorsqu'une personne a des nausées et des vomissements, dont au moins 1 épisode grave, qui nuisent à un apport nutritionnel suffisant et à l'exécution des tâches de la vie quotidienne; la présence de cétonurie n'est pas requise pour poser un diagnostic d'hyperémèse gravidique ni pour établir l'admissibilité à un traitement médicamenteux.
- L'hyperémèse gravidique est associée à un risque accru de diverses complications à court et à long terme pour les personnes enceintes et leurs bébés.
- En l'absence de traitements curatifs, les interventions visent à soulager les symptômes et pourraient améliorer la qualité de vie et l'évolution périnatale, ce qui allégerait le fardeau socioéconomique.
- Le traitement par antiémétiques s'est révélé efficace; les données concernant d'autres moyens thérapeutiques sont peu nombreuses.
- Souvent, l'hyperémèse gravidique se manifeste à nouveau durant les grossesses ultérieures.

## Encadré 1 : Données probantes prises en considération dans la présente revue

Une recherche a été entreprise dans la base de données PubMed à partir de sa création et jusqu'à 2023 afin d'y recenser les études relatives à la physiopathologie, au diagnostic, à l'incidence et au traitement de l'hyperémèse gravidique. Nous avons limité les interrogations aux articles en langue anglaise et avons ciblé les essais cliniques randomisés ou les revues systématiques, même si nous n'avons appliqué aucune restriction quant au type d'étude. Un examen des bibliographies des articles recensés a complété la recherche afin de trouver d'autres documents pertinents.

gonadotrophine chorionique humaine (HCG) a fait l'objet d'études; cependant, des relations divergentes se sont dégagées d'une méta-analyse, entre la gravité des nausées et des vomissements de la

grossesse ou l'hyperémèse gravidique, et les taux sériques d'HCG et de marqueurs de dysfonctionnement thyroïdien<sup>11</sup>.

Selon une étude de cohorte récente, prospective, 21 personnes souffrant d'hyperémèse gravidique sur 215 (9,8 %) présentaient une thyrotoxicose gestationnelle transitoire qui ne s'est pas révélée en lien avec la gravité de l'hyperémèse<sup>10</sup>. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire est due à la stimulation de la thyroïde par l'HCG chez la personne gestante; elle est autorésolutive et ne requiert généralement aucun traitement. En outre, les changements physiologiques du fonctionnement thyroïdien en début de grossesse n'influent pas sur l'évolution clinique de l'hyperémèse gravidique<sup>10</sup>. Par conséquent, le dosage courant de la thyroïdostimuline (TSH) et de la thyroxine libre (FT4) est peu utile chez les personnes qui souffrent d'hyperémèse gravidique en l'absence d'autres signes cliniques de maladie thyroïdienne<sup>10</sup>. Depuis peu, on a principalement incriminé le facteur de croissance et de différenciation 15 (GDF-15), qui est produit par le trophoblaste primitif et qui se fixe aux récepteurs du « centre du vomissement » de l'area postrema du tronc cérébral, dans le lien entre les premiers stades de la croissance placentaire et les nausées et vomissements<sup>12,13</sup>. Des antécédents familiaux d'hyperémèse gravidique sont associés à un risque accru de ce trouble qui pourrait, selon des recherches récentes, être sous l'influence du polymorphisme mononucléotidique du gène *GDF15* et du gène de son récepteur dans l'area postrema<sup>14</sup>. Il faudrait approfondir la recherche pour vérifier le rôle du GDF-15 dans la pathogenèse et l'évolution de l'hyperémèse gravidique.

Selon une revue systématique de 2015, l'infection à *Helicobacter pylori* pourrait être un facteur de risque d'hyperémèse gravidique<sup>15</sup>. Les médecins devraient aussi écarter l'infection urinaire comme cause possible de nausées et de vomissements durant la grossesse<sup>16</sup>.

## Comment définit-on l'hyperémèse gravidique?

Les définitions de l'hyperémèse gravidique en clinique et en recherche sont fort hétérogènes et ont de tout temps reposé sur la présence de cétonurie, comme dans les critères de Fairweather, publiés en 1968 (encadré 2)<sup>17,18</sup>. Toutefois, les données actuelles vont à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle la cétonurie serait en lien avec la gravité du phénomène ou serait un marqueur de l'hyperémèse gravidique<sup>11,19</sup>.

Récemment, dans le cadre d'une conférence de consensus internationale, des intervenants de divers horizons ont formulé une définition de l'hyperémèse gravidique : la définition de Windsor (encadré 2)<sup>20</sup>. Cette définition vise à faciliter le diagnostic clinique et à harmoniser la reconnaissance de l'hyperémèse gravidique dans les populations étudiées dans le cadre d'essais cliniques.

## Quel effet l'hyperémèse gravidique a-t-elle sur l'état de santé?

### Parents

Le tableau 1 présente un résumé des risques de l'hyperémèse gravidique et de possibles approches thérapeutiques.

### Encadré 2 : Diagnostic de l'hyperémèse gravidique

#### Critères de Fairweather (1968)

- Plus de 3 épisodes de vomissements par jour
- Perte de poids
- Cétonémie
- Déséquilibre électrolytique
- Hypovolémie
- Début habituel de 4–8 semaines de grossesse

#### Définition de Windsor (2021)

- Signes obligatoires
  - Nausées et vomissements, dont au moins 1 épisode grave
  - Incapacité de boire ou de manger normalement
  - Répercussions importantes sur les activités de la vie quotidienne
  - Apparition des symptômes en début de grossesse\*
- Signes contributifs
  - Signes de déshydratation

\*Le début de la grossesse a été défini comme un âge gestationnel < 16 semaines.

À court terme, l'hyperémèse gravidique peut provoquer une perte de poids importante due à un apport calorique insuffisant, ainsi que de la déshydratation et un déséquilibre électrolytique<sup>32,33</sup>. Dans de rares cas, une carence en différentes vitamines peut causer une grave morbidité maternelle, voire la mort, notamment une carence en thiamine qui peut entraîner l'encéphalopathie de Wernicke<sup>23</sup>. Cette affection liée à la malnutrition est une conséquence rare, grave et évitable de l'hyperémèse gravidique; son déclenchement rapide et son évolution défavorable justifient une surveillance étroite. Dans une revue systématique de 177 cas d'hyperémèse gravidique compliqués de l'encéphalopathie de Wernicke, on a fait état d'un taux de mortalité fœtale de 50 % et d'un taux de mortalité maternelle de 5 %<sup>23</sup>. Personne n'avait reçu de traitement par la thiamine. Les médecins doivent savoir que l'administration de glucose intraveineux peut déclencher l'encéphalopathie de Wernicke<sup>23</sup>. Les symptômes de la triade classique de l'encéphalopathie de Wernicke comprennent des troubles oculomoteurs (p. ex., vision trouble ou double, nystagmus, ophtalmoplégie), une altération de l'état de conscience (p. ex., confusion, diminution de la vigilance, troubles cognitifs) et l'ataxie, mais seulement 60 % des cas manifestent la triade complète<sup>23</sup>.

L'hyperémèse gravidique augmente le risque de thromboembolie veineuse pré- et post-natale<sup>25</sup>. Les auteurs de plusieurs études ont fait état de taux plus élevés de dépression, d'anxiété, de trouble de stress post-traumatique (TSPT) et, dans certains cas, de pensées suicidaires chez les personnes souffrant d'hyperémèse gravidique que dans la population gestante générale<sup>2,26</sup>. En outre, plus de 50 % des personnes qui souffrent d'hyperémèse gravidique songent à mettre fin à une grossesse désirée et jusqu'à 11 % y mettent fin à cause de l'hyperémèse gravidique<sup>28,34</sup>.

L'hyperémèse gravidique aurait des effets sur la santé au-delà de la grossesse elle-même, même s'il existe peu de données à cet égard. La planification des naissances peut être affectée et mener au report ou à l'évitement d'une autre grossesse par crainte d'une

**Tableau 1 : Les risques liés à l'hyperémèse gravidique pour les personnes enceintes et leurs bébés**

Risques	Prise en charge
<b>Complications maternelles à court terme</b>	
Perte de poids <sup>21</sup>	Diriger en diététique (de préférence, vers des spécialistes ayant de l'expérience dans le traitement de l'hyperémèse gravidique) <sup>21</sup>
Déshydratation <sup>21</sup>	Administrer des liquides i.v. en clinique externe ou en milieu hospitalier <sup>22</sup>
Déséquilibre électrolytique <sup>21</sup>	Hospitaliser pour corriger le déséquilibre électrolytique <sup>21</sup>
Encéphalopathie de Wernicke <sup>23</sup>	Offrir un supplément de thiamine durant les hospitalisations après une période de malnutrition prolongée, surtout avant l'administration de dextrose ou d'une alimentation entérale ou parentérale <sup>22</sup>
Carence en vitamine K <sup>24</sup>	Envisager un supplément de vitamine K (150 µg, i.v.)
Thromboembolie <sup>25</sup>	Envisager la thromboprophylaxie durant les hospitalisations ou en présence d'autres facteurs de risque de thromboembolie <sup>21</sup>
Dépression, anxiété ou TSPT <sup>2,26,27</sup>	S'informer sur les symptômes dépressifs et offrir une aide psychosociale <sup>21</sup>
Pensées suicidaires <sup>28</sup>	S'informer sur d'éventuelles pensées suicidaires et diriger en consultation si nécessaire
Interruption de grossesse envisagée <sup>28</sup>	S'informer d'une possible interruption de grossesse, discuter des risques de récurrence, intensifier le traitement antiémétique et diriger en consultation, si nécessaire
<b>Complications maternelles à long terme</b>	
Modifications de la planification familiale <sup>7</sup>	Envisager, après une grossesse accompagnée d'hyperémèse gravidique, un suivi pour aborder les grossesses futures et, selon le cas, planifier le traitement de l'hyperémèse gravidique pour une prochaine grossesse <sup>7</sup>
Dépression, anxiété ou TSPT <sup>2,29</sup>	Offrir une aide psychosociale <sup>21</sup>
<b>Complications périnatales</b>	
Décollement placentaire <sup>30</sup>	
Poids à la naissance < 1500 g <sup>30</sup>	Offrir l'échographie pour suivre la croissance fœtale durant la grossesse si les symptômes persistent au-delà du deuxième trimestre
Accouchement prématuré <sup>30</sup>	
Réanimation ou admission à l'USIN <sup>30</sup>	
<b>Complications à long terme pour le bébé</b>	
Insulinorésistance <sup>30</sup>	
Troubles anxieux <sup>31</sup>	
Troubles du sommeil <sup>31</sup>	
Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité <sup>31</sup>	
Trouble du spectre de l'autisme <sup>31</sup>	
Cancer des testicules <sup>31</sup>	
Remarque : i.v. = intraveineux, TSPT = trouble de stress post-traumatique, USIN = unité de soins intensifs néonataux.	

récurrence de l'hyperémèse gravidique<sup>7</sup>. La dépression et l'anxiété peuvent persister après la grossesse et des symptômes de TSPT affligeraient environ 18% des personnes souffrant d'hyperémèse gravidique, mais la durée de ces symptômes est inconnue<sup>2</sup>.

### Enfants

Dans une revue systématique récente de 61 études, on a décrit les conséquences de l'hyperémèse gravidique chez l'enfant<sup>30</sup> et on a conclu que les personnes atteintes d'hyperémèse gravidique

étaient plus exposées aux risques suivants : décollement prématuré du placenta (rapport des cotes [RC] 1,15), bébé de moins de 1500 g (RC 1,43), naissance prématurée (RC 2,81), hospitalisation du bébé à l'unité de soins intensifs néonataux (RC 1,20) ou bébé nécessitant des manœuvres de réanimation (RC 1,07). L'hyperémèse gravidique a été associée à un nombre moindre de mortinaissances (RC 0,92) et de nouveau-nés de plus de 4000 g (RC 0,74). On ignore si un traitement efficace de l'hyperémèse gravidique améliore ces résultats cliniques périnataux.

La carence vitaminique maternelle résultant de l'hyperémèse gravidique peut entraîner une carence néonatale en vitamine K à l'origine de coagulopathies postnatales et d'anomalies congénitales fœtales<sup>24</sup>. La malnutrition et la perte de poids parentales créent un environnement fœtal qui peut nuire à la santé de l'enfant au cours de sa vie<sup>35</sup>. Il a été démontré, dans une revue systématique récente, que l'hyperémèse gravidique peut être associée à de légères augmentations des complications chez les enfants, y compris des problèmes de santé mentale, comme les troubles anxieux (RC 1,74), les troubles du sommeil (RC 2,94) et, peut-être, le cancer des testicules (RC 1,60), bien que ces données proviennent de quelques études de qualité médiocre<sup>31</sup>.

## Quand faut-il traiter l'hyperémèse gravidique?

Lorsque les nausées et les vomissements deviennent graves au point de nuire à la prise normale d'aliments et de liquides, il faut administrer un traitement pour prévenir la déshydratation et la malnutrition. Un traitement devrait aussi être envisagé si les symptômes altèrent la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne<sup>20</sup>. La recherche sur le traitement de l'hyperémèse gravidique est peu abondante et les études sont souvent de petite taille. Par exemple, les études sur l'efficacité comparative des 3 médicaments les plus utilisés pour traiter l'hyperémèse gravidique (c.-à-d., antihistaminiques, métoclopramide et ondansétron) n'ont regroupé que 552 personnes souffrant d'hyperémèse gravidique<sup>36</sup>.

## Quelle est la meilleure approche thérapeutique?

Selon les conclusions d'une étude Cochrane de 2018 sur le traitement de l'hyperémèse gravidique, peu de données de grande qualité et cohérentes appuient une intervention plutôt qu'une autre<sup>37</sup>. La prise en charge des nausées et des vomissements associés à d'autres maladies peut guider les stratégies de traitement de l'hyperémèse gravidique, même s'il faut tenir compte du profil d'innocuité de tout médicament administré pendant la grossesse<sup>38</sup>. Le traitement de l'hyperémèse gravidique devrait débuter par un antiémétique et, si le médicament ne suffit pas, on suggère un second antiémétique appartenant à une autre classe<sup>21</sup>. En présence de signes ou symptômes de déshydratation (p. ex., soif, urine concentrée, sécheresse cutanée, faiblesse, étourdissements, évanouissements, incapacité de garder des liquides), les médecins devraient vérifier la présence d'un déséquilibre électrolytique et, au besoin, administrer des liquides intraveineux, y compris un supplément intraveineux de 100 mg de thiamine<sup>21</sup>. Il faut habituellement hospitaliser les personnes qui présentent de la déshydratation et des anomalies électrolytiques marquées, mais parfois il serait bon de le faire pour celles chez qui les médicaments oraux et sublinguaux sont mal tolérés ou inefficaces, ou pour faciliter les traitements parentéraux ou intraveineux. On peut envisager la thromboprophylaxie durant les hospitalisations, mais les médicaments de thromboprophylaxie ne sont pas tous sûrs durant la grossesse.

**Tableau 2 (partie 1 de 2) : Signes d'efficacité et effets indésirables des antiémétiques dans le traitement de l'hyperémèse gravidique**

Médicament ou traitement	Dose*	Efficacité	Innocuité durant la grossesse	Autres commentaires
Doxylamine-pyridoxine†	10 mg doxylamine + 10 mg pyridoxine, aux 6 h	Réduit plus efficacement les scores de nausées et vomissements que le placebo. Toutefois, la portée clinique de cet effet est incertaine en raison de son ampleur modeste <sup>40-44</sup> .	La doxylamine a été abondamment étudiée dans plus de 60 000 grossesses. Les études ne rapportent aucun accroissement du risque d'anomalies congénitales ou d'anomalies particulières <sup>21</sup> .	Les antihistaminiques peuvent conférer un bienfait anticholinergique additionnel en présence d'un ptialisme ennuyeux <sup>45</sup> .
Cyclizine††	50 mg, aux 8 h	Ne s'est pas révélée plus efficace que le placebo ou d'autres traitements <sup>22,37</sup> .	La cyclizine a été étudiée dans près de 3500 grossesses. Rien n'indique que ce médicament accroît le risque d'anomalies congénitales <sup>46</sup> .	Les antihistaminiques peuvent conférer un bienfait anticholinergique additionnel en présence d'un ptialisme ennuyeux <sup>45</sup> .
Prométhazine†	25 mg, aux 8 h	Plus efficace que le placebo pour le soulagement des nausées et vomissements <sup>21</sup> .	La prométhazine a été abondamment étudiée dans plus de 25 000 grossesses. Les études ne rapportent aucun accroissement du risque d'anomalies congénitales ou d'anomalies particulières <sup>21</sup> .	La prométhazine est un sédatif puissant. Si elle est administrée juste avant l'accouchement, la sédation et la dépression respiratoire chez le nouveau-né constituent un risque théorique <sup>21</sup> .
Dimenhydrinate†	25-50 mg, aux 6 h	Plus efficace que le placebo pour le soulagement des nausées et vomissements <sup>21</sup> .	Le dimenhydrinate est souvent utilisé et les données sur l'innocuité sont généralement rassurantes quant à l'absence de tératogénéicité <sup>21</sup> .	Si la personne prend de la doxylamine, la dose totale de dimenhydrinate ne devrait pas dépasser 200 mg/j pour réduire le risque d'effets indésirables, sinon la doxylamine devrait être cessée.

**Tableau 2 (partie 2 de 2) : Signes d'efficacité et effets indésirables des antiémétiques dans le traitement de l'hyperémèse gravidique**

Médicament ou traitement	Dose*	Efficacité	Innocuité durant la grossesse	Autres commentaires
Métoclopramide	10 mg, aux 8 h	Plus efficace que le placebo pour réduire l'intensité des nausées et vomissements <sup>21,47</sup> .	Le métoclopramide a été abondamment étudié dans plus de 90 000 grossesses <sup>48</sup> . Une seule étude <sup>49</sup> (n = 958 grossesses) a rapporté une légère augmentation des anomalies des organes génitaux; il n'est ressorti de toutes les autres études aucune augmentation de la prévalence des anomalies congénitales. Le métoclopramide peut donc être prescrit en toute sécurité.	Le métoclopramide peut causer une dyskinésie tardive, rarement chez les personnes jeunes. Il est important de la détecter tôt et de cesser le métoclopramide. Si le métoclopramide est prescrit, les médecins doivent informer les patients de cet effet indésirable <sup>21</sup> .
Ondansétron	4 mg, aux 8 h	Dans un petit ERC, l'utilisation de l'ondansétron a donné lieu à des réductions cliniquement significatives des nausées et vomissements comparativement au traitement d'association par doxylamine et pyridoxine <sup>50</sup> . Dans un autre ERC, il s'est révélé plus efficace que le métoclopramide pour la réduction des vomissements mais non des nausées <sup>51</sup> .	À cause des résultats contradictoires des études, on ignore si l'ondansétron est associé à une légère augmentation du risque de fente palatine ou de malformations cardiaques ou si la gravité de l'indication joue un rôle <sup>21,52,53</sup> .	L'ondansétron ne devrait être utilisé qu'au cours du premier trimestre si les autres antiémétiques ne sont pas assez efficaces. Les médecins doivent soupeser les risques liés à une hyperémèse gravidique grave, non traitée et la légère augmentation du risque d'anomalies congénitales en collaboration avec la personne concernée.
Corticostéroïdes	Hydrocortisone, i.v., 100 mg, aux 12 h ou méthylprednisolone 125 mg; passer de la forme i.v. à la forme orale dès que les signes cliniques s'améliorent : prednisolone orale, 40 mg (jour 1), 20 mg (jours 2–3), 10 mg (jours 4–6), 5 mg (jours 7–14)	Plus efficaces que le placebo et taux de réadmission moindre <sup>21,37</sup> .	Aucun accroissement du risque d'anomalies congénitales n'a clairement été démontré; par conséquent, les corticostéroïdes peuvent être utilisés au besoin durant la grossesse. On privilégiera la prednisolone et l'hydrocortisone puisque ces corticostéroïdes sont moins susceptibles de franchir la barrière placentaire; le traitement devrait être le plus bref possible à la dose la plus faible possible.	L'utilisation prolongée de corticostéroïdes à doses élevées peut ralentir la croissance de l'enfant à naître et inhiber le cortex surrénalien. L'enfant pourrait donc présenter de l'hypoglycémie, de l'hypotension et des anomalies électrolytiques durant ses premiers jours de vie.

Remarque : ERC = essai randomisé contrôlé, i.v. = intraveineux.  
 \*Voie orale, sauf indication contraire.  
 †Antihistaminique.  
 ‡Au Canada, la cyclizine n'est offerte qu'en préparation intramusculaire.

La stabilité des équipes soignantes et la continuité des soins prodigués à l'hôpital et en clinique externe au cours des 2 premiers trimestres peuvent avoir un effet favorable sur le bien-être physique et mental des femmes enceintes et réduire les hospitalisations et les consultations aux services d'urgence<sup>4,39</sup>. Comme il a déjà été suggéré<sup>4</sup>, un plan de soins individualisé serait bénéfique pour les personnes qui souffrent de nausées et de vomissements graves durant la grossesse.

Les données sur l'efficacité et l'innocuité des options thérapeutiques pour l'hyperémèse gravidique sont résumées au tableau 2 et au tableau 3.

### Traitements antiémétiques

La plupart des antiémétiques utilisés dans le traitement des nausées et des vomissements de la grossesse et l'hyperémèse

gravidique ne sont pas approuvés en cours de grossesse. Le seul médicament approuvé (au Canada et au Royaume-Uni) expressément pour le traitement des nausées et des vomissements de la grossesse est la préparation à libération retard de succinate de doxylamine (10 mg) et de chlorhydrate de pyridoxine (10 mg), car ce traitement d'association s'est révélé plus efficace que le placebo pour réduire les nausées et les vomissements<sup>40,42</sup>. La portée statistique et clinique des conclusions de l'étude de Koren et collègues<sup>40</sup> a été mise en doute dans une publication ultérieure<sup>64</sup>. Pour leur part, des chercheurs, dans un essai randomisé récent, sont arrivés à la conclusion que la doxylamine-pyridoxine était plus efficace que le placebo pour combattre les nausées et les vomissements<sup>43</sup>. Toutefois, la portée clinique de cet effet est incertaine en raison de sa modeste ampleur.

D'autres antihistaminiques de première génération, comme la cyclizine, le dimenhydrinate et la prométhazine, sont recommandés selon certaines sources et ont fait l'objet d'études sur les nausées et les vomissements de la grossesse et l'hyperémèse gravidique, mais ne se sont pas révélés plus efficaces que le placebo ou d'autres traitements<sup>22,37</sup>. Toutefois, les antihistaminiques peuvent conférer un avantage anticholinergique additionnel aux personnes ennuyées par le pyalisme gravidique<sup>45</sup>.

Si ces médicaments ne procurent pas un soulagement adéquat des symptômes, d'autres traitements existent, notamment le métoclopramide et l'ondansétron (tableau 2). Les craintes quant à leur profil d'innocuité ont pour une bonne part été dissipées pour le métoclopramide, mais on ignore si l'utilisation de l'ondansétron est associée à un léger accroissement du risque de

fente palatine ou de malformations cardiaques, ou si la gravité de l'indication influe sur ce risque. Bien que la voie d'administration n'ait pas fait l'objet de recherche dans le contexte de l'hyperémèse gravidique, les voies sublinguales ou rectales offrent les mêmes avantages que pour d'autres problèmes de santé associés à des vomissements<sup>22,65,66</sup>.

Surtout au cours du premier trimestre, l'utilisation des corticostéroïdes est réservée aux personnes chez qui les symptômes ne sont pas adéquatement maîtrisés avec les autres antiémétiques (tableau 2)<sup>22</sup>.

### Traitement de la déshydratation

La déshydratation est une conséquence des nausées et des vomissements et peut être traitée au moyen de liquides

**Tableau 3 (partie 1 de 2) : Signes d'efficacité et effets indésirables d'autres traitements pour l'hyperémèse gravidique**

Médicament ou traitement	Dose	Efficacité	Innocuité durant la grossesse	Autres commentaires
Cannabis		Selon la recherche, le cannabis pourrait exercer un effet antiémétique chez les adultes traités par chimiothérapie de lutte contre le cancer <sup>54</sup> .	Le cannabis utilisé durant la grossesse aurait été associé à des complications neurocognitives chez l'enfant <sup>55,56</sup> .	L'utilisation du cannabis est déconseillée
Gingembre		Pourrait être utile en présence de nausées et de vomissements légers, mais les données d'efficacité ont été limitées et variables pour l'hyperémèse gravidique <sup>44,57</sup> .	Aucun problème n'a été associé à l'utilisation du gingembre durant la grossesse <sup>57</sup> .	Des effets indésirables notables du gingembre ont été signalés lors d'un grand sondage en ligne auprès de 512 personnes volontaires hospitalisées pour hyperémèse gravidique : effets physiques désagréables chez près de la moitié de celles qui l'ont essayé et effets psychologiques négatifs chez 82 % des personnes participantes <sup>58</sup> .
Digitopuncture et acupuncture		La digitopuncture et l'acupuncture peuvent parfois être utiles et ont été associées à une diminution du recours aux antiémétiques supplémentaires et à une réduction du score PUQE comparativement au placebo <sup>43,44</sup> .	Selon une revue systématique, les effets indésirables ont tous été de légers à modérés, le plus fréquent étant une douleur localisée due aux aiguilles d'acupuncture <sup>59</sup> .	
Psychothérapie		Peu d'études ont mesuré l'effet de la psychothérapie pour l'hyperémèse gravidique; la plupart ont été jugées de piètre qualité sur le plan méthodologique. Plusieurs font état d'un effet positif de la psychothérapie sur les symptômes d'hyperémèse gravidique <sup>60</sup> .		
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	Trithérapie, TID pendant 7-10 j	On ignore encore si l'éradication d' <i>H. pylori</i> peut améliorer ou prévenir l'hyperémèse gravidique <sup>15</sup> . L'éradication d' <i>H. pylori</i> repose sur l'administration de fortes doses, une approche difficile à utiliser en présence d'hyperémèse gravidique.	Si <i>H. pylori</i> est présent, on reporte généralement le traitement après l'accouchement. Par contre, à l'exception du bismuth, des fluoroquinolones et de la tétracycline, les autres agents utilisés pour l'éradication d' <i>H. pylori</i> comportent peu de risques durant la grossesse, surtout après 14 semaines.	L'éradication avant la conception pourrait être une façon intéressante de réduire le risque de récurrence d'hyperémèse gravidique durant les grossesses ultérieures, mais son efficacité à cet égard n'a pas été démontrée.

**Tableau 3 (partie 2 de 2) : Signes d'efficacité et effets indésirables d'autres traitements pour l'hyperémèse gravidique**

Médicament ou traitement	Dose	Efficacité	Innocuité durant la grossesse	Autres commentaires
Laxatifs		Les laxatifs n'agissent pas sur les nausées et les vomissements, mais sont prescrits pour le soulagement de la constipation, qui peut être un effet indésirable des antiémétiques et de la déshydratation.	Les laxatifs sont considérés comme sûrs durant la grossesse pour le soulagement de la constipation.	
Inhibiteurs de la pompe à protons		Les antiacides ont donné lieu à des diminutions significatives des scores de nausées et vomissements (PUQE) et de bien-être. Après un traitement par antiacides, une réduction des symptômes d'hyperacidité a été en corrélation avec des baisses significatives des nausées et vomissements de la grossesse <sup>21</sup> .	Les inhibiteurs de la pompe à protons sont considérés comme sûrs durant la grossesse, surtout l'oméprazole et le lansoprazole. Aucune étude n'a fait état d'une augmentation du risque de malformations congénitales ou autres complications durant la grossesse. <sup>61</sup>	
Antidépresseurs		Selon de récents rapports de cas, la mirtazapine pourrait être envisagée dans les cas d'hyperémèse gravidique réfractaires. Les résultats d'un récent ERC à double insu avec témoins sous placebo sur la mirtazapine pour le traitement de l'hyperémèse gravidique n'ont pas encore été publiés <sup>62</sup> .	Le recours aux ISRS est généralement considéré comme envisageable durant la grossesse. Les complications potentielles sont notamment des changements pondéraux maternels et la prématurité. Selon la plupart des études, les ISRS ne sont pas associés à des malformations congénitales <sup>63</sup> .	Les antidépresseurs peuvent être prescrits comme modalité d'appoint lorsque les nausées nuisent au sommeil ou lorsque des troubles du sommeil aggravent les nausées.

Remarque : ERC = essai randomisé contrôlé, ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, PUQE = Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (score de nausées et vomissements de la grossesse).

intraveineux, soit en clinique externe, soit en milieu hospitalier, selon les ressources et les modèles locaux de prestation de services<sup>22</sup>. Récemment, un traitement intraveineux quotidien en clinique externe (p. ex., 2 L de solution de chlorure de sodium à 0,9% avec 20 mmol de chlorure de potassium par voie intraveineuse en 4 heures)<sup>39</sup> s'est révélé aussi efficace que les hospitalisations pour corriger la déshydratation et peut réduire la durée de chaque séjour hospitalier et le nombre total de nuits d'hospitalisation par année<sup>67</sup>. Pour prévenir l'encéphalopathie de Wernicke, il faut offrir un supplément de thiamine (100 mg/j par voie intraveineuse) à toute personne gestante dénutrie, surtout avant l'administration de dextrose ou d'une alimentation entérale ou parentérale<sup>22</sup>.

### Traitements non pharmacologiques

Chez les personnes qui souffrent d'hyperémèse gravidique, il peut être utile d'éviter l'exposition aux déclencheurs, tels odeurs ou aliments particuliers. Selon des données de longue date, les régimes pauvres en calories et riches en protéines seraient associés à une réduction des nausées et des vomissements de la grossesse comparativement à un régime hyperglucidique<sup>68</sup>. Une consultation en diététique pourrait réduire la perte de poids et prévenir la malnutrition<sup>69</sup>. Un soutien psychosocial atténuerait l'influence défavorable de l'hyperémèse gravidique sur l'humeur

et la capacité de s'acquitter des tâches quotidiennes, y compris des soins aux jeunes enfants<sup>70</sup>.

Selon une revue Cochrane de 2015, des produits à base de gingembre considérés sans danger durant la grossesse pourraient être utiles aux femmes enceintes ayant des nausées et des vomissements bénins, mais les données sur leur efficacité étaient peu nombreuses et variables dans l'hyperémèse gravidique<sup>44,57</sup>. Il ressort d'un volumineux sondage mené en ligne dans un échantillon de 512 volontaires hospitalisées pour hyperémèse gravidique, l'utilisation du gingembre a entraîné des effets physiques désagréables (p. ex., exacerbation des nausées et vomissements, douleur ou sensation de brûlure durant les vomissements, reflux acide causé par les produits renfermant du gingembre) chez environ la moitié des personnes qui en ont fait l'essai, et a eu un effet psychologique défavorable chez 82% de l'échantillon<sup>58</sup>.

Le tableau 3 dresse la liste d'autres traitements non pharmacologiques, comme la digitopuncture et la psychothérapie, et présente leurs données sur leur efficacité et leur innocuité.

### Autres options de traitement

On ignore si l'éradication d'*H. pylori* peut prévenir ou atténuer les symptômes de l'hyperémèse gravidique<sup>15</sup>. L'éradication d'*H. pylori* repose sur l'administration d'une trithérapie (p. ex., inhibiteur de

la pompe à protons, clarithromycine et amoxicilline par voie orale), 3 fois par jour, pendant 7–10 jours; il s'agit d'une approche difficile pour qui souffre d'hyperémèse gravidique. L'éradication avant la conception pourrait être une façon intéressante de réduire le risque de récurrence d'hyperémèse gravidique durant les grossesses ultérieures, mais son efficacité à cet égard n'a pas été démontrée et il faudra approfondir la recherche à ce sujet.

D'autres agents thérapeutiques peuvent aider à soulager le problème tout au long de la grossesse, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, les laxatifs (particulièrement si l'ondansétron cause la constipation) et les antidépresseurs (si le problème cause une détresse psychologique importante)<sup>71</sup>. Selon la recherche, le cannabis pourrait exercer un effet antinauséux chez les adultes atteints de cancer sous chimiothérapie<sup>54</sup>. Toutefois, l'utilisation du cannabis durant la grossesse a été associée à des effets neurocognitifs indésirables chez les enfants, de même qu'à d'autres complications de la grossesse<sup>55,56</sup>. C'est pourquoi nous en déconseillons l'utilisation durant la grossesse.

Le fer, souvent prescrit durant la grossesse pour prévenir ou traiter l'anémie, pourrait aggraver les nausées, particulièrement s'il est pris à jeun. Selon une étude, la taille des comprimés et non leur teneur en fer pourrait nuire à l'observance thérapeutique chez les personnes qui présentent des nausées et des vomissements de la grossesse<sup>72</sup>. Un arrêt temporaire serait utile pour maîtriser les nausées et les vomissements durant la grossesse et n'aurait pas d'effets nuisibles négatifs sur le fœtus<sup>73</sup>. Lorsqu'on suspend les suppléments de fer oraux pendant une période prolongée, il est parfois nécessaire de les remplacer par un traitement martial intraveineux.

### Traitement des troubles comorbides

Les maladies comme le diabète, l'épilepsie, le VIH, les troubles auto-immuns et psychiatriques ou tout autre problème de santé nécessitant la prise régulière de médicaments par la bouche peuvent être gravement perturbées par une hyperémèse gravidique comorbide. L'incapacité de prendre ses médicaments par voie orale et de les « garder » peut entraîner une aggravation des maladies concomitantes. Les personnes enceintes qui ont des antécédents de chirurgie bariatrique pourraient souffrir d'un déficit nutritionnel préexistant et avoir une capacité moindre d'absorption des médicaments ou des vitamines par voie orale, mais elles doivent également être évaluées sans délai pour toute obstruction des voies digestives due à une hernie intestinale en présence de vomissements et de malaise abdominal<sup>74,75</sup>.

### Peut-on prévenir l'hyperémèse gravidique?

Les personnes qui ont déjà souffert d'hyperémèse gravidique au cours d'une grossesse antérieure sont exposées à un risque de récurrence plus élevé que la normale. Les taux de récurrence varient de 15% à 86% et ils sont moins élevés selon les études fondées sur des registres, qui tendent à reposer sur les hospitalisations pour l'identification de l'hyperémèse gravidique, et plus élevés selon les études de cohorte, qui reposent sur une déclaration maternelle des symptômes, de leur incidence et du recours à un traitement<sup>6,7</sup>. Il a été démontré, dans un seul essai randomisé,

que l'instauration d'un traitement prophylactique par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine une fois la grossesse confirmée pourrait atténuer la gravité globale et la durée des nausées et des vomissements durant la grossesse<sup>76</sup>.

### Conclusion

L'hyperémèse gravidique accroît le risque de complications chez les personnes enceintes et leurs enfants. Les traitements visent à soulager les symptômes, mais leur capacité d'en réduire l'incidence sur l'évolution périnatale reste à confirmer. Bon nombre de questions concernant la prévention et la prise en charge de l'hyperémèse gravidique demeurent. En 2021, une liste des questions jugées importantes pour les médecins et leur patientèle a été publiée<sup>77</sup>. Comprendre les causes de l'hyperémèse gravidique et concevoir des traitements plus efficaces font partie des priorités, de même qu'une meilleure compréhension des effets de l'hyperémèse gravidique et de ses traitements sur les personnes enceintes et leurs bébés.

### Références

- 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.
- Mitchell-Jones N, Lawson K, Bobdiwala S, et al. Association between hyperemesis gravidarum and psychological symptoms, psychosocial outcomes and infant bonding: a two-point prospective case-control multicentre survey study in an inner city setting. *BMJ Open* 2020;10:e039715.
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94-100.
- Varner CE, Park AL, Little D, et al. Emergency department use by pregnant women in Ontario: a retrospective population-based cohort study. *CMAJ Open* 2020;8:E304-E12.
- Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:277-84.
- Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Hum Reprod* 2016;31:1675-84.
- Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: follow-up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100:1636-43.
- Gabra A. Risk factors of hyperemesis gravidarum: review article. *Health Sci J* 2018;12. doi: 10.21767/1791-809X.1000603.
- Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:309-34.
- Nijsten K, Koot MH, van der Post JAM, et al. Thyroid-stimulating hormone and free thyroxine fail to predict the severity and clinical course of hyperemesis gravidarum: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100:1419-29.
- Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:150.e1-15.
- Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, et al. The transforming growth factor- $\beta$  superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4781-8.
- Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature* 2024;625:760-7.
- Fejzo MS, Arzy D, Tian R, et al. Evidence GDF15 plays a role in familial and recurrent hyperemesis gravidarum. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78:866-70.
- Li L, Li L, Zhou X, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:278905.
- Tan PC, King AS, Omar SZ. Screening for urinary tract infection in women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:145-53.
- Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *BJOG* 2018;125:1514-21.
- Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:135-75.
- Koot MH, Grooten IJ, Post J, et al. Ketonuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;254:315-20.

20. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: a multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;266:15-22.
21. Smith JA, Fox KA, Clark SM. Nausea and vomiting of pregnancy: treatment and outcome. UptoDate 2023. Accessible ici : <https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome#H21389680> (consulté le 7 févr. 2024).
22. Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M; the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum (Green-top Guideline No. 69). London (UK): John Wiley & Sons; 2024. Accessible ici : <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf> (consulté le 7 févr. 2024).
23. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, et al. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 236:84-93.
24. Nijsten K, van der Minnen LM, Wieggers HMG, et al. Hyperemesis gravidarum and vitamin K deficiency: a systematic review. *Br J Nutr* 2022;128:30-42.
25. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, et al. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;32:40-51.
26. Nijsten K, van der Minnen LM, Dean C, et al. Depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder symptoms after hyperemesis gravidarum: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:10055-10063.
27. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, et al. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:20-30.
28. Nana M, Tydeman F, Bevan G, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with increased rates of termination of pregnancy and suicidal ideation: results from a survey completed by >5000 participants. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:629-31.
29. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1307-11.
30. Jansen LAW, Nijsten K, Limpens J, et al. Perinatal outcomes of infants born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;284:30-51.
31. Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:414-429.e17.
32. Birkeland E, Stokke G, Tangvik RJ, et al. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea) identifies patients with hyperemesis gravidarum and poor nutritional intake: a prospective cohort validation study. *PLoS One* 2015;10:e0119962.
33. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and challenges in hyperemesis gravidarum research. *Nutr Metab Insights* 2016;8(Suppl 1):33-9.
34. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, et al. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception* 2007;76:451-5.
35. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004;430:419-21.
36. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess* 2016;20:1-268.
37. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:2492-505.
38. Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1753-67.
39. Mitchell-Jones N, Farren JA, Tobias A, et al. Ambulatory versus inpatient management of severe nausea and vomiting of pregnancy: a randomised control trial with patient preference arm. *BMJ Open* 2017;7:e017566.
40. Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:571.e1-7.
41. 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.
42. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs* 2014;16:199-211.
43. Wu XK, Gao JS, Ma HL, et al. Acupuncture and doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy: a randomized, controlled, 2 x 2 factorial trial. *Ann Intern Med* 2023;176:922-33.
44. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Data Syst Rev* 2015; 2015(9):CD007575.
45. Schaefer TS, Zito PM. Antiemetic histamine H1 receptor blockers. Treasure Island (FL): StatPearls;2022.
46. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, et al. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1667-98.
47. Mohammadbeigi R, Shahgeibi S, Soufizadeh N, et al. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. *Pak J Biol Sci* 2011;14:817-20.
48. Sun L, Xi Y, Wen X, et al. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0257584.
49. Béard A, Sheehy O, Gorgui J, et al. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Epidemiol* 2019;116:39-48.
50. Oliveira LG, Capp SM, You WB, et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124:735-42.
51. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, et al. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40:127-30.
52. Picot C, Berard A, Grenet G, et al. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res* 2020;112:996-1013.
53. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* 2018;320:2429-37.
54. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Data Syst Rev* 2015;2015(11):CD009464.
55. Badowski S, Smith G. Cannabis use during pregnancy and postpartum. *Can Fam Physician* 2020;66:98-103.
56. Koren G, Cohen R. The use of cannabis for hyperemesis gravidarum (HG). *J Cannabis Res* 2020;2:4.
57. Viljoen E, Visser J, Koen N, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J* 2014;13:20.
58. Dean CR, O'Hara ME. Ginger is ineffective for hyperemesis gravidarum, and causes harm: an Internet-based survey of sufferers. *MIDIRS* 2015;25:6.
59. Park J, Sohn Y, White AR, et al. The safety of acupuncture during pregnancy: a systematic review. *Acupunct Med* 2014;32:257-66.
60. Emami-Sahebi A, Elyasi F, Yazdani-Charati J, et al. Psychological interventions for nausea and vomiting of pregnancy: a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57:644-9.
61. Nava-Ocampo AA, Velázquez-Armenta EY, Han JY, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2006;52:853-4.
62. Ostenfeld A, Petersen TS, Futtrup TB, et al. Validating the effect of Ondansetron and Mirtazapine in Treating hyperemesis gravidarum (VOMIT): protocol for a randomised placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e034712.
63. Gao SY, Wu QJ, Sun C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med* 2018;16:205.
64. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, et al. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo-controlled trial: prespecified analyses and reanalysis. *PLoS One* 2018;13:e0189978.
65. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(2):CD009664.
66. Fumoleau P, Giovannini M, Rolland F, et al. Ondansetron suppository: an effective treatment for the prevention of emetic disorders induced by cisplatin-based chemotherapy. French Ondansetron Study Group. *Oral Oncol* 1997;33:354-8.
67. Ucyigit MA. Outpatient management of hyperemesis gravidarum and the impact on inpatient admissions; a retrospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;254:298-301.
68. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, et al. Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol* 1999;277:G855-61.
69. Maslin K, Billson HA, Dean CR, et al. The contribution of registered dietitians in the management of hyperemesis gravidarum in the United Kingdom. *Nutrients* 2021;13:1964.

70. Havnen GC, Truong MB, Do MH, et al. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum - a descriptive interview study. *Scand J Prim Health Care* 2019;37:30-40.
71. Dean CR, Shemar M, Ostrowski GAU, et al. Management of severe pregnancy sickness and hyperemesis gravidarum. *BMJ* 2018;363:k5000.
72. Nguyen P, Nava-Ocampo A, Levy A, et al. Effect of iron content on the tolerability of prenatal multivitamins in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:17.
73. Koren G, Paireideau N. Compliance with prenatal vitamins. Patients with morning sickness sometimes find it difficult. *Can Fam Physician* 2006;52:1392-3.
74. Slater C, Morris L, Ellison J, et al. Nutrition in pregnancy following bariatric surgery. *Nutrients* 2017;9:1338.
75. Leal-González R, De la Garza-Ramos R, Guajardo-Pérez H, et al. Internal hernias in pregnant women with history of gastric bypass surgery: case series and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:44-7.
76. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:809787.
77. Dean CR, Bierma H, Clarke R, et al. A patient-clinician James Lind Alliance partnership to identify research priorities for hyperemesis gravidarum. *BMJ Open* 2021;11:e041254.

**Intérêts concurrents :** Iris Grooten et Rebecca Painter sont des membres experts du comité de rédaction des Lignes directrices néerlandaises sur l'hyperémèse gravidique et la thyroïde durant la grossesse, respectivement. Rebecca Painter signale avoir reçu un soutien financier de la société ZonMw, avoir participé au comité de surveillance de la sécurité des données pour l'étude CRISTAL, avoir été consultante pour la société Stichting ZEHG et avoir été membre du conseil d'administration de la Société néerlandaise d'obstétrique et de gynécologie. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été sollicité et il a été révisé par des pairs.

**Affiliations :** Institut de recherche sur la reproduction et le développement d'Amsterdam (Jansen, Dean, Painter), Amsterdam; Département d'obstétrique et de gynécologie (Jansen),

Centre médical Érasme, Rotterdam, Pays-Bas; École des sciences infirmières et de sages-femmes, Faculté de santé (Shaw), Université de Plymouth, R.-U.; Département d'obstétrique et de gynécologie (Grooten), Centre médical universitaire d'Amsterdam, Université d'Amsterdam; Département d'épidémiologie et de science des données (Koot), Centre médical universitaire d'Amsterdam, Université libre d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas; Soutien aux nausées gravidiques (Dean), R.-U.; Département d'obstétrique et de gynécologie (Painter), Centre médical universitaire d'Amsterdam, Université libre d'Amsterdam, Amsterdam, Pays Bas

**Collaborateurs :** Toutes les autrices ont contribué à l'élaboration et à la conception de l'étude ainsi qu'à l'ébauche du manuscrit, ont révisé de façon critique son contenu intellectuel important, ont donné leur approbation

finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

**Propriété intellectuelle du contenu :** Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

**Traduction et révision :** Équipe Francophonie de l'Association médicale canadienne

**Correspondance :** Larissa Jansen, [l.a.w.jansen@amsterdamumc.nl](mailto:l.a.w.jansen@amsterdamumc.nl)