



NAUSÉES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

Revue systématique de la littérature et proposition
d'un outil opérationnel d'aide à la prise en charge
en ambulatoire

Emilie Khmielnitzky

Université catholique de Louvain

3^{ème} année de Master de spécialisation en médecine générale

2022-2023

1. Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail de fin d'étude.

Un grand merci au Docteur Caroline Lietaer, qui a si gentiment accepté d'endosser le rôle de promotrice. Et ce, malgré son travail prenant et sa vie de famille. Merci à elle pour ses précieux conseils de spécialiste, son soutien, ses encouragements, et son investissement. Merci de m'avoir transmis sa passion pour la gynécologie-obstétrique.

Je remercie l'Université Catholique de Louvain de m'avoir donné le goût de l'investigation, sans lequel, les heures de recherche et de rédaction auraient paru bien plus longues. Je remercie les correcteurs du devoir de MC2, dont les conseils m'ont permis d'améliorer ce travail. Je remercie mes animateurs de séminaire loco-régional pour leur vision de la médecine générale, leurs questions pointilleuses, leurs conseils avisés, leur capacité de remise en question.

Je tiens à remercier mon maître de stage et son épouse, pour l'environnement de travail serein dans lequel je pratique, et les adaptations d'horaires faites afin que je puisse avancer dans la rédaction de ce travail.

Merci à Patrick Mahy et Blanche Piraux pour les nombreuses heures de relecture. Merci à eux pour leurs avis et propositions quant à la mise en page de ce travail.

Un énorme merci à Blanche Piraux pour ses talents d'infographiste. Grâce à elle, j'ai vu apparaître l'outil d'aide à la consultation, tel que je l'avais imaginé il y a plusieurs mois. Je la remercie également d'avoir partagé avec moi sa vision de certains aspects de la grossesse.

Merci à mes proches pour leur soutien. Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Arnaud De Bruecker, mon compagnon, qui me soutient depuis de nombreuses années, et qui m'incite à me surpasser. Merci à lui d'avoir assumé une charge mentale incommensurable, tout particulièrement ces dernières semaines, afin que je puisse atteindre mes objectifs de rédaction.

2. Abstract

Titre : Nausées et vomissements gravidiques : Revue systématique de la littérature et proposition d'un outil opérationnel d'aide à la prise en charge en ambulatoire.

Contexte : Dans le monde, environ 70% des femmes enceintes sont touchées par des nausées ou vomissements pendant leur grossesse. L'absence de traitement peut amener à des conséquences potentiellement sérieuses, pour la mère, et l'enfant. Les médecins généralistes sont parfois démunis face à ce sujet de consultation.

Méthodologie : Ce travail de fin d'étude consiste en une revue de la littérature. De nombreuses bases de données ont été consultées. Cinquante-cinq articles (revues systématiques, essais cliniques, guidelines,...) ont été étudiés.

Résultats : Les résultats comprennent vingt-sept moyens spécifiques, y compris des molécules antiémétiques. Chacun d'eux est plus ou moins approfondi dans la littérature. Ce travail liste ces moyens, et décrit leur innocuité, leur tolérance et leur efficacité. Ces informations sont également reprises sous la forme d'un outil d'aide à la consultation de médecine générale.

Conclusion : Un grand nombre de possibilités existent en ambulatoire dans la gestion des nausées et vomissements gestationnels. Les femmes enceintes constituant un groupe éthiquement difficile à évaluer, le pouvoir statistique des études et leur qualité de preuve en sont diminués.

3. Glossaire

↗ : augmentation

B6 : vitamine B6 ; pyridoxine

≠ : différent.e.ce

DA : différence absolue

↘ : diminution

EI : effet indésirable

FDA : Food and Drug Administration

hCG : human chorionic gonadotropin

HD : hygiéno-diététique

HG : hyperemesis gravidarum

HP : Helicobacter Pylori

IV : intra-veineux.se

MCM : malformation congénitale majeure

MG : médecin(s) généraliste(s)

N : nombre de participantes

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NLM : National Library of Medicine

NVG : nausées et/ou vomissements de grossesse

p/r : par rapport (à)

Patiente.s : patientes et/ou patients ayant un utérus

PO : per os

RCT : randomised controlled trial; essai clinique randomisé

Réf : référence

SLR : séminaire loco-régional

S° : syndrome

T1 : premier trimestre de grossesse

T2 : deuxième trimestre de grossesse

T3 : troisième trimestre de grossesse

TFE : travail de fin d'études

VAS : Visual Analogue Scale

4. Table des matières

1. Remerciements.....	I
2. Abstract	II
3. Glossaire	III
4. Table des matières	IV
5. Motivation de choix du sujet	1
6. Objectifs.....	3
6.1. Objectifs du TFE	3
6.2. Objectifs en matière de santé	4
7. Introduction	4
7.1. Épidémiologie	4
7.2. Physiopathologie	5
7.3. Anamnèse, examen clinique, diagnostic différentiel.....	8
7.4. Historique	9
7.5. Perspectives.....	10
8. Méthodologie.....	12
8.1. Formulation de la question de recherche	12
8.2. Définition des termes MeSH.....	13
8.3. Rédaction de l'équation de recherche	13
8.4. Critères d'inclusion et d'exclusion	14
8.4.1. Critères d'inclusion	14
8.4.2. Critères d'exclusion	14
8.5. Bases de données consultées	15
8.6. Diagramme de flux selon les critères PRISMA.....	17
8.7. Évaluation de la qualité des études	18
8.8. Précautions éthiques	18
8.9. Conflits d'intérêt.....	18
9. Résultats de la revue de la littérature	19
9.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	19
9.2. Gingembre	20
9.3. Acupuncture	22
9.4. Acupression	23
9.5. Pyridoxine.....	24

9.6.	Doxylamine.....	26
9.7.	Association Pyridoxine-Doxylamine	27
9.8.	Métoclopramide	28
9.9.	Dompéridone.....	29
9.10.	Ondansétron.....	29
9.11.	Autres antagonistes	30
9.12.	Corticoïdes.....	31
9.13.	Diphénhydramine	31
9.14.	Méclozine	31
9.15.	Aromathérapie	32
9.16.	Dimenhydrinate.....	33
9.17.	Alizapride.....	33
9.18.	Eau de coco.....	33
9.19.	Sirop de Quince.....	33
9.20.	Camomille.....	34
9.21.	Bas de contention	34
9.22.	Hypnose.....	34
9.23.	Cardamome	34
9.24.	Psychothérapie	35
9.25.	Phytothérapie	35
9.26.	Cannabis	36
9.27.	Anti-psychotiques	36
10.	<i>Discussion.....</i>	36
11.	<i>Outil d'aide à la consultation de médecine générale</i>	42
12.	<i>Conclusion</i>	43
13.	<i>Bibliographie</i>	45

5. Motivation de choix du sujet

Lors de ma deuxième année d'assistantat, j'ai travaillé pendant 6 mois en hospitalier, dans un service de gynécologie-obstétrique. J'ignorais qu'il était possible de réaliser une partie de l'assistantat dans ce service spécifique. La gynécologie étant pour moi une branche pour laquelle j'ai un vif intérêt, j'ai commencé à travailler dans ce service avec beaucoup d'enthousiasme et d'envie d'apprendre.

Parmi les motifs de consultation, nombreuses étaient les mises au point de début de grossesse. Parmi ces patientes, quasiment toutes se plaignaient, à des degrés différents, de nausées et vomissements. Il est vrai que cela ne les empêchait pas, la plupart du temps, de se nourrir ou de s'hydrater normalement. Bon nombre d'entre elles n'abordait même pas le sujet d'elles-mêmes car elles ne pensaient pas qu'elles pouvaient prendre de médication pendant la grossesse. D'après mon expérience en consultation, et d'après la littérature, les NVG impactent grandement la qualité de vie [1].

Face à la question « Que puis-je faire pour gérer mes nausées et mes vomissements durant ma grossesse? », je me suis rendu compte que je n'avais pas vraiment de réponse complète à donner. En médecine générale, chez le patient tout venant, j'ai pour habitude de conseiller des boissons ou compléments à base de gingembre, de l'huile essentielle de menthe poivrée, et de prescrire du dompéridone et du métoclopramide.

Avec l'aide du CRAT¹, dont j'avais déjà entendu parler, mais que je n'utilisais absolument pas dans ma pratique quotidienne, j'ai appris qu'il était possible de prescrire les médicaments précédemment cités. En revanche, j'ignorais si ces compléments et médicaments étaient à prescrire en première intention, ou s'il existait un algorithme, un arbre décisionnel à suivre face aux nausées/vomissements modérés de grossesse (NVG). Je précise « d'intensité modérée » car ce travail s'intéresse à la prise en charges des NVG en médecine générale. Quant à l'hyperemesis gravidarum (HG), il se définit comme des nausées et vomissements importants, avec pour conséquences possibles : une perte de poids, une cétose, une déshydratation, des troubles électrolytiques, et donc potentiellement une hospitalisation.

¹ Centre de référence sur les agents tératogènes. On m'a fourni cet outil de travail dès le premier jour des 6 mois de stage hospitalier

L'HG ne fait donc pas partie de ce travail ; la prise en charge se faisant en milieu hospitalier, et non par les médecins généralistes.

Durant ce stage, j'ai appris que la molécule « phare » utilisée par les gynécologues côtoyés, contre les NVG, était le Navalit® (= doxylamine + pyridoxine). Ensuite, si l'effet du Navalit® était insuffisant, ils préconisaient une association avec Antimétil®, et/ou métopropramide, et/ou dompéridone.

Cela m'a fortement interloquée, car le message véhiculé dans mon séminaire loco-régional (SLR), quelques mois auparavant, était : « Ne prescrivez pas du Navalit ! C'est mauvais pour les femmes enceintes ». J'étais perplexe qu'on puisse autant décrier une molécule dans une pratique, et l'aduler dans une autre.

Les arguments « contre » reposaient sur l'effet somnolent du médicament. Les arguments « pour » reposaient sur le bien-être des patientes enceintes, leurs apports alimentaires, leur hydratation, et leur capacité à pratiquer leurs activités de la vie courante plus sereinement. Je me suis donc demandé quel était le consensus dans la littérature, au vu de ces avis contraires dans la pratique des médecins.

Depuis le mois d'octobre 2021, je travaille dans un planning familial. Le fait d'avoir travaillé en gynécologie-obstétrique m'a donné envie de continuer sur cette voie.

Je veux continuer à travailler quelques heures par semaine dans un planning familial, pour pouvoir, entre autres, prendre en charge des patientes en début de grossesse, dans la continuité de ce que j'ai vécu pendant ces six mois.

Ma motivation est également venue de mes échanges avec mon entourage. Certaines connaissances ont montré de l'enthousiasme face au sujet, car le médecin généraliste (MG) est la première personne vers qui elles se tournent, quelle que soit leur requête. D'autres connaissances n'auraient pas le réflexe de consulter leur MG dans ce contexte, car elles ne pensent pas spécialement que cela fait partie du champ de compétences des MG.

La discussion entre pairs, quant à elle (à savoir, des assistants de deuxième et troisième année), a mis en perspective le sujet de mon TFE. En effet, ils avouent ignorer la meilleure façon d'aborder ce problème en médecine générale. Dès que la plainte persiste après une

première ligne de traitement, les jeunes médecins interrogés apparaissent décontenancés. Ils réfèrent rapidement la patiente chez un spécialiste, de peur de mal faire les choses. Quant aux médecins généralistes plus expérimentés, je remarque que les molécules utilisées ne sont pas nécessairement les mêmes entre eux.

Le dilemme a ensuite été de trouver une approche intéressante. J'ai d'abord pensé à interroger des médecins généralistes (MG) quant à leurs pratiques de prescriptions d'antiémétiques et de conseils hygiéno-diététiques. L'idée aurait été de comparer leurs pratiques à la littérature et aux guidelines.

Cependant, en discutant avec mes animateurs de SLR, on est arrivé ensemble à la question : "En quoi un travail interrogeant les pratiques des MG est-il captivant ?". On s'est alors projeté dans ce même concept d'interview, mais chez les gynécologues-obstétriciens; ceux-ci étant les spécialistes du sujet. Mais là encore, se posait la question de savoir "Ce compte-rendu sera-t-il attrayant pour des généralistes, ou des spécialistes ?".

On a donc poussé l'hypothèse plus loin;

- Si mon étude mettait en évidence que les médecins connaissent le sujet insuffisamment, quelle serait la conclusion de mon travail ?
- Au contraire, si mon étude mettait en évidence que les médecins suivent parfaitement les guidelines, quelle serait alors la conclusion de mon travail ? Quelle serait en réalité l'utilité et l'intérêt de mon TFE ? Via cet angle-là, la valeur ajoutée de mon TFE serait nulle.

C'est à ce moment-là que j'ai dû repenser mon sujet par le prisme de la médecine générale. Suite à cette réflexion, j'ai donc décidé que mon objectif serait double ; recenser les méthodes antiémétiques, et proposer une aide à la consultation pour les médecins généralistes. Ces objectifs sont détaillés dans le point suivant.

6. Objectifs

6.1. Objectifs du TFE

- Réaliser une revue de la littérature sur les connaissances actuelles en termes de prise en charge des nausées et vomissements modérés chez les femmes enceintes.

Limiter le recherche aux données scientifiques datant des 5 dernières années, dans le but d'avoir les données les plus récentes.

- Constater les différences d'efficacité des différents traitements connus, par le biais d'études comparatives.
- S'assurer de l'innocuité des divers traitements repris dans la littérature.
- Fournir une fiche récapitulative des prises en charges des NVG ; des mesures hygiéno-diététiques, aux traitements médicamenteux disponibles, y compris les médecines dites alternatives.

6.2. Objectifs en matière de santé

- Améliorer les connaissances des médecins généralistes.
- Les sensibiliser à la sûreté et aux risques des molécules antiémétiques habituellement prescrites.
- Rassurer quant à la possibilité d'une prise en charge ambulatoire des NVG, hors HG.
- Permettre des choix éclairés et une décision partagée entre la patiente et le médecin.
- Fournir un aide-mémoire à l'attention des médecins généralistes.
- Permettre que la fiche récapitulative soit également accessible aux patientes désireuses.²
- De manière globale : améliorer la prise en charge des NVG.

7. Introduction

7.1. Épidémiologie

On estime que les nausées et vomissements pendant la grossesse touchent environ 70% des patientes enceintes. La période d'apparition se situe généralement entre la cinquième et la quatorzième semaine de gestation [2][3]. On parle d'hyperemesis gravidarum dans les formes les plus graves de NVG. Cette forme sévère concerne entre 1 à 10% des femmes enceintes. Les conséquences peuvent être assez importantes, et nécessitent une prise en charge en milieu hospitalier. Mal contrôlés dès le début de leur apparition, les NVG peuvent entraîner

² Une version simplifiée est disponible en annexe.

une morbidité materno-fœtale conséquente [4]. Dans les pires cas, une interruption de grossesse est parfois nécessaire, bien qu'extrêmement rare. [5].

Les NVG touchent les femmes enceintes du monde entier. Les études sont peu concluantes, concernant la prévalence et la sévérité selon les pays. Une étude concernant la répartition mondiale des NVG et des HG, conclut à des taux similaires dans les différents pays [6]. C'est le nombre de cas rapportés par pays qui varie [7]. Parallèlement, d'autres études concluent à d'autres résultats ;

- Une étude de cohorte [8], menée en 2014, décrit des NVG plus marqués chez les patientes d'Amérique Latine.
- Une autre étude [9] montre que les NVG sont plus fréquents dans les pays occidentaux, dans les populations en milieu urbain, dans les îles du Pacifique, ou chez les femmes bédouines. Les NVG sont décrits moins fréquemment dans les populations américaines, africaines, inuites, et asiatiques.

7.2. Physiopathologie

Plusieurs étiologies sont discutées dans la littérature à propos des NVG. L'origine des NVG est vraisemblablement multifactorielle. Les facteurs décrits sont d'ordre métabolique, ethnique, psychologique, environnemental, endocrinien, infectieux, génétique.

▪ Facteurs endocriniens [4] :

L'apogée des symptômes de NVG correspond apparemment au pic plasmatique d'*hCG* (human chorionic gonadotropin).

Il est également rapporté un lien entre NVG et taux plasmatiques d'*œstrogènes*.

Finalement, les modifications endocriniennes durant la grossesse peuvent avoir un effet direct sur la motilité gastro-intestinale ou sur la *fonction thyroïdienne*. Ces modifications peuvent provoquer des NVG de manière indirecte.

▪ Facteur infectieux [4] :

Une infection à *Helicobacter Pylori* (HP) aurait un rôle dans la pathogenèse des NVG.

La physiopathologie n'est pas décrite mais une étude, comprenant 202 patientes, en Iraq en 2022, décrit 62% de patientes atteintes d'HP dans l'échantillon étudié [10].

- Facteurs génétiques [9] :

L'hypothèse d'un facteur génétique pouvant influencer l'apparition des NVG a été émise il y a déjà plusieurs années. En effet, une femme est plus à risque de développer des NVG si d'autres femmes de la famille en ont eues (mère, sœur ; d'autant plus chez les vraies jumelles, grand-mère maternelle, et également grand-mère paternelle).

Une étude sur plus de 50000 femmes a été réalisée afin d'examiner l'étiologie moléculaire et génétique des HG [11]. Le gène codant pour le GDF15 a retenu l'attention des chercheurs. Le GDF15 est un facteur de croissance de transformation. Il peut être sécrété par le placenta, la prostate et certaines cellules des viscères abdominaux, lors d'une exposition importante au stress.

On a remarqué une corrélation entre le taux de GDF15 et l'apparition des NVG. Les études sont actuellement insuffisantes. De plus larges investigations seraient intéressantes afin de comprendre exactement la pathogenèse de l'axe GDF15-GFRAL, afin de développer des médicaments spécifiques. [Figure 1 : voir annexe]

- Troubles de la motilité gastrointestinale [4] :

L'augmentation des taux de progestérone et d'œstrogène durant la grossesse peut provoquer un ralentissement du péristaltisme. Cela peut mener à un retard de vidange gastrique. Par extension, les femmes enceintes peuvent donc souffrir de nausées, de vomissements, de dyspepsie fonctionnelle, de reflux gastro-œsophagien.

- Facteurs liés au placenta [9] :

La *taille* du placenta est statistiquement directement proportionnelle au risque de NVG. La présence d'une mole hydatiforme est également un facteur de risque pour les NVG. L'*endokinine* est une hormone produite par le placenta, directement proportionnelle aux NVG. Il apparaît que les patientes sans NVG sembleraient avoir des récepteurs à l'endokinine de sensibilité réduite.

- Facteurs psychosociaux [9] :

Les facteurs psychologiques indésirables apparaissant durant la grossesse sont majoritairement : de la dépression, de l'anxiété, des troubles de l'humeur, du stress. Ces quatre affections sont directement proportionnelles aux NVG, selon plusieurs

études [12][13][14]. Par ailleurs, les patientes atteintes de NVG n'ont pas nécessairement de terrain psychologique préexistant à la grossesse.

Certains facteurs sont décrits comme facteurs favorisant des NVG. Parmi eux, on note [9][15]:

- Avoir moins de 20 ans
- Une première grossesse
- Moins de 12 ans de scolarité
- Être non fumeuse
- Une intolérance à une contraception orale avant la grossesse
- Une grossesse multiple
- Des antécédents de NVG lors d'une précédente grossesse
- Des antécédents de migraine
- Un placenta volumineux
- L'obésité
- Des antécédents familiaux de NVG

Par opposition, on trouve parmi les facteurs protecteurs des NVG :

- Avoir plus de 35 ans [16]
- Le tabagisme [16]
- Embryon de sexe masculin [17]

La présence de nausées importantes et prolongées durant la grossesse a montré plusieurs conséquences. Parmi les répercussions sur la santé et le bien-être des mamans, on note, chez les patientes qui ont vécu des NVG modérés à importants [18][19][20][21]:

- plus de dépressions post partum (c'est décrit dans les NVG prolongés)
- anxiété et symptômes dépressifs
- déshydratation ; anomalies électrolytiques et métaboliques,
- encéphalopathie de Gayet-Wernicke (< carence en vitamine B1),
- pneumothorax,
- nécrose tubaire
- syndrome de Mallory-Weiss
- dénutrition, perte de poids
- diminution de la qualité de vie (par exemple : dans la sphère familiale, dans le cadre professionnel, du point de vue social)
- plus d'absentéisme au travail
- des hospitalisations (dans les formes sévères)

Certaines études ont rapporté des répercussions chez les nouveau-nés également, ainsi que sur les enfants que ceux-ci deviennent [22][23] ;

- un retard de croissance intra-utérin

- un faible poids de naissance
- une petite taille de naissance
- une prématurité
- des troubles du spectre de l'autisme
- des troubles neurocomportementaux. Ces enfants auraient plus de difficultés communicationnelles et de troubles du comportement. Il y aurait aussi plus de difficultés relationnelles dans l'enfance et à l'âge adulte. Finalement, des symptômes de trouble déficitaire de l'attention sont décrits, avec de l'hyperactivité et des troubles affectifs.
- des troubles psychiatriques et cognitifs. Ces troubles sont vraisemblablement dus à un sous-développement de certaines zones corticales. Parmi ces zones, il y a le cortex cingulaire, le précunéus, et le cortex préfrontal médian supérieur.

7.3. Anamnèse, examen clinique, diagnostic différentiel

Avant toute chose il est important de définir le moment d'apparition des NVG. Ils apparaissent habituellement pendant le premier trimestre. Ils ont tendance à diminuer à partir de la neuvième semaine de gestation, et à se terminer après la seizième semaine. Des nausées ou vomissements déjà présents avant la grossesse, ou persistant après la seizième semaine, sont suggestifs d'une autre étiologie que la grossesse [15]. Il faut également interroger à propos de la durée, du type, et de la fréquence des nausées/vomissements.

Le plus souvent, dans le cadre des NVG, l'examen physique est sans particularité. Il est toutefois important d'examiner la patiente à la recherche de signes cliniques de déshydratation (hypotension orthostatique, muqueuses sèches). Il est nécessaire de prendre les paramètres, examiner l'abdomen, rechercher une raideur de nuque, évaluer le système nerveux, examiner les organes génitaux, les voies urinaires et les muqueuses orales [24].

Les symptômes qui ne font pas partie du tableau clinique de NVG sont : fièvre, sensibilité abdominale, anomalies neurologiques. Si des nausées ou des vomissements sont accompagnés de ces symptômes, il faut évoquer une autre étiologie que les NVG. La présence d'un goitre doit faire rechercher une perturbation thyroïdienne.

Des analyses biologiques devraient être réalisées dans les cas suivants :

- Apparition tardive de nausées ou vomissements (>9 semaines de gestation)

- Persistance de NVG (>20 semaines de gestation)
- NVG sévères
- Suspicion d'une étiologie autre que la grossesse

Ces analyses comprennent : une analyse urinaire (incluant les cétones), et une prise de sang (incluant : fonction rénale, ionogramme, tests hépatiques, amylase, hormones thyroïdiennes si présence d'un goitre).

Si une imagerie doit être réalisée, il faut absolument éviter les irradiations. Une échographie est intéressante pour faire le diagnostic différentiel des NVG ;

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| • Achalasie | • Appendicite |
| • Pathologie de la vésicule biliaire | • Pyélonéphrite |
| • Gastroparésie | • Trouble thyroïdien |
| • Occlusion intestinale | • Acidocétose diabétique |
| • Hépatite | • Porphyrurie |
| • Pancréatite | • Maladie d'Addison |

7.4. Historique

Les données les plus anciennes remontent à 1896 [25]. On traitait apparemment les patientes atteintes de NVG en tamponnant le col de l'utérus avec une compresse imbibée de glycérine.

Dans les années 1910 [26], les mesures diététiques préconisées se basaient sur l'ingestion de carbohydrates. L'idée était de privilégier une ingestion par voie orale si les patientes le supportaient. Pour ce qui était des nausées plus intenses, les médecins procédaient à des injections rectales de lactose ou de solution glucosée.

Dans les années 1930 [27], les conseils prodigués reposaient sur une bonne régulation de l'alimentation et de l'hygiène, ainsi que la suggestion mentale.

Les médecins dispensaient aussi comme soins anti-nauséeux: des lavages buccaux, des lavages gastriques et des lavages coliques, avec une solution de bicarbonate de soude.

Dans les cas les plus récalcitrants, les médecins préconisaient une interruption de grossesse. Les paramètres sur lesquels ils se basaient pour prendre leur décision étaient le rythme cardiaque et la tension artérielle.

Dans les années 1940 [28], des études confirmaient que la pyridoxine pouvait être utilisée sans danger. On a aussi commencé à voir des prises en charge des NVG par les ostéopathes.

Dans les années 1950, d'autres médicaments ont commencé à être utilisés;

- Le Trifluoperazine : antipsychotique de la classe des phénothiazines.[29]
- Le Bonadoxin : association de pyridoxine et de méclozine.[30]
- Le Bucladin : antihistaminique dérivé de la pipérazine, avec des propriétés antihistaminiques, anticholinergiques, et antagonistes adrénérgiques. [31]
- la Thalidomide [32]: molécule synthétisée en 1954 et mise sur le marché en 1956³. Elle était disponible sans prescription. Elle était utilisée pour ses effets sédatifs et anti-nauséeux. D'abord considérée comme un médicament « miracle », on a commencé à soupçonner des effets indésirables chez les fœtus, au début des années 60. Il est apparu que la firme Grünenthal⁴ n'avait en fait aucune preuve fiable pour affirmer la sûreté du médicament. La vente fut interdite à partir de 1961, et de nombreux procès s'en suivirent.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, il y avait la phocomélie, l'amélie, la perte auditive partielle ou totale, la perte visuelle partielle ou totale, des paralysies, des malformations du tube digestif, la mort. Chez les patientes enceintes, l'effet indésirable le plus rapporté était une neuropathie périphérique. Le mécanisme d'action du médicament consiste à inhiber l'angiogenèse. La Thalidomide interfère donc avec le développement des vaisseaux sanguins du fœtus.

7.5. Perspectives

Une étude qualitative (type focus-groupes) en Norvège met en perspective un différend intéressant [33]. Ce différend concerne la perception des NVG ; d'une part, des médecins généralistes, d'autre part, des femmes enceintes. Les médecins pensent qu'il est important de rassurer les patientes quant aux NVG. Cependant, avec ce discours, les secondes ne se sentent pas entendues. Elles ont l'impression que leurs maux sont banalisés à tort.

³ La Thalidomide n'a par contre jamais été commercialisée aux Etats-Unis car la FDA ne l'avait pas approuvée, considérant les recherches comme insuffisantes. La FDA est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a pour responsabilité (entre autres) l'autorisation à la commercialisation des médicaments aux États-Unis.

⁴ Grünenthal : société allemande, responsable de la synthèse de la Thalidomide.

Paradoxalement toutefois, bon nombres de femmes enceintes n'osent tout bonnement pas prendre de médicament, de peur d'ingérer quelque chose de potentiellement néfaste pour leur foetus (on peut imaginer leurs craintes ; rappelons le « scandale Thalidomide » énoncé plus haut).

Pour ce qui est du vécu des médecins généralistes de ces focus-groupes, ils paraissent peu sûrs de la manière de gérer, de façon inoffensive et efficace (quand les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus), les NVG.

Au Royaume-Uni, les médecins sont assez réticents à l'idée de donner une médication pour les NVG. Tandis qu'au Canada et aux Etats-Unis, les guidelines recommandent une prise en charge précoce des NVG. Les buts d'une prise en charge rapide sont multiples ; limiter le taux d'hospitalisations, modérer les contacts inutiles avec les services de gynécologie-obstétrique, réduire les absences au travail, prendre en charge des symptômes plus faciles à traiter [34].

Mon but ici n'est pas de mettre en évidence les différences de prise en charge selon les pays. Néanmoins, l'absence de réel consensus entre pays constitue probablement une difficulté pour une prise en charge optimale (et sans risque pour la grossesse) des patientes atteintes de NVG. Cette différence de prise en charge est peut-être aussi liée aux systèmes de soins de santé différents selon les pays.

A ce stade du travail, j'ai découvert que de nombreuses solutions existent pour prendre en charge les NVG. Cependant, les différentes sources et supports consultés n'ont pas le même algorithme de prise en charge. De plus, certains articles se contredisent. On retient dès à présent qu'il n'existe pas de réel consensus.

Partant de ce constat, il apparait que l'élaboration d'un outil d'aide à la prise de décision semble profitable. Ladite fiche comprend non seulement les médicaments repris dans la littérature, mais aussi tous les autres moyens non médicamenteux qui ont bel et bien montré leur efficacité en toute sécurité. Cette fiche doit permettre aux MG de mieux appréhender ce sujet de consultation, voire de devenir un support à distribuer aux patientes demandeuses.

En tant que MG, on a peut-être tendance à rapidement référer chez un.e gynécologue, par peur de faire pire que bien. Cela ne doit pas être une fatalité ; les MG ont tout à fait leur place en première, voire deuxième et troisième lignes.

Par contre, la décision de tout bonnement éviter toute prescription d'antiémétique chez la femme enceinte, par mesure de précaution, n'est pas envisageable, au vu des conséquences possibles des NVG sur la santé de la maman et du bébé. « *Primum non nocere*⁵ » ne doit pas signifier « dans le doute, s'abstenir de traitement ».

8. Méthodologie

8.1. Formulation de la question de recherche

Afin de définir ma question de recherche, je me suis basée sur l'outil PICO. Le but est de préciser les différents termes utiles pour ma recherche de littérature.

Tableau 1 : Acronyme PICO

P (pour qui ?)	Patientes présentant des nausées et/ou vomissements légers à modérés durant leur grossesse
I (quelle intervention ?)	Les traitements antiémétiques médicamenteux et non-médicamenteux
C (comparaison ?)	Comparaison des différents traitements entre eux Comparaison à un placebo
O (outcome ? quel objectif ?)	Diminuer les NVG en toute sécurité

Le point « comparaison » n'est en réalité que partiellement pertinent à reprendre dans la question de recherche. Étant donné que le but de ce travail est de proposer un outil d'aide à la consultation, grâce à une revue de la littérature, et non de comparer différentes méthodes entre elles, j'ai choisi de ne pas intégrer le point « comparaison » dans la rédaction de ma question de recherche.

Mon but est bien de rassembler toutes les données concernant la prise en charge des NVG. Afin de définir la prise en charge considérée comme optimale, mon recueil de données reprend les articles comparant les méthodes entre elles, ou comparant une méthode à un placebo. Dès lors, il en sera fait mention dans les résultats et la discussion.

En définitive, la question de recherche de mon TFE se définit comme suit :

« Comment prendre en charge les nausées-vomissements légers à modérés chez la femme enceinte ? »

⁵ Du latin, signifie « D'abord, ne pas nuire ». Tiré du serment d'Hippocrate.

8.2. Définition des termes MeSH

Avant tout, il a fallu extraire les concepts qui définiraient ma question de recherche. Les mots-clés choisis sont les suivants : grossesse, enceinte, nausée, vomissement, traitement, médicament, prise en charge. Chacun des mots-clés a été entré dans la barre de recherche du MeSH bilingue⁶. Pour chaque concept (Cx), les termes MeSH ont été définis comme suit :

Tableau 2 : Tableau de correspondance entre mots-clés et termes MeSH

Mots-clés	Termes MeSH
C1: - grossesse	> pregnancy, gestational, prenatal
- enceinte	> prenatal, pregnant
C2: - nausée	> nausea, vomiting
- vomissement	> vomiting, morning sickness, emesis, emeses
C3: - traitement	> treatment, therapy
- médicament	> medication, drug, drug therapy
- prise en charge	> management, care
- guideline.s	> pas de MeSH correspondant

8.3. Rédaction de l'équation de recherche

Afin d'obtenir une équation de recherche pertinente, il a fallu relier les concepts entre eux. Selon la base de données consultée, les équations de recherche sont parfois quelque peu différentes. En effet, certains filtres sont parfois intégrés à l'équation de recherche. Cela est détaillé plus loin dans le travail.

Tableau 3 : Tableau de mise au point de l'équation de recherche

AND	Pregnancy	Gestational	Prenatal				
	Nausea	Vomiting	Morning sickness	Emesis	Emeses		
	Treatment	Medication	Management	Drug	Therapy	Care	Guidelines
	OR						

⁶ Disponible sur le site de l'Inserm (organisme public français de recherche, dédié à la santé humaine). L'Inserm a un partenariat avec la NLM (National Library of Medicine). L'Inserm suit les mises à jour de la NLM, ce qui permet de faire des recherches de MeSH en français et en anglais.

8.4. Critères d'inclusion et d'exclusion

8.4.1. Critères d'inclusion

- les articles comparant plusieurs méthodes antiémétiques entre elles
- les articles évaluant la sécurité de tel médicament ou telle méthode
- les articles évaluant l'efficacité de tel médicament ou telle méthode
- les articles publiés/traduits en anglais ou en français
- date de publication inférieure à 5 ans au moment de la recherche (les articles publiés/mis à jour en 2017 ou après). La médecine étant en progrès et changement constants, seules les informations les plus récentes sont retenues.
- Les articles dont le texte complet est disponible, ou dont l'abstract est assez complet pour pouvoir en tirer des conclusions.

8.4.2. Critères d'exclusion

- les articles décrivant la prise en charge de l'hyperemesis gravidarum (en dehors d'une double conclusion; dont une conclusion s'intéressant aux NVG faibles à modérées, traitées en ambulatoire)
- les articles traitant uniquement de la physiopathologie des NVG
- les articles traitant uniquement des conséquences des NVG
- les articles traitant uniquement de l'étiologie et des facteurs de risque des NVG
- les articles traitant de la prise en charge des NVG, lorsque ceux-ci sont associés à une autre pathologie (exemple: chimiothérapie concomitante)
- les articles traitant uniquement des statistiques; prévalence, incidence, intensité des NVG, fréquence des prises médicamenteuses,...
- les articles traitant uniquement du vécu émotionnel des patientes atteintes de NVG
- les articles traitant uniquement des facteurs de compliance aux traitements
- les articles traitant uniquement des NVG persistantes
- les articles ne respectant pas les critères d'inclusion
- les études concernant un échantillon trop restreint (nombre de patientes inférieur à 30, sur l'entièreté de l'étude.)
- les articles limités au titre et aux noms des auteurs (textes et abstracts indisponibles)

8.5. Bases de données consultées

Ressource consultée	Date de recherche	Equation de recherche	Filtres spécifiques	Nombre de résultats	Retenus sur base du titre	Après lecture texte/abstract
PubMed	15/10/22	(nausea OR emesis OR emesis OR vomiting OR morning sickness) AND (pregnancy OR gestational OR prenatal) AND (guidelines OR medication OR management OR treatment OR drug OR therapy)	-	88	18	11
Embase	16/10/22	#1 ('nausea'/exp OR nausea OR 'emesis'/exp OR emesis OR 'emeses'/exp OR emeses OR 'vomiting'/exp OR vomiting) AND ('pregnancy'/exp OR pregnancy OR 'prenatal'/exp OR prenatal) AND ('guidelines'/exp OR guidelines OR 'medication'/exp OR medication OR 'management'/exp OR management OR 'drug'/exp OR drug OR OR 'treatment'/exp OR treatment OR OR 'care'/exp OR care)	#2 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND ('nausea'/dm OR 'nausea and vomiting'/dm OR 'vomiting'/dm) AND [female]/lim	262	26	18
Cochrane	16/10/22	(nausea OR emesis OR emesis OR vomiting OR morning sickness) AND (pregnancy OR gestational OR prenatal) AND (guidelines OR medication OR management OR treatment OR drug OR therapy)	-	87	1	0
TripDataBase	16/10/22	(nausea OR emesis OR emesis OR vomiting OR morning sickness) AND (pregnancy OR gestational OR prenatal) AND (guidelines OR medication OR management OR treatment OR drug OR therapy)	-	250	87	25
Folia – CBIP	23/10/22	Recherche par mots-clés (site non conçu pour une équation de recherche élaborée) : grossesse – nausée – traitement	Système gastro- intestinal Gynécologie-obstétrique	24 17	6	2
CDLH – Eb PracticeNet	23/10/22	Mots-clés // recherche Folia	-	80	4	3
Haute Autorité de la Santé	22/12/22	Nausée > onglet « Maladies et états de santé » > onglet « grossesse et reproduction » > onglet « grossesse » > onglet « recommandations et guide »	< 5 ans	2014 > 1646 > 123 > 34 >14	2	0

Revue Prescrire	22/12/22	Mots-clés : nausée – grossesse		6	3	2
Le CRAT	22/12/22	Recherche par médicament ⁷		-	-	4
Cybele.be	22/12/22	Recherche par molécule // recherche CRAT		-	-	3
UpToDate	22/12/22	Mots-clés // recherche Folia		?	2	1
OIIQ	22/12/22	Mots-clés // recherche Folia		95	3	2
CBD Clinicals	22/12/22	pregnancy	-	18	1	1
Littérature grise	22/12/22	Recherche non réalisée ⁸	-	-	-	-

⁷ Pour savoir quelle recherche réaliser, je me suis basée sur le nom des molécules rencontrées dans les articles consultés sur les précédentes bases de données.

⁸ La première raison est que j'avais déjà beaucoup de ressources. La deuxième est le fait que je voulais des sources d'information « officielles » (édition, distribution, ...)

8.6. Diagramme de flux selon les critères PRISMA

Voici les différentes étapes méthodologiques suivies pour respecter le protocole PRISMA :

- A. Identifier les références
- B. Filtrer selon plusieurs critères ; date de publication, langue,... (voir critères d'inclusion et d'exclusion)
- C. Élire les articles pertinents, après lecture du texte intégral. J'ai également choisi d'inclure certains articles malgré que le texte intégral n'était pas disponible. La condition pour en inclure certains a été de retrouver explicitement les résultats de l'étude dans l'abstract.
- D. Inclure les articles pertinents pour ma question de recherche.

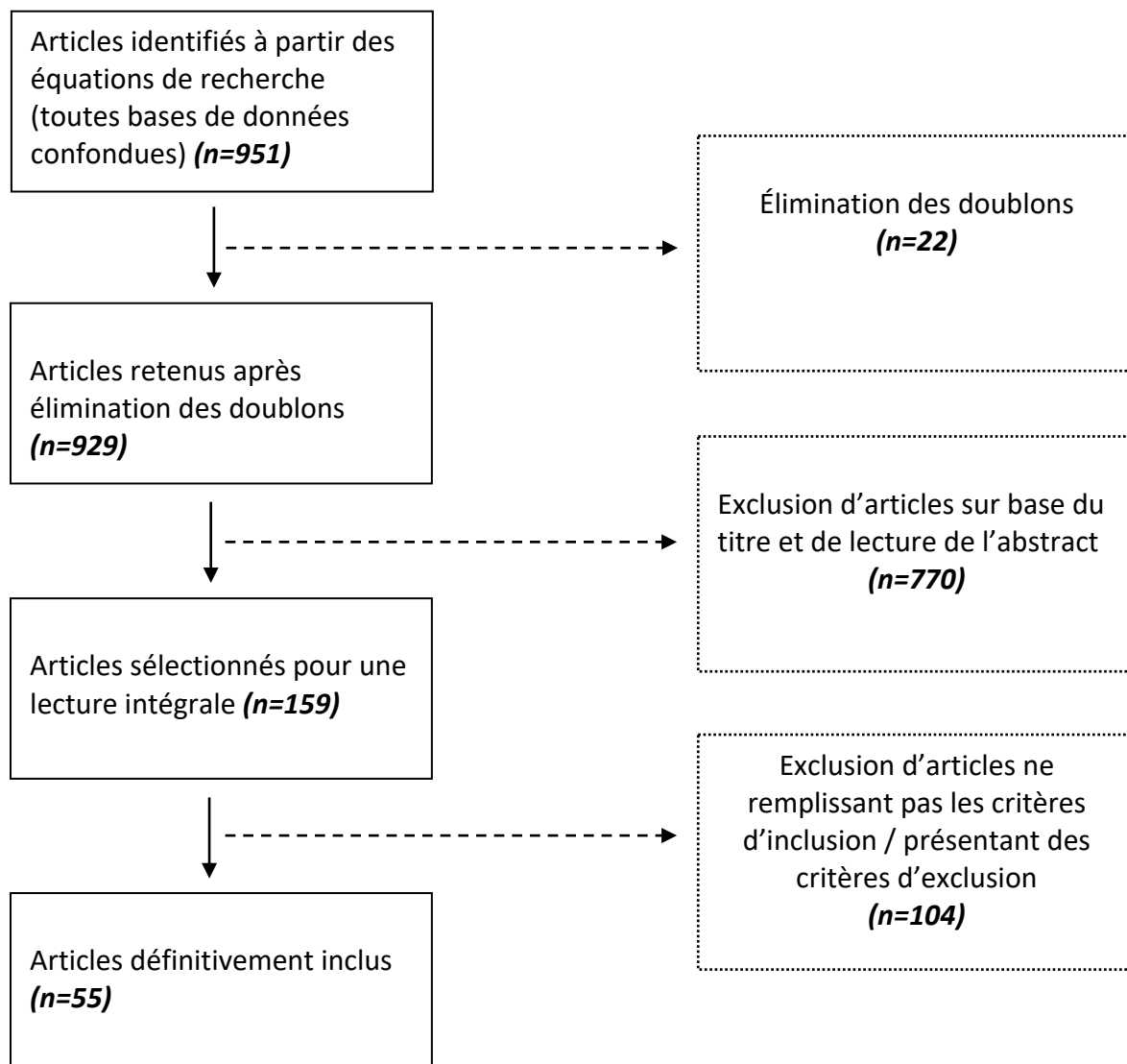


Figure 2 : Diagramme de flux

8.7. Évaluation de la qualité des études

Une analyse de chaque article a été faite consciencieusement. Ces analyses se trouvent en annexe. Un récapitulatif des biais potentiels par étude (les essais contrôlés randomisés, et certaines méta-analyses) est repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Évaluation des biais selon l'outil du
Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias⁹

	Biais de randomisation	Biais de sélection	Biais de migration	Biais de détection	Biais de notification	Conflit d'intérêt
Amouzeshi, Z et al (2020) [77]	+	+	?	+	+	+
Keshavarz, M et al (2019) [78]	?	+	-	+	+	+
Pecriaux, C et al (2020) [59]	+	?	?	?	?	+
Jafari-Dehkordi. E et al (2017) [81]	?	?	?	+	?	?
Nazari, S et al (2018) [45]	?	?	-	-	-	?
Nehbandani, S (2021) [56]	+	+	+	+	+	+
Pakniat, H et al (2018) [43]	?	?	?	+	+	+
Ariestini. T R et al (2018) [80]	+	?	?	?	?	+
Schloss, J et al (2017) [62]	?	?	?	+	+	+
Bérard. A et al (2019) [68]	-	-	-	-	?	+
Kirca, A et al (2020) [53]	+	+	?	-	+	?
Negarandeh, R et al (2020) [55]	+	+	+	+	?	+
Arasteh, F E et al (2019) [76]	+	+	+	+	+	?
Joulaeerad, N et al (2018) [75]	+	+	+	+	+	+
Sharifzadeh, F et al (2017) [42]	?	+	?	+	+	?
Mendoza, E et al (2017) [82]	+	-	?	+	+	+
Persaud, N et al (2018) [67]	?	+	?	+	+	?
Tan, A et al (2017) [12]	?	?	?	+	-	?
Schrager, N et al (2022) [60]	-	-	-	+	+	?
Zhang, R et Persaud, N (2017) [61]	+	-	-	+	-	?

8.8. Précautions éthiques

Aucune précaution éthique n'a été prise pour la rédaction de ce travail.

8.9. Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

⁹ + : risque faible, ? : risque peu clair, - : risque élevé

9. Résultats de la revue de la littérature

9.1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques (HD) sont, sans conteste, l'option numéro 1 à proposer aux patientes atteintes de NVG. Les nombreuses sources consultées¹⁰ sont unanimes sur ce point. En effet, la période des NVG correspond à la période d'organogenèse. Malgré qu'elles soient de plus en plus nombreuses, les données présentes dans la littérature restent limitées. Les conseils à prodiguer sont nombreux. Selon les sources consultées, la liste de conseils est plus ou moins exhaustive. On peut espérer une plus grande efficacité des mesures hygiéno-diététiques si celles-ci sont mises en place précocement. Ci-dessous, voici les différentes recommandations qu'on peut faire aux patientes : [4][24][35][36][37][38][39][40]

- Repas : réguliers, fréquents (toutes les 1-2h), petites quantités
- Manger avant d'avoir faim ; ou du moins, le plus rapidement possible quand la faim se fait ressentir
- Manger lentement
- Séparer les aliments solides des liquides (exemple : boire 30 minutes avant de manger)
- Être suffisamment hydratée
- Privilégier les repas froids, riches en protéines et en glucides
- Éviter : aliments gras, aliments épicés, aliments très odorants, compléments de fer
- Privilégier les repas salés, plutôt que sucrés
- Manger des collations/aliments fades et secs (exemple : biscottes)
- Sommeil : dormir suffisamment, faire des siestes
- Sucrer des bonbons à la menthe après les repas
- Boire des boissons gazéifiées, froides, aigres (exemple : citron)
- Éviter les déclencheurs (exemples : être dans une pièce étouffante, les odeurs fortes, la chaleur, l'humidité, le bruit, les mouvements visuels saccadés, les lumières clignotantes, la conduite automobile, se coucher rapidement après le repas)
- Se laver les dents après le repas (changer de dentifrice si nécessaire)
- Recevoir un soutien psychologique/psychiatrique

¹⁰ Les sources consultées sont : des guides de pratique clinique, des guidelines, et analyses critiques. Des RCT et des méta-analyses y font également référence ; le plus souvent dans l'introduction, ou dans « ce qui est déjà connu ».

9.2. Gingembre

Référence	Auteur, Année	Type d'étude	Participants	Intervention	Comparaison / Déjà connu	Mesure	Résultats	Effets indésirables (EI)
[4]	Wijayasinghe, S. et al (2018)	Guide de pratique clinique	-	1 ^e ligne : conseils hygiéno-diététiques, vitamine B6, gingembre, acupression 2 ^e ligne : pyridoxine-doxylamine, métoclopramide, ondansétron 3 ^e ligne : milieu hospitalier	Traitement précoce pour éviter des formes graves. Etiologie des NVG multifactorielle.	-	-	-
[5]	National Institute for Health and Care Excellence (2021)	Revue systématique	4940 (43 articles, dont 42 RCT)	Acupression, acupuncture, gingembre, dompéridone, doxylamine, pyridoxine (B6), ondansétron	Placebo Interventions comparées entre elles	Rhodes ¹¹ Peto	Efficacité significative du gingembre VS placebo (preuves faibles à modérées) Efficacité significative du gingembre VS vitB6 (preuves faibles à modérées)	-
[9]	Liu, C. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron, pyridoxine, prométhazine, glucocorticoïdes, acupression P6, acupuncture, gingembre	Etiologie des NVG multifactorielle	-	Traitement ciblant le taux de GDF15 paraît prometteur	Ondansétron : ↑QT, syndrome (S°) sérotoninergique, malformations cardiaques, fentes palatines Glucocorticoïdes : fentes palatines Gingembre : potentiel effet inhibiteur sur la fonction plaquettaire
[15]	Dunbar, K. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Escalade thérapeutique	Etiologie des NVG multifactorielle	-	Doxylamine: efficace et sûre Gingembre et B6: sûrs, efficacité gingembre > B6	-
[24]	Bunce, E. E. (2020)	Analyse critique	-	Approche multisystémique de la physiopathologie et de l'étiologie	Conseils HD, B6, doxylamine, prométhazine, métoclopramide, ondansétron, gingembre	-	-	-
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	-	Conseils HD, gingembre, doxylamine-pyridoxine,	NVG généralement non associées à des issues défavorables	-	Gingembre en poudre non conseillé car standards de qualité pharmacologique non disponibles	Pas d'EI du gingembre mis en évidence

¹¹ Score Rhodes : voir tableau 5 en annexe

				acupression, hypnose, psychothérapie,...				
[40]	Tsakiridis, I. et al (2019)	Synthèse méthodique	-	HD, gingembre, acupuncture, antihistaminiques, phénothiazines, dopamine, antagoniste R5-HT3	3 guidelines comparées entre elles	-	Le gingembre fait partie des mesures communes conseillées	-
[41]	Khabarov, S. V. (2022).	Etude observationnelle	?	Extrait actif de gingembre (gingerols 5% + magnesium + vitamin B6)	-	?	37,2% : n'avaient plus de NVG 55,3% : nausées légères (PUQE ≤ 6). 7,5% : pas d'amélioration	-
[42]	Sharifzadeh, F. et al (2017)	RCT triple aveugle	77	Gingembre 500mg 2x/j Pyridoxine 40mg 2x/j	Placebo 2x/j	Rhodes	Diminution significative dans les 3 groupes. Pas de différence significative entre gingembre et B6 p=0.128	-
[43]	Pakniat, H. (2018)	Essai clinique randomisé	105	1 comprimé par jour de gingembre, camomille, ou B6	Comparaison des interventions entre elles	Rhodes	Diminution significative p=0.001, mais pas de différence significative entre les groupes p>0.05	-
[44]	Stanisiere, J. (2018)	Revue systématique	18 études	Racine de gingembre 1g/j	Placebo	Rhodes	Sûr et efficace	Diarrhées, reflux, pyrosis
[45]	Nazari, S. (2018)	RCT	120	Ondansétron / B6 / gingembre	Placebo	?	Diminution significative dans les 3 groupes p>0.001 Diminution moins significative dans le groupe gingembre	-
[46]	Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2018).	Méta-analyse et analyse séquentielle de RCT	42 + 50 études	Acupuncture, camomille, dimenhydrinate, pyridoxine-doxylamine, gingembre, quince, métoclopramide, B6	Placebo	?	-	
[47]	Hu, Y. et al (2020)	Méta-analyse	1174	Gingembre	B6 / Placebo	-	Différence significative gingembre VS placebo. Différence non significative gingembre VS B6	-
[48]	AlHajri, L. et al (2017)	Revue systématique	505	Gingembre en poudre	B6 / placebo	-	Efficacité gingembre > placebo, mais = B6. Sûr.	-
[49]	Khorasani, F. et al (2019)	Revue systématique	?	Gingembre	B6	-	Efficacité gingembre (35-500mg) = efficacité B6 (sauf si >60 jours)	

[50]	Saei Ghare Naz, M., & Ozgoli, G. (2018)	Revue systématique	21 RCT	Gingembre	Placebo / moyens entre eux	Rhodes PUQE ¹² MQOL ¹³	Efficacités : camomille > B6 > gingembre > acupression	-
[51]	NICE (2021)	Méta-analyse	42 RCT	Gingembre (entre autres)	Placebo / moyens entre eux	?	Efficacité gingembre > acupression ou placebo	-
[52] ¹⁴	Cybele .be	Guideline	-	Gingembre	-	-	Sûr, tout au long de la grossesse	-

⇒ Résumé : une majorité des études conclut à une efficacité significative du gingembre, sans différence significative par rapport à la pyridoxine (ou la camomille, selon une étude interventionnelle). Une méta-analyse conclut qu'il n'y a pas de différence significative par rapport à un placebo.

9.3. Acupuncture

Référence	Auteur, Année	Type d'étude	Participants	Intervention	Comparaison/déjà connu	Mesure	Résultats	EI
[5]	National Institute for Health and Care Excellence (2021)	Revue systématique	4940 (43 articles, dont 42 RCT)	Acupuncture (point P6)	Placebo	Rhodes NVPQOL	2 RCT (n=445 + 55) : pas de différence significative, 1 RCT (n=107) : différence significative (preuves qualité modérée)	Pas d'évènement indésirable mis en évidence
[9]	Liu, C. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Acupuncture	-	VAS ¹⁵	Efficacité importante et rapide (preuves de faible qualité)	-
[40]	Tsakiridis, I. et al (2019)	Synthèse méthodique	-	HD, gingembre, acupuncture, antihistaminiques,...	3 guidelines comparées entre elles	-	L'acupuncture fait partie des mesures communes conseillées	-
[51]	NICE (2021)	Méta-analyse	42 RCT	Acupuncture (entre autres)	Placebo / moyens entre eux	?	Diminution des NVG, pas d'efficacité significative	-

⇒ Résumé : selon les études et guidelines, les conclusions varient quant à l'efficacité (pas d'efficacité VS efficacité non significative VS efficacité significative), et les preuves disponibles sont de faibles qualité. Cependant, l'acupuncture est décrite comme sûre.

¹² Score PUQE: voir tableau 6 en annexe.

¹³ McGill Score Quality of Life : voir tableau 7 en annexe

¹⁴ Voir Tableau 9 en annexe

¹⁵ VAS : Visual Analogue Scale

9.4. Acupression

Référence	Auteur, Année	Type d'étude	Participants	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[4]	Wijayasinghe, S. et al (2018)	Guide de pratique clinique	-	1 ^e ligne : conseils hygiéno-diététiques, vitamine B6, gingembre, acupression	Traitement à instaurer précocement	-	-	-
[5]	National Institute for Health and Care Excellence (2021)	Revue systématique	4940 (43 articles, dont 42 RCT)	Acupression en tant que thérapie complémentaire	Étiologie multifactorielle	Rhodes	Diminution significative par rapport (p/r) au placebo (preuves qualité faible à modérée)	-
[9]	Liu, C. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Acupression P6 ¹⁶	Placebo	PUQE	Efficacité significative	-
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	-	Conseils HD, gingembre, acupression,...	Sham thérapie (fausse intervention)	?	Pas de différence significative	-
[50]	Saei Ghare Naz, M., & Ozgoli, G. (2018)	Revue systématique	21 RCT	Acupression P6	Placebo / moyens entre eux	Rhodes MQOL PUQE	Efficacités : camomille > B6 > gingembre > acupression > placebo	-
[51]	NICE (2021)	Méta-analyse	42 RCT	Acupression P6	Placebo / Acupression KID21 ¹⁷ / Gingembre	VAS	p/r Placebo : pas de différence significative P6 VS KID21 : pas de différence significative Efficacité gingembre > acupression	-
[53]	Kirca, A. S., & Gül, D. K. (2020)	RCT double aveugle	149	Acupression P6	Contrôle	NVPI ¹⁸	⊃ significative (p<0,001) ; NVPI 7 -> 4 (acupression) VS 8 -> 7 (contrôle)	-
[54]	Dehghanmehr, S. et al (2017)	Revue systématique	?	Acupression P6	Contrôle	?	⊃ non significative (preuve de faible qualité)	-
[55]	Negarandeh, R. et al (2020)	RCT double aveugle	128	Acupression du lobe de l'oreille	Contrôle	Rhodes	⊃ significative (p<0.001) ≠ non significative (p=0.305)	-
[56]	Nehbandani, S. et al (2021)	Étude quasi expérimentale	100	Pression du point Shen Men ¹⁹ 3minutes 3x/j	Contrôle	Rhodes	⊃ et ≠ significatives (p<0.05) dans le groupe interventionnel	-

⇒ Résumé : Le point d'acupression le plus étudié est le P6. Les études montrent une efficacité non significative. Les preuves sont de faibles qualité. Les guidelines la recommandent au vu de son innocuité.

¹⁶ La pression est à exercer près du poignet. La localisation précise se situe à trois travers de doigts, à distance du pli de flexion du poignet. Cela correspond environ au quart distal de l'avant-bras, au niveau de la face palmaire.

¹⁷ 6cm au-dessus de l'ombilic, 0,5 cm à gauche de la ligne médiane.

¹⁸ Score NVPI : pas de littérature disponible qui permet de décrire ce score.

¹⁹ La pression est à exercer au sommet de la fosse triangulaire du pavillon de l'oreille. L'intensité de pression recherchée correspond à un léger inconfort.

9.5. Pyridoxine

Référence	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison/déjà connu	Mesure	Résultats	EI
[4]	Wijayasinghe, S. et al (2018)	Guide de pratique clinique	-	1 ^e ligne : conseils hygiéno-diététiques, vitamine B6, gingembre, acupression	Traitement à instaurer précocement Étiologie multifactorielle	-	-	-
[5]	NICE (2021)	Méta-analyse	4940 (42 RCT)	Pyridoxine	Placebo Antagoniste RH1	VAS Rhodes	p/r Placebo : ≠ significative (Rhodes), mais non significative (VAS) p/r ARH1 : Pas de ≠ significative (preuve de faible qualité)	-
[9]	Liu, C. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Pyridoxine	Contrôle	PUQE	Efficacité significative. Pas de consensus concernant une ↗ d'efficacité en association avec la métoclopramide	-
[15]	Dunbar, K. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Escalade thérapeutique	Etiologie des NVG multifactorielle	-	Efficacité gingembre > pyridoxine	-
[24]	Bunce, E. E. et al (2020)	Analyse critique	-	Approche multisystémique de la physiopathologie et de l'étiologie	Conseils HD, B6, doxylamine, métoclopramide,...	-	-	-
[36]	Leclerc, J. et al (2017)	Inclassable	-	Pyridoxine comme traitement de 2 ^e ligne	HD, acupression, gingembre, psychothérapie	-	-	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	-	Pyridoxine	-	-	Pyridoxine : peut être utilisée	-
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	-	Pyridoxine 10-25 mg/6h, (max 100 mg/jour)	-	-	Utiliser comme traitement initial	-
[39]	Uotila, J. & Eb Practice (2017)	Analyse critique	-	Pyridoxine: 0-25 mg 3x/j	Antihistaminiques, métoclopramide	-	Prestataires mieux informés. Patientes mieux prises en charge.	-
[42]	Sharifzadeh, F. et al (2017)	RCT triple aveugle	77	Gingembre 500mg 2x/j Pyridoxine 40mg 2x/j	Placebo 2x/j	Rhodes	Diminution significative dans les 3 groupes. Pas de différence significative entre gingembre et B6 p=0.128	-
[43]	Pakniat, H. (2018)	RCT	105	gingembre, camomille, ou pyridoxine	Comparaison des interventions entre elles	Rhodes	Diminution significative (p=0.001). Pas de différence significative entre les groupes (p>0.05)	-

[49]	Khorasani, F. et al (2019)	Revue systématique	?	Pyridoxine	Gingembre	-	Efficacité gingembre (35-500mg) = efficacité B6 Si >60 jours, efficacité B6 > efficacité gingembre	-
[51]	NICE (2021)	Méta-analyse	42 RCT	Pyridoxine	Placebo Antagoniste RH1	Rhodes VAS	Placebo : Efficacité significative (preuves de qualité faible à haute). Antagoniste RH1 : pas de ≠ significative (preuves de faible qualité)	-
[57]	Lindblad, A. J., & Koppula, S. M. (2017)	Revue systématique	4 revues 3 RCT	Pyridoxine	Placebo	?	Efficacité significative (sur les nausées; pas sur les vomissements)	Somnolence
[58]	RCOG (màj 2022)	Guide de pratique clinique	-	Pyridoxine	Autres moyens antiémétiques	-	Pyridoxine non recommandée, car non efficace (force de recommandation : grade C, niveau 2)	-
[59]	Pecriaux, C. (2020)	Méta-analyse	204 (2 RCT)	Pyridoxine	Placebo	?	Efficacité significative sur les nausées. Pas d'efficacité significative sur les vomissement	Pas de foeto-toxicité <200mg/j
[60]	Schrager, N. L. (2022)	Étude observationnelle	39711	Traitements antiémétiques	Pas d'exposition à un traitement antiémétique	-	Association pyridoxine - hétérotaxie (OR : 3.91, IC à 95 % : 1.49-10.27), et pyridoxine - cataractes (OR : 2.57, IC à 95 % : 1.12-5.88)	-
[61]	Zhang, R., & Persaud, N. (2017)	RCT randomisé 8-bras	2308	Pyridoxine : doxylamine / dicyclomine / association	Placebo	Nausées (en h/j)	Efficacité significative de la pyridoxine p/r au placebo (DA 9%; IC95%: 1-19)	Pas d'EI (93% des patientes)
[62]	Schloss, J., & Steel, A. (2017)	RCT	76	Pyridoxine	Sirop de Quince	PUQE	∇ significative dans les 2 groupes. ∇ plus marquée dans le groupe Quince (p < 0.001)	-

⇒ Résumé : toutes les ressources et guidelines concluent à l'innocuité de la pyridoxine, sauf une étude interventionnelle qui conclut à une association de l'exposition à la pyridoxine à des malformations congénitales majeures (MCM). Cette assertion n'est confirmée par aucune autre source.

En ce qui concerne l'efficacité de la pyridoxine, elle est décrite comme équivalente/inférieure au gingembre, ou supérieure au gingembre pour les périodes ≥ 60 jours, et supérieure au placebo (à l'exception de la revue RCOG qui la conclut non efficace).

9.6. Doxylamine

Réf.	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison / connu	Mesure	Résultats	EI
[5]	NICE (2021)	Revue systématique	4940 (43 articles, dont 42 RCT)	Doxylamine	Placebo Pyridoxine	Rhodes	Résultats hétérogènes concernant l'efficacité.	-
[15]	Dunbar, K. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Escalade thérapeutique	Etiologie des NVG multifactorielle	-	Doxylamine: molécule approuvée selon plusieurs études	-
[24]	Bunce, E. E. et al (2020)	Analyse critique	-	Approche multisystémique de la physiopathologie et de l'étiologie	Conseils HD, B6, doxylamine, métopropramide,...	-	-	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	-	Doxylamine	-	-	Doxylamine : peut être utilisée	-
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	≈ 50000 (37 études)	Antagonistes RH1	Autres moyens connus	-	Utiliser comme traitement de 2e ligne Pas de risque plus élevé de MCM	↗QT
[57]	Lindblad, A. J., & Koppula, S. M. (2017)	Revue systématique	4 revues 3 RCT	Doxylamine Pyridoxine	-	?	Pas de risque malformatif ↗	Somnolence
[61]	Zhang, R., & Persaud, N. (2017)	RCT randomisé 8-bras	2308	Pyridoxine : doxylamine / dicyclomine / association	Placebo	Nausées (en h/j)	Efficacité significative de la doxylamine p/r au placebo (DA 20%; IC95%: 10-29)	Somnolence
[63]	Etwel, F. et al (2017)	Méta-analyse	37 études	Antagonistes RH1	Contrôle	-	Pas de risque malformatif ou fœto-toxique	-
[64]	CRAT (2021)	Guide de pratique clinique	-	Doxylamine	-	-	Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse	-
[65]	Prescrire (2020)	Analyse critique	224729	Doxylamine	Contrôle	-	MCM : 8.7% (exposés) VS 8.0% (non exposés) ; limite de la significativité statistique. Spina Bifida: 2x plus. Anomalie du système musculosquelettique: limite de la significativité	MCM

⇒ Résumé : la doxylamine est décrite comme efficace et sûre, d'efficacité supérieure au placebo, équivalente à la pyridoxine et au métopropramide. L'utilisation était décrite comme sûre jusqu'à ce que l'article de Prescrire émette un doute quant à l'association avec un risque malformatif. Les recommandations de UpToDate et du CRAT (plus récentes) approuvent l'utilisation de la doxylamine.

9.7. Association Pyridoxine-Doxylamine

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[4]	Wijayasinghe, S. et al (2018)	Guide de pratique clinique	-	Pyridoxine-doxylamine	Traitement à instaurer précocement Étiologie multifactorielle	-	2 ^e ligne : Pyridoxine-doxylamine/ métoclopramide/ondansétron	-
[5]	NICE (2021)	Revue systématique	4940 (43 articles, dont 42 RCT)	Pyridoxine-doxylamine	Pyridoxine Doxylamine Antagonistes 5HT	Rhodes	Pas de ≠ significative p/r pyridoxine ou doxylamine. Efficacité antag. 5HT3 > pyridoxine-doxylamine	Pas de ≠ p/r aux antagonistes 5HT
[36]	Leclerc, J. et al (2017)	Inclassable	-	Pyridoxine-doxylamine : traitement de 2 ^e ligne	HD, acupression, gingembre, psychothérapie	-	-	-
[57]	Lindblad, A. J., & Koppula, S. M. (2017)	Revue systématique	4 revues 3 RCT	Pyridoxine-doxylamine	Placebo	?	Efficacité significative (sur les nausées; pas les vomissements)	Somnolence
[61]	Zhang, R., & Persaud, N. (2017)	RCT randomisé 8-bras	2308	Pyridoxine : doxylamine / dicyclomine / association	Placebo	Nausées (en h/j)	Efficacité significative de la pyridoxine-doxylamine p/r au placebo (DA21%; IC95%: 11-30)	Somnolence
[66]	NICE (2019)	2 RCT double aveugle	?	Pyridoxine-doxylamine	Placebo	PUQE	Sûreté établie. ≠ significative p/r placebo	somnolence, vertiges, bouche sèche, fatigue
[67]	Persaud, N. et al (2018)	RCT double aveugle(réanalyse)	280	Pyridoxine-doxylamine 10mg/10mg 2-4x/j	Placebo	PUQE	Pas de bénéfice cliniquement significatif. ²⁰	Déshydratation, fausse couche.
[68]	Bérard, A. et al (2019)	Étude de cohorte	46612	Pyridoxine-doxylamine	Métoclopramide / ondansétron	-	↗ des cas de MCM (OR1.07,95% [CI]: 1.03–1.11; 3945cas exposés)	-

⇒ Résumé : la plupart des études concluent qu'il n'y a pas de différence significative d'efficacité de l'association par rapport à la pyridoxine seule, ou la doxylamine seule. UpToDate préconise par contre l'association si la pyridoxine seule ne suffit pas. La pyridoxine-doxylamine apparaît moins efficace que l'ondansétron. Enfin, une étude de cohorte décrit un risque malformatif ↗.

²⁰ Les auteurs partent du postulat qu'une différence significative ≥ 3 points d'écart au score de PUQE.

9.8. Métopramide

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[4]	Wijayasinghe, S. et al (2018)	Guide de pratique clinique	-	Métoclopramide	Traitement à instaurer précocement Étiologie multifactorielle	-	2 ^e ligne : Pyridoxine-doxylamine/ métoclopramide/ondansétron	-
[21]	Prescrire (2019)	Analyse critique	220000	Métoclopramide (958 femmes exposées)	Contrôle	-	Sur les 958 femmes exposées lors du premier trimestre de grossesse (T1), le risque de MCM génitale était 2x plus élevé.	Troubles du rythme cardiaque et extrapyramidaux si exposition au T3
[24]	Bunce, E. E. et al (2020)	Analyse critique	-	Approche multi-systémique (physiopathologie, étiologie)	Conseils HD, B6, doxylamine, métoclopramide,...	-	Nécessité d'orienter le traitement selon l'étiologie. Metoclopramide: 5–10mg 1x/8h	-
[36]	Leclerc, J. et al (2017)	Inclassable	-	Métoclopramide : traitement de 4 ^e ligne	HD, thérapies complémentaires, pyridoxine, doxylamine,...	-	-	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	-	Métoclopramide	-	-	Métoclopramide : peut être utilisée	-
[51]	NICE (2021)	Méta-analyse	42 RCT	Métoclopramide 10mg 3x/j	Placebo / autres moyens antiémétiques	Rhodes	p/r placebo : Efficacité significative (preuves de haute qualité). p/r antagoniste RH1 : pas de ≠ significative (preuves de faible qualité).	Pas d'EI
[58]	RCOG (màj 2022)	Guide de pratique clinique	-	Métoclopramide	Autres moyens antiémétiques	-	Cesser le traitement en cas d'apparition d'un syndrome extrapyramidal	S° extrapyramidal
[64]	CRAT (2021)	Guide de pratique clinique	-	Métoclopramide	-	-	Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse.	-
[68]	Bérard, A. et al (2019)	Étude de cohorte	46612	Métoclopramide	Pyridoxine-doxylamine / ondansétron	-	↗ des cas de MCM (OR 2.26, 95% CI: 1.14–4.48; 10 cas sur 958 patientes exposées)	-
[69]	Malm, H. & Eb Practice (2017)	Guide de pratique clinique	-	Métoclopramide	-	-	Durée de traitement : 5 jours maximum	S° extrapyramidal
[70]	Cybèle	Guide de pratique clinique	-	Métoclopramide	-	-	T1 : preuves suffisantes pour rassurer T2-3 : probablement sans danger mais données limitées	-

⇒ Résumé : certaines études (avant 2020) mettent en garde concernant un risque malformatif. Les guidelines (après 2020) rassurent quant à l'innocuité du métoclopramide. À cependant ne pas utiliser en 1^e intention. Durée d'utilisation la plus courte possible.

9.9. Dompéridone

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	Intervention	Comparaison	Résultats	EI
[21]	Prescrire (2019)	Analyse critique	Dompéridone	Contrôle	Tératogène chez le rat, lors d'utilisation à haute dose	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	Dompéridone	-	Uniquement en cas de vomissements intenses. Utilisation sur une durée la plus courte possible	↗QT
[64]	CRAT (2021)	Guide de pratique clinique	Dompéridone	-	Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse.	-
[70]	Cybèle	Guide de pratique clinique	Dompéridone	-	Innocuité incertaine ; le développement embryonnaire pourrait être influencé	-

⇒ Résumé : l'innocuité est discutée. Elle peut cependant être utilisée si les moyens précités dans le travail sont insuffisants.

9.10. Ondansétron

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[4]	Wijayasinghe, S. et al (2018)	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron	Traitement à instaurer précocement	-	2 ^e ligne : Pyridoxine-doxylamine/ métoclopramide/ondansétron	-
[9]	Liu, C. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron	Autres moyens	PUQE	Efficacité > pyridoxine-doxylamine / métoclopramide ↗risqué malformatif (cardiaque, septal, fentes palatines)	↗QT, S° sérotoninergique (moins que métoclopramide)
[24]	Bunce, E. E. et al (2020)	Analyse critique	-	Approche multi-systémique	Conseils HD, B6, ondansétron,...	-	Nécessité d'orienter le traitement selon l'étiologie Ondansétron: 4–8mg PO/IV 1x/12h si nécessaire	-
[36]	Leclerc, J. et al (2017)	Inclassable	-	Ondansétron :	HD, pyridoxine, doxylamine,...	-	-	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron	-	-	Utiliser uniquement si vomissements intenses. Risques cardiaques fœtaux débattus. Légère ↗ du risque de fentes palatines.	↗QT (IV)
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	50000	Ondansétron	Autres moyens connus	-	4mg toutes les 8h. Effets controversés.	MCM cardiaques
[51]	NICE (2021)	Méta-analyse	42RCT	Ondansétron	Placebo / autres	Rhodes	Efficacité > pyridoxine-doxylamine. Évaluer balance +/-	-
[58]	RCOG (màj 2022)	Guide de pratique clinique	-	Pyridoxine	Autres moyens antiémétiques	-	Sûreté démontrée mais données limitées. À réserver en seconde intention.	-

[60]	Schrager, N. L. (2022)	Étude observationnelle	39711	Traitements antiémétiques	Pas d'exposition à un traitement	-	Association ondansétron - fente palatine (OR : 1,66, IC à 95 % : 1,18- 2,31)	-
[64]	CRAT (2021)	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron	-	-	Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse.	-
[68]	Bérard, A. et al (2019)	Étude de cohorte	46612	Ondansétron	Pyridoxine-doxylamine/ métoclopramide	-	Sur les 31 cas exposés à l'ondansétron, pas d'association significative avec des cas de MCM	-
[65]	Prescrire (2019)	Analyse critique	30000	Ondansétron	Contrôle	-	Pas d'efficacité significative. Pas d'augmentation significative du risque global de malformation (Il existe des doutes quant au risque de malformation cardiaque / fente orale)	-
[70]	Cybèle	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron	-	-	Innocuité incertaine ; le développement embryonnaire pourrait être influencé	-
[71]	Folia (2020)	Étude rétrospective	1.8 millions	Ondansétron	Contrôle	-	3 cas supplémentaires de malformations orofaciales, par 10000 femmes exposées). Données contradictoires concernant le risque de malformations cardiaques.	↑QT (IV)
[72]	Parker, S. E. et al (2018)	2 études cas-témoins	35824	Ondansétron	Contrôle	-	Pas d'augmentation du risque malformatif global. Augmentation modérée de fentes palatines (OR1.6, IC95%1.1-2.3) et d'agénésie/dysgénésie rénale (OR 1.8, IC 95% 1.1-3.0).	-
[73]	Lindblad, A. J., & Rey-Parra, J. G. (2017)	Revue systématique	2RCT et 5 études de cohorte	Ondansétron	Contrôle	-	Avantages: Diminution significative des NVG. Désavantages : Augmentation du risque malformatif, cardiaque, fentes palatines.	-

⇒ Résumé : données contradictoires mais le risque malformatif ne peut pas être exclu. À ne pas utiliser en 1^e intention. Durée d'utilisation la plus courte possible.

9.11. Autres antagonistes

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	-	Antagonistes 5HT3 autres que l'ondansétron	-	-	Déconseillés	-
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	-	Granisétron	Ondansétron	-	Avantage : application transdermique	Pas d'EI chez l'animal

⇒ Résumé : preuves de qualité faible à haute ne montrant pas de différence significative d'efficacité par rapport aux autres moyens antiémétiques connus. Peu étudié. Déconseillé par le CBIP.

9.12. Corticoïdes

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[5]	NICE (2021)	Revue systématique	4940 (42 RCT)	Corticoïdes	Placebo / Antagoniste RD2 / Antagoniste RH1	Rhodes	Pas de \neq significative p/r placebo ou antagoniste RH1 (preuves de faible qualité). Efficacité significative corticoïdes > antagoniste RD2 (preuves de qualité modérée)	-
[9]	Liu, C. et al (2022)	Guide de pratique clinique	-	Ondansétron	Autres moyens	PUQE	Risque accru de fente buccale	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	-	Corticoïdes	Contrôle	-	Manque de preuves de qualité concernant l'innocuité. Il existe une suspicion de tératogénicité.	-
[58]	RCOG (màj 2022)	Guide de pratique clinique	-	Corticoïdes	Autres moyens antiémétiques	-	À utiliser uniquement après échec de plusieurs lignes de traitement	-
[65]	Prescrire (2019)	Analyse critique	-	Corticoïdes	Métoclopramide	?	Pas d'efficacité > métoclopramide. Chez l'animal : omphalocèles, retards d'ossification, réduction du canal artériel, hyospades, spina bifida, retard de croissance	-

⇒ Résumé : manque de preuve. Il existe une suspicion de tératogénicité.

9.13. Diphényldramine

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	Intervention	Comparaison	Résultats
[36]	Leclerc, J. et al (2017)	Inclassable	Diphényldramine: 3 ^e ligne	HD, pyridoxine, doxylamine,...	-
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	Diphényldramine	Autres moyens	Peut être utilisée pendant toute la grossesse. Efficacité non mentionnée.
[38]	Smith, J. A. et al (2022)	Analyse critique	Diphényldramine	-	Dose efficace et sûre de 25-50mg toutes les 4-6h

9.14. Méclozine

Réf	Auteur, Année	Type d'étude	Intervention	Comparaison	Résultats
[37]	Folia (2020)	Guide de pratique clinique	Méclozine	Autres moyens	Peut être utilisée pendant toute la grossesse. Efficacité non mentionnée. Dose recommandée de 12,5 mg 2x/j
[39]	Uotila, J. & Eb Practice (2017)	Analyse critique	Méclozine	-	Dose efficace et sûre de 25mg 2x/j

9.15. Aromathérapie

Référence	Auteur, Année	Type d'étude	N	Intervention	Comparaison	Mesure	Résultats	EI
[50]	Saei Ghare Naz, M., & Ozgoli, G. (2018)	Revue systématique	21 RCT	Menthe poivrée, extrait de citron	Placebo	Rhodes McGill PUQE	Hétérogénéité des résultats sur l'efficacité de la menthe poivrée. ∇ et \neq significatives de l'extrait de citron p/r au placebo	-
[74]	Abdolhosseini, S. et al (2017)	Revue systématique	167	Menthe poivrée, extrait de citron	Placebo / contrôle	PUQE VAS	∇ significatives de l'inhalation de menthe poivrée / extrait de citron	-
[75]	Joulaeerad, N. et al (2018)	RCT simple aveugle	56	Huile essentielle de menthe poivrée	Huile d'amande douce	PUQE	Pas de \neq significative (p=0.227)	-
[76]	Arasteh, F. E. et al (2019)	RCT double aveugle	100	Essence de citron	Placebo	PUQE	∇ et \neq significatives (p=0.007)	?
[77]	Amouzeshi, Z. et al (2020)	RCT double aveugle	90	Inhalation menthe poivrée + citron	Placebo	PUQE	\neq significative dès le 2 ^e jour de l'intervention	?
[78]	Keshavarz, M. (2019)	Étude interventionnelle quasi expérimentale	66	Inhalation menthe poivrée	Placebo	Rhodes	∇ et \neq significatives du groupe interventionnel	
[79] ²¹	Cybèle	Guide de pratique clinique	-	-	-	-	Probablement sans danger. Données disponibles rassurantes, mais limitées	

⇒ Résumé : l'inhalation de menthe poivrée ou de citron semble diminuer les NVG. Cela pourrait être dû à une diminution concomitante de l'anxiété. Cybèle décrit l'huile essentielle de menthe poivrée comme *probablement* sans danger. Certains auteurs mettent tout de même en garde concernant le caractère hautement concentré des huiles essentielles et ne les qualifient pas « sans danger ».

²¹ Voir Tableau 10 en annexe

9.16. Dimenhydrinate

- Le Folia Pharmacotherapeutica du CBIP (folia de mars 2020) conclut que le dimenhydrinate peut être utilisée, sans aborder son efficacité. [37]
- Les guidelines repris par UpToDate en 2017 préconisent une dose efficace et sûre de 25-50mg toutes les 4-6h (maximum 300mg par jour, et maximum 200mg par jour si prise concomitante de doxylamine). [38]
- Dans son article de 2021, le CRAT conclut que l'utilisation de dimenhydrinate est possible quel que soit le terme de la grossesse [64]

9.17. Alizapride

- Le CBIP déconseille l'utilisation d'alizapride durant la grossesse car il n'existe pas assez de données pour évaluer le risque sur le fœtus. [37]
- Selon la base de données Cybèle, l'innocuité de l'alizapride est incertaine ; le développement embryonnaire pourrait être influencé. [70]

9.18. Eau de coco

- Un RCT de 2018 décrit, une différence significative (p-value = 0.042) entre le groupe interventionnel (dose journalière de 300ml d'eau de coco, pendant une semaine) par rapport au placebo (dose journalière de 300ml d'eau minérale sucrée, pendant une semaine).[80]

9.19. Sirop de Quince

- Les auteurs d'une méta-analyse de 2018 rapportent un RCT qui conclut à une diminution significative dans le groupe consommant le sirop de Quince²², sans effet secondaire observé. [46]
- Un RCT de 2018 compare l'efficacité du sirop de Quince par rapport à la vitamine B6. Les auteurs concluent à une diminution plus marquée dans le groupe Quince (p<0.001), que dans le groupe B6 (p=0.001). Il n'y a pas eu d'effet délétère mis en évidence. [62]

²² « Le Cognassier (*Cydonia oblonga*) aussi appelé coing est une espèce d'arbustes ou de petits arbres de la famille des Rosacées originaire des régions tempérées du Caucase et d'Iran. Ses fruits sont des coings appelés aussi pommes d'or ou poires de Cydonie. » selon la définition de Wikipédia.

- Un RCT de 2017 compare également l'efficacité du sirop de Quince (1 càs de sirop 1x/j) par rapport à la vitamine B6 (20mg 1x/j). Le score PUQE avait diminué de 4,3 points dans le groupe Quince ($p < 0,001$), et de 1,1 points dans le groupe B6 ($p = 0,001$). Il n'y a pas eu d'effet délétère mis en évidence. [81]

9.20. Camomille

- Lors d'une étude interventionnelle de 2018, les auteurs ont conclu à une diminution significative de l'index de Rhodes ($p = 0,001$), mais pas de différence significative entre les 3 groupes ($p > 0,05$) ; gingembre, vitamine B6, et camomille. [43]
- Une revue systématique de 2020 sur les médecines alternatives permet d'élargir les horizons concernant la prise en charge des NVG. Ils citent la camomille. [49]

9.21. Bas de contention

- Un RCT crossover de 2017 conclut que le port de bas de contention peut améliorer les symptômes de NVG. Les scores NVPQOL²³ (Nausea and Vomiting in Pregnancy Quality of Life) et PUQE étaient significativement diminués dans le groupe interventionnel. [82]

9.22. Hypnose

Les recommandations de bonne pratique sont contradictoires concernant l'efficacité de l'hypnose pour la gestion des NVG ;

- UpToDate écrit que l'hypnose a été démontrée efficace chez certaines patientes. [38]
- Le Royal College of Obstetricians & Gynaecologists écrit que l'hypnose ne devrait pas être recommandée pour les NVG en raison de manque de preuves d'efficacité. [58]

9.23. Cardamome

- Une revue systématique de 2018 conclut à une réduction significative des NVG dans le groupe interventionnel consommant de la poudre de cardamome ; (500mg 3x/j). [50]
- Dans méta-analyse sur les herbes médicinales de 2017, les auteurs arrivent à la même conclusion. [74]

²³ Score NVPQOL: voir tableau 8 en annexe

9.24. Psychothérapie

- UpToDate recommande la prise en charge des NVG par la psychothérapie. Les auteurs précisent que ce moyen est surtout utile dans la gestion de l'anxiété due aux NVG. [38]

9.25. Phytothérapie

- Une méta-analyse sur les herbes médicinales de 2017, se veut être une introduction sur l'utilisation des plantes médicinales dans la prise en charge des NVG. Les auteurs donnent leurs conclusions quant à leur efficacité et leur sûreté. [74]
 - Noix de muscade : pas d'effets indésirables observés chez les lapins (dose de 400mg/kg d'huile essentielle), mais certaines malformations ont cependant été observées chez les rats (dose de 400mg/kg d'huile essentielle). Pas d'étude chez l'humain; *usage déconseillé*.
 - Mastic : pas d'étude chez l'humain.
 - Grenade : il faut vraisemblablement garder les graines de grenadier dans la bouche pour avoir un effet anti-nauséeux. Il n'y a pas plus d'information concernant la posologie, l'efficacité, ni la sûreté, dans l'article.
 - Pomme : pas d'étude sur l'humain.
 - Cubèbe : pas de données quant à la sûreté d'utilisation durant la grossesse.
- Une revue systématique de 2018 liste les statuts de sûreté des plantes habituellement utilisées pour la gestion des NVG.[83]

- Gingembre : sûr	- Cannelle : nocif ?
- Menthe poivrée : sûr	- Citron : inconnu
- Thym : nocif ?	- Tenaadam : inconnu
- Mélisse : inconnu	- Cumin noir : inconnu
- Œillet : inconnu	- Feuilles de tilleul : inconnu
- Persil : nocif ?	- Noix de Kola : inconnu

Seule une petite proportion d'herbes est prouvée sans danger pendant la grossesse. Les auteurs concluent qu'il ne faut pas utiliser les produits au statut « inconnu » ou « potentiellement nocif ».

9.26. Cannabis

- Selon les recommandations de bonne pratique faites par UpToDate en 2022, le cannabis doit être exclu pendant la grossesse. Bien qu'il soit utilisé chez les personnes non enceintes pour diminuer les nausées, le risque concernant les troubles de développement neurologique du fœtus est trop préoccupant. [38]
- En suivant le lien « Motherrisk » proposé sur mgtfe.be dans la catégorie « Les médicaments et la grossesse » : La FDA met en garde sur les sérieux risques à utiliser des produits à base de cannabis (y compris ceux contenant du CBD), pendant la grossesse ou l'allaitement.[84]

9.27. Anti-psychotiques

- La revue Prescrire a publié un article en 2019 qui met en garde sur les effets indésirables potentiellement graves du dropéridol ou de l'halopéridol; allongement du QT chez la mère, anomalies fœtales (anomalies des membres, du système nerveux, du squelette), morts in utero. [65]

10. Discussion

Forces :

- Large revue de littérature.
- Les bases de données consultées sont hétérogènes, ce qui limite les biais de sélection.
- Cette grande variété d'articles a permis la découverte de méthodes non conventionnelles et encore peu étudiées.
- Ce travail a comme intérêt d'ouvrir la voie à des études ultérieures, permet d'envisager des études plus poussées concernant certaines médecines alternatives, ou encore d'investiguer certaines méthodes avec un plus grand nombre de patientes, ...
- Ce TFE permet, en théorie, aux MG d'aborder le sujet des NVG avec plus de sérénité, et en pleine conscience. Il constitue une base théorique et pratique, concernant les moyens antiémétiques existants, du point de vue de leur efficacité, leur sûreté, leurs limites.

- Enfin, ce travail permet de mettre en perspective les avantages et les inconvénients des différentes méthodes. Il ouvre la discussion avec la patiente dans le cadre d'une décision thérapeutique partagée.

Faiblesses :

- J'étais la seule lectrice pour la revue de littérature.
- Seuls les articles (ou abstracts) disponibles en anglais ou français ont été sélectionnés. Cela limite potentiellement la présente revue, même si l'anglais et le français couvrent une très grande majorité des articles scientifiques.
- Certaines molécules étudiées dans les articles sélectionnés n'ont pas été reprises dans les résultats. Effectivement, certaines molécules ne sont pas commercialisées en Belgique. Elles ont sciemment été omises des résultats. Ce ne serait pas pertinent pour la pratique des médecins généralistes belges.
- Il n'y a pas de réel consensus concernant les NVG. Quelques ébauches d'accords existent toutefois, mais il reste des zones d'ombres, et des données contradictoires.

Le principal biais méthodologique de mon travail concerne les critères d'exclusion. Ceux-ci sont essentiellement appliqués sur le *fond* (voir point 8.4.2.), moins sur la *forme* (exemple : accès au texte entier). Agissant de cette manière, il peut apparaître que la qualité de cette revue en est diminuée. Néanmoins, le but de ce travail était, entre autres, de mettre en évidence les moyens antiémétiques peu connus car peu étudiés. Ceux-ci peuvent potentiellement représenter une réelle avancée dans le traitement des NVG.

Sachant que certains articles peuvent être biaisés (voir point 8.7.), il faut en souligner la qualité limitée, ainsi que la fiabilité.. Les principales limites mises en évidence dans les articles sont :

- L'étude de Khabarow, S.V. et al (2022) [41] est une étude observationnelle. La fiabilité est limitée car l'étude est non-comparative et mono-bras. De plus, les auteurs évaluent l'efficacité du gingembre, mais celui-ci est en fait combiné à du magnésium et de la vitamine B6.
- La revue systématique de Saei, G.N. et al (2018) [50] présentait des limites quant à :
 - La variabilité concernant les dosages et durées des différents traitements ;

- La formulation de certaines méthodes sous différentes formes; le gingembre sous forme de sirop, biscuit, ou gélule ;
- L'incohérence de certaines études, ne permet pas de réaliser une méta-analyse exhaustive.
- Les conclusions de la revue systématique d'Alhajri, L. et al (2017) [48] concernant l'efficacité du gingembre sont limitées par la diversité des posologies trouvées dans les études. C'est dû au fait qu'il n'existe pas de consensus international. Des études supplémentaires devraient permettre d'uniformiser les guidelines à ce sujet.
- Les limites du RCT de Sharifzadeh, F. et al (2017) [42] résident dans la taille de l'échantillon. En effet, les 2 groupes interventionnels et le groupe placebo étaient respectivement composés de 28, 26 et 23 patientes. Malgré que l'étude a été réalisée en triple aveugle, l'échantillon est statistiquement peu représentatif de la population.
- Concernant le RCT de Nazari, S. et al (2018) [45], le biais réside dans le fait qu'il manque des informations pour pouvoir conclure à une fiabilité satisfaisante ; on ne connaît pas :
 - la méthode de randomisation,
 - les posologies,
 - la forme d'administration.
- La revue systématique de Dehghanmehr, S. et al (2017) [54] manque de rigueur concernant la description des résultats. Les auteurs décrivent un « *impact positif sur la réduction des NVG* » grâce à l'acupression du point KID21. Cependant, l'article ne fait mention d'aucun résultat chiffré objectif, ce qui ne permet pas de conclure si cet « *impact positif* » est significatif.
- La conclusion du RCT de Kirca, A. et al (2020) [53] présente des limites quant au score utilisé pour évaluer les NVG ; le Nausea and Vomiting in Pregnancy Instrument (NVPI). Aucun descriptif de ce score n'a été trouvé.
- Dans le RCT de Negarandeh, R. et al (2020) [55], il n'est pas mentionné si l'intervention de l'auriculothérapie est auto-administrée ou exercée par un professionnel de santé. La méthode ne mentionne pas sa durée ou sa fréquence (vraisemblablement des aimants, mais c'est peu clair). De plus, il n'y a pas de manœuvre comparative afin d'évaluer l'efficacité de cette méthode.

- Le guide de bonne pratique de l'ACFA (2017) [36], est peu fiable compte tenu du fait que :
 - Lors de la recherche de littérature, seul un document PDF est accessible, dont la fiabilité ne peut, a priori, être évaluée.
 - Par ailleurs, aucune information concernant la revue de publication n'est disponible, si ce n'est qu'elle s'adresse vraisemblablement aux infirmier.es français.es.
- Lors de la restauration du RCT de Zhang, R. et al (2017) [61], les auteurs concluent que cette étude ne doit pas être utilisée comme argument d'efficacité de la doxylamine, ou de la pyridoxine. Ils attirent l'attention sur le risque de biais liés à :
 - la proportion de patientes n'allant pas au bout de l'étude des 7 jours
 - le manque de prédéfinition des analyses et des résultats
 - l'exclusion de certaines données pour cause d'intégrité douteuse
- La Revue Prescrire, dans son article d'août 2020 [65], observe un risque doublé de spina bifida chez les patientes exposées à la doxylamine. Les auteurs rappellent cependant que la formation du tube neural a lieu avant la 4^e semaine de gestation. Les données, quant à elles, ont été étudiées sur une période d'exposition débutant à environ 6 semaines d'âge gestationnel. Mettons cet article en perspective avec la publication de novembre 2022 par UpToDate. C'est une base de données qui resseme plus de 10000 sujets évalués par des pairs. Ils ne contredisent pas l'article de Prescrire spécifiquement, mais en décrivant la doxylamine comme une molécule sûre pendant la grossesse, ils ont vraisemblablement conclu cela sur base de données probantes.
- Dans les 2 RCT étudiés par le NICE [51], les limites décrites par les auteurs sont dues au fait que l'évaluation du traitement s'est faite sur 15 jours, tandis que les symptômes de NVG peuvent durer bien plus longtemps. De plus, le PUQE score et le score de bien-être sont subjectifs.
- Les niveaux de preuves des différentes études reprises dans la revue du NICE (2021) [5], variaient d'élevée à très faible, avec une qualité généralement moyenne à faible. Cette revue présente aussi des limites quant à l'hétérogénéité des scores de mesures.
- L'article de Persaud, N. et al (2017)[67] est une réanalyse de RCT. Les auteurs remettent en question la fiabilité des conclusions de l'article de départ. En effet, ils ont trouvé plusieurs cas non déclarés d'évènements indésirables (dont un cas de

déshydratation sévère dans le groupe pyridoxine-doxyamine, et une fausse couche dans le groupe placebo). Il existe ces deux rapports différents de ce RCT. L'analyse initiale a joué un rôle central dans l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis. Le rapport de celle-ci conclut à une différence significative entre pyridoxine-doxyamine et placebo, tandis que la réanalyse conclut à une différence non significative.

- L'étude de cohorte de Bérard, A. et al (2019) [68] décrit un risque malformatif augmenté pour l'exposition à la pyridoxine-doxyamine et au métopropramide. Les auteurs ne relèvent pas d'association significative, entre l'exposition à l'ondansétron et le risque de MCM. Toutefois, il existe une grande différence de représentativité dans la taille des échantillons. Les groupes se composaient comme suit : 45623 grossesses exposées à la pyridoxine-doxyamine, 958 au métopropramide, 31 à l'ondansétron. Il est évident que le nombre de MCM est statistiquement plus élevé dans les premier et second groupes.
- Dans la méta-analyse du NICE (2021) [20], la qualité des preuves varie de très faible à haute. Cela est dû à l'hétérogénéité des études et des biais, et est apparemment irrésolvable dans cette revue.
- Le RCT d'Ariestini, T. et al (2018) [80] ne mentionne pas l'outil d'évaluation des NVG utilisé dans l'étude.
- L'étude comparative (sirop de Quince VS pyridoxine) de Jafari-Dehkordi. E et al (2017) [81], compare l'effet de la pyridoxine au sirop de Quince (posologies respectives de 20mg et 1 cuillère à soupe par jour). Les auteurs concluent à une efficacité moindre que celle du sirop de Quince. Cependant, la dose optimale de la pyridoxine, retrouvée dans les autres articles (dont des guidelines) est de 10-25mg, 3-4x par jour. La conclusion de cette étude est donc limitée par cette posologie suboptimale.
- Le RCT de Joulaeerad, N. et al (2018) [75] compare l'efficacité de l'inhalation d'huile essentielle de menthe poivrée versus placebo. La limite de l'étude réside dans la taille de l'échantillon ; 28 individus dans chaque groupe. Cela est insuffisant pour tirer des conclusions.

Dans la continuité du sujet d'aromathérapie, j'aimerais tout de même évoquer un livre que ma promotrice m'a fourni[85]. Il ne respecte pas les critères d'inclusion car il a été publié en 2008. Cependant, il me semble important car il avertit des potentiels dangers

de l'utilisation de l'huile essentielle de menthe poivrée. L'avertissement concerne l'usage par voie orale, vaginale, rectale ou cutanée. L'inhalation n'est pas mentionnée. Le danger serait dû à la concentration importante de cétone (qui est neurotoxique ; elle représente donc un danger pour la formation des tissus nerveux les trois premiers mois de grossesse).

- L'étude d'Arasteh, F. E. et al (2019) [76] est limitée par le manque de précision dans les résultats et la conclusion. Il n'y a pas d'information concernant la fréquence de l'intervention.
- Le crossover RCT de Mendoza, E. et al (2017) [82], sur l'efficacité des bas de contention, présente un biais de sélection. L'étude n'a pas pu être réalisée en aveugle.
- UpToDate conseille la pratique de l'hypnose car celle-ci a été démontrée efficace chez certaines patientes. Néanmoins, il existe trop peu d'études pour prouver l'efficacité de l'hypnose pour la gestion des NVG. [38]
- La dose de méclozine préconisée est différente selon la base de données consultées ;
 - EbPracticeNet préconise 25mg 2x/j [39],
 - Le CBIP préconise 12,5mg 2x/j [37].

Les données sur la méclozine étant peu nombreuses, le principe de précaution nous intime de suivre les posologies les plus faibles.

- Le Folia de mars 2020 (qui conclut que le dimenhydrinate peut être utilisé, sans aborder son efficacité) [37] est contredit par la notice du dimenhydrinate disponible sur le CBIP (qui date de novembre 2021) qui décrit un « *manque d'expérience clinique chez l'être humain. Par conséquent et par mesure de précaution, ne pas prescrire ce médicament pendant la grossesse.* »
- Plusieurs sources évoquent un risque malformatif avec l'ondansétron. S'il devait tout de même être prescrit, il vaut mieux limiter le risque malformatif et ne l'utiliser qu'après 8 semaines d'aménorrhée.
- Mon animateur de SLR m'a fait part de son expérience personnelle. Le fait de réaliser une échographie démontrant que le fœtus allait bien, diminuait vraisemblablement les NVG des patientes. Des études sur cette intervention n'ont pas été trouvées. Une explication se trouverait peut-être dans la diminution de l'anxiété ; ce qui diminuerait indirectement les NVG.

11. Outil d'aide à la consultation de médecine générale

Comment traiter les nausées et/ou vomissements de grossesse ?

Infographie à l'attention des médecins généralistes



Mesures hygiéno-diététiques

À appliquer préventivement, le plus précocement possible



Quoi : petites quantités de nourriture, repas froids, plutôt salés que sucrés, riches en protéines et en glucides, collations et aliments fades et secs (exemple : biscottes)
Quand : manger avant d'avoir faim; ou le plus rapidement possible quand la faim se fait ressentir, repas fréquents (toutes les 1-2h)
Comment : manger lentement, séparer les solides des liquides (exemple: boire 30 minutes avant de manger)



Sucer des bonbons à la menthe et/ou se laver les dents après les repas (si besoin changer de dentifrice)



Dormir suffisamment, faire des siestes si possible



Être suffisamment hydratée
Privilégier les boissons gazeuses, froides et aigres (exemple : citron)



Eviter les aliments gras, épicés, très odorants ou les compléments contenant du fer.
Eviter les déclencheurs (exemples : être dans une pièce étouffante, les odeurs fortes, la chaleur, l'humidité, le bruit, les mouvements visuels saccadés, les lumières clignotantes, la conduite automobile, se coucher rapidement après le repas)

Pour aller plus loin (moyens dont l'efficacité n'est pas clairement établie) : Acupression, acupuncture, aromathérapie (⚠ menthe poivrée: innocuité remise en cause selon le mode d'administration), phytothérapie (⚠ toutes les herbes médicinales ne sont pas sans danger), eau de coco, sirop de Quince, bas de contention, psychothérapie, hypnose

Première intention

Autorisé

Efficacité et innocuités prouvées

Pyridoxine (vitamine B6 sterop®) : 10-25mg 3-4x/j
Gingembre (Antimetil®) :
1g/j de gingembre frais
ou 125mg/j d'extrait de gingembre
ou 1,5g/j en poudre (remarque: standards de qualité non évalués)

Acceptable

Molécules décrites comme sûres et efficaces par UpToDate. Certains effets indésirables décrits

Doxylamine (Lidène®) : 25mg 1x/j au coucher
Métoclopramide (Primperan®) : 5-10mg 3x/j
Pyridoxine-Doxylamine (Navalit®) : 10mg/10mg 2-4x/j

Envisageable

Risque malformatif incertain. À réserver en cas d'échec des molécules précitées

Dompéridone (Motilium®) : 10mg 3x/j
Ondansétron (Avessaron®, Zofran®, Zofsetron®) 4-8mg 2x/j

Deuxième intention

Déconseillé

Manque de preuves dans la littérature

Diphényldramine (Nustasium®) : 25-50mg 4-6x/j
Méclozine (Agyrax®) : 12,5mg 2x/j
Dimenhydrinate (R Calm®) 25-50mg 4-6x/j (max 200mg /j si prise concomitante de **doxylamine**)

Fortement déconseillé

Risque malformatif préoccupant. Parfois nécessaire en milieu hospitalier

Autres antagonistes du récepteur 5HT3
Corticoïdes
Alizapride

Interdit



Cannabis et CBD
Antipsychotiques

Réalisé dans le cadre d'un TFE de médecine générale, par Emilie Khmielnitzky

UCLouvain

12. Conclusion

Les médecins généralistes sont en première ligne d'un grand nombre de problèmes de santé. Ils ont également un rôle dans la prévention. Une grande proportion de femmes enceintes présentent des NVG. La probabilité de devoir gérer cette question en consultation de médecine générale est grande. L'étiologie des NVG est multifactorielle. Le diagnostic différentiel est à avoir en tête, car toute nausée pendant la grossesse n'est pas nécessairement une nausée liée à la grossesse.

L'absence de prise en charge des NVG a de nombreux impacts négatifs, tant pour la mère que pour le fœtus (et l'enfant qu'il devient). Parmi ceux-ci, les plus préoccupants sont :

- dénutrition, déshydratation, hospitalisation, anxiété, dépression chez la *mère* ;
- retard de croissance, petit poids de naissance, petite taille de naissance, prématurité chez le *fœtus* ;
- troubles du spectre autistique, troubles neurocomportementaux, psychiatriques et cognitifs chez l'*enfant* en devenir.

La littérature regorge de moyens antiémétiques. Les revues systématiques et comparatives sont nombreuses. Elles n'arrivent pas toujours aux mêmes conclusions. Néanmoins, les mesures non médicamenteuses sont toujours à privilégier en première intention. Il en existe de nombreuses et variées. Heureusement, elles ne se résument pas juste à manger fractionné.

En parallèle des mesures hygiéno-diététiques, des compléments comme le gingembre et la pyridoxine ont prouvé leur efficacité et leur innocuité. Il existe également des méthodes sans danger, mais dont l'efficacité n'est pas étayée de preuves de bonne qualité. Parmi elles, les plus étudiées sont : l'acupression, l'acupuncture, l'aromathérapie, la phytothérapie. D'autres méthodes, moins présentes dans la littérature, méritent tout de même d'être citées ; l'eau de coco, le sirop de Quince, les bas de contention, la psychothérapie, l'hypnose.

Les moyens antiémétiques à proscrire sont le cannabis et les antipsychotiques.

Les mesures médicamenteuses sont à prescrire avec prudence ; la période la plus courte possible, à des posologies efficaces. N'oublions pas que la période des NVG correspond à la période d'organogenèse. Les données dans la littérature sont encore en nombre limité, mais surtout de faible qualité de preuve.

Au jour d'aujourd'hui, les molécules autorisées sont : la doxylamine (à ne pas associer à d'autres médicaments qui allongent le QT) ; le métoclopramide (à arrêter immédiatement si apparition d'un syndrome sérotoninergique), ou une association pyridoxine-doxylamine.

Une bithérapie est envisageable si une monothérapie est insuffisante.

Les molécules à envisager, uniquement en cas d'échec des mesures non médicamenteuses et de première ligne : la dompéridone (innocuité incertaine), l'ondansétron (risque malformatif possiblement augmenté).

Les molécules autorisées, mais peu représentées dans la littérature (ce qui implique un manque de connaissances preuves scientifiques) sont la diphénhydramine, la méclozine, le dimenhydrinate.

Finalement, les molécules déconseillées pendant la grossesse sont : les autres antagonistes du récepteur 5-HT₃, les corticoïdes, l'alizapride.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour continuer à éclaircir les zones d'ombres et diminuer les contradictions entre les différentes études.

Parmi les pistes pour l'avenir, GDF-15 est une cible d'intervention plutôt prometteuse. GDF-15 est un facteur de croissance sécrété, entre autres, par le placenta. Des études ont montré que le GDF-15 était sécrété en plus grande quantité chez les femmes présentant des NVG. Le récepteur de GDF-15 (GFRAL) se trouve au niveau de la zone du cerveau associée aux nausées. Des études plus poussées permettraient un traitement plus spécifique des NVG.

Les NVG ne sont qu'une partie des maux de grossesse. J'espère que ce travail permettra de motiver de futurs assistants de médecine générale d'aborder d'autres aspects de la grossesse.

J'espère que cette revue et cet outil permettront d'aider mes consœurs et confrères. Dans le cas où l'outil ferait ses preuves auprès de plusieurs médecins généralistes, j'aimerais envisager de le diffuser un peu plus largement. Je considérerai peut-être de contacter la SSMG.

En conclusion de ce travail, j'aimerais passer comme message, aux médecins généralistes, que nous sommes tout à fait à même de prendre en charge les NVG. Je dirais même qu'il est de notre responsabilité de pouvoir traiter nos patientes en fonction des dernières avancées scientifiques. Décidons, avec elles, de la meilleure manière d'appréhender leur grossesse.

13. Bibliographie

- ¹ Tan, A., Lowe, S., & Henry, A. (2017). Nausea and vomiting of pregnancy : Effects on quality of life and day-to-day function. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(3), 278-290. <https://doi.org/10.1111/ajo.12714>
- ² Fejzo, M. S., Trovik, J., Grooten, I. J., Sridharan, K., Roseboom, T. J., Vikanes, Å., Painter, R. C., & Mullin, P. M. (2019). Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
- ³ Einarson, T. R., Piwko, C., & Koren, G. (2013). Prevalence of nausea and vomiting of pregnancy in the USA : a meta analysis. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology*, 20(2), e163-70.
- ⁴ Wijayasinghe, S., Bentvelzen, A., Guenot, C., & Murtezi, J. (2018). Nausées et vomissements chez la femme enceinte. *Revue Médicale Suisse*, 14(614), 17-1400. <https://doi.org/10.53738/revmed.2018.14.614.1397>
- ⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2021, août). Management of nausea and vomiting in pregnancy. National Library of Medicine. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201/evidence/r-management-of-nausea-and-vomiting-in-pregnancy-pdf-331305934365>
- ⁶ Einarson, T. R., Piwko, C., & Koren, G. (2013b). Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy : a meta analysis. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology*, 20(2), e171-83.
- ⁷ Lacasse, A., Rey, E., Ferreira, E., Morin, C., & Bérard, A. (2009). Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy : prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-26>
- ⁸ Coronado, P. J., Fasero, M., Alvarez-Sanchez, A., & Rey, E. (2014). Prevalence and persistence of nausea and vomiting along the pregnancy. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, 106(5), 318-324.
- ⁹ Liu, C., Zhao, G. Q., Qiao, D., Wang, L., He, Y., Zhao, M., Fan, Y., & Jiang, E. (2022). Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum : Challenges and Opportunities. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.809270>

-
- ¹⁰ Al-Dorri, A. Z. R., Salih, N. I., & Khuder, H. S. (2022). Serological Detection of Helicobacter pylori Infection in Pregnant Women Related to ABO Blood Group. *archives of razi institute*, 77(2), 591-597. <https://doi.org/10.22092/ari.2022.357092.1970>
- ¹¹ Fejzo, M. S., Sazonova, O. V., Sathirapongsasuti, J. F., Hallgrímsdóttir, I., Vacic, V., MacGibbon, K., Schoenberg, F. P., Mancuso, N., Slamon, D. J., & Mullin, P. M. (2018). Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03258-0>
- ¹² Tan, P., Zaidi, S. R., Azmi, N. A., Omar, S. Z., & Khong, S. (2014). Depression, Anxiety, Stress and Hyperemesis Gravidarum : Temporal and Case Controlled Correlates. *PLOS ONE*, 9(3), e92036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092036>
- ¹³ Hizli, D., Kamalak, Z., Köşüş, A., Köşüş, N., & Akkurt, G. (2012). Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy : is there an association ? *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 33(4), 171-175. <https://doi.org/10.3109/0167482x.2012.717129>
- ¹⁴ Kasap, E., Aksu, E., Gur, E. B., Genc, M., Eskicioglu, F., Gokduman, A., & Guclu, S. (2016). Investigation of the relationship between salivary cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, anxiety, and depression in patients with hyperemesis gravidarum. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1140741>
- ¹⁵ Dunbar, K., Yadlapati, R., & Konda, V. (2022). Heartburn, Nausea, and Vomiting During Pregnancy. *American Journal of Gastroenterology*, 117(10S), 10-15. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001958>
- ¹⁶ Weigel, M. M., & Weigel, R. M. (1988). THE ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HISTORY, DEMOGRAPHIC FACTORS, AND ALCOHOL AND TOBACCO CONSUMPTION WITH THE RISK OF DEVELOPING NAUSEA AND VOMITING IN EARLY PREGNANCY. *American Journal of Epidemiology*, 127(3), 562-570. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114831>
- ¹⁷ D'après une étude rétrospective sur 166 patientes asiatiques en 2006 (Tan, P., Jacob, R., Quek, K. F., & Omar, S. (2006). The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *Bjog : An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 113(6), 733-737. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00947.x>
- ¹⁸ Iliadis, S., Axfors, C., Johansson, S., Skalkidou, A., & Mulic-Lutvica, A. (2018). Women with prolonged nausea in pregnancy have increased risk for depressive symptoms postpartum. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33197-1>

-
- ¹⁹ Beyazit, F., & Sahin, B. (2018). Effect of Nausea and Vomiting on Anxiety and Depression Levels in Early Pregnancy. *The Eurasian Journal of Medicine*, 50(2). <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.170320>
- ²⁰ Overview | Antenatal care | Guidance | NICE. (2021, août 19). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201>
- ²¹ Vomissements intenses avec déshydratation chez les femmes enceintes. (2019). *La Revue Prescrire*, 39(432), 754-760.
- ²² Syn, N., Chan, S., Chia, E. W. Y., Ong, W. L., Phua, D. Y., Cai, S., Shek, L. P., Chong, Y. S., Daniel, L. M., Broekman, B. F., Godfrey, K. M., Meaney, M. J., & Law, E. (2021). Severity of nausea and vomiting in pregnancy and early childhood neurobehavioural outcomes : The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 35(1), 98-108. <https://doi.org/10.1111/ppe.12703>
- ²³ Wang, H., Rolls, E. T., Du, X., Du, J., Yang, D., Li, J., Li, F., Cheng, W., & Feng, J. (2020). Severe nausea and vomiting in pregnancy : psychiatric and cognitive problems and brain structure in children. *BMC Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01701-y>
- ²⁴ Bunce, E. E., Heine, R. P., & Wake Forest School of Medicine. (2020). Nausea and Vomiting During Early Pregnancy. *MDS Manual*. <https://www.msdmanuals.com/en-gb/professional/gynecology-and-obstetrics/symptoms-during-pregnancy/nausea-and-vomiting-during-early-pregnancy>
- ²⁵ Kedarnath, M. D. (1896). OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY. *The Indian Medical Gazette*, 31(9), 340-343.
- ²⁶ Duncan, J. S., & Harding, V. J. (1918). A report on the effect of high carbohydrate feeding on the nausea and vomiting of pregnancy. *Canadian Medical Association Journal*.
- ²⁷ California Medical Association. (s. d.). BEDSIDE MEDICINE FOR BEDSIDE DOCTORS. *California and Western Medicine*, 40(5), 375-377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1659034/pdf/calwestmed00423-0056.pdf>
- ²⁸ Taylor, G. W. (1949). The osteopathic management of nausea and vomiting of pregnancy. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 48(11), 581.
- ²⁹ Aj, M., & Mr, N. (1963). Trifluoperazine and Pregnancy. *Canadian Medical Association Journal*.
- ³⁰ CODLING, J. W., & LOWDEN, R. J. (1958). Bonadoxin in nausea and vomiting of pregnancy. *Northwest medicine*, 57(3), 331-333.

-
- ³¹ WARGIN J. I. (1958). Bucladin in the management of nausea and vomiting of pregnancy. *Western journal of surgery, obstetrics, and gynecology*, 66(4), 235–239.
- ³² QU'EST-CE QUE LA THALIDOMIDE ? (s. d.). Association canadienne des victimes de la thalidomide. <https://thalidomide.ca/>
- ³³ Heitmann, K., Svendsen, H. C. S., Sporsheim, I. H., & Holst, L. (2016). Nausea in pregnancy : attitudes among pregnant women and general practitioners on treatment and pregnancy care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 34(1), 13-20. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132894>
- ³⁴ Heitmann, K., Svendsen, H. C. S., Sporsheim, I. H., & Holst, L. (2016). Nausea in pregnancy : attitudes among pregnant women and general practitioners on treatment and pregnancy care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 34(1), 13-20. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132894>
- ³⁵ TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING IN PREGNANCY. (s. d.). <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/TREATMENT-OF-NAUSEA-AND-VOMITING-IN-PREGNANCY/>
- ³⁶ Leclerc, J., Sanctuaire, A., Boivin-Cyr, A.-A., & Cloutier, K. (2017). Nouvelles recommandations pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. *ACFA*, 14(4). <https://www.oiiq.org/documents/20147/271608/grossesse-nausees-vomissements-acfa-1.pdf/71896740-2bce-7b10-3b39-c47bf73c2f6a>
- ³⁷ Folia. (s. d.). CBIP. <https://www.cbip.be/fr/articles/3290?folia=3288>
- ³⁸ Smith, J. A., Fox, K. A., & Clark, S. M. (2022). Nausea and vomiting of pregnancy : Treatment and outcome. *UpToDate*, Topic 6811 Version 141.0. https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome?search=nausea%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21389041
- ³⁹ Uotila, J. & Duodecim Publishing Company Ltd. (2017, août 14). Consultations prénatales : soins et examens. *Ebpracticenet*. <https://ebpnet.be/fr/ebsources/694>
- ⁴⁰ Tsakiridis, I., Mamopoulos, A., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2019). The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy : Synthesis of National Guidelines. *Obstetrical & ; Gynecological Survey*, 74(3), 161-169. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000654>

-
- ⁴¹ Khabarov, S. V. (2022). EXPERIENCE WITH GINGER IN THE TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY. *Akush. Ginekol.*, 34(03009092), L2017593152. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.7.96-102>
- ⁴² Sharifzadeh, F., Kashanian, M., Koochpayehzadeh, J., Rezaian, F., Sheikhsari, N., & Eshraghi, N. (2017). A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(19), 2509-2514. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344965>
- ⁴³ Pakniat, H., Memarzadeh, M. R., Azh, N., Mafi, M., & Ranjkesh, F. (2018). COMPARISON OF THE EFFECT OF CHAMOMILE, GINGER AND VITAMIN B6 ON TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING IN PREGNANCY : A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Iran. J. Obstet. Gynecol. Infertil.*, 21(8), 47-54. <https://doi.org/10.22038/ijogi.2018.11969>
- ⁴⁴ Stanisiere, J., Mousset, P. Y., & Lafay, S. (2018). How Safe Is Ginger Rhizome for Decreasing Nausea and Vomiting in Women during Early Pregnancy ? *Foods*, 7(4), 50. <https://doi.org/10.3390/foods7040050>
- ⁴⁵ Nazari, S., Shayan, A., Shobeiri, F., & Tabesh, R. A. N. (2018). Comparison of the Effects of Ondansetron, Vitamin B6 and Ginger Rhizome in Nausea and Vomiting of Pregnancy : A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 21(7). <http://eprints.mums.ac.ir/10559/>
- ⁴⁶ Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2018). Interventions for treating nausea and vomiting in pregnancy : a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(11), 1143-1150. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1530108>
- ⁴⁷ Hu, Y., Amoah, A. N., Zhang, H., Fu, R., Qiu, Y., Cao, Y., Sun, Y., Chen, H., Liu, Y., & Lyu, Q. (2020). Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy : a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(1), 187-196. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1712714>
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022306437
- ⁴⁸ AlHajri, L., AlFalasi, M., Abdelrahim, M., & AlKaabi, R. (2017). The Efficacy of Ginger for Pregnancy-Induced Nausea and Vomiting : A Systematic Review. *JOURNAL OF NATURAL REMEDIES*, 17(1), 48-56. <https://doi.org/10.18311/jnr/2017/18012>

-
- ⁴⁹ Khorasani, F., Aryan, H., Sobhi, A., Aryan, R., Abavi-Sani, A., Ghazanfarpour, M., Saeidi, M., & Rajab Dizavandi, F. (2019). A systematic review of the efficacy of alternative medicine in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(1), 10-19. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1587392>
- ⁵⁰ Saei Ghare Naz, M., & Ozgoli, G. (2018). Effects of complementary medicine on nausea and vomiting in pregnancy : A systematic review. *International Journal of Preventive Medicine*, 9(1), 75. https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_430_16
- ⁵¹ Overview | Antenatal care | Guidance | NICE. (2021, août 19). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201>
- ⁵² Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn. (s. d.-b). <https://cybele.be/indexlist.php?MasterId=424&Substance=GINGEMBRE%20rhizome,%20poudre%20UI-extrait%20%C3%A9thanolique%20DER>.
- ⁵³ Kirca, A. S., & Gül, D. K. (2020). Effects of Acupressure Applied to P6 Point on Nausea Vomiting in Pregnancy : A Double-Blind Randomized Controlled. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 26(6), 12-17.
- ⁵⁴ Dehghanmehr, S., Rahdar, M., Karimirad, S., Elhamallahyari, E., & Sheikhi, M. (2017). Investigating the impact of acupressure on pregnancy nausea and vomiting (A systematic review). *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences (IJARBS)*, 4(12), 201-212. <https://doi.org/10.22192/ijarbs.2017.04.12.021>
- ⁵⁵ Negarandeh, R., Eghbali, M., Janani, L., Dastaran, F., & Saatchi, K. (2020). Auriculotherapy as a means of managing nausea and vomiting in pregnancy : A double-blind randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 40, 101177. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101177>
- ⁵⁶ Nehbandani, S., Salehi, H., Keikhaie, K. R., Ghaleenow, H. R., Mirzaie, F., & Badakhsh, M. (2021). The effect of ear acupressure medicine at the “Shen Men” point on the nausea and vomiting during pregnancy. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 15(5), 1774-1779. <https://doi.org/10.53350/pjmhs211551774>
- ⁵⁷ Tools for Practice, Lindblad, A. J., & Koppula, S. M. (2017). Doxylamine and Pyridoxine for Nausea and Vomiting of Pregnancy : A review of “retch”ed evidence. Alberta College of Family Physicians. https://gomainpro.ca/wp-content/uploads/tools-for-practice/1493220953_tfp186diclectinv.pdf

-
- ⁵⁸ Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. (2016). The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. RCOG Green-Top Guideline, 69. <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-management-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy-and-hyperemesis-gravidarum-green-top-guideline-no-69/>
- ⁵⁹ Pecriaux, C. (2020). Place de la vitamine b6 dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & ; Sénologie*, 48(11), 840-843. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.09.005>
- ⁶⁰ Schrager, N. L., Parker, S. E., & Werler, M. M. (2022). The association of nausea and vomiting of pregnancy, its treatments, and select birth defects : Findings from the National Birth Defect Prevention Study. *Birth Defects Research*, 115(3), 275-289. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2096>
- ⁶¹ Zhang, R., & Persaud, N. (2017). 8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy : Restoration of Unpublished Information. *PLOS ONE*, 12(1), e0167609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167609>
- ⁶² Schloss, J., & Steel, A. (2017). Quince fruit compared to Vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in Pregnancy. *Advances in Integrative Medicine*, 4(2), 80-81. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2017.08.002>
- ⁶³ Etwel, F., Faught, L. H., Rieder, M. J., & Koren, G. (2017). The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*, 40(2), 121-132. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0479-9>
- ⁶⁴ C. (s. d.). CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. Crat. <https://www.lecrat.fr/sommaireFR.php>
- ⁶⁵ Doxylamine et grossesse : à dose et durée minimales, car peut-être un lien avec des malformations. (2020). *La Revue Prescrire*, 40(442), 592-594.
- ⁶⁶ Doxylamine/pyridoxine (Xonvea) for treating nausea and vomiting of pregnancy. (2019). National Institute for Health and Care Excellence, ISBN : 978-1-4731-3333-4. <https://www.nice.org.uk/advice/es20/resources/doxylaminepyridoxine-xonvea-for-treating-nausea-and-vomiting-of-pregnancy-pdf-1158169089733>
- ⁶⁷ Persaud, N., Meaney, C., El-Emam, K., Moineddin, R., & Thorpe, K. (2018). Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial :

Prespecified analyses and reanalysis. PLOS ONE, 13(1), e0189978.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189978>

⁶⁸ Bérard, A., Sheehy, O., Gorgui, J., Zhao, J. P., Soares de Moura, C., & Bernatsky, S. (2019). New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Clinical Epidemiology*, 116, 39-48.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.07.014>

⁶⁹ Malm, H. & Duodecim Publishing Company Ltd. (2017). Prise de médicaments pendant la grossesse. Ebpracticenet, ebm00565.
https://ebpnet.be/fr/ebsources/704?check_logged_in=1

⁷⁰ Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn. (s. d.-c). https://cybele.be/repertorium_class.php?chptid=F

⁷¹ Folia. (s. d.-b). CBIP. <https://www.cbip.be/fr/articles/3260?folia=3257>

⁷² Parker, S. E., Van Bennekom, C., Anderka, M., & Mitchell, A. A. (2018). Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstetrics & Gynecology*, 132(2), 385-394. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002679>

⁷³ Tools for Practice, Lindblad, A. J., & Rey-Parra, J. G. (2017). Bringing Up the Best Evidence : Ondansetron in nausea/vomiting of pregnancy. Alberta College of Family Physicians. https://gomainpro.ca/wp-content/uploads/tools-for-practice/1500655740_tfp192ondansetronfv.pdf

⁷⁴ Abdolhosseini, S., Hashem Dabaghian, F., Mehrabani, M., & Mokaberinejad, R. (2017). A Review of Herbal Medicines for Nausea and Vomiting of Pregnancy in Traditional Persian Medicine. *Galen Medical Journal*, 6(4), 281-290. <https://doi.org/10.31661/gmj.v6i4.809>

⁷⁵ Joulaeerad, N., Ozgoli, G., Hajimehdipoor, H., Ghasemi, E., & Salehimoghaddam, F. (2018). Effect of Aromatherapy with Peppermint Oil on the Severity of Nausea and Vomiting in Pregnancy : A Single-blind, Randomized, Placebo-controlled trial. *JOURNAL OF REPRODUCTION AND INFERTILITY*, 19(1), 32-38

⁷⁶ Arasteh, F. E., Shobeiri, F., Mafakheri, B., Mohamadi, Y., & Parsa, P. (2019). The Effect of Lemon aromatherapy on nausea and vomiting of pregnancy : A randomized clinical trial. *The Effect of Lemon aromatherapy on nausea and vomiting of pregnancy : A randomized clinical trial. Iran. J. Obstet. Gynecol. Infertil.*, 21, 20082363.
<https://doi.org/10.22038/IJOGI.2019.12852>

-
- ⁷⁷ Amouzesi, Z., Safajou, F., Soltani, N., Taghizadeh, M., & Sandrous, M. (2020). The effect of combined inhalation aromatherapy with lemon and peppermint on nausea and vomiting of pregnancy : A double-blind, randomized clinical trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 25(5), 401. https://doi.org/10.4103/ijnmr.ijnmr_11_19
- ⁷⁸ Keshavarz, M., Amzajerdi, A., Montazeri, A., & Bekhradi, R. (2019). Effect of mint aroma on nausea, vomiting and anxiety in pregnant women. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(8), 2597. https://doi.org/10.4103/jfmipc.jfmipc_480_19
- ⁷⁹ Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn. (s. d.). <https://cybele.be/indexlist.php?MasterId=515&Substance=Menthe%20poivr%C3%A9%20feuille,%20huile%20essentielle%20UI>
- ⁸⁰ Ariestini, T. R., & Purnomo, W. (2018). The effect of young coconut water against morning sickness among women in the first trimester of pregnancy. *Indian Journal of Public Health Research & ; Development*, 9(11), 1729. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2018.01693.5>
- ⁸¹ Jafari-Dehkordi, E., Hashem-Dabaghian, F., Aliasl, F., Aliasl, J., Taghavi-Shirazi, M., Sadeghpour, O., Sohrabvand, F., Minaei, B., & Ghods, R. (2017). Comparison of quince with vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in pregnancy : a randomised clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(8), 1048-1052. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1322046>
- ⁸² Mendoza, E., & Amsler, F. (2017). A randomized crossover trial on the effect of compression stockings on nausea and vomiting in early pregnancy. *International Journal of Women's Health*, Volume 9, 89-99. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s120809>
- ⁸³ Ramadhani, Z. N., Rochmanti, M., & Mulawardhana, P. (2020). The Safety of Herbal Used for Health Complaints during Pregnancy – A Systematic Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11, 1930-1939. <https://www.sysrevpharm.org/articles/the-safety-of-herbal-used-for-health-complaints-during-pregnancy--a-systematic-review.pdf>
- ⁸⁴ CBD Clinicals. (s. d.). CBD Drug Interactions - CBD Clinicals. <https://cbdclinical.com/category/cbd-drug-interactions/>
- ⁸⁵ Baudoux, D. (2008). *Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'Ecole Française* (Vol. 5). Inspir S.A