



UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

Faculté de médecine

Année 2017

2017 TOU3 1181

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITE MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement le 14/12/2017

Par Imane Ibtissem BENCHERIF

**Guide de prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et
de l'hyperémèse gravidique en soins premiers : une méta-revue
systématique**

Directeurs de thèse :

Madame la Docteur Sandra COSTE & Monsieur le Docteur Damien DRIOT

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre MESTHE- Président de jury

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN

Madame la Docteur Brigitte ESCOURROU

Madame la Docteur Sandra COSTE

Monsieur le Docteur Damien DRIOT

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARRATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie	P.U. Médecine générale	
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. RECHER Christian	Hématologie	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

Professeur Associé de Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Héliène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel Médecine Générale
M. BISMUTH Serge Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE, Professeur des Universités,
Médecin Généraliste.

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en présidant ce jury de thèse. Je tenais à vous exprimer à cette occasion ma profonde gratitude pour la confiance que vous m'aviez témoignée il y a deux ans lorsque vous aviez accepté de diriger mon premier travail de thèse. Celui-ci n'ayant pas abouti, je regretterai toujours de ne pas avoir pu bénéficier de vos enseignements autant que directeur de thèse. L'empreinte que je garde de votre accueil, la richesse de votre enseignement universitaire, votre gentillesse, votre bienveillance et vos encouragements, m'est infiniment précieuse. Permettez-moi de vous témoigner par ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN, Professeur Associé,
Médecin Généraliste.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de participer à mon jury de thèse et de juger ce travail. Votre engagement dans l'enseignement et la formation, et votre expérience dans le domaine de la recherche sur la prescription en soins premiers renforce la pertinence de votre jugement. Permettez-moi de vous témoigner par ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame la Docteur Brigitte ESCOURROU, M.C.U.,
Médecin généraliste

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail de thèse. Votre engagement dans l'enseignement et l'attention vigilante que vous nous apportez le long de notre évolution dans le cadre du cursus de médecine générale nous est très précieuse. Je tenais à vous remercier pour la qualité et la richesse de vos conseils lors de mon mémoire de DES, car c'est grâce à vos encouragements que ce travail de thèse a pu aboutir. Permettez-moi de vous témoigner par ce travail l'expression de ma gratitude et de mon respect le plus sincère.

À mes directeurs de thèse,

Monsieur le Docteur Damien Driot, Chef de clinique
Médecin généraliste

Tu m'as fait confiance dès le départ en acceptant de diriger cette thèse. Puis en acceptant de passer la main à Sandra tout en supervisant l'évolution de ce travail. Je te remercie pour ta lecture attentive et tes conseils précieux. J'ai été très touchée par tes encouragements. Je te témoigne à travers cette thèse toute ma gratitude.

Madame la Docteur Sandra COSTE, Chef de clinique
Médecin généraliste

Je te remercie pour tout : la qualité de ton accueil, ta disponibilité, ton implication et application dans la direction de ce travail. J'ai été particulièrement touchée par ta gentillesse, ton écoute, et tes encouragements. Ta valeur intellectuelle et tes qualités humaines font de toi une excellente directrice de thèse. Je garderais toujours en mémoire le temps pris sur tes soirées et weekends, ton sens de la perfection, ta patience, et ta générosité. Permets-moi par ce travail de t'exprimer mon amitié et ma profonde gratitude.

Merci à tous nos enseignants de DES, et membres du DUMG, pour leur investissement dans notre formation, dans la recherche et la promotion de notre belle spécialité.

Merci aux secrétaires de 3^{ème} cycle de la faculté de médecine, qui ont toujours fait preuve de de professionnalisme dans le traitement de nos demandes. Merci pour votre gentillesse.

Merci à mes maitres de stage Raphael Lozat et Serge Rich, pour votre confiance, votre amitié, votre générosité et votre soutien. J'ai beaucoup appris pendant les six mois que j'ai passé à vos cotés à Moissac, où j'ai pu exercer une médecine diversifiée et humaine, tout en bénéficiant de vos enseignements qui ont enrichi ma pratique de la médecine.

A mes amis castrais, qui ont fait de cet internat une belle aventure humaine riche d'émotions. Mes deux premiers semestres m'ont permis de faire de belles rencontres : Laurence, Anaïs, Eva, Lucile, Camille, Tiffany, Thomas, Hélène, Romain... Un grand merci à toi Eva pour ton amitié, ton soutien, et ton aide pour ce travail. Anaïs, merci pour ton amitié, ta présence et ton soutien.

A mes deux sœurs de cœur qui ont été mes témoins Laurence et Céline. Votre présence, votre soutien sans faille, votre amitié ont changé ma vie. Vous m'avez montré à plusieurs reprises que je pouvais compter sur vous en toute circonstance. J'espère vous le rendre et vous montrer à quel point je tiens à vous.

A mon meilleur ami Laredj, Merci d'être fidèle à notre amitié vieille de 20ans. Que celle-ci perdure jusqu'à la fin de notre histoire sur terre.

A mes amis algériens, merci d'être toujours présents dans ma vie malgré la distance qui nous sépare et les années que je passe loin de vous. Merci à Ilhem, Lina, Amina et Naouel pour vos encouragements tout le long de ce travail de thèse.

A ma famille, mes parents à qui je dois la vie, ma réussite, ma personnalité, mes acquis, et plus encore. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir permis de faire mon chemin, d'évoluer loin de vous, merci à toi maman pour m'avoir toujours poussé à aller plus loin, à réaliser mes rêves, pour ton amour et ton soutien indéfectible. Merci à toi papa, pour m'avoir montré l'exemple, et m'avoir toujours encouragé malgré les difficultés.

A Sofiane, mon frère, mon ami, mon confident et parrain de mon fils, Merci d'exister et d'être présent en toute circonstance. A ta magnifique épouse, j'ai gagné une sœur grâce à ce mariage, et vous souhaite beaucoup de bonheur. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A ma belle-famille, mes formidables beaux-parents, un grand merci pour votre soutien et vos encouragements. Je vous témoigne toute ma reconnaissance et mon affection.

Et Enfin, A toi Stéphane ma moitié, mon époux, mon amour. Merci pour tout. Ton amour, et le bonheur que tu m'apportes tous les jours, sont mon moteur dans la vie. Je tiens à te remercier pour ta patience (et il en a fallu), pour ton aide pendant cette longue période difficile. Tu m'as soutenu, et encouragé même pendant les moments de doute. Tu as dû assumer plusieurs responsabilités seul, et veiller avec moi jusqu'à l'épuisement. Tu t'es investi autant que moi dans ce travail de thèse jusqu'à jouer le rôle du binôme manquant. Je n'y serais jamais arrivée sans toi. A vous mes hommes, avec Naël vous êtes ma raison de vivre.

Cette thèse signe la fin d'un long et pénible parcours vers la réussite d'être médecin et d'exercer le métier que j'aime. Mais ma plus belle réussite dans la vie restera ma famille et ma petite merveille Naël, mon trésor, ma joie. Il te ressemble tellement Stéphane. Nous sommes une équipe qui gagne. A nous, à notre amour et à la réussite de nos projets futurs.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Table des matières

Remerciements	6
<i>Serment d'Hippocrate</i>	8
Table des matières	9
Liste des figures et tableaux	11
Liste des abréviations	12
INTRODUCTION	14
METHODE	17
Choix de la méthode	17
Sélection des articles	17
Définition des critères d'inclusions et d'exclusion des articles	17
Sources d'information.....	18
Stratégie de recherche	18
Processus de sélection	19
Extraction des données	20
Évaluation de la qualité	20
Analyse des données	22
RESULTATS	23
Sélection et description des articles	23
Extraction des données	25
Évaluation de la qualité	29
Analyse et synthèse des données	29
Diagnostic des NVG et de l'HG	29
Critères diagnostiques	29
Critères cliniques.....	31
Évaluation de la sévérité des NVG	32
Prise en charge	34
Non pharmacologique.....	34
Pharmacologique	37
Modalités	41
Proposition de guide de prise en charge des NVG et de l'HG	41
DISCUSSION	45

Forces et limites de l'étude.....	45
Efficacité des traitements	47
Vitamine B6	48
Ondansetron.....	48
Corticostéroïdes	49
Difficultés de prescription en soins premiers.....	49
Implications pour la recherche.....	50
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES.....	58
Annexe 1 : Checklist PRISMA.....	58
Annexe 2: R-AMSTAR checklist - quality assessment for Systematic Reviews.....	59
Annexe 3 : Grille AGREE II.....	61
Annexe 4 : Détails de la stratégie de recherche.....	63
Résultats des recherche pubmed NVG en soins premiers.....	63
Equations de recherche testées	63
Annexe 5 : Description des acustimulations.....	64
1. Acupression	64
2. Acupuncture	64
3. Moxibustion :.....	64
4. Electrostimulation(ETS) :	64
Annexe 6 : Classification GRADE utilisées dans les articles	65
Classification GRADE AHA.....	65
Classification GRADE HAS	65
Classification GRADE NICE.....	66
Classification GRADE SOGC.....	66
Annexe 7 : Résultats des évaluations de qualité des articles.....	67
AGREE II.....	67
PRISMA.....	68
Méta-analyses	68
Revue systématiques.....	69
R-AMSTAR.....	70
Annexe 8 : Listes des articles inclus et exclus	71
Liste des articles inclus.....	71
Liste des articles exclus.....	72

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Diagramme de flux.....	24
Figure 2 : Algorithme de prise en charge.....	43
Tableau 1 : Bases de données utilisées et équations de recherche.....	19
Tableau 2 : Grille de lecture	20
Tableau 3 : Extraction des données et scores d'évaluation – Revues systématiques et méta-analyses.....	26
Tableau 4 : Extraction des données et scores d'évaluation – Recommandations de Pratique Clinique	28
Tableau 5 : PUQE modifié.....	32

Liste des abréviations

ACOG : American Congress of Obstetricians and Gynecologists

AGREE : Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation

AMSTAR : A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews

Anti-H1 : Anti-histaminiques H1

DUMG : Département Universitaire de Médecine Générale

EBM : Evidence Based Medicine (La médecine basée sur les preuves)

ECG : ElectroCardioGramme

ETS : ElecTroStimulation

EVA : Echelle Visuelle Analogique

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

GIN : Guidelines International Network

GGOLFB : Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique

GRADE: Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

HG : Hyperémèse Gravidique – Hyperemesis gravidarum

IM : IntraMusculaire

IV : IntraVeineux

MA : Méta-Analyse

MBCT : Mindfulness-Based Cognitive Therapy

MeSH : Medical Subject Heading

NICE : The National Institute for Health and Care Excellence

NVG : Nausées et Vomissements gravidiques

NVP : Nausea and Vomiting of Pregnancy

P6 : Pericardium 6

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis

PROSPERO : International prospective register of systematic reviews

PUQE : Pregnancy-Unique Quantifications of Emesis and Nausea

QoL : Quality of Life

QT : Durée en millisecondes entre le début de l'onde Q et de l'onde T à l'ECG

R-AMSTAR : Revised-AMSTAR

RPC : Recommandations de Pratique Clinique

RINVR : Rhodes Index of Nausea, Vomiting, and Retching

RN : Revue Narrative

RS : Revue Systématique

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

SSGO : Société Suisse de Gynécologie-Obstétrique

TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales

VAS : Visual Analog Scale

VS : versus (comparé à)

INTRODUCTION

Les nausées et les vomissements gravidiques (NVG) sont les troubles fonctionnels digestifs les plus fréquents de la grossesse affectant 70% des femmes enceintes(1). Ces troubles sont associés aux modifications physiologiques de la grossesse(2). Les symptômes apparaissent habituellement entre la 4^{ème} et 7^{ème} semaine de gestation pour disparaître le plus souvent spontanément à la fin du 1^{er} trimestre(3). Il n'est cependant pas rare que les symptômes persistent au-delà de la vingtième semaine de gestation (14,5% des cas) ou qu'ils réapparaissent(4). Les NVG sont le plus souvent bénins, mais ne doivent pas être banalisés et doivent être évalués avec prudence afin d'exclure toute pathologie sous-jacente(2). En cas d'apparition tardive ou de persistance des symptômes, la recherche de complications ou de diagnostics différentiels est d'autant plus importante(5).

La plupart des femmes touchées par les NVG présentent des symptômes légers à modérés (40 et 46%), et 14% d'entre elles présentent des symptômes sévères (1). Dans 1% des cas les vomissements peuvent être incoercibles, définissant ainsi une forme clinique grave : l'hyperémèse gravidique(HG). Dans ce cas, la femme enceinte consulte pour des vomissements répétés, jusqu'à 5 à 10 fois par jour, avec une altération de l'état général(6). Bien que dans le langage populaire les NVG soient appelés «maladie du matin», les symptômes peuvent survenir à tout moment de la journée chez 80% des femmes, et peuvent affecter considérablement leur qualité de vie(6).

Pour 99,4% des femmes, la gêne causée par les nausées ou les vomissements entraîne un retentissement psychologique majeur au début de la grossesse(7). En effet, le handicap causé par les NVG, serait comparable à celui causé par les nausées et vomissements secondaires à une chimiothérapie anticancéreuse(8). Les NVG impactent fortement la santé des patientes, la qualité de leurs relations sociale et familiale et peuvent avoir des répercussions considérables sur leur capacité à faire face aux responsabilités quotidiennes et professionnelles(9). Près de la moitié des femmes enceintes actives affirment que les NVG réduisent leur rendement au travail, et 25 % d'entre elles rapportent ne pouvoir consacrer assez de temps aux tâches domestiques(10). Chez les femmes présentant une HG, l'impact psychologique est beaucoup plus important. Le

niveau de détresse est tel qu'une étude rapporte que 15,2% d'entre elles avaient mis fin à leur grossesse même si celle-ci était initialement désirée(11).

Le dépistage et la prise en charge précoces des NVG pourraient nettement améliorer la qualité de vie de la femme enceinte et son vécu de la grossesse(10).

Le médecin généraliste est de plus en plus impliqué dans le suivi de grossesse avec près d'un quart des femmes enceintes prises en charge. Ce chiffre est en augmentation continue depuis 2003(12). Il est consulté en premier recours dans les pathologies intercurrentes de la grossesse(13).

Les traitements recommandés en première intention par l'HAS dans la prise en charge des NVG sont non médicamenteux(5). Par principe de précaution les traitements médicamenteux sont souvent limités chez la femme enceinte, notamment depuis la prise de conscience du risque de malformation foetale comme avec la Thalidomide(14). Pourtant la prescription est souvent pharmaco-chimique, contenant parfois des médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur innocuité et qui sont non recommandés en l'absence de connaissances plus précises(14).

Il n'existe pas de recommandation officielle en France sur la prise en charge des NVG ou de l'HG, ni de document de synthèse de *l'evidence based medicine (EBM) – médecine fondée sur les preuves* – sur l'efficacité des diverses solutions thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses en soins premiers. Dans ce contexte, il semblerait utile de proposer aux médecins généralistes un guide simple et pratique, fondé sur les données les plus solides de l'EBM, pour pouvoir prendre en charge les patientes consultant pour des NVG au cours de leur grossesse. Même si l'utilité des recommandations et guides de bonne pratique est reconnue(15). Le recours à des recommandations améliore les pratiques cliniques quand ces recommandations sont prises en compte par les médecins(16). D'où la nécessité de les améliorer pour mieux correspondre aux attentes des généralistes dans le cadre de leur pratique(15).

Dans le but de créer un tel guide, deux questions se posent :

Quelles sont les preuves scientifiques de l'efficacité et de l'innocuité des traitements médicamenteux et non médicamenteux recommandés dans la prise en charge des NVG et de l'HG ?

En l'absence d'AMM dans cette indication, quelles recommandations faut-il suivre pour uniformiser la prescription en médecine générale dans le cadre de la prise en charge des NVG ou de l'HG ?

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'élaborer un guide pratique de prise en charge des NVG et de l'HG destinés aux médecins généralistes, issu des données de l'EBM. Une méta-revue systématique de la littérature a été réalisée afin de déterminer la conduite à tenir ayant le meilleur niveau de preuve allant du diagnostic au traitement des NVG et de l'HG.

METHODE

Choix de la méthode

Une méta-revue systématique a été réalisée. Il s'agit d'une revue systématique de revues systématiques, et de méta-analyses (*overview of systematic reviews*). Dans ce travail de thèse, les recommandations de pratique clinique (RPC) y ont été intégrées car les recommandations sont souvent fondées sur les résultats de revues systématiques.

Cette méthode de recherche est décrite dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*(17) et dans la revue des méthodologies de recherche médicale(18). Sa conception a suivi autant que possible la grille de lecture élaborée par le DUMG pour la réalisation de méta-revues systématiques adaptée au contexte de la recherche et de la pratique en soins premiers(19).

L'objectif de cette méta-revue était de faire la synthèse de toutes les revues systématiques, et méta-analyses, et recommandations de pratique clinique (RPC) publiées dans la littérature répondant à la question de recherche. La qualité des articles inclus a été évaluée et une comparaison de leurs résultats, a été réalisée(18). Le but était de proposer une synthèse de l'EBM sur la question des NVG et de l'HG sous forme de guide. Le travail de recherche a été réalisé par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse.

Sélection des articles

Définition des critères d'inclusions et d'exclusion des articles

- Les critères d'inclusion des articles définis selon les critères PICOTS étaient :
 - Type d'articles : Revues systématiques de la littérature, Méta-analyses et RPC
 - Date de publication : du 1er janvier 2000 au 15 septembre 2017
 - Langue : Français ou Anglais
 - Population : Patientes enceintes présentant des NVG ou une HG, quel que soit le terme de leur grossesse ou le degré de sévérité des symptômes
 - Diagnostics : NVG, HG
 - Critères d'analyse : critères de prise en charge et stratégies thérapeutiques, pharmacologiques ou non pharmacologiques, des NVG et de l'HG.

Sources d'information

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée le 15 septembre 2017 en utilisant les moteurs de recherche : *PubMed, la Cochrane Library, et le Web of Science*.

L'exploration de la littérature grise a été réalisée le 20 septembre 2017 par une recherche manuelle sur les sites web des sociétés savantes nationales et internationales (HAS, CNGOF, SOGC, ACOG, NICE, GGOLFB et SSGO). Le site *Guidelines International Network (GIN)* et la base de *Diffusion de Recommandations Francophones en Consultations de Médecine générale (DREFC-SFMG)* ont été explorés afin de vérifier qu'aucune recommandation n'était manquante. Le registre prospectif international des revues systématique PROSPERO a été aussi exploré à la recherche de revues systématiques manquantes ou en cours.

Stratégie de recherche

Les équations de recherche sont présentées dans le Tableau 1.

Une recherche en termes MeSH (*Medical Subject Heading* – thésaurus de référence dans le domaine biomédical) a été réalisée sur la base PubMed. Pour les autres bases de données, des mots-clés similaires aux thématiques des termes MeSH PubMed ont été retenus. Ceci après avoir testé plusieurs équations de recherche afin d'obtenir le maximum de résultats pertinents pour notre méta-revue. Les mots-clés ou termes MeSH relatifs à la notion de soins premiers ou de médecine générale ont été initialement testés dans les équations mais non retenus car les résultats étaient alors trop faibles (notion de « silence » en recherche bibliographique) (Annexe 4).

Tableau 1 : Bases de données utilisées et équations de recherche

Base de données	Équation de recherche
PUBMED	("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Patient Care Management"[Mesh])
	<i>Limits:</i> Review, Systematic reviews, Meta-analysis, guideline
	<i>Search language:</i> english, french
	<i>Publication dates :</i> from 01/01/2000 to 15/09/2017
WEB OF SCIENCE	TI*= (Nausea OR Vomiting OR Hyperemesis Gravidarum OR Morning Sickness) AND TS*= (Pregnancy OR Pregnant Women) AND TS= (Therapeutics OR Treatments OR Interventions) AND TI= (Systematic Review OR Guideline OR Meta-analysis)
	<i>Timespan=</i> 2000-2017
	<i>Search language=</i> english, french
COCHRANE LIBRARY	#1: "nausea" or "vomiting"
	#2: "pregnancy" or "pregnant"
	#3: "therapeutics" or "treatments" or "interventions"
	#4: #1 AND #2 AND #3
	#5: "morning sickness" or "hyperemesis gravidarum"
#6: #3 AND #5	
#7: #4 OR #6	
<i>Limits:</i> all cochrane reviews	
<i>Search language:</i> english, french	
<i>Publication Year</i> from 2000 to 2017	

* TI = recherche dans le titre / TS = recherche dans le titre et l'abstract

Processus de sélection

La sélection des articles s'est faite en plusieurs étapes, par un seul chercheur, auteur de cette thèse.

Etape 1 (Sélection) : Après avoir éliminé les doublons et évalué les titres et les résumés des articles et RPC sélectionnées, les articles potentiellement pertinents ont été retenus.

Etape 2 (Eligibilité) : Les articles potentiellement pertinents ont été récupérés en texte intégral et évalués en fonction des critères d'inclusion. Si le chercheur avait un doute sur l'éligibilité d'un article il en référait à un second chercheur (directrice de thèse, Dr COSTE Sandra). S'il persistait des discordances elles étaient résolues par la discussion avec un 3^{ème} chercheur (co-directeur de thèse, Dr DRIOT Damien).

Etape 3 (Inclusion) : Les articles pertinents répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans la méta-revue.

Les articles qui semblaient initialement éligibles mais qui ont été ultérieurement exclus après lecture du texte intégral ont été répertoriés dans une liste (Annexe 8).

Extraction des données

Les articles retenus pour la méta-revue (les revues systématiques, méta-analyses et RPC) ont été analysés afin d'en extraire les données sur la prise en charge des NVG, et de l'HG.

Une grille de lecture a été construite à priori :

Tableau 2 : Grille de lecture

1. Références de l'étude (auteurs, pays, année de publication)
2. Caractéristiques de la population étudiée
3. Pathologie étudiée
4. Principaux résultats
5. Conclusions
6. Modalités de financement et conflits d'intérêt

L'extraction des données a été effectuée par un seul chercheur (l'auteur de cette thèse). S'il existait des doutes, les directeurs de thèse (Dr COSTES Sandra et Dr DRIOT Damien) étaient sollicités.

Évaluation de la qualité

Tous les documents en texte intégral obtenus pour les articles inclus ont été évalués par un seul chercheur (l'auteur de cette thèse).

La qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses incluses a été évaluée à l'aide des outils PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* – (Annexe 1) et R-AMSTAR – *Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews* – (Annexe 2) dans leurs versions françaises.

La checklist PRISMA (Annexe 1) est un outil pour la rédaction de revues systématiques et méta-analyses, et d'évaluation du rapport de ce type d'articles. Cet outil se compose de 27 items repartis en sept grands chapitres. Chaque condition remplie apportait un point. Soit un total de 27 points possibles pour les méta-analyses et de 22 points pour les revues systématiques de la littérature. Le score était présenté en pourcentage pour être plus didactique.

La grille R-AMSTAR (Annexe 2) est une version adaptée de la grille AMSTAR (grille d'évaluation de revues systématiques datant de 2007). Elle permet d'évaluer de manière quantitative la qualité méthodologique des revues systématiques et méta-analyses. Cette grille comprend onze items, cotés entre 1 et 4 selon la présence ou non de critères définis. Les onze scores obtenus sont ensuite additionnés ce qui permet d'évaluer l'étude avec un score total pouvant aller de 11 à 44 pour les méta-analyses et de 11 à 36 pour les revues systématiques (Annexe 2). Pour chaque étude un pourcentage par rapport au score maximal possible a été calculé pour que la qualité soit facilement comparable entre les différents types d'articles. Selon la formule qui suit :

$$\text{Pourcentage} = \frac{(\text{Score total} - \text{Score minimal})}{(\text{Score maximal} - \text{Score minimal})}$$

Concernant les RPC, la grille d'évaluation AGREE-II (Annexe 3), remplaçant la première grille AGREE, a été utilisée.

La grille AGREE-II est un outil permettant d'évaluer la rigueur méthodologique, et la transparence du processus d'élaboration des RPC. Elle se compose de 23 questions précises organisées en six domaines, suivies de deux questions générales appelées « évaluation générale de la RPC », et « recommanderiez-vous la RPC »(20). Les 23 questions de la Grille sont évaluées à l'aide d'une échelle de notation allant de 1 à 7 :

- 1 pour (Fortement en désaccord) : Score à octroyer en l'absence d'information pertinente concernant l'élément évalué ou lorsque le concept est très mal présenté.
- 7 pour (Fortement en accord) : Score à octroyer lorsque la qualité de la présentation est exceptionnelle et que les critères demandés sont respectés.

Selon le manuel d'utilisation de la grille(20), un score en pourcentage devait être calculé pour chacun des six domaines de la grille AGREE II. Les six domaines étant indépendants et non groupables en un score global de qualité, le score définitif présenté pour chaque RPC a été défini pour la méta-revue après discussion comme suit : le score présenté serait la notation de l'évaluation générale cotée sur 7 qui tient compte des scores des six domaines.

Les articles ont été hiérarchisés dans les tableaux d'extraction des données suivant leurs scores de qualité ; les articles les mieux évalués sont présentés en tête de tableau pour les revues systématiques, méta-analyses et les RPC (Tableaux 3 et 4).

Analyse des données

Une synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données(21) a été ensuite effectuée.

L'évaluation de la qualité et de la méthodologie des articles inclus issus de la revue systématique ainsi que de la littérature grise avait pour objectif de privilégier les données des articles les mieux évalués et d'en faire un guide pratique de prise en charge des NVG et de l'HG pour les médecins traitants.

RESULTATS

Sélection et description des articles

Un total de 363 articles a été obtenu par l'interrogation des bases de données et de la littérature grise. Après exclusion des doublons 343 articles ont été conservés.

La lecture des titres puis des résumés a permis de sélectionner 65 articles répondant aux critères d'inclusion. Parmi ceux-ci, 17 articles ont été inclus sur lecture complète dans la méta-revue systématique.

Le diagramme de flux de sélection et d'inclusion des articles est présenté en Figure 1.

Sur les 17 articles, 15 étaient en anglais. La recommandation de pratique clinique canadienne et l'HAS étaient en français. Il y avait 7 revues systématiques, 6 méta-analyses et 4 RPC.

Quatre articles portaient sur la prise en charge globale des NVG, dont trois traitaient également l'HG(22-24). Deux articles traitaient exclusivement l'HG en étudiant la prise en charge globale(25), ou en évaluant l'efficacité et la sécurité des corticostéroïdes chez les femmes enceintes hospitalisées(26). Cinq articles(27-31) évaluaient uniquement le gingembre dans la prise en charge des NVG. Deux articles évaluaient l'acustimulation et ses différentes techniques dans le traitement des NVG et ou de l'HG(32,33).

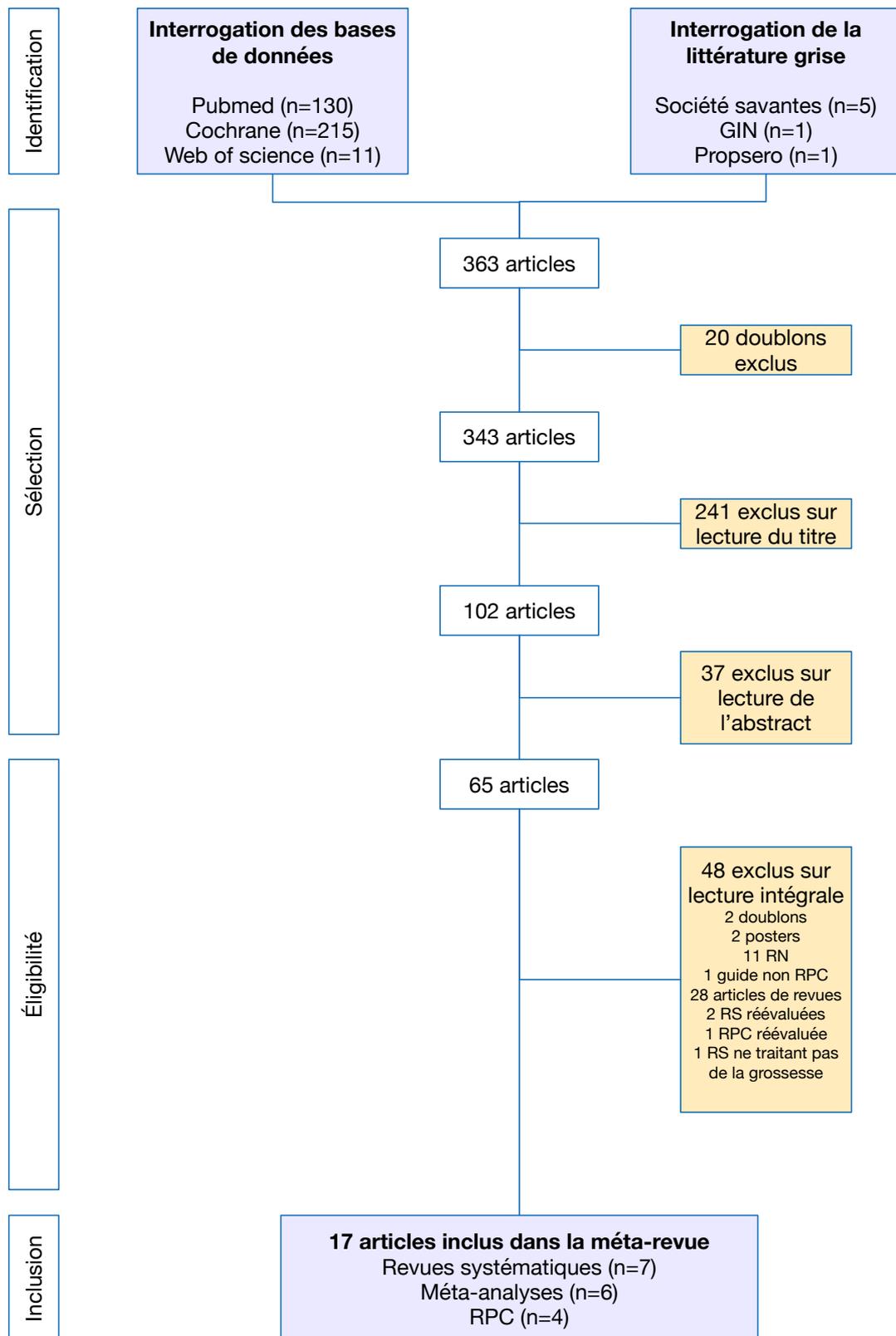
Toutes les femmes enceintes recrutées avec des symptômes de nausées avec ou sans vomissements (NVG) ou d'HG avaient un terme de grossesse inférieur à 20 semaines d'aménorrhée.

Les articles inclus portaient sur de nombreuses interventions,

- Non pharmacologiques : l'acupression, l'acupuncture, l'électrostimulation, la moxibustion, l'hypnose, la psychothérapie, le gingembre, l'aromathérapie. Les définitions de certaines interventions sont résumées dans l'Annexe 5.
- Pharmacologiques : la vitamine B6, les antiémétiques, les solutés de réhydratation, les corticostéroïdes, certaines benzodiazépines.

Aucun article portant sur les règles hygiéno-diététiques n'a été retrouvé.

Figure 1 : Diagramme de flux



GIN : Guidelines International Network
 RN : Revues Narratives
 RS : Revues Systématiques
 RPC : Recommandations de Pratique Clinique

Extraction des données

Les tableaux 3 et 4 résument les principales caractéristiques des articles, et leurs principaux résultats.

Les articles ont été hiérarchisés par qualité décroissante en listant les revues systématiques et les méta-analyses d'une part et les RPC d'autre part.

Tableau 3 : Extraction des données et scores d'évaluation – Revues systématiques et méta-analyses

N°	Qualité	Type d'article	Auteur	Pays	Pathologie étudiée	Caractéristiques participantes	Principaux résultats	Conflits d'intérêt / Financement
1	R-AMSTAR : 34/44 (77%) PRISMA : 22/22(100%)	Revue Systématique de la Littérature	O'Donnell, A., McParlin, C., Robson, S. C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., ... Vale, L. (2016)	Grande Bretagne	NVG et HG	Femmes enceintes avec un terme < 20 SA	Prise en charge non pharmacologique=>NVG légers Le gingembre, la vitamine B6 à de fortes doses et acupuncture sont plus efficaces que le placebo. L'acupuncture pourrait avoir un effet bénéfique mais données de trop faible qualité. Prise en charge pharmacologiques=> NVG légers à modérés En Première intention : Les Antihistaminiques, la prométhazine et le métoclopramide peuvent être efficaces et sans danger pendant la grossesse. Le Diclectin® LP (doxylamine 10 mg + pyridoxine 10 mg) est plus efficace que le placebo. Le traitement préventif avec Diclectin semble entraîner un risque réduit de NVG modérés comparé à l'initiation du traitement une fois que les symptômes commencent. Les effets secondaires étaient somnolence pour les antihistaminiques et prométhazine, syndrome extrapyramidal et xérostomie pour métoclopramide. Ces traitements sont totalement sûrs pendant la grossesse. En deuxième intention : L'ondansetron est plus efficace pour améliorer les symptômes quel que soit le degré de sévérité. Ses effets secondaires sont relevés en cas de fortes doses (troubles du rythme et allongement du QT). NVG sévères/HG=> PEC en hôpital de jour ou hospitalisation (La prise en charge ambulatoire des cas modérés à sévères est faisable, acceptable et aussi efficace que les soins hospitaliers) La réhydratation IV + Antémétiques IV améliorent les symptômes. Une solution saline au dextrose peut être plus efficace pour réduire les nausées qu'une solution saline normale. HG grave=> Hospitalisation Les corticostéroïdes peuvent être efficaces. Données de très faible qualité rapporte l'efficacité des timbres transdermiques de Clonidine dans ce cas. L'alimentation entérale est efficace mais en traitement de dernier recours pour les symptômes très sévères.	NON / Public (Institut de recherche)
2	R-AMSTAR : 34/44 (77%) PRISMA : 25/27 (93%)	Méta-Analyse	Viljoen, E., Visser, J., Koen, N., & Musekwa, A. (2014)	Afrique du sud	NVG	Femmes enceintes quelque soit leur âge ou le terme de la grossesse	Le gingembre améliore la nausée pendant la grossesse à la posologie quotidienne inférieure à <1500 mg (faible qualité des données) mais n'a pas d'impact sur les vomissements, pas de risque d'effets secondaires ni de risque tératogène	NON / Non spécifié
3	R-AMSTAR : 30/36 (83%) PRISMA : 19/22 (86%)	Revue Systématique de la Littérature	Van den Heuvel, E., Goossens, M., Vanderhaegen, H., Sun, H. X., & Buntinx, F. (2016).	Belgique	NVG et HG	Femmes enceintes	Acustimulation (acupression, acupuncture, ETS, moxibustion) : preuves non concluantes d'une efficacité pour le traitement des NVG ou de l'HG	NON /Aucun
4	R-AMSTAR : 34/44 (77%) PRISMA : 23/27 (85%)	Méta-Analyse	Grooten, I., Vinke, M., Roseboom, T., & Painter, R. (2016)	Pays bas	HG	Femmes enceintes	Corticostéroïdes : Pas de résultats significatifs de l'efficacité dans l'HG	NON / Université
5	R-AMSTAR : 26/36 (72,2%) PRISMA : 18/22 (82%)	Revue Systématique de la Littérature	McParlin, C., O'Donnell, A., Robson, S. C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., ... Vale, L. (2016)	Grande Bretagne	NVG et HG	Femmes enceintes avec un terme < 20 SA	NVG légers à modérés (1ere ligne de traitement) : L'acupression P6, le gingembre, la Vitamine B6 et L'association pyridoxine + doxylamine améliorent les symptômes(niveau A, classe Ia). L'association pyridoxine + doxylamine diminuait la récidence des symptômes lorsqu'elle était prise en prévention lors d'une deuxième grossesse avant l'apparition des NVG. L'acupuncture était une option mais le bénéfice n'est pas clair (niveau A, classe Ib), le bénéfice de l'ETS n'était pas clair (niveau B, classe Ib). Les antihistaminiques étaient plus efficaces que le placebo (niveau B, classe Ib) NVG modérés à sévères (traitements de 3eme intention): La psychothérapie améliorait l'efficacité du traitement lorsqu'elle y était associée (niveau B, classe Ia). Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques améliorent les symptômes (niveau A, classe Ia). L'ondansetron améliorait les symptômes de légers à sévères (niveau A, classe Ia), il était contre-indiqué en IV chez les femmes présentant un allongement du QT. La réhydratation IV en ambulatoire chez les patientes était utile (niveau A, classe Ia), il n'y avait pas de preuve de l'efficacité de la solution saline+dextrose supérieure vs NaCl 9% (niveau B, classe Ib) NVG modérés à sévères (traitements de 3eme intention): Les corticostéroïdes étaient une option efficace dans les cas graves (niveau A, classe Ib), à utiliser après 10 semaines de gestation	NON / Public (Institut de recherche)
6	R-AMSTAR : 29/36 (80,6%) PRISMA : 15/22 (68%)	Revue Systématique de la Littérature	Matthews, A., Haas, D. M., O'Mathúna, D. P., Dowsell, T., & Doyle, M. (2014).	Grande Bretagne, USA, Ireland	NVG	Femmes enceintes avec un terme < 20 SA	L'acupuncture (P6 ou traditionnelle) n'avait montré aucun avantage significatif pour les femmes enceintes. L'acupression P6 et auriculaire semblaient être efficaces dans la réduction des symptômes Le gingembre pouvait être utile, mais la preuve de l'efficacité était limitée Pas de preuves de l'efficacité des antiémétiques ni de la vitamine B6. L'association doxylamine-pyridoxine(10mg-10mg) était la seule à démontrer un intérêt dans les NVG légers à modérés.	Non déclarés

Tableau 3 : Extraction des données et scores d'évaluation – Revues systématiques et méta-analyses (Suite)

N°	Qualité	Type d'article	Auteur	Pays	Pathologie étudiée	Caractéristiques participantes	Principaux résultats	Conflits d'intérêt / Financement
7	R-AMSTAR : 27/44 (61%) PRISMA : 31/44 (70,5%) 21/27 (78%)	Méta-Analyse	Helmreich, R. J., Shiao, S. Y. P. K., & Dune, L. S. (2006).	USA	NVG	Femmes enceintes adultes	L'acupuncture et l'électro-stimulation étaient plus efficaces que l'acupuncture dans le traitement des NVG	Non déclarés / Non spécifié
8	R-AMSTAR : 31/44 (70,5%) PRISMA : 17/27 (63%)	Méta-Analyse	Boelig, R. C., Barton, S. J., Saccone, G., Kelly, A. J., Edwards, S. J., & Berghella, V. (2016)	Grande Bretagne, USA, Italy	HG	Femmes enceintes avec un terme < 20 SA	L'acupuncture et l'acupression pourraient être utiles dans l'HG (données de faibles qualité) Vitamine B6 : aucune efficacité dans l'HG (preuve de qualité moyenne) Aucun essai pour les antihistaminiques dans cette indication. Le métoclopramide , comparé à l' ondansétron administrés en IV (10mg toutes les 8h vs 4mg toutes les 8h) n'avaient pas d'efficacité claire pour l'HG. Résultats non interprétables pour la prométhazine . Les corticostéroïdes n'avaient pas montré d'efficacité vs placebo à part une diminution du nombre de ré-hospitalisations. Les effets secondaires relevés étaient : somnolence et bouche sèche pour le métoclopramide (preuve de qualité moyenne)/ somnolence, étourdissements et dystonie pour la prométhazine (preuve de qualité moyenne) Pas de différence de durée d'hospitalisation avec les solutions salines de dextrose par rapport à une solution saline normale pour la réhydratation. La prise en charge holistique n'avait pas plus de bénéfice dans l'amélioration des symptômes Le diazepam n'avait pas montré d'utilité.	NON / Public (Université)
9	R-AMSTAR : 27/44 (61%) PRISMA : 18/27 (67%)	Méta-Analyse	Thomson, M., Corbin, R., & Leung, L. (2014)	Canada	NVG	NS	Le gingembre était efficace pour les NVG	NON / Aucun
10	R-AMSTAR : 19/36 (52,8%) PRISMA : 15/22 (68%)	Revue Systématique de la Littérature	Festini, M. (2009)	Philippines	NVG et HG	Femmes enceintes	L'acupression P6 était plus efficace que le groupe contrôle et le placebo, dans la réduction des NVG en début de grossesse et de l'HG (très faible qualité) Antihistaminiques (fucilzine, dimenhhydrinate, doxylamine, hydroxyzine, meclozine) étaient probablement plus efficaces que placebo dans réduction NVG (faible qualité) Le gingembre était probablement plus efficace que placebo dans réduction NVG (faible qualité) La pyridoxine était probablement plus efficace que placebo et aussi efficace que gingembre dans réduction des NVG (faible qualité) L' ondansétron semblait être tout aussi efficace que la prométhazine dans l'HG (qualité modérée) Les corticostéroïdes semblaient être plus efficace que le métoclopramide dans la réduction des vomissements dans l'HG (qualité moyenne) et diminuaient du nombre de réhospitalisation 2 semaines après le début du traitement chez les femmes souffrant de vomissements persistants (qualité moyenne)	Non déclarés / Non spécifié
11	R-AMSTAR : 23/36 (64%) PRISMA : 9/22 (41%)	Revue Systématique de la Littérature	Borrelli, F., Capasso, R., Aviello, G., Pittler, M. H., & Izzo, A. A. (2008)	Italie, Grande Bretagne	NVG	Femmes enceintes avec un terme < 20 SA	le gingembre pourrait être une option efficace (bonne qualité) et sûre (mauvaise qualité) pour le traitement des nausées et des vomissements pendant la grossesse	NON / Non spécifié
12	R-AMSTAR : 20/36 (56%) PRISMA : 10/22 (45%)	Revue Systématique de la Littérature	Ding, M., Leach, M., & Bradley, H. (2012)	Australie	NVG	Femmes enceintes avec un terme < 20 SA	Le gingembre était sûr et efficace dans l'amélioration (haut niveau de preuve) mais les résultats sur les effets secondaires la posologie appropriée, les interactions avec les autres traitements étaient moins significatifs (faible niveau de preuve)	Non déclarés / Non spécifié
13	R-AMSTAR : 17/36 (47%) PRISMA : 9/22 (41%)	Revue Systématique de la Littérature	W.Marx, Nicole Kissb., and Liz beinringa (2015)	Australie	NVG, nausées vomissements post-chimiothérapie et post-opératoires	NS	le gingembre était aussi efficace que la vitamine B6 , et plus efficace que le groupe contrôle qui était l'acupression P6	Non déclarés / Aucun

Tableau 4 : Extraction des données et scores d'évaluation – Recommandations de Pratique Clinique

N°	Qualité	Type d'article	Auteur	Pays	Pathologie étudiée	Caractéristiques participantes	Principaux résultats	Conflits d'intérêt / Financement
1	AGREE-II : (6/7) (86%)	RPC	NICE Green-top guideline (2016)	Grande-Bretagne	NVG et HG	Femmes enceintes	<p>NVG légers à modérés Les suppléments contenant du fer devaient être interrompus et remplacés par de l'acide folique ; Le gingembre était recommandé pour les femmes souhaitant éviter les traitements antiémétiques dans les cas de (Grade A) ; L'accupression était sûre et pouvait être efficace (Grade B) ; Le pyridoxine n'était pas recommandée (Grade C) ; Le métoclopramide était sûre et efficace, mais en raison du risque d'effets extrapyramidaux, il était recommandé en deuxième intention (Grade B) ; Il existait des preuves que fondansétron était sûre et efficace, mais il était aussi recommandé en deuxième intention (Grade C)</p> <p>NVG sévères et HG Les corticostéroïdes doivent être réservés aux cas où les thérapies standard ont échoué (Grade A) ; L'hypnose n'était pas recommandée dans les NVG ni dans l'HG (Grade D) ; Le diazepam n'était pas recommandé pour la prise en charge de la NVG ou de l'HG (Grade B).</p> <p>Les perfusions de doxrose ne devaient être administrées que si les taux sériques de sodium étaient normaux et que la thiamine était administrée pour éviter d'aggraver les hyponatrémies et éviter l'encéphalopathie de wernicke (Grade D) Une thrombocytophagie avec de l'héparine de bas poids moléculaire était recommandée (Grade C) ; Une prise en charge pluridisciplinaire et psychologique était recommandée (Grade D)</p>	Non déclaré / Aucun
2	AGREE-II : (5/7) (71%)	RPC	ACOG Practice bulletin (2015)	USA	NVG	Femmes enceintes	<p>Prendre des vitamines prénatales pendant 3 mois avant la conception pourrait réduire l'incidence et la sévérité des NVP (Niveau A)</p> <p>Le vitamine B6 ou de l'association vitamine B6 +la doxylamine était sûre et efficace et devrait être considérée comme une pharmacothérapie de première intention (Niveau A)</p> <p>Le gingembre (option non pharmacologique) avait montré des effets bénéfiques dans la réduction de la nausée (Niveau B)</p> <p>La méthyl-prednisolone pouvait être efficace dans les cas réfractaires de NVP, mais devait être utilisée en dernier recours vu le risque fœtal (Niveau B)</p> <p>Un traitement précoce des NVG était recommandé pour prévenir la progression de l'HG (Niveau B)</p> <p>La correction de la cétose et de la carence en vitamine avec solution de doxrose et vitamine en cas de vomissements prolongés était fortement recommandée. La thiamine devait être administrée avant la perfusion de doxrose pour prévenir l'encéphalopathie de Wernicke (niveau C)</p>	Non déclarés / non spécifié
3	AGREE-II : (4/7) (57%)	RPC	SOGC Clinical Practice Guideline (2016)	Canada	NVG et HG	Femmes enceintes	<p>La supplémentation en fer au premier trimestre devait être évitée (II-2A)</p> <p>Les femmes devraient manger ce qui leur convient, et se reposer (II-C)</p> <p>Le gingembre pouvait être bénéfique dans l'amélioration des NVG (I-A)</p> <p>L'accupression pouvait améliorer les NVG (I-B)</p> <p>La thérapie cognitive fondée sur la pleine conscience pouvait être bénéfique comme complément à la pyridoxine (I-B)</p> <p>La pyridoxine ou l'association doxylamine /pyridoxine étaient recommandées en première intention pour traiter les NVG en raison de leur efficacité et de leur innocuité. (I-A)</p> <p>L'association doxylamine / pyridoxine était plus bénéfique en préventif qu'en curatif pour les récurrences de NVP (I-A)</p> <p>Le métoclopramide pouvait être utilisé sans danger dans le traitement des NVG (II-2B)</p> <p>Les phénothiazines étaient sans danger et efficaces pour les NVG graves (I-A)</p> <p>Malgré les risques potentiels pour la sécurité, l'fondansétron pouvait être utilisé comme traitement d'appoint pour le traitement des NVG sévères si l'association des autres antiémétiques a vait échoué (II-1C)</p> <p>Les corticostéroïdes devaient être évités pendant le premier trimestre en raison d'un risque accru de fentes labio-palatines et devaient être limités aux cas réfractaires. (I-B)</p>	déclarés mais non divulgués / non spécifié
4	AGREE-II : (1/7) (14%)	RPC	HAS RCP (2005)	France	tous les maux de la grossesse	Femmes enceintes	<p>le gingembre, la stimulation du point d'acupuncture P6 pourraient être proposés (grade A), les antihistaminiques seraient une alternative possible, également efficace mais ils entraîneraient une somnolence</p>	Non déclarés / non spécifié

Évaluation de la qualité

Les scores d'évaluation de la qualité des articles sont rapportés dans les tableaux 3 et 4 selon un ordre hiérarchique. Le détail du calcul des scores de qualité est présenté dans l'annexe 7.

La qualité méthodologique des articles inclus était variable. Beaucoup d'entre eux n'ont pas rapporté pleinement ou clairement tous les éléments nécessaires à la bonne conception d'une revue systématique. Certaines revues systématiques de la littérature avaient envisagé de réaliser une méta-analyse, l'analyse statistique n'a pas été possible à cause de l'hétérogénéité des résultats des essais qu'elles évaluaient(22,33,34).

La qualité des RPC était variable. Les recommandations américaine (ACOG) et canadienne (SOGC) manquaient de rigueur dans l'élaboration de la recommandation et n'ont présenté aucune donnée sur l'indépendance éditoriale (respectivement AGREE II : 71% et 57%). La recommandation de l'HAS ne traitait pas spécifiquement la prise en charge des NVG ou de l'HG mais du suivi de grossesse en général. Elle incluait juste une sous partie sur la prise en charge des NVG listant quelques options thérapeutiques non médicamenteuses. (AGREE II :14%). La qualité des recommandations du NICE était par contre tout à fait satisfaisante (AGREE II : 86%).

Analyse et synthèse des données

Une synthèse par comparaison et rapprochement des données a été ensuite effectuée. En cas de discordance, les données issues des articles les mieux évalués ont été privilégiées. Cette synthèse est présentée sous la forme d'une démarche clinique et aboutit sur le guide pratique pour la prise en charge des NVG et de l'HG à l'intention des médecins généralistes (Figure 2).

Diagnostic des NVG et de l'HG

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques ont été rapportés par certains articles(22,35) (R-AMSTAR 91%, AGREE II 86%).

Nausées et vomissements gravidiques

Il n'existait pas de définition précise des NVG, contrairement à la forme grave qu'est l'HG. Le diagnostic était tout d'abord clinique. Il s'agissait de nausées et/ou de vomissements et/ou des haut-le cœur apparaissant au premier trimestre de la grossesse, en dehors de toute autre complication de la grossesse et de pathologie extra-obstétricale.

Chaque auteur soulignait l'importance d'éliminer un diagnostic différentiel nécessitant une prise en charge spécifique(22,35,36). Mais un seul article détaillait les diagnostics différentiels(36) (AGREE II 71%):

- *Causes digestives : gastroentérite, gastro parésie, achalasie, pathologie biliaire, hépatites virales, occlusion intestinale, ulcère gastroduodéal, pancréatite, appendicite ;*
- *Causes génito-urinaires : infections urinaires, lithiases, torsion ovarienne, nécrobiose aseptique d'un fibrome ;*
- *Causes métaboliques : acidocétose diabétique, hyperthyroïdie, porphyrie, hyperparathyroïdie, insuffisance surrénalienne ;*
- *Causes neurologiques : vertiges, migraines, HTIC idiopathique, tumeurs cérébrales, hypophysite lymphocytaire ;*
- *Causes psychiatriques : troubles du comportement alimentaire ;*
- *Causes iatrogènes ;*
- *Complications obstétricales : prééclampsie précoce, stéatose hépatique aiguë gravidique.*

Hyperémèse gravidique

L'HG était définie par des vomissements incoercibles avec présence de signes de gravité(35) :

- *Déshydratation,*
- *Perte de poids > 5% du poids d'avant la grossesse,*
- *Troubles hydro-électrolytiques,*
- *Cétose,*
- *Carences nutritionnelles(22,35).*

L'HG pouvait entraîner des complications foëto-maternelles graves en l'absence de diagnostic rapide :

- *Accouchements prématurés,*
- *RCIU,*
- *Hypotrophies,*
- *Décollements placentaires survenant au 2ème trimestre,*
- *Pré-éclampsies précoces(22).*

Critères cliniques

Anamnèse

A l'interrogatoire plusieurs éléments étaient à rechercher(35)(AGREE II 86%) :

- *Antécédents personnels de NVG (le risque de récurrence est estimé à 15,2% dans une étude de registre hospitalier norvégien)(35) ;*
- *Diagnostiques différentiels (douleur abdominale, symptômes neurologiques, infection récente, prise médicamenteuse, gastrite avec Helicobacter Pylori positif) ;*
- *Sévérité des symptômes (score PUQE) ;*
- *Signes de gravité : anorexie pour les liquides et les solides, signes de déshydratation, oligo-anurie ;*
- *Comorbidités ;*
- *Retentissement sur la patiente : rechercher un retentissement psychologique : signes de stress, d'anxiété ou de dépression, difficultés financières, incapacité à travailler.*

Examen clinique(35)

Recherche des signes de gravité :

- *Signes de déshydratation (FC à la recherche de tachycardie, TA à la recherche d'une hypotension artérielle, SaO2, pli cutané)*
- *Perte de poids > 5% du poids avant la grossesse, et amyotrophie*
- *Cétonurie>1+ à la bandelette urinaire*

Eliminer les diagnostics différentiels :

- *Une douleur abdominale ou épigastrique sévère est inhabituelle dans la NVG et l'HG et peut justifier des examens complémentaires ;*
- *Recherche de signes infectieux (fièvre, porte d'entrée, douleur lombaire) ;*
- *Sub-ictère.*

Examen complémentaires(35)

La biologie était par définition normale dans les NVG. La biologie était cependant utile pour poser le diagnostic d'HG. On retrouvait classiquement :

- *Hyponatrémie ;*
- *Hypokaliémie ;*
- *Urémie élevée ;*
- *Hausse de l'hématocrite (déshydratation) ;*
- *Alcalose métabolique hypochlorémique.*

Dans le cas des HG, on pouvait retrouver :

- *Acidose métabolique ;*
- *Thyrotoxicose biochimique et des taux élevés de thyroxine libre fréquents. Les anticorps anti-thyroidiens étaient généralement négatifs. Le bilan se normalisait après traitement de l'HG ;*
- *Bilan hépatique perturbé chez 40% des femmes atteintes d'HG avec cytolysse hépatique transitoire. La bilirubine était légèrement augmentée.*

L'échographie obstétricale : une échographie devrait être programmée pour confirmer la viabilité et l'âge gestationnel. Elle était utile pour rechercher une grossesse multiple et exclure une grossesse molaire en cas de vomissements incoercibles. À moins qu'il y ait d'autres raisons médicales pour une analyse urgente, celle-ci pouvait être programmée entre deux consultations ce qui laissait le temps de proposer un traitement pour les NVG.

Évaluation de la sévérité des NVG

Il n'y avait pas de consensus pour l'évaluation de la gravité des NVG(22)(R-AMSTAR 92%). Les outils les plus couramment utilisés pour l'évaluation de la gravité des NVG dans les différents articles étaient(22,35) :

1. PUQE modifié : (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) (Le plus utilisé)(35,37).

Le PUQE modifié, comprend trois sous-échelles cotées de 1 à 5 points évaluant le nombre et la fréquence et la durée des nausées, vomissements et haut-le-cœur au cours des 24 dernières heures. Le score total est compris entre 3 et 15 points. Un score ≥ 13 définit les NVG sévères.

Tableau 5 : PUQE modifié

1. En moyenne, durant une journée, combien de temps vous sentez-vous nauséuse ou avez-vous "mal au cœur" ?				
Pas du tout	1 heure au moins	2 à 3 heures	4 à 6 heures	Plus de 6 heures
1	2	3	4	5
2. En moyenne, durant une journée, vomissez-vous ?				
7 fois ou plus	5 à 6 fois	3 à 4 fois	1 à 2 fois	Jamais
5	4	3	2	1
3. En moyenne, durant une journée, combien de fois avez-vous des "hauts le cœur" prononcés sans vomir ?				
Aucune fois	1 à 2 fois	3 à 4 fois	5 à 6 fois	7 fois ou plus
1	2	3	4	5
Score total (somme des réponses 1, 2 et 3) : NVG légers ≤ 6, modérés 7 à 12, sévères ≥ 13				

2. Indice de Rhodes (RINVR : Rhodes Index of Nausea, Vomiting and Retching)

Il se compose de huit questions évaluant la durée, la fréquence, et les conséquences en termes de détresse des nausées, vomissements et haut-le cœur.

Chaque composante est notée de 0 à 5 (0 = pas de symptômes, 5 = symptômes les plus graves). Le score maximum possible est de 40. Un score ≥ 33 correspond à des NVG sévères.

3. EVA échelle visuelle analogique (VAS : visual analogue scale)

L'EVA est graduée de 0 à 10 ou de 0 à 100.

4. McGill Nausea Questionnaire :

Il ne mesure que les nausées. Il comprend une mesure qualitative (ensembles de descripteurs verbaux, affectifs et autres des nausées). Le score est coté de 0 à 5. Un score de 5 correspond à des NVG très sévères.

5. NVPI (Nausées et Vomissements de Grossesse Instrument)

Les trois paramètres : nausées, vomissements et haut-le-cœur sont étudiés au cours des 7 derniers jours. Chaque composante est notée de 0 (aucun symptôme) à 5 (*symptômes les plus graves*). La note maximale est de 15. Un score ≥ 8 indique des NVG sévères.

Ces outils permettaient la mise en place d'une prise en charge adaptée et d'évaluer son efficacité. On notera que ces échelles ne permettent pas de différencier les NVG sévères de l'HG(22).

Prise en charge

Non pharmacologique

Acupression

Les techniques étudiées étaient la digitopression P6 et K21, et les bracelets en P6.

L'ensemble des articles retenus traitant du sujet(22–25,32–34) semblaient conclure (sauf une(33)) que l'acupression, principalement au point P6, mais également au point K21 montraient une efficacité dans la diminution des NVG légers à modérés.

Des difficultés d'utilisation du bracelet d'acupression P6 étaient rapportées par plus de la moitié des femmes(23).

Les différentes RPC s'accordaient à dire que l'acupression au point P6 pouvait être proposée pour le traitement des NVG en 1ère intention (grade B dans le NICE(35), I-B pour la SOGC(37) , et grade A pour l'HAS (annexe 6).

Elle était par ailleurs complètement sûre pendant la grossesse(5,35–37).

En résumé : L'acupression P6 semblait efficace et sûre pour la prise en charge des NVG légers en première intention(22)(R-AMSTAR 92%) chez les femmes souhaitant éviter l'utilisation des antiémétiques(35) (AGREE II 86%).

Acupuncture

Les techniques analysées étaient l'acupuncture traditionnelle, l'acupuncture P6, la SHAM en tant que contrôle et la moxibustion.

Les articles traitant du sujet(22,24,25,32–34), retrouvaient de manière générale une moins bonne efficacité que l'acupression, voire une absence d'efficacité pour plus de la moitié d'entre elles(23,32–34). Les données étaient généralement de faible qualité. Seul Un article(22)(R-AMSTAR 92%), discutait une efficacité potentielle dans la prise en charge des nausées et hauts le cœur des NVG légers, malgré des données limitées et non concluantes.

On ne retrouvait pas de résultats concluants sur une efficacité de l'acupuncture dans la prise en charge de l'HG(23).

Les recommandations de l'HAS(5) rapportaient que l'acupuncture était efficace pour le traitement des NVG (grade A). L'ACOG(36) et la SOGC(37) ne rapportaient aucun résultat

spécifique à l'acupuncture, tandis que le NICE(35), qui est la mieux notée, rapportait qu'il n'existait pas de preuves de l'efficacité de l'acupuncture contre placebo.

Cette technique était sans danger(35).

En résumé : L'acupuncture était une technique sûre et potentiellement efficace des NVG légers(22)(R-AMSTAR 92%) mais semblait moins indiquée que l'acupression dans le traitement et serait à priori moins recommandable(35) (AGREE II 86%).

Seul deux articles ont rapporté des résultats en rapport avec la moxibustion(35,38). Aucune des deux n'avait tiré de conclusions sur l'efficacité ou non de cette technique, les résultats reposant sur des données de trop faible qualité.

Electrostimulation

Les résultats des articles étaient divergents quant à l'efficacité de l'électrostimulation (ETS) dans l'amélioration des NVG par rapport au placebo. Cette efficacité était présentée comme « certaine » par un article de faible qualité(32)(R-AMSTAR 48,5%). Un article de meilleure qualité(34)(R-AMSTAR 72%) rapportait que l'ETS au point P6 réduisait les nausées et les vomissements quelle que soit leur sévérité. Cette efficacité était moins claire dans deux autres articles de bonne qualité(22,24) (R-AMSTAR 92%, 60%).

L'ETS n'a pas été étudiée pour le traitement de l'HG.

Les RPC considéraient que l'ETS réduisait les symptômes des NVG et que la technique était complètement sans danger pendant la grossesse(35-37).

En résumé : On se basera sur les conclusions de l'étude la mieux notée qui concluait que l'efficacité de l'électrostimulation n'était pas prouvée(22).

Gingembre

Il a été étudié sous plusieurs formes galéniques (comprimés, gélules, sirops, biscuits, etc.) et posologies différentes (de 600mg à 2500mg/j).

Le gingembre était l'une des interventions les plus largement étudiées(22-25,27-31,34) et était recommandé par toutes les RPC(5,35-37). Les résultats portaient le plus souvent sur des femmes présentant des NVG légers(22,24,35). Les preuves étaient limitées et les conclusions divergeaient. Cependant la majorité des articles s'accordaient sur l'efficacité du gingembre dans la réduction de la sévérité des NVG(5,23,24,24,27-29,34-37).

Le gingembre n'a pas été étudié dans la prise en charge de l'HG.

Toutes les RPC s'accordaient sur les effets bénéfiques du gingembre dans le traitement des NVG mais pas de l'HG. Le gingembre était recommandé en 1^{ère} intention chez les femmes souffrant de NVG légers (Grade A)(35).

Sécurité : Très peu d'articles ont rapporté les effets indésirables et effets tératogènes potentiels du gingembre(28,29). Il n'y avait pas plus d'effets secondaires dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo, pas de complications graves maternelles ou fœtales rapportés(22).

En résumé : Le gingembre semblait efficace et d'utilisation sûre dans le traitement des NVG légers(22)(R-AMSTAR 92%).

Aromathérapie

Les traitements évalués étaient les huiles essentielles à base de citron, de lavande ou de menthe poivrée et la camomille(22,34).

Seul un article(22) concluait que l'aromathérapie n'avait aucun bénéfice dans le traitement des NVG légers contre placebo.

Les RPC n'ont pas étudié l'aromathérapie. La sécurité d'utilisation n'était pas étudiée.

En résumé : Aucun intérêt n'a été retenu à l'utilisation de l'aromathérapie en l'absence d'arguments pour son efficacité ni son innocuité(22)(R-AMSTAR 92%).

Hypnose

Seules deux RPC ont rapporté des résultats pour l'hypnose. Les avis étaient divergents. L'ACOG(36) décrivait une efficacité dans la prise en charge de l'HG alors que le NICE(35) ne recommandait pas l'hypnose dans la prise en charge des NVG ni de l'HG en l'absence de preuve d'efficacité tout en soulignant son innocuité (Grade D).

En résumé : Il n'existait pas de preuve d'efficacité de l'hypnose dans la prise en charge des NVG et de l'HG (Grade D).

Psychothérapie de soutien

Le protocole de psychothérapie étudié était 8 séances de 50 minutes par patiente pendant 3 semaines en complément d'un traitement pharmacologique et les TCC type MBCT (Thérapies Cognitivo-Comportementales type Mindfulness-Based Cognitive Therapy).

Un seul article de bonne qualité(24)(R-AMSTAR 60%, PRISMA 82%) a évalué l'intérêt de la psychothérapie de soutien associée à des soins standards de NVG modérés à sévères et

de l'HG. Il était rapporté une amélioration des symptômes en faveur du groupe psychothérapie(24) (R-AMSTAR 60%).

L'ACOG(36)(AGREE II 71%) ne retrouvait que peu de preuves d'efficacité de la psychothérapie dans la prise en charge de l'HG. Le NICE(35)(AGREE II 86%) soulignait l'utilité de proposer un soutien psychologique aux femmes le nécessitant (grade D), ainsi qu'aux femmes atteintes d'HG au décours de la prise en charge (grade C). La SOGC(37) (AGREE II 57%) concluait pour sa part à l'intérêt des TCC en complément des traitements des NVG modérés (Grade I-B).

En résumé : La psychothérapie de soutien (de type TCC) était souhaitable et utile en complément des traitements et au décours de la prise en charge des patientes atteintes de NVG modérés et sévère et d'HG(24)(R-AMSTAR 60%),(35)(AGREE II 86%).

Pharmacologique

Vitamine B6

La vitamine B6 ou pyridoxine a été évaluée avec différents dosages, mais globalement les essais ont comparé un faible dosage (10mg) à un plus fort dosage (25mg).

Il existait très peu de données sur l'efficacité de la vitamine B6. Quatre articles ont étudié son efficacité et son innocuité(22,23,25,34). Les conclusions étaient discordantes. La vitamine B6 a été associée à une amélioration des symptômes dans le traitement des NVG légers comparé au placebo pour deux articles(22,23)(R-AMSTAR 92%,32%). Aucune efficacité n'a été conclue pour un article(34)(R-AMSTAR 72%)

Des doses élevées (25mg) de préparations de vitamine B6 semblaient entraîner une amélioration plus importante des symptômes comparées à de faibles doses(22,24).

Un seul article a examiné le bénéfice de la vitamine B6 dans le traitement de l'HG. Et concluait à aucune efficacité dans cette indication(25)(R-AMSTAR 60,6%).

Les RPC ne s'accordaient pas non plus. L'ACOG(36)(AGREE-II 71%) et la SOGC(AGREE-II 57%)(37) recommandaient la vitamine B6 pour son efficacité et son innocuité en première intention. Le NICE(35)(AGREE-II 86%) ne la recommandait pas.

En résumé : la vitamine B6 ou pyridoxine était meilleure que le placebo pour réduire la gravité des NVG légers en particulier à des doses élevées et est sécuritaire à l'usage(22).

Anti-émétiques

Anti-H1

Les molécules citées étaient très nombreuses : doxylamine (DONORMYL®), hydroxyzine (ATARAX®), tiethylperazine (non commercialisé en France), buclizine (APHILAN®), dimenhydrinate (MERCALM®/NAUSICALM®), diphenhydramine (NAUTAMINE®/DRAMAMINE®), meclozine (AGYRAX®) et l'association doxylamine-vitamine B6 (DICLECTIN®/DEBENDOX®/DICLEGIS®) non commercialisées en France.

Les différents articles évaluant les antihistaminiques considéraient qu'ils pourraient avoir une efficacité sur les NVG légers à modérés(22-24,34). Les comparaisons au placebo étaient en faveur des antihistaminiques. Les niveaux de preuves semblaient cependant assez faibles(22,24). Si l'utilité de l'association avec la vitamine B6 était mise en doute(22), la doxylamine était toujours étudiée en association avec celle-ci.

Les RPC recommandaient le traitement combiné doxylamine-vitamine B6 en première intention pour traiter les NVG en raison de son efficacité et de son innocuité(35-37).

La sécurité des antiH1 semblait rassurante(22) avec une simple notion de sédation rapportée par plusieurs articles.

En résumé : Les antihistaminiques (antiH1) semblaient être efficaces et sûrs dans le traitement des NVG légers à modérés, en première intention après échec des interventions non pharmacologiques(22)(R-AMSTAR 92%). Mais il faut tenir compte du très faible niveau de preuve et de la rareté des essais étudiant les différents médicaments. L'association doxylamine/vitamine B6 serait le traitement de choix dans cette indication(22), mais n'est pas commercialisée en France.

Antagonistes dopaminergiques

Les molécules étudiées étaient le métoclopramide (PRIMPERAN®) et la dompéridone (MOTILIUM®)(23).

L'efficacité du métoclopramide contre placebo n'a pas été étudiée, les articles inclus concluaient à une efficacité comparable à la prométhazine(PHENERGAN®) et inférieure à l'ondansétron(ZOPHREN®) dans la réduction des NVG modérés (tout en ayant plus d'effets indésirables)(22-25,34). Le métoclopramide était recommandé en 2ème intention(22,24) pour les NVG légers à modérés.

Deux articles(23,34)(R-AMSTAR 32%, 72%) ne retrouvaient pas d'utilité au métoclopramide ni à la dompéridone dans le cadre des NVG ou de l'HG.

Les RPC s'accordaient sur l'efficacité et la sécurité du métoclopramide dans la prise en charge des NVG modérés(35,37). Cependant, en raison du risque d'effets secondaires (extrapyramidaux, xérostomie, somnolence), il devrait être utilisé en deuxième intention (grade B)(35).

En résumé : Le métoclopramide est un traitement sûr et efficace dans la prise en charge des NVG légers à modérés, recommandé comme antiémétique de première intention malgré son profil d'effets secondaires par l'article de meilleur qualité(22)(R-AMSTAR 92%).

Phénothiazines

Les phénothiazines étudiées étaient : prométhazine (PHENERGAN®), chlorpromazine (LARGACTIL®), prochlorperazine. Cette classe thérapeutique n'a été étudiée que comme contrôle pour les différentes interventions : les antihistaminiques, l'acupression, les corticoïdes, le métoclopramide et l'ondansétron. Elles étaient parfois classées dans les anti-H1 ou dans les antagonistes dopaminergiques, ces classes se recoupant en grande partie.

Les articles ayant analysé leurs effets(22-24,34) concluaient à une efficacité comparable aux autres antiémétiques dans les NVG. L'article de meilleure qualité les proposait en première intention pour les NVG légers à modérés(22).

La SOGC(37) considérait les phénothiazines comme un traitement efficace et sûr (grade I-A) et les proposait en seconde intention. Le NICE(35) ne donnait pas de gradation pour leur utilisation mais les recommandait en tant que traitement de première intention. L'utilisation des phénothiazines était sûre(37).

En résumé : les phénothiazines étaient un traitement sûr, et efficace recommandé en première intention au même titre que les antihistaminiques et le métoclopramide(22)(R-AMSTAR 92%) dans le traitement des NVG légers à modérés.

Antagonistes sérotoninergiques

La molécule étudiée était l'ondansétron (ZOPHREN®).

Les articles retenus concluaient à une amélioration des symptômes par ondansétron sans réelle preuve d'une efficacité supérieure aux autres antiémétiques(22-25,34). Il était

souvent rapporté des effets indésirables moins fréquents qu'avec le métopropramide (syndrome extrapyramidal, somnolence et xérostomie). L'ondansétron serait efficace quel que soit le degré de sévérité des NVG (Grade A, classe IIa)(24), mais rien n'était certain pour l'HG(23).

Les RPC recommandaient cependant l'ondansétron dans les NVG modérés à sévères en dernière ligne après échec des autres antiémétiques pour la SOGC(37) (II-1C), tandis que le NICE(35) le proposait en deuxième intention (grade C).

Aucun article n'a conclu sur la tératogénicité de la molécule. Par ailleurs, des effets secondaires cardiovasculaires à type de troubles du rythme et d'allongement du QT étaient relevés lorsque les doses étaient élevées, et la réalisation d'un ECG était conseillée dans ce cas(22). Les RPC soulevaient par contre des résultats de deux études de cohorte qui suggéraient une tératogénicité au premier trimestre : anomalies cardiaques (communications interventriculaires ou auriculaires), sans pour autant contre-indiquer l'ondansétron(35-37).

En résumé : L'ondansétron était proposé en deuxième intention après échec des autres antiémétiques(22)(R-AMSTAR 92%). Il fallait cependant rester vigilants en cas de fortes doses et chez les patientes présentant des troubles cardiaques(un ECG était conseillé)(22).

Corticostéroïdes

Les médicaments étudiés étaient la prednisolone, la méthylprednisolone et l'hydrocortisone.

Toutes les articles ayant abordé l'efficacité des corticostéroïdes contre placebo s'accordaient sur l'absence de preuve de leur efficacité sur les NVG sévères ou dans l'HG(22-24,26). Par contre, les corticostéroïdes diminuaient le taux de ré-hospitalisation sans raccourcir la durée des hospitalisations contre placebo(25), et se révélaient plus efficaces que la prométhazine et le métopropramide pour réduire les vomissements(22,23).

Les RPC recommandaient les corticoïdes dans le traitement des NVG sévères ou HG réfractaires (Niveau de preuve A(35)). Seule la SOGC(37) recommandait d'éviter la prescription des corticoïdes pendant le premier trimestre en raison d'un risque accru de fente labiale (grade I-B).

Sécurité : Leur utilisation était considérée comme sûre(22)(R-AMSTAR 92%). Seule la SOGC(37)(AGREE-II 57%) alertait sur un risque de fente labiale.

En résumé, les corticostéroïdes étaient proposés en dernier recours pour les femmes hospitalisées souffrant de NVG sévères ou d'HG(22).

Modalités

Ambulatoire vs Hospitalière

Des articles comparaient la prise en charge ambulatoire à la prise en charge hospitalière pour les NVG modérés à sévères(22–25,34,35) .

Les articles les mieux notés indiquaient que la prise en charge ambulatoire ou la prise en charge dans un hôpital de jour (Day case management/ Outpatient care) était aussi efficace pour améliorer les scores de gravité que les soins standards proposés à des patientes hospitalisées souffrant de NVG modérés à sévères. L'efficacité des mêmes traitements (cyclizine en IV associé à des solutés de réhydratation), administrés en ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle, a été évaluée sur la variation moyenne des scores PUQE. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes après 7 jours de suivi(22)(R-AMSTAR-II 92%).

Proposition de guide de prise en charge des NVG et de l'HG

La synthèse des données extraites de cette méta-revue, hiérarchisées sur leur niveau de preuve, a permis l'élaboration d'un guide pratique de prise en charge des NVG et de l'HG applicable en soins premiers, en prenant en compte la sévérité des symptômes.

Lorsque les symptômes étaient **légers**, une modification du **régime alimentaire** pouvait être conseillée (hydratation importante, fractionnement des repas, éviter les aliments gras et épicés, privilégier les protéines, arrêter les traitement à base de fer)(22). Certaines interventions non pharmacologiques comme **l'acupression** et la consommation de **gingembre** et de **vitamine B6** pouvaient être utiles(22). La posologie recommandée pour le gingembre en gélule devait être inférieur à 1,5g/jour(28) ; la vitamine B6 avait été étudiée à des dosages allant de 10-25mg 4fois/jour(22). Les preuves disponibles confirmaient leur sécurité et suggéraient une **efficacité au bout de 3 à 4 jours**(22). En cas d'absence d'amélioration au-delà de ce délai, ou de récurrence, une prescription pharmacologique pouvait être une option efficace chez les femmes le souhaitant(22).

En cas d'échec du traitement non pharmacologique, ou en cas de NVG **modérés**, la prescription d'antiémétiques pouvait être proposée(22). Les antiémétiques ayant fait leur preuve étaient : **les antihistaminiques** (doxylamine DONORMYL[®], hydroxyzine ATARAX[®]), l'association(doxylamine+pyridoxine), **le métoclopramide**(PRIMPERAN[®]) et **les phénothiazines** (Prométhazine PHENERGAN[®], Chlorpromazine LARGACTIL[®])(22) si l'on se limitait aux médicaments commercialisés en France. Ils étaient recommandés **en première intention**(22). Leur efficacité était rapportée par plusieurs articles et RPC(22,24,35-37) Leur innocuité était retenue en l'absence de preuve de tératogénicité(22).

L'ordre de prescription n'était pas précisé dans les articles inclus. La durée de traitement non plus. L'utilisation d'un antiémétique d'une autre classe thérapeutique et/ou l'association des antiémétiques en cas d'échec était possible(35). Le choix des molécules devrait prendre en compte les habitudes de prescription de chaque médecin généraliste, les allergies et tolérances des patientes(35) et des effets secondaires des traitements : Somnolence pour les anti-H1 et phénothiazines, effets extrapyramidaux du métoclopramide(22).

En raison des risques de troubles rythmiques et de conduction à fortes doses(allongement du QT) potentiellement liés à l'ondansétron, il était recommandé **en deuxième intention**, en cas d'échec des autres antiémétiques(22). L'article de meilleure qualité rapportait une sécurité d'utilisation pendant la grossesse(22).

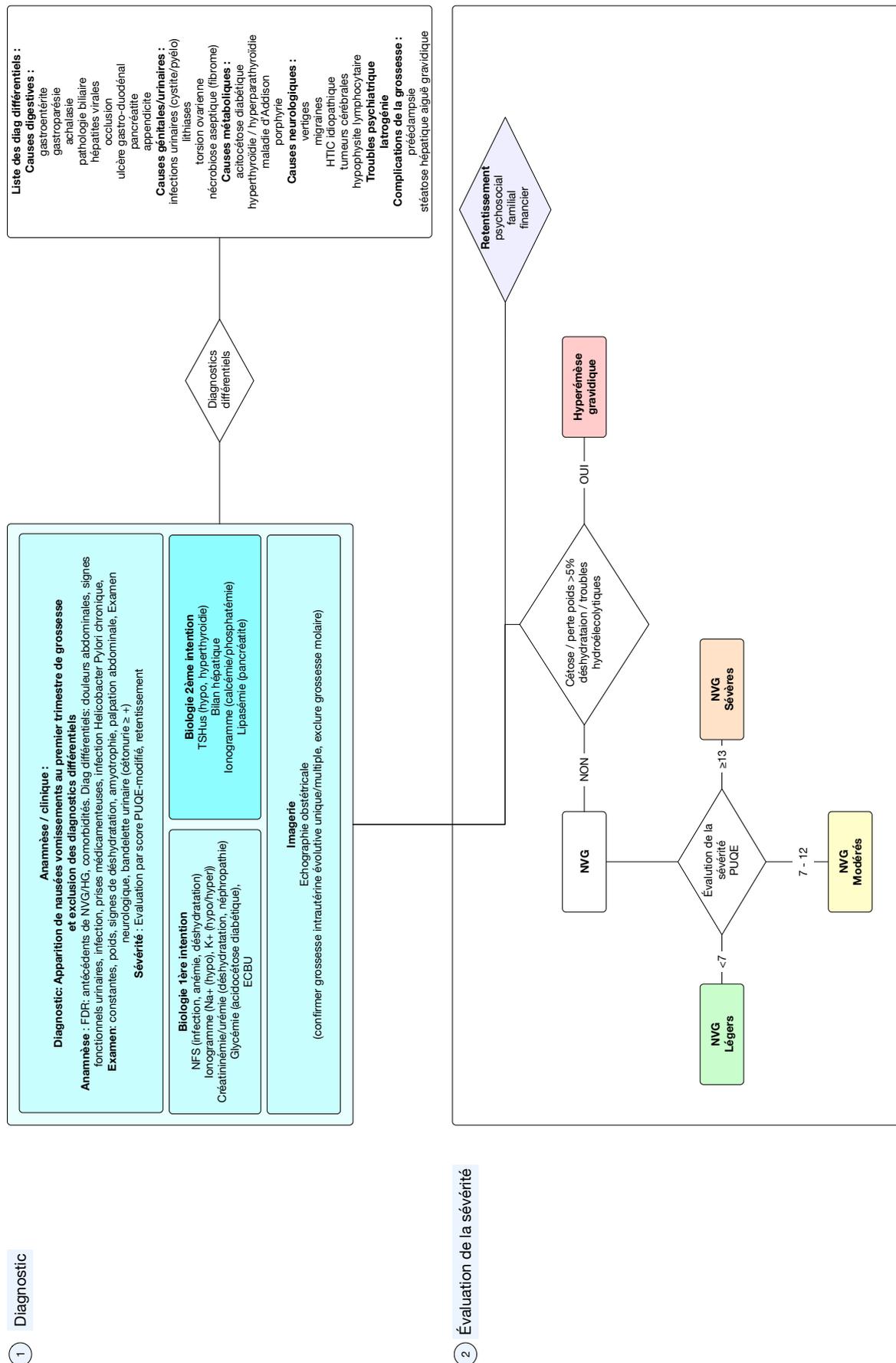
Pour les symptômes persistants, en l'absence de signes de gravité, des données probantes suggéraient que, lorsqu'il était possible, une prise en charge ambulatoire était aussi efficace qu'une prise en charge hospitalière(22).

L'HG ou NVG sévères : L'hospitalisation était indiquée(22). Les corticostéroïdes étaient l'option de dernier recours(22). Une prise en charge pluridisciplinaire et une thrombophylaxie étaient recommandées(35). L'interruption de grossesse était la dernière option à envisager lorsque tous les traitements possibles avaient été essayés(35).

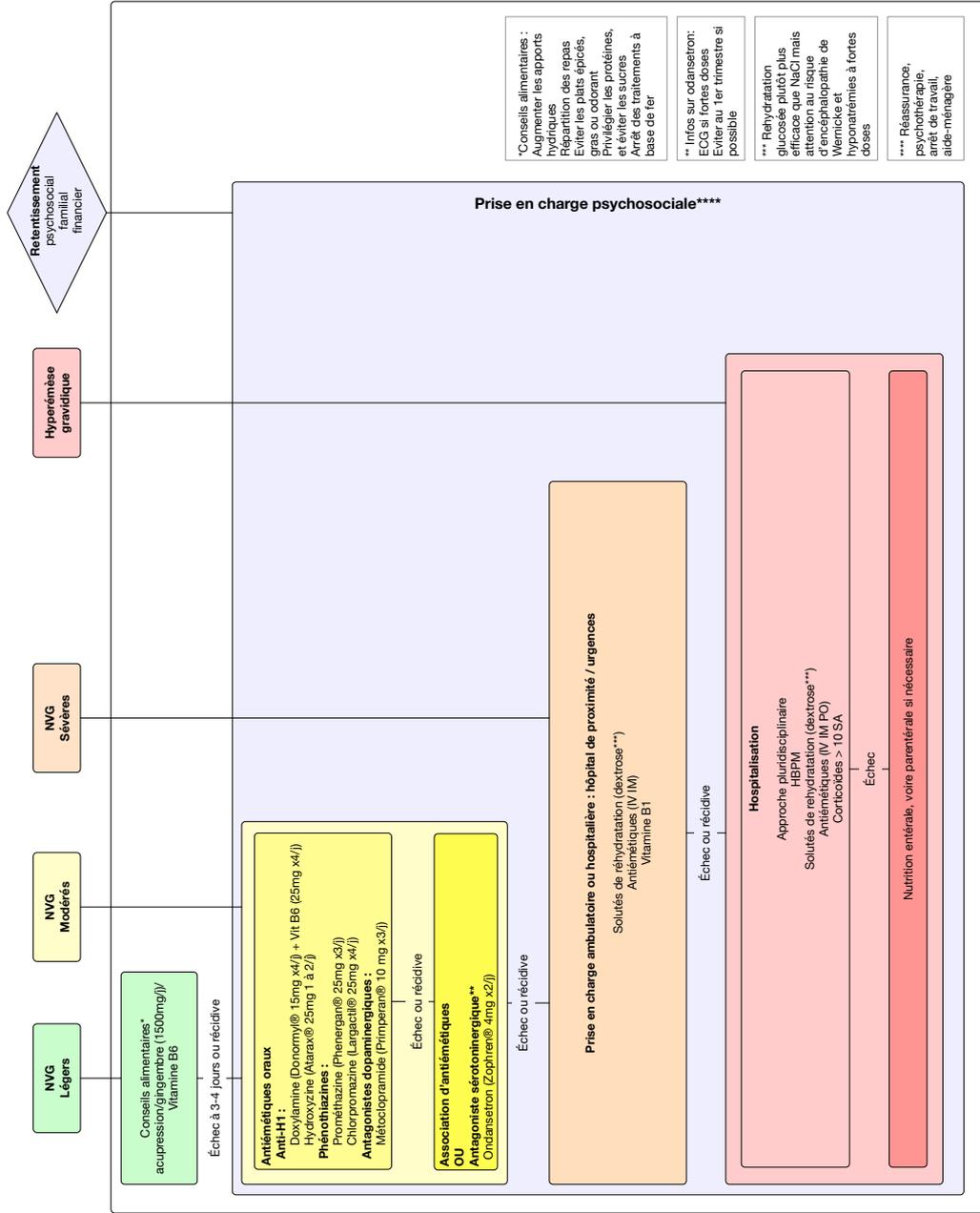
La psychothérapie de soutien ou thérapie cognitivo-comportementale aurait un bénéfice dans l'amélioration de l'efficacité des interventions thérapeutiques(37).

Le traitement précoce des NVG était recommandé pour prévenir la progression vers l'HG(36).

Figure 2 : Algorithme de prise en charge



3 Propositions thérapeutiques



4 Surveillance et information

Réévaluation en cas d'échec ou de récurrence
Informez la patiente du caractère hors AMM des prescriptions des effets secondaires des traitements des signes devant l'amener à reconsulter (perte de poids, oligoanurie)

DISCUSSION

Cette méta-revue systématique a permis d'élaborer un guide pratique de prise en charge des NVG et de l'HG utilisable en soins premiers. Ce guide définit les modalités de traitements en fonction de la sévérité des symptômes. Lorsque les symptômes sont légers ou supportables, les traitements non pharmacologiques sont à privilégier. Le gingembre, l'acupression, et la vitamine B6 peuvent être utiles chez certaines patientes et sont sans danger pour la mère et le fœtus. Lorsque les symptômes deviennent modérés ou gênants certains traitements antiémétiques semblent efficaces dans cette indication. Les antihistaminiques (antiH1), le métoprolol, ou les phénothiazines sont recommandés en première intention. Les preuves existantes sur leur innocuité sont rassurantes. L'ondansétron n'est à prescrire qu'en cas d'échec des autres antiémétiques. Les formes sévères et l'HG imposent une hospitalisation.

Forces et limites de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première méta-revue sur le sujet en soins premiers.

Une des forces principales de cette méta-revue était sa méthodologie rigoureuse. La méta-revue systématique (*overview of reviews*) est la méthodologie de choix, pour proposer un aperçu complet d'un sujet de recherche et permettre la réalisation d'un guide pratique(38).

L'élaboration de l'équation de recherche a été réfléchi à deux chercheurs, la directrice et l'auteur de cette thèse. Certes les résultats obtenus étaient peu nombreux (17 articles dont aucun sur les soins premiers), mais la stratégie de recherche a été définie de façon à être la plus exhaustive possible afin de limiter les pertes de données (notion de « blancs » en recherche bibliographique). Plusieurs équations de recherche ont été testées (détails dans Annexe 4). Exemples :

- L'équation de recherche pour les soins premiers avait limité les résultats à 14 études dont aucune n'était éligible.
- Le filtre « *review* » a été inclus dans les limites de publication car le terme « *systematic review* » n'existe que depuis peu et sa suppression entraînait l'exclusion de la moitié des études pertinentes.
- Et l'exclusion de l'hyperémèse gravidique limitait les résultats éligibles.

De cette façon il a été constaté que l'exclusion de l'HG n'était pas possible pour cette méta-revue. En effet, plusieurs articles inclus(22-24,34) traitaient les deux pathologies afin d'éviter un risque de biais de sélection. Un article(22) justifiait l'inclusion de l'HG dans la prise en charge des NVG par le fait qu'il n'existe pas de définition clinique claire, ni d'échelle d'évaluation de la gravité des symptômes pour distinguer les NVG sévères de l'HG. Ce qui renforce le choix d'inclusion de l'HG dans notre recherche. De plus, il existait des preuves de bonne qualité que la prise en charge ambulatoire des NVG sévères, était aussi efficace que la prise en charge hospitalière (dans le contexte des articles rapportant ce résultat il s'agissait d'une structure d'hospitalisation de jour, équivalent d'un service d'urgences ou des hôpitaux de proximité en France)(22,35). Enfin, bien que l'HG soit une pathologie grave, le médecin généraliste avait un rôle dans le diagnostic de cette pathologie, l'hospitalisation de ces patientes, et la prise en charge psychologique(22).

Un autre point fort : l'exploration de la littérature grise limitait le biais de publication. La recherche manuelle a permis notamment d'inclure les RPC à partir des sociétés savantes. Les revues systématiques non publiées ou en cours ont été aussi recherchées dans la base de données regroupant toutes les revues systématiques internationales (PROSPERO). Une seule revue en cours a été sélectionnée mais exclue car le texte complet n'était pas disponible.

Les articles inclus étaient pour la plupart très récents. La date de publication la plus ancienne était de 2009 (hormis l'HAS dont les recommandations remontent à 2005) et la plus récente datait de juin 2016.

Tous les articles inclus dans la méta-revue ont été évalués sur le plan méthodologique qualitativement et quantitativement à l'aide de grilles validées PRISMA(39), AGREE-II(40) et R-AMSTAR(41). Ces évaluations ont permis de hiérarchiser les articles de manière objective par des échelles validées.

Cependant, ce travail présentait plusieurs limites. Tout d'abord, la totalité de la revue a été réalisée par un seul chercheur, hormis l'élaboration de l'équation de recherche. Ce qui entraînait un biais d'évaluation(20) et de publication(42). Pour limiter ces biais toutes les étapes d'extraction et d'évaluation des données ont été supervisées par la directrice de thèse. En cas de persistance de doute, des réponses ont été apportées par le co-directeur de thèse.

Une autre limite de ce travail était la restriction des langages dans les critères d'inclusion. Ce choix aurait pu favoriser un biais de publication. Néanmoins, seulement trois articles ont été exclus par ce filtrage, et parmi les articles sélectionnés 90% étaient en anglais.

Enfin, une autre limite était que certains médicaments étudiés dans les articles inclus n'étaient pas commercialisés en France. Ces molécules n'ont pas été incluses dans le guide thérapeutique qui est destiné avant tout aux médecins généralistes français.

Effacité des traitements

Il semble nécessaire de souligner la divergence des conclusions des différents articles inclus en ce qui concerne l'efficacité des traitements médicamenteux. En effet, certains articles(23,34) considéraient qu'aucun antiémétique n'avait d'efficacité prouvée, et d'autres (22,24) concluaient à une efficacité probable de certains antiémétiques les incluant dans un diagramme décisionnel de prescription (voir sus résultats). Les premiers, qui concluaient à aucune efficacité étaient plus anciens (2009 et 2014), et incluaient trop peu d'essais pour avoir des résultats probants. Les derniers étaient de meilleure qualité (R-AMSTAR 92%, 60% respectivement).

Par ailleurs, certains traitements médicamenteux n'ont pas été comparés à un placebo (métoclopramide, prométhazine, ondansétron). Ces traitements étaient généralement comparés entre eux(22-25,34). Les résultats concluaient à une efficacité équivalente entre le métoclopramide et la prométhazine, entre l'ondansétron et la prométhazine, mais à une efficacité supérieure de l'ondansétron comparé au métoclopramide(22,24). Toutes ces molécules ont été cependant comparées aux antihistaminiques qui étaient considérés comme plus efficaces que le placebo. Tous étaient recommandés en 1^{ère} intention sans ordre de prescription à privilégier. Les phénothiazines (PHÉNERGAN® et LARGACTIL®) avaient des effets secondaires sédatifs plus importants que les antihistaminiques, et des effets extra-pyramidaux moins fréquents que le métoclopramide(22).

Aucun article inclus ne concluait sur les durées des traitements médicamenteux ou non médicamenteux. Un seul article(24) proposait une synthèse des posologies.

En ce qui concerne les données disponibles sur les différentes techniques d'acustimulation, elles étaient peu nombreuses et /ou de faible qualité, et les conclusions des différents articles sur leur efficacité étaient non claires.

Les autres thérapeutiques non pharmacologiques ont été peu ou pas étudiées comme l'hypnothérapie, l'aromathérapie ou l'homéopathie, et leur efficacité était contestée car similaire à l'efficacité du placebo.

Vitamine B6

En ce qui concerne la vitamine B6 : La posologie recommandée était de 10 à 25mg 1 à 4 fois par jour (soit 100mg/j maximum). Cependant, la vitamine B6 seule n'est commercialisée en France que sous forme de comprimé à 250mg (BECILAN®), ce qui est 10 fois plus important que les doses recommandées. Elle existe par contre sous forme de comprimés associant vitamine B6 et B1 à des dosages inférieurs (35mg de vit B6 / 250mg de vitB1) et sous forme d'association avec le magnésium (MAGNE B6® :100mg de magnésium/10mg de vitamine B6). Ces deux associations pourraient être un bon compromis, en l'absence d'articles confirmant l'innocuité de la vitamine B6, à des dosages plus élevés que celles recommandées, d'autant plus que les vomissements entraînent des carences vitamine B1(35).

L'association de vitamine B6 (pyridoxine) et de doxylamine (10mg / 10mg) n'est pas commercialisée en France, tandis qu'en Amérique et au Canada elle est recommandée en traitement de première ligne pour les NVG légers(36,37). Tous les articles étudiant cette association ont rapporté l'innocuité du médicament et une efficacité supérieure à celle du placebo et de la vitamine B6 seule(22,24,35-37).

Ondansetron

On notera enfin que les discours concernant la sécurité de l'ondansetron étaient controversés. En effet, l'ondansetron était proposé comme un traitement efficace et sûr dans les NVG modérés(22,24). Mais un risque tératogène était souligné par les RPC qui citaient les résultats de deux études de cohortes de faible qualité(43,44). Il existerait une association entre la prise d'ondansetron au premier trimestre et une augmentation du risque de malformation cardiaque (communication inter-auriculaire ou ventriculaire) estimé à 1%. Ce risque était rare, aucun lien de causalité n'avait été prouvé et les résultats étaient de faible niveau de preuve. Le CRAT rassure sur son innocuité et le recommande en 3ème intention, alors que la revue Prescrire recommande d'éviter l'ondansetron pendant la grossesse à cause de ses effets secondaires potentiellement graves :

allongement du QT, troubles du rythme, convulsions(45). Dans ces circonstances il serait plus raisonnable d'éviter la prescription de l'ondansétron hors AMM pendant le premier trimestre en ayant notion de ces données.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes présentent également des risques importants. Une étude qui évaluait ces risques(44) dans la prise en charge de l'HG rapportait une augmentation des cas de fente labio-palatine et d'hypospadias lorsqu'ils étaient utilisés au 1er trimestre (47). Ces médicaments sont recommandés en dernier recours pour les symptômes graves après la 10ème semaine d'aménorrhée(37).

Difficultés de prescription en soins premiers

L'absence de recommandations consensuelles françaises sur la prise en charge des NVG et de l'HG est source de nombreuses difficultés dans la gestion de cette pathologie en soins premiers. En effet, l'absence d'AMM, la méconnaissance des traitements à prescrire en première intention, et la peur d'effets tératogènes, semblent être les principales raisons de ces difficultés.

Selon les résultats d'une thèse récente de 2016(46), une enquête auprès de 754 médecins généralistes d'Indre et Loire sur la prise en charge des NVG a montré que dans 79% des cas, la prescription était pharmaco-chimique en première intention. Le métopimazine était le plus prescrit (30%), suivi de la doxylamine (21,5%). Quasi le tiers des médecins (28%) prescrivaient deux médicaments dont l'efficacité et l'innocuité sont incertaines car non étudiées pendant la grossesse : la métopimazine (16,9%) et la dompéridone (10,9%). Un seul médecin avait rapporté prescrire la chlorpromazine (LARGACTIL®) en première intention(0,1%). Le traitement non pharmacologique était peu envisagé pour les NVG (16,5%) : homéopathie (13,9%), gingembre (2,7%) et acupuncture (0,5%). L'ondansétron n'a jamais été prescrit en première intention. Les principales sources d'information citées étaient le CRAT et la revue Prescrire.

D'autres travaux de thèse(14,47) avaient démontré que les NVG étaient une problématique souvent rencontrée par le médecin traitant, et que le manque de recommandations pour cette pathologie pouvait entraîner des erreurs de prescription.

Une des principales sources d'erreurs de prescription pouvait être la discordance des informations fournis par le CRAT et la revue Prescrire. En effet, le CRAT n'a actualisé ses données qu'en 2016 concernant la prise en charge des NVG, et même s'il recommande la métopimazine (VOGALENE®) et la dompéridone (MOTILIUM®) en 4^{ème} intention, l'information reste rassurante sur la sécurité des deux médicaments pendant la grossesse. La revue Prescrire contre-indiquait déjà en 2013(45) la prescription de la dompéridone dans le cadre des NVG en raison de ses effets indésirables cardiaques graves (troubles du rythme ventriculaires et mort subite) et de ses effets tératogènes démontrés chez le rat (malformation oculaires, squelettiques, et vasculaires). La métopimazine était à éviter devant l'absence de données concernant son innocuité pendant la grossesse. Ce message reste aussi fort en 2017(48). Le BIP31 avait rapporté lors d'un article de 2011 une association entre malformations cardiaques et prise du VOGALENE® pendant le 1^{er} trimestre de grossesse(49).

Cette méta-revue systématique de la littérature a permis d'extraire des données validées de la littérature scientifique afin de mieux informer les médecins généralistes sur l'état actuel des connaissances, et le guide pratique pourrait être un outil facilitant le choix des prescriptions.

Implications pour la recherche

Les NVG et l'HG sont encore trop peu étudiés. La nécessité de nouvelles recherches sont nécessaires à plusieurs niveaux :

La validation d'une méthode d'évaluation unique pour la sévérité des symptômes pourrait faciliter l'interprétation des résultats des futurs essais internationaux et aider les professionnels de santé à évaluer l'indication des différentes options thérapeutiques. La SOGC et le NICE présentaient le PUQE comme l'échelle la plus adaptée et la plus facile à utiliser sans citer d'étude le prouvant. Cependant il existe une étude française validant l'utilisation du PUQE en France en médecine générale(50).

Une évaluation économique pourrait être intéressante en France pour évaluer les coûts liés aux soins et aux congés maladies liés à cette pathologie ce qui pourrait peut-être relancer l'intérêt d'une nouvelle recommandation de pratique clinique.

Des essais cliniques bien conduits avec des populations plus importantes seraient nécessaires pour renforcer les preuves cliniques sur l'efficacité et l'innocuité des différentes interventions pharmacologiques et non pharmacologiques.

Enfin, le guide pratique est un outil élaboré pour les médecins généralistes. Ce guide propose une démarche clinique pour le diagnostic des NVG et de l'HG et un diagramme décisionnel dans la prise en charge des symptômes en fonction de leur sévérité afin de faciliter leur prescription. Il serait intéressant de l'évaluer auprès de médecins généralistes installés afin d'étudier son impact dans l'amélioration de leur pratique clinique.

CONCLUSION

La prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique est encore mal définie. A ce jour, aucun traitement n'a l'AMM en France, et l'absence de recommandations consensuelles sur la prise en charge médicamenteuse met souvent en difficulté le médecin généraliste consulté en première intention.

La synthèse des données extraites de cette méta-revue systématique de la littérature a permis d'élaborer un guide pratique d'aide au diagnostic et à la prise en charge des NVG et de l'HG en soins premiers.

Ce guide pratique définit les modalités de traitement en fonction de la sévérité des symptômes, tout en prenant en compte les données de meilleur niveau de preuve issues de l'EBM concernant l'efficacité et l'innocuité de chaque traitement médicamenteux et non médicamenteux.

Une bonne diffusion de ce guide pourrait permettre d'uniformiser les pratiques et d'améliorer la prise en charge des NVG et de l'HG en médecine générale.

Des études de grande ampleur seraient nécessaires pour compléter les données existantes sur le sujet, mais sur un plan éthique, les risques tératogènes limitent la recherche pendant la grossesse.

Enfin, si les NVG sont considérés comme une pathologie bénigne, cette méta-revue a mis en exergue les multiples enjeux qu'ils impliquent. Le retentissement psycho-social peut être majeur avec parfois des effets négatifs sur le vécu de la grossesse. Ces effets peuvent être dévastateurs dans l'HG au point de mettre en danger la santé de la mère et de l'enfant.

Une prise en charge précoce des NVG permet d'améliorer la qualité de vie des femmes enceintes et de prévenir dans certains cas l'évolution vers les formes sévères et vers l'HG.

C'est pourquoi le médecin généraliste garde un rôle primordial dans le diagnostic, la prise en charge de cette pathologie, le dépistage des formes graves et le suivi de ces patientes.

Vu
Toulouse le 21/11/2017


Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHE
Médecine Générale

Toulouse, le 21/11/17

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE



BIBLIOGRAPHIE

1. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Thérapeutique Popul Pharamcologie Clin.* 2013;20(2):e171-183.
2. Weigel MM, Weigel RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 1989;96(11):1304-11.
3. cisek A, Bucholc M. Assessment of the severity of nausea and vomiting among women during pregnancy vs. selected risk factors. *Pol J Public Health.* 14 mars 2016;Volume 125(Issue 4):Pages 197–200.
4. Colodro-Conde L, Jern P, Johansson A, Sánchez-Romera JF, Lind PA, Painter JN, et al. Nausea and Vomiting During Pregnancy is Highly Heritable. *Behav Genet.* juill 2016;46(4):481-91.
5. HAS. RPC 2004 – Comment mieux informer les femmes enceintes [Internet]. 2005. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf
6. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2000;182(4):931-7.
7. Bürki N, Meier rémy. nausées,vomissements,et hyperémèse gravidique. *Forum Med Suisse.* mars 2010;(13):242-6.
8. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2008;115(12):1484-93.
9. Bai G, Korfage IJ, Groen EH, Jaddoe VWV, Mautner E, Raat H. Associations between Nausea, Vomiting, Fatigue and Health-Related Quality of Life of Women in Early Pregnancy: The Generation R Study. Pawluski J, éditeur. *PLOS ONE.* 4 nov 2016;11(11):e0166133.
10. Arsenault M-Y, Lane C. prise en charge des nausées et vomissemnts durant la grossesse. *SOGC;* 2002.
11. Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum.

Contraception. déc 2007;76(6):451-5.

12. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Attitudes et pratiques des médecins généralistes dans le cadre du suivi de la grossesse [Internet]. Franck von Lenep; 2016. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er977.pdf>

13. Flori M, Le Goaziou M-F. Suivez-vous les grossesses ? 12 sept 2006;(N° 740/741).

14. Bobet Fix T. Nausées et vomissements de début de grossesse : prise en charge et satisfaction des patientes [Thèse d'exercice]. [Paris]: Paris Diderot (Paris VII); 2014.

15. Trépos J-Y, Laure P. Médecins généralistes et recommandations médicales : une approche sociologique. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. juill 2008;56(4):S221-9.

16. Bassand J-P. Evidence-based vs. « impressionist » medicine: how best to implement guidelines. Eur Heart J. 23 févr 2005;26(12):1155-8.

17. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. 2011.

18. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. BMC Med Res Methodol [Internet]. déc 2011 [cité 31 janv 2017];11(1). Disponible sur: <http://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-11-15>

19. Driot D, Rougé-Bugat M-E, Escourrou E, Bismuth M, Brillac T, Oustric S, et al. Overview of reviews, metareview, métarevue : revues systématiques de revues systématiques pour la pratique et la recherche en soins premiers. Département Universitaire de Médecine Générale, Faculté de Médecine, 133 route de Narbonne, 31062 TOULOUSE Cedex, France; 2017.

20. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille AGREE II) [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_French.pdf

21. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.lancaster.ac.uk/shm/research/nssr/research/dissemination/publications.php>

22. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and

economic assessment. *Health Technol Assess.* oct 2016;20(74):1–268.

23. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. *BMJ Clin Evid* [Internet]. juin 2009;2009. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726485>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2907767>
24. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA.* oct 2016;316(13):1392–1401.
25. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Boelig RC, éditeur.* mai 2016;(5):CD010607.
26. Grooten I, Vinke M, Roseboom T, Painter R. A {Systematic} {Review} and {Meta}-{Analysis} of the {Utility} of {Corticosteroids} in the {Treatment} of {Hyperemesis} {Gravidarum}. *Nutr Metab Insights.* 2016;23.
27. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol.* avr 2005;105(4):849–56.
28. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* mars 2014;13(1):20.
29. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of Ginger for Nausea and Vomiting in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med.* janv 2014;27(1):115–122.
30. Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: A systematic review. *Women Birth.* mars 2013;26(1):E26–E30.
31. Marx W, Kiss N, Isenring L. Is ginger beneficial for nausea and vomiting? An update of the literature. *Curr Opin Support Palliat Care.* juin 2015;9(2):189–95.
32. Helmreich RJ, Shiao S-YPK, Dune LS. Meta-analysis of acustimulation effects on nausea and vomiting in pregnant women. *Explore N Y N.* 2(5):412–21.
33. Van den Heuvel E, Goossens M, Vanderhaegen H, Sun HX, Buntinx F. Effect of acustimulation on nausea and vomiting and on hyperemesis in pregnancy: a systematic review of Western and Chinese literature. *BMC Complement Altern Med.* janv 2016;16(1):13.
34. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and

vomiting in early pregnancy. In: Matthews A, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007575.pub4>

35. NICE. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Disponible sur: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>

36. ACOG. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* sept 2015;126(3):e12-24.

37. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* déc 2016;38(12):1127-37.

38. Becker L, Oxman A. Chapter 22: Overviews of reviews. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). [Internet]. The Cochrane Collaboration; Disponible sur: www.handbook.cochrane.org

39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000100.

40. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* déc 2010;63(12):1308-11.

41. Kung J. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence- Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance~!2009-10-24~!2009-10-03~!2010-07-16~! *Open Dent J.* 16 juill 2010;4(2):84-91.

42. R-AMSTAR checklist - quality assessment for Systematic Reviews.

43. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol.* déc 2014;50:134-7.

44. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA, et

- al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* janv 2012;94(1):22-30.
45. revue prescrire. Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. *Rev Prescrire.* 2013;Tome 33(358):594-600.
46. Bouhier de L'Écluse M. Thèse:Évaluation de la prescription de doxylamine dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques : enquête auprès de 752 médecins généralistes. 2016.
47. David Gruselle A. Nausées et vomissements du premier trimestre de la grossesse - Les « petits maux de la grossesse » vus par les patientes et leur médecin. [Nantes]: Nantes; 2013.
48. Prescrire R. Nausées ou vomissements bénins liés à une grossesse. *Rev Prescrire.* juill 2017;37(405):522-5.
49. Lacroix I. Antiémétiques et grossesse [Internet]. *Bulletin d'Information de Pharmacologie clinique et du centre de pharmacovigilance du CHU de Toulouse*; 2011. Disponible sur: <http://www.bip31.fr>
50. Dochez V, Dimet J, David-Gruselle A, Le Thuaut A, Ducarme G. Validation of specific questionnaires to assess nausea and vomiting of pregnancy in a French population. *Int J Gynecol Obstet.* sept 2016;134(3):294-8.
51. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):39-44.

ANNEXES

Annexe 1 : Checklist PRISMA

Section/Sujet	N°	Critères de contrôle
TITRE		
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.
RÉSUMÉ		
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.
INTRODUCTION		
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOSa).
MÉTHODE		
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : risk ratio, différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues a priori.
RÉSULTATS		
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (forest plot).
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).
DISCUSSION		
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
FINANCEMENT		
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

Traduction française des lignes directrices de PRISMA(51)

Annexe 2: R-AMSTAR checklist - quality assessment for Systematic Reviews

R-AMSTAR

1	Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	
La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.		
<p>Critères</p> <p>A. Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance</p> <p>B. Description des critères d'inclusion</p> <p>C. Question de recherche bien ciblée (critères PICO)</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p> <p>Explication A. :</p> <p>Il doit être dit explicitement que le protocole a été publié ou inscrit, par exemple dans PROSPERO, registre de revues systématiques prospectif et multinational accessible en ligne. C. La question renferme les critères PICO, soit Population, Intervention (ou exposition), Comparateur (ou témoins) et Résultats (Outcomes).</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>	
<p>2 La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?</p> <p>Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.</p>		
<p>Critères</p> <p>A. Données extraites par au moins deux personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)</p> <p>B. Énoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends</p> <p>C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>	
<p>3 La recherche documentaire était-elle exhaustive?</p> <p>Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.</p>		
<p>Critères</p> <p>A. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées.</p> <p>B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués.</p> <p>C. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée.</p> <p>D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.</p> <p>E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues.</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p> <p>Explication E. :</p> <p>La recherche manuelle consiste à repérer les revues très pertinentes et à faire une recherche à la main, page par page, de leur contenu afin de relever d'éventuelles études admissibles.</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>	
<p>4 La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?</p> <p>Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.</p>		
<p>Critères</p> <p>A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication.</p> <p>B. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.</p> <p>C. « Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits » ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport.</p> <p>D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>3 ou 4 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>	
<p>5 Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?</p> <p>Une liste des études incluses et exclues doit être fournie.</p>		
<p>Critères</p> <p>A. Les études incluses doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas.</p> <p>B. Les études exclues doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégrée à l'article ou à un supplément.</p> <p>C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire.</p> <p>D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1</p> <p>Explication :</p> <p>Les études exclues sont celles qui, après avoir été sérieusement prises en considération sur la foi du titre et (ou) du résumé, ont été rejetées après lecture du corps du texte.</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>	

6 Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	
Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.	
<p>Critères</p> <p>A. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.</p> <p>B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées.</p> <p>C. L'information fournie semble complète et exacte.</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
7 La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	
Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée); pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération.	
<p>Critères</p> <p>A. Les méthodes a priori sont indiquées.</p> <p>B. La qualité scientifique des études incluses semble valable.</p> <p>C. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération.</p> <p>D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve.</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p> <p>Explications D. :</p> <p>Un outil d'évaluation de la preuve est un instrument qui sert à établir le niveau de preuve. Ex. : l'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
8 La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	
Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.	
<p>Critères</p> <p>A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.</p> <p>B. La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations.</p> <p>C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique.</p> <p>D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique.</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
9 Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	
Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou I ² , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable?).	
<p>Critères</p> <p>A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.</p> <p>B. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables.</p> <p>C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études.</p> <p>D. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.</p> <p>E. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique.</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
10 La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	
Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple).	
<p>Critères</p> <p>A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir</p> <p>B. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple)</p> <p>C. Tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple)</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
11 Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	
Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.	
<p>Critères</p> <p>A. Présentation des sources de soutien</p> <p>B. Absence de conflit d'intérêts – On est ici dans la subjectivité; peut-être faudrait-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu.</p> <p>C. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les principales études incluses</p> <p>Conditions d'attribution du score</p> <p>3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
Score de qualité maximal : 44	Score de qualité :

PEROSH OSH Evidence Methods (Partnership for European Research in Occupational Safety and Health)
©Kung et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. The Open Dentistry Journal, 2010, 4: 84-91.
Traduction en français : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux www.inesss.qc.ca

Annexe 3 : Grille AGREE II

Domain 1 : Champ et objectifs

1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

Domain 2 : Participation des groupes concernés

4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

Domain 3 : Rigueur d'élaboration de la recommandation

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

Domain 4 : Clarté et présentation

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

Domain 5 : Applicabilité

18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

21. La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

Domain 6 : Indépendance éditoriale

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

Évaluation générale de la RPC

1. Évaluez la qualité générale de la RPC.

1 (Fortement en désaccord)	2	3	4	5	6	7 (Fortement en accord)
----------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------

2. Je recommanderais l'utilisation de la RPC.

Oui	
Oui, avec certaines modifications	
Non	

Annexe 4 : Détails de la stratégie de recherche

Résultats des recherche pubmed NVG en soins premiers

- Morales, M. J., Diaz-Fernandez, M. J., Caixas, A., & Cordido, F. (2012). [Medical issues of surgical treatment of obesity]. *Medicina clinica*, 138(9), 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.002>
- Tan, A., Foran, T., & Henry, A. (2016). Managing nausea and vomiting in pregnancy in a primary care setting. *Australian Family Physician*, 45(8), 565–569.
- Best, J., Kitlowski, A. D., Ou, D., & Bedolla, J. (2014). Diagnosis and management of urinary tract infections in the emergency department. *Emergency Medicine Practice*, 16(7), 1–24.
- Smith, S. (1992). Hospital at home. *Advanced states. Nursing Times*, 88(44), 30–32.
- Jakobsson, J., & Rane, K. (1995). Anaesthesia for short outpatient procedures. A comparison between thiopentone and propofol in combination with fentanyl or alfentanil. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 39(4), 503–507.
- Mackay, F. J., Wilton, L. V, Pearce, G. L., Freemantle, S. N., & Mann, R. D. (1997). Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia*, 38(8), 881–886.
- Simpson, T., & Ivey, J. (2004). Pediatric management problems. Positive pregnancy test. *Pediatric Nursing*, 30(2), 158–159.
- Sheehan, P. (2007). Hyperemesis gravidarum--assessment and management. *Australian Family Physician*, 36(9), 698–701.
- Kilbride, H., Castor, C., & Andrews, W. (2010). Congenital duodenal obstruction: timing of diagnosis during the newborn period. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 30(3), 197–200. <https://doi.org/10.1038/jp.2009.143>
- Scowen, P. (2009). Primary care 2009. *The Journal of Family Health Care*, 19(4), 138–142.
- Power, Z., Thomson, A. M., & Waterman, H. (2010). Understanding the stigma of hyperemesis gravidarum: qualitative findings from an action research study. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 37(3), 237–244. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2010.00411.x>
- Rawson, J. V, & Pelletier, A. L. (2013). When to Order a Contrast-Enhanced CT. *American Family Physician*, 88(5), 312–316.
- Furyk, J. S., Meek, R., & McKenzie, S. (2014). Drug treatment of adults with nausea and vomiting in primary care. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 349, g4714.
- Heitmann, K., Svendsen, H. C., 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>

Equations de recherche testées

Équation de recherche	Filtres	Nb résultats
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh])		3512
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "hyperemesis gravidarum"[Mesh] OR "morning sickness" [Mesh])		3512
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "hyperemesis gravidarum"[Mesh] OR "morning sickness" [Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh])		1076
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "hyperemesis gravidarum"[Mesh] OR "morning sickness" [Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Patient Care Management"[Mesh])		1103
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "hyperemesis gravidarum"[Mesh] OR "morning sickness" [Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Patient Care Management"[Mesh])	Type = Systematic review + Guidelines + Meta-analysis	48
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "hyperemesis gravidarum"[Mesh] OR "morning sickness" [Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Patient Care Management"[Mesh])	Type = Systematic review + Guidelines + Meta-analysis + Review	164
("Nausea"[Mesh] OR "Morning Sickness"[Mesh] OR "Hyperemesis Gravidarum"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "hyperemesis gravidarum"[Mesh] OR "morning sickness" [Mesh]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Patient Care Management"[Mesh])	Type = Systematic review + Guidelines + Meta-analysis + Review Date = 2000->15-09-2017	130

Annexe 5 : Description des acustimulations

Selon les principes de la médecine traditionnelle chinoise (TCM), le soulagement des nausées et des vomissements se fait par la stimulation des points méridiens pour rétablir l'équilibre du flux «Qi» affectant les fonctions digestives.

1. Acupression

L'acupression est une forme douce et non invasive de stimulation obtenue en appliquant une pression sur les points d'acupuncture [1]. Les systèmes asiatiques traditionnels utilisent un certain nombre de points d'acupuncture pour le traitement des NVG. Le point PC6 ou NeiGuan est un site majeur pour le soulagement des nausées et des vomissements. Dans des études antérieures, ce site était appelé P6, mais suivant la nomenclature standard de l'acupuncture de l'OMS, ce point a été appelé PC6 [1]. PC6 est situé sur le côté palmaire du poignet à environ 3 cm au-dessus du pli du poignet (ou à 3 doigts), entre 2 tendons facilement palpés (le long palmaire et le fléchisseur radial du carpe).



La pression peut être appliquée manuellement (en utilisant les doigts ou les pouces) ou avec des dispositifs de bracelet qui fournissent une pression constante à partir d'un petit bouton ou d'un disque sur le site. SeaBand® est un exemple d'un dispositif de bracelet commercialisé en France (33). Des études utilisant d'autres points pour l'acupression ont évoqué les points (K21 ou Kid 21, et auriculaire).

2. Acupuncture

L'acupuncture est définie comme la stimulation d'un point d'acupuncture avec une aiguille. Les points étudiés dans cette méta-revue étaient l'acupuncture au point PC6, l'acupuncture traditionnelle stimulation de plusieurs points différents. Dans un article où elle a été étudiée pour le traitement de l'HG elle utilisait une combinaison des cinq points suivants : Zu San Li (ST36), Nei Guan (PC6), Zhong Wan (CV12), Gong Sun (SP4) et San Yin Jiao (SP6). L'acupuncture SHAM est une fausse simulation avec de fausses aiguilles pour mimer un effet placebo.

3. Moxibustion :

La moxibustion est définie comme la stimulation des points d'acupuncture par la chaleur générée par la combustion du moxa (*Artemisia Vulgaris L.*) : un cigare moxa est conservé à environ 2-3 cm au-dessus de la peau. Des essais combinant l'acupuncture et le traitement de la moxibustion (acupuncture et moxibustion combinés), ont été inclus dans un article (33). Celle-ci était effectuée en plaçant un bloc de moxa sur le manche de l'aiguille d'acupuncture.



4. Electrostimulation(ETS) :

La technique d'ÉlecTro-Stimulation non invasive (ETS) est l'application d'impulsions électriques à l'aide d'électrodes à la surface de la peau, ou d'un dispositif de type montre-bracelet, qui stimule les points d'acupuncture (32).

Annexe 6 : Classification GRADE utilisées dans les articles

Classification GRADE AHA

Applying Class of Recommendations and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care*	
CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is recommended Is indicated/useful/effective/beneficial Should be performed/administered/other Comparative-Effectiveness Phrases: <ul style="list-style-type: none"> Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B Treatment A should be chosen over treatment B 	Level A <ul style="list-style-type: none"> High-quality evidence‡ from more than 1 RCTs Meta-analyses of high-quality RCTs One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is reasonable Can be useful/effective/beneficial Comparative-Effectiveness Phrases: <ul style="list-style-type: none"> Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	Level B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> May/might be reasonable May/might be considered Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	Level B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) (Generally, LOE A or B use only) Benefit = Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is not recommended Is not indicated/useful/effective/beneficial Should not be performed/administered/other 	Level C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution Meta-analyses of such studies Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Potentially harmful Causes harm Associated with excess morbidity/mortality Should not be performed/administered/other 	Level C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE). A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective. * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information). † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated. ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee. COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Classification GRADE HAS

Les recommandations sont gradées selon l'échelle suivante : une recommandation de grade A est fondée sur des études scientifiques de fort niveau de preuve ; une recommandation de grade B est fondée sur des présomptions scientifiques fournies par des études de niveau de preuve intermédiaire ; une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve. En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un accord exprimé par les professionnels et les représentants des usagers au sein des groupes de travail et de lecture.

Classification GRADE NICE

Level	Type of evidence	Grade	Evidence
I	Evidence obtained from a single randomised controlled trial or a meta-analysis of randomised controlled trials	A	At least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation (evidence level I) without extrapolation
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation	B	Well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation (evidence levels II or III); or extrapolated from level I evidence
IIb	Evidence obtained from at least one other well-designed quasi-experimental study		
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies		
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities	C	Expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities (evidence level IV) or extrapolated from level I or II evidence. This grading indicates that directly applicable clinical studies of good quality are absent or not readily available
		GPP	Recommended good practice based on the clinical experience of the GDG.
Adapted from Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. <i>Health Technology Assessment</i> 5:16 and Mann T (1996) <i>Clinical Guidelines: Using Clinical Guidelines to Improve Patient Care Within the NHS</i> . London: Department of Health.			

Classification GRADE SOGC

High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

(modified from Balshem et. al.)

Annexe 7 : Résultats des évaluations de qualité des articles

AGREE II

AGREE II

Domaine	Item	Description	SOGC 2016	ACOG 2015	HAS 2004	NICE 2016
1 Champ et objectifs	1	Objectifs décrits	7 / 7	6 / 7	2 / 7	7 / 7
	2	Question santé décrite	7 / 7	7 / 7	2 / 7	7 / 7
	3	Popoulation cible décrite	3 / 7	7 / 7	3 / 7	5 / 7
	Score du domaine		78%	94%	22%	89%
2 Participation des groupes concernés	4	Groupe élaboration comprend tous les groupes cibles	5 / 7	3 / 7	7 / 7	4 / 7
	5	Opinions et préférences patients identifiées	5 / 7	2 / 7	2 / 7	7 / 7
	6	Utilisateurs cibles définis	1 / 7	5 / 7	7 / 7	7 / 7
	Score du domaine		44%	39%	72%	83%
3 Rigueur d'élaboration des RPC	7	Méthodes systématiques pour recherche preuves	4 / 7	5 / 7	5 / 7	7 / 7
	8	Critères sélection preuves décrits	1 / 7	6 / 7	1 / 7	5 / 7
	9	Forces et limites preuves définis	6 / 7	7 / 7	6 / 7	7 / 7
	10	Méthodes formulation reco décrites	1 / 7	3 / 7	1 / 7	7 / 7
	11	Bénéfice, Et risques pris en considération dans formulation	7 / 7	6 / 7	4 / 7	4 / 7
	12	Lien explicite entre reco et preuves	7 / 7	7 / 7	6 / 7	7 / 7
	13	RPC revue par experts externes avant publi	4 / 7	7 / 7	7 / 7	7 / 7
	14	Procédure actualisation décrite	1 / 7	2 / 7	2 / 7	6 / 7
Score du domaine		48%	73%	50%	88%	
4 Clarté et présentation	15	Reco précises et sans ambiguïté	6 / 7	7 / 7	5 / 7	5 / 7
	16	Différentes options clairement présentées	6 / 7	6 / 7	4 / 7	7 / 7
	17	Reco clés facilement identifiables	7 / 7	7 / 7	3 / 7	7 / 7
	Score du domaine		89%	94%	50%	89%
5 Applicabilité	18	Elements facilitant application et obstacles	1 / 7	1 / 7	1 / 7	5 / 7
	19	Conseils ou outil pour mise en pratique	7 / 7	1 / 7	1 / 7	7 / 7
	20	Repercussions potentielles ressources examinées	6 / 7	1 / 7	1 / 7	5 / 7
	21	RCP propose critères suivi et vérif	5 / 7	6 / 7	1 / 7	7 / 7
	Score du domaine		63%	21%	0%	83%
6 Indépendance éditoriale	22	Pas d'influence des organismes de financement	1 / 7	1 / 7	1 / 7	7 / 7
	23	Intérêts divergents des membres pris en charge et documentés	1 / 7	1 / 7	1 / 7	7 / 7
	Score du domaine		0%	0%	0%	100%
Qualité générale	1	Qualité générale	4/7	5/7	1/7	6/7
Pourcentage global			57%	71%	14%	86%
Evaluation générale	2	Je recommanderais (oui, avec modif, non)	non	non	non	oui avec modif

Calcul des pourcentages : $((\text{Score réel} - \text{score minimal}) * \text{nb évaluateurs}) / ((\text{score maximal} - \text{score minimal}) * \text{nb évaluateurs})$

PRISMA

Méta-analyses

PRISMA

	Boelig (1)	Viljoen (2)	Thomson (3)	HelmReich (7)	Grooten (11)
TITRE					
1 Titre	0	1	1	1	1
RESUME					
2 Résumé structuré	1	1	1	1	1
INTRODUCTION					
3 Objectifs	1	1	1	1	1
4 Contexte	1	1	1	1	1
METHODE					
5 Protocole et Enregistrement	0	1	0	0	0
6 Critères d'éligibilité	1	1	1	1	1
7 Sources d'information	1	1	0	1	1
8 Stratégie de recherche	0	1	0	1	1
9 Sélection des études	0	1	1	1	1
10 Extraction des données	1	1	1	1	1
11 Données	0	1	1	1	1
12 Risque de biais de chacune des études	1	1	1	1	1
13 Quantification des résultats	1	1	1	1	1
14 Synthèse des résultats	1	1	1	1	1
15 Risque de biais transversal aux études	0	1	0	1	1
16 Analyses complémentaires	0	1	0	0	0
RESULTATS					
17 Sélection des études	1	1	1	1	1
18 Caractéristiques des études sélectionnées	1	1	1	1	1
19 Risque de biais relatif aux études	1	1	0	1	1
20 Résultats de chaque étude	1	1	1	1	1
21 Synthèse des résultats	0	1	1	1	1
22 Risque de biais transversale aux études	0	0	0	0	1
23 Analyses complémentaires	0	1	0	0	0
DISCUSSION					
24 Synthèse des niveaux de preuve	1	1	1	0	0
25 Limites	1	1	1	1	1
26 Conditions	1	1	1	1	1
FINANCEMENT					
27 Financement	1	0	0	0	1
Score	17 / 27	25 / 27	18 / 27	21 / 27	23 / 27
Pourcentage	63%	93%	67%	78%	85%

NB : Les numéros des études sont ceux de la liste des études incluses

PRISMA

	Titre	Mathews (12)	Festin (8)	McParlin (5)	Borrelli (6)	Marx (9)	Van den Heuvel (10)	Ding (4)	O'Donnell (13)
1	Titre	0	0	1	0	0	1	1	1
2	Résumé structuré	1	1	1	1	0	1	1	1
3	Objectifs	1	1	1	1	1	1	1	1
4	Contexte	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Protocole et Enregistrement	0	0	1	0	0	0	0	1
6	Critères d'éligibilité	1	1	1	1	1	1	1	1
7	Sources d'information	1	1	1	1	1	1	1	1
8	Stratégie de recherche	0	1	0	0	0	1	0	1
9	Sélection des études	0	0	1	1	1	1	0	1
10	Extraction des données	1	0	0	0	0	1	0	1
11	Données	0	1	0	0	0	1	0	1
12	Risque de biais de chacune des études	1	0	1	0	0	1	0	1
13	Quantification des résultats	1	1	1	0	0	1	0	1
14	Synthèse des résultats								
15	Risque de biais transversal aux études	0	0	0	0	0	0	0	1
16	Analyses complémentaires								
RESULTATS									
17	Sélection des études	0	0	1	1	0	1	1	1
18	Caractéristiques des études sélectionnées	1	1	1	1	1	1	1	1
19	Risque de biais relatif aux études	1	0	1	0	0	1	0	1
20	Résultats de chaque étude	1	1	1	0	0	1	1	1
21	Synthèse des résultats								
22	Risque de biais transversale aux études								
23	Analyses complémentaires								
DISCUSSION									
24	Synthèse des niveaux de preuve	1	1	1	0	0	0	0	1
25	Limites	1	1	1	0	1	1	0	1
26	Conditions	1	0	1	1	1	1	1	1
FINANCEMENT									
27	Financement	1	0	1	0	1	1	0	1
Score		15 / 22	12 / 22	18 / 22	9 / 22	9 / 22	19 / 22	10 / 22	22 / 22
Pourcentage		68%	55%	82%	41%	41%	86%	45%	100%

NB : Les numéros des études sont ceux de la liste des études incluses

RAMSTAR

	Revue systématique										
	Matthews (12)	Festini (8)	McParlin (5)	Borrelli (6)	Marx (9)	Van den Heuvel (10)	Ding (4)	O'Donnell (13)			
1	3	2	4	3	2	3	3	4			
2	3	1	3	3	1	3	1	3			
3	4	3	2	3	3	4	3	4			
4	3	3	4	2	2	3	2	4			
5	3	1	1	2	1	4	3	4			
6	4	2	3	3	3	4	4	4			
7	4	4	4	4	1	4	2	4			
8	2	2	2	2	1	2	1	4			
9	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A			
10	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A			
11	3	1	3	1	3	3	1	3			
Score	29	19	26	23	17	30	20	34			
Pourcentage du score maximum	72,00 %	32,00 %	60,00 %	48,00 %	24,00 %	76,00 %	36,00 %	92,00 %			

NB : Les numéros des études sont ceux de la liste des études incluses

	Méta-analyses										
	Boelig (1)	Viljoen (2)	Thomson (3)	HeimReich (7)	Grooten (11)						
1	3	4	3	3	3						
2	3	4	2	2	4						
3	4	4	4	3	4						
4	3	3	2	2	3						
5	3	4	1	2	3						
6	4	2	2	4	4						
7	4	3	3	4	2						
8	2	3	2	1	1						
9	1	3	2	2	3						
10	1	2	3	3	3						
11	3	2	3	1	4						
Score	31	34	27	27	34						
Pourcentage du score maximum	60,61 %	69,70 %	48,48 %	48,48 %	69,70 %						

NB : Les numéros des études sont ceux de la liste des études incluses

Annexe 8 : Listes des articles inclus et exclus

Liste des articles inclus

1. Boelig, R. C., Barton, S. J., Saccone, G., Kelly, A. J., Edwards, S. J., & Berghella, V. (2016). Interventions for treating hyperemesis gravidarum, (5), CD010607. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010607.pub2>
2. Viljoen, E., Visser, J., Koen, N., & Musekiwa, A. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutrition Journal*, 13(1), 20. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-13-20>
3. Thomson, M., Corbin, R., & Leung, L. (2014). Effects of Ginger for Nausea and Vomiting in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 27(1), 115-122. <http://doi.org/10.3122/jabfm.2014.01.130167>
4. Ding, M., Leach, M., & Bradley, H. (2013). The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: A systematic review. *Women and Birth*, 26(1), E26-E30. <http://doi.org/10.1016/j.wombi.2012.08.001>
5. McParlin, C., O'Donnell, A., Robson, S. C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., ... Vale, L. (2016). Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*, 316(13), 1392-1401. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.14337>
6. Borrelli, F., Capasso, R., Aviello, G., Pittler, M. H., & Izzo, A. A. (2005). Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstetrics and Gynecology*, 105(4), 849-56. <http://doi.org/10.1097/01.AOG.0000154890.47642.23>
7. Helmreich, R. J., Shiao, S.-Y. P. K., & Dune, L. S. (n.d.). Meta-analysis of acustimulation effects on nausea and vomiting in pregnant women. *Explore (New York, N.Y.)*, 2(5), 412-21. <http://doi.org/10.1016/j.explore.2006.06.002>
8. Festin, M. (2009). Nausea and vomiting in early pregnancy. *BMJ Clinical Evidence*, 2009. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726485>
9. Marx, W., Kiss, N., & Isenring, L. (2015). Is ginger beneficial for nausea and vomiting? An update of the literature. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 9(2), 189-95. <http://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000135>
10. Van den Heuvel, E., Goossens, M., Vanderhaegen, H., Sun, H. X., & Buntinx, F. (2016). Effect of acustimulation on nausea and vomiting and on hyperemesis in pregnancy: a systematic review of Western and Chinese literature. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 13. <http://doi.org/10.1186/s12906-016-0985-4>
11. Grooten, I., Vinke, M., Roseboom, T., & Painter, R. (2016). A {Systematic} {Review} and {Meta}-{Analysis} of the {Utility} of {Corticosteroids} in the {Treatment} of {Hyperemesis} {Gravidarum}. *Nutrition and Metabolic Insights*, 23. <http://doi.org/10.4137/NMI.S29532>
12. Matthews, A., Haas, D. M., O'Mathúna, D. P., & Dowswell, T. (2015). Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. In A. Matthews (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007575.pub4>
13. O'Donnell, A., McParlin, C., Robson, S. C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., ... Vale, L. (2016). Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. *Health Technology Assessment*, 20(74), 1-268. <http://doi.org/10.3310/hta20740>

Liste des articles exclus

1. Eliakim, R., Abulafia, O., & Sherer, D. M. (2000). Hyperemesis gravidarum: a current review. *American Journal of Perinatology*, 17(4), 207–18. <http://doi.org/10.1055/s-2000-9424>
2. Wilkinson, J. M. (2000). What do we know about herbal morning sickness treatments? A literature survey. *Midwifery*, 16(3), 224–8. <http://doi.org/10.1054/midw.1999.0209>
3. Jackson, E. A. (2001). Is ginger root effective for decreasing the severity of nausea and vomiting in early pregnancy? *The Journal of Family Practice*, 50(8), 720. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11509171>
4. Strong, T. H. (2001). Alternative therapies of morning sickness. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 44(4), 653–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600848>
5. Oates-Whitehead, R., & Jewell, D. (2003). Nausea and vomiting in early pregnancy. *Clinical Evidence*, (9), 1561–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15366202>
6. Roscoe, J. A., & Matteson, S. E. (2002). Acupressure and acustimulation bands for control of nausea: a brief review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(5 Suppl Understanding), S244-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011894>
7. Niebyl, J. R., & Goodwin, T. M. (2002). Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(5 Suppl Understanding), S253-5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011896>
8. Arsenault, M.-Y., Lane, C. A., MacKinnon, C. J., Bartellas, E., Cargill, Y. M., Klein, M. C., ... Wilson, A. K. (2002). The management of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC = Journal D'obstetrique et Gynecologie Du Canada : JOGC*, 24(10), 817-31–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12405123>
9. Kuşcu, N. K., & Koyuncu, F. (2002). Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgraduate Medical Journal*, 78(916), 76–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807187>
10. Carpenter, T. S. (2003). Is it morning sickness--or something worse? *RN*, 66(10), 34–7; quiz 38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639986>
11. Quinla, J. D., & Hill, D. A. (2003). Nausea and vomiting of pregnancy. *American Family Physician*, 68(1), 121–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887118>
12. Tiran, D. (2002). Nausea and vomiting in pregnancy: safety and efficacy of self-administered complementary therapies. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, 8(4), 191–6. <http://doi.org/10.1054/ctnm.2002.0651>
13. Bryer, E. (n.d.). A literature review of the effectiveness of ginger in alleviating mild-to-moderate nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 50(1), e1-3. <http://doi.org/10.1016/j.jmwh.2004.08.023>
14. Davis, M. (n.d.). Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 18(4), 312–28. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15646303>
15. Trujillo, K., & Harvey-Banchik, L. (n.d.). Hyperemesis gravidarum: feed the mother, feed the child. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 29(2), 134–5. <http://doi.org/10.1177/0148607105029002134>
16. Woolhouse, M. (2006). Complementary medicine for pregnancy complications. *Australian Family Physician*, 35(9), 695. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969438>
17. White, B. (2007). Ginger: an overview. *American Family Physician*, 75(11), 1689–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17575660>
18. Einarson, A., Maltepe, C., Boskovic, R., & Koren, G. (2007). Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 53(12), 2109–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077743>

19. Ismail, S. K., & Kenny, L. (2007). Review on hyperemesis gravidarum. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 21(5), 755–69. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.05.008>
20. Sheehan, P. (2007). Hyperemesis gravidarum--assessment and management. *Australian Family Physician*, 36(9), 698–701. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885701>
21. Reichmann, J. P., & Kirkbride, M. S. (2008). Nausea and vomiting of pregnancy: cost effective pharmacologic treatments. *Managed Care (Langhorne, Pa.)*, 17(12), 41–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127765>
22. Goodwin, T. M. (2008). Hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 35(3), 401–17, viii. <http://doi.org/10.1016/j.ogc.2008.04.002>
23. Kim, D. R., Connolly, K. R., Cristancho, P., Zappone, M., & Weinrieb, R. M. (2009). Psychiatric consultation of patients with hyperemesis gravidarum. *Archives of Women's Mental Health*, 12(2), 61–7. <http://doi.org/10.1007/s00737-009-0064-7>
24. King, T. L., & Murphy, P. A. (2009). Evidence-based approaches to managing nausea and vomiting in early pregnancy. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 54(6), 430–44. <http://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.08.005>
25. Summers, A. (2012). Emergency management of hyperemesis gravidarum. *Emergency Nurse : The Journal of the RCN Accident and Emergency Nursing Association*, 20(4), 24–8. <http://doi.org/10.7748/en2012.07.20.4.24.c9206>
26. Sanu, O., & Lamont, R. F. (2011). Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(5), 737–48. <http://doi.org/10.1517/14656566.2010.537655>
27. Jueckstock, J. K., Kaestner, R., & Mylonas, I. (2010). Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Medicine*, 8, 46. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-8-46>
28. Niebyl, J. R. (2010). Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 363(16), 1544–50. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1003896>
29. Sonkusare, S. (2011). The clinical management of hyperemesis gravidarum. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(6), 1183–92. <http://doi.org/10.1007/s00404-011-1877-y>
30. Tamay, A. G., & Kuşçu, N. K. (2011). Hyperemesis gravidarum: current aspect. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 31(8), 708–12. <http://doi.org/10.3109/01443615.2011.611918>
31. Xu, J., & MacKenzie, I. Z. (2012). The current use of acupuncture during pregnancy and childbirth. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 24(2), 65–71. <http://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32834fead1>
32. Tiran, D. (2012). Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 18(1), 22–5. <http://doi.org/10.1016/j.ctcp.2011.08.007>
33. Maltepe, C., & Koren, G. (2013). The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum--a 2013 update. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal de La Therapeutique Des Populations et de La Pharamcologie Clinique*, 20(2), e184-92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863612>
34. Management of hyperemesis gravidarum. (2013). *Drug and Therapeutics Bulletin*, 51(11), 126–129. <http://doi.org/10.1136/dtb.2013.11.0215>
35. Madjunkova, S., Maltepe, C., & Koren, G. (2014). The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin ®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatric Drugs*, 16(3), 199–211. <http://doi.org/10.1007/s40272-014-0065-5>
36. Fantasia, H. C. (2014). A new pharmacologic treatment for nausea and vomiting of pregnancy. *Nursing for Women's Health*, 18(1), 73–7. <http://doi.org/10.1111/1751-486X.12096>
37. Clark, S. M., Dutta, E., & Hankins, G. D. V. (2014). The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, 38(8), 496–502. <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.014>

38. Castillo, M. J., & Phillippi, J. C. (2015). *Hyperemesis gravidarum: a holistic overview and approach to clinical assessment and management*. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 29(1), 12–22; quiz E1. <http://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000075>
39. Ducarme, G., & Dochez, V. (2015). [Hyperemesis gravidarum: A review]. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, 44(12 Pt 1), 1226–34. <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.06.008>
40. Ezzo, J., Streitberger, K., & Schneider, A. (2006). *Cochrane {Systematic} {Reviews} {Examine} {P}6 {Acupuncture}-{Point} {Stimulation} for {Nausea} and {Vomiting}*. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 12(5), 489–495. <http://doi.org/10.1089/acm.2006.12.489>
41. Jewell, D., Young, G., Matthews, A., Haas, D. M., O'Mathúna, D. P. O., Dowswell, T., ... Doyle, M. (2014). *Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy.*, (3), CD007575. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007575.pub3>
42. Streitberger, K., Ezzo, J., & Schneider, A. (2006). *Acupuncture for nausea and vomiting: an update of clinical and experimental studies*. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 129(1–2), 107–17. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.015>
43. Reichmann, J. P., & Kirkbride, M. S. (2012). *Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy*. *Managed Care (Langhorne, Pa.)*, 21(5), 44–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670486>
44. McCormack, D. (2010). *Hypnosis for hyperemesis gravidarum*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology : The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 30(7), 647–53. <http://doi.org/10.3109/01443615.2010.509825>
45. Dante, G., Bellei, G., Neri, I., & Facchinetti, F. (2014). *Herbal therapies in pregnancy: what works?* *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 26(2), 83–91. <http://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000052>
46. Tan, A., Foran, T., & Henry, A. (2016). *Managing nausea and vomiting in pregnancy in a primary care setting*. *Australian Family Physician*, 45(8), 564–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27610445>

Guide de prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique en soins premiers : une méta-revue systématique

Introduction : Les nausées et vomissements gravidiques (NVG) sont un motif de consultation fréquent en soins premiers. Les recommandations sont succinctes, et à ce jour, aucun traitement n'a l'AMM en France rendant la prise en charge complexe. L'hyperémèse gravidique (HG) est une forme grave rare pouvant mettre en danger la mère et l'enfant. **L'objectif principal** était d'élaborer un guide de prise en charge des NVG et de l'HG en soins premiers. **Méthode :** Une méta-revue a été réalisée. Les bases de données Medline, Web of science et Cochrane ont été interrogées, incluant des revues systématiques, et des méta-analyses publiées de 2000 à 2017. Une recherche manuelle a permis d'inclure les recommandations de pratique clinique. **Résultats :** Dix-sept articles ont été inclus, puis évalués. Une synthèse narrative des données extraites a permis d'élaborer un algorithme de prise en charge en fonction de la sévérité des symptômes. Le gingembre, l'acupression, et la pyridoxine semblent utiles pour les NVG légers. Pour les NVG modérés : les antihistaminiques, le métoclopramide et les phénothiazines apparaissent être les alternatives de premier choix. L'ondansetron ne doit être utilisé qu'en cas d'échec, de préférence après le premier trimestre. Le diagnostic précoce de l'HG impose l'hospitalisation. La psychothérapie est utile dans tous les cas. **Conclusion :** Une prise en charge précoce adaptée aux besoins des patientes enceintes améliore la qualité de vie et prévient la forme sévère. De plus grandes études sont nécessaires pour faire évoluer la pratique clinique.

Mots-clés : Nausées, vomissements, grossesse, hyperémèse gravidique, prise en charge, soins premiers.

Management guidance of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum in primary care: an overview of systematic reviews

Introduction: Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) is the most common medical condition of pregnancy in a primary care setting. The French guidelines are succinct, and no medication has the marketing authorization in France. Hyperemesis gravidarum (HG) is the most severe form, that can have serious implications for the woman and her offspring. The main **objective** was to develop a management guidance of NVP and HG in primary care setting. **Method:** An overview of systematic reviews was conducted. The Medline, Web of Science and Cochrane databases were searched, including systematic reviews, and meta-analysis published from 2000 to 2017. Practice guidelines were hand-searched. **Results:** Seventeen studies met the inclusion criteria and were evaluated. A narrative synthesis of the extracted data allowed to establish a management guidance according to the severity of the symptoms. Ginger, acupressure, and pyridoxine can be useful for mild NVP. Antihistamines, metoclopramide and phenothiazines are the first-choice alternative for moderate NVP. Ondansetron should be considered in case of failure, after the first trimester. Early detection of HG requires admission to hospital. In all cases, psychological support is useful. **Conclusion:** Early management adapted to the needs of pregnant women improves their quality of life and prevents the severe form. Larger studies are needed to change clinical practice.

Keywords: Nausea, vomiting, pregnancy, hyperemesis gravidarum, management, primary care.