

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



ANNEE 1993



N° 41

**LES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES ET
LEUR TRAITEMENT EN MILIEU HOSPITALIER :
MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE ET ETUDE
RETROSPECTIVE SUR DOSSIERS COLLIGES DANS
DEUX SERVICES DE GYNECOLOGIE DE DAKAR.
- LE CENTRE HOSPITALIER MUNICIPAL ABASS NDAO
- LA MATERNITE DE L'HOPITAL PRINCIPAL**

THESE

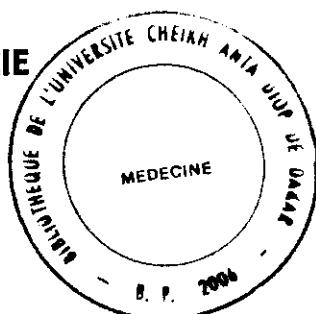
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement le 26 juillet 1993

par

Mlle BOUDA MFAGAM Jara

Née le 08 Juin 1966 à Foumban (CAMEROUN)



JURY

Président :

M. Ibrahima WONE

Professeur

Membres :

M. Omar NDIR
M. José-Marie AFOUTOU
M. Mamadou BADIOUANE

Maître de Conférences Agrégé
Maître de Conférences Agrégé
Maître de Conférences Agrégé
Maître de Conférences Agrégé

Directeur de thèse :

M. Mamadou BADIOUANE

M 39789

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR



Bibliothèque Centrale UCAD

Site Web: www.bu.ucad.sn

Mail: bu@ucad.edu.sn

Tél: +221 33 824 69 81

BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

□□□□

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

□□□□

DOYEN	M. René	NDOYE
PREMIER ASSESSEUR	M. Doudou	BA
DEUXIEME ASSESSEUR	M. Ibrahima Pierre	NDIAYE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	M. Assane	CISSE

Liste du Personnel Etablie au 19 Avril 1993

□□□□□

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE
POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE
1992/1993

□□□□□

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	BAO	Thérapeutique
M. Hervé	DE LAUTURE	Médecine Préventive
M. Fadel	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
M. Adrien	DIOP	Chirurgie Générale
+ M. El Hadj Malick	DIOP	O. R. L.
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne (Clin. Méd. I)
M. Sérou	DIOUF	Cardiologie
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie
+ M. Pierre	FALTOT	Physiologie
M. Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Papa Abdourahmane	KANE	Pneumophtisiologie
M. Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M. Aristide	MENSAH	Urologie
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique
M. René	NDOYE	Biophysique
M. Idrissa	POUYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
* M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
Mme Awa Marie	COLL SECK	Maladies Infectieuses
+ M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
* M. Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses

+ Professeur Associé

* Personnel en détachement

M. Adama Bandiougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Générale
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*	M. Moustapha	Cardiologie
M. Gora	SECK	Physiologie
Mme. Haby	SIGNATE SY	Pédiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie

ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

□□□□□

M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Moctar	DIOP	Histologie-Embryologie
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle	WOTO GAYE	Anatomie Pathologique
x M. Ibrahima	MANE	Médecine Préventive
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
Mme Hassanatou	TOURE SOW	Biophysique
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

□□□□□

M. EL Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
M. Mamadou	BA	Urologie
Mme Mariame	BA GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro-Chirurgie

* Assistant Associé
* En Stage

	M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
	M. El. Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
	M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynéologie-Obstétrique
	Mme Mariama Safiètou	KA CISSE	Médecine Interne (Clin. Méd.II)
	Mme. Elisabeth	FELLER DANSOKHO	Maladies Infectieuses
+	M. Massar	DIAGNE	Neurologie
	M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
	M. Papa Ndiouga	DIENG	Anesthésiologie
	M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
	M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
*	M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
	M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-obstétrique
	M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
	M. Ibrahima Fodé	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
	M. Mamadou Lamine	DIOUF	Medecine Interne (Clinique Médicale I)
	M. Raymond	DIOUF	O.R.L.
	M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
+	M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
+	M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
	M. Abdou	KANE	Cardiologie
	M. Assane	KANE	Dermatologie
	M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
	M. Georges	KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
	Mme. Aminata	DIACK MBAYE	Pédiatrie
	M. Ismaila	MBAYE	Médecine Légale
	M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
	Mme. Mame Awa	FAYE NDAO	Maladies Infectieuses
	M. Issa	NDIAYE	O.R.L.
	M. El Hadj	NIANG	Radiologie
	M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
+	M. Youssoupha	SAKHO	Neuro-Chirurgie
	Melle Anne Aurore	SANKALÉ	Chirurgie Générale

+: Chef de Clinique - Assistant Associé

*: En stage

M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Birama	SECK	Psychiatrie
M. El. Hassane	SIDIBÉ	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
+ M. Masserigne	SOUMARE	Maladies infectieuses
M. Charles Mouhamed	SOW	Orthopédie-Traumatologie
M. Daouda	SOW	Psychiatrie
+ M. Papa Salif	SOW	Maladies Infectieuses
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Alé	THIAM	Neurologie

ATTACHÉS - ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES



M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie pathologique
M. Oumar	FAYE	Histologie- Embryologie
M. Aliou	KEBE	Physiologie
M. El Hadji Alioune	LO	Anatomie
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
Mme Catherine	JUGIE THERON	Biophysique (Radio-Immunologie)
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

ATTACHÉS - CHEFS DE CLINIQUES



Mme Coumba	GAYE FALL	Médecine Légale
M. Kalidou	KONTE	Urologie
M. Didier	LEBOULLEUX	Maladies Infectieuses
M. Ismaël	TIDJANI	Urologie

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR II - CHIRURGIE DENTAIRE
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

□□□□□

PROFESSEURS TITULAIRES

□□□□□

M. Ibrahima	BA	Pédodontie - Prévention
* Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

□□□□□

§ M. Gilbert	LARROQUE	Odonto-Stomatologie
--------------	----------	---------------------

MAITRES -ASSISTANTS

□□□□□

M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Melle Fatou	GAYE	Dentisterie Opératoire
Mme Charlotte Faty	NDIAYE	Pathologie et Thérapeutique Spéciale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie
M. Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutique Dentaires

ASSISTANTS DE FACULTÉ

□□□□□

Mme Christiane	AGBOTON	Prothèse Dentaire
Mme Aïssatou	BA TAMBA	Pédodontie Préventive
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie-Dento Faciale
* Mme Maïmouna	BADIANE	Dentisterie Opératoire Fondamentales

+ Assistant Associé
§ Maître de Conférences Associé
x Stage
* Personnel en détachement

x En stage

M. Daouda	CISSE	Odontologie Préventive et Sociale
+ M. Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
+ M. Boubacar	DIALLO	Odontologie Chirurgicale
M. Papa Demba	DIALLO	Paradontologie
Mme Affissatou	NDOYE DIOP	Dentisterie Opératoire
Mme Khady	DIOP BA	Orthopédie Dento-faciale
M. Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire
+ Mme Fatou	DIOP	Pédodontie - Prévention
M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Abdoul Wahabe	KANE	Dentisterie Opératoire
+ M. Malick	MBAYE	Dentisterie Opératoire
Mme Paulette Mathilde	AGBOTON MIGAN	Matières Fondamentales
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
Mme Maye Ndave	NDOYE NCOM	Parodontologie
+ M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
M. Malick	SEMBÈNE	Parodontologie
Mme Soukéye	DIA TINE	Odonto-Stomatologie
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire
M. Younes	YOUNES	Prothèse Dentaire

ATTACHE



M. Cheikh	AGBOTON	Prothèse Dentaire
-----------	---------	-------------------

+ Assistant Associé
 + Assistant Associé
 + Assistant Associé

□□□□□

PROFESSEURS TITULAIRES

□□□□□

M. Doudou	BA	Chimie Analytique
* M. Marc	DAIRE	Physique Pharmaceutique
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie- Virologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

□□□□□

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Emmanuel	BASSÈNE	Pharmacognosie
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFÉ	Pharmacognosie
+ M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
+ M. Omar	NDIR	Parasitologie

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

□□□□□

Mme Geneviève	BARON	Biochimie Pharmaceutique
M. Michel	POTDEVIN	Physique Pharmaceutique
M. Bernard	WILLER	Chimie analytique

MAÎTRES-ASSISTANTS

□□□□□

M. Papa Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
Mme Anne	RICHARD TEMPLE	Pharmacie Galénique
Mme Urbane	TANGUY SAVREUX	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

+ Maître de conférences agrégé associé
* Professeur associé

ASSISTANTS

□□□□□

	Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie
	M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
+	M. Aynina	CISSE	Physique Pharmaceutique
	Mme Aïssatou	GAYE DIALLO	Bactériologie-Virologie
	Mme Aminata	SALL DIALLO	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamique)
			Chimie Générale et Minérale
	M. Mamadou Sadialiou	DIALLO	Physique Pharmaceutique
	M. Mounibé	DIARRA	Parasitologie
	Mlle Thérèse	DIENG	Biochimie Pharmaceutique
	M. Alioune	DIÈYE	Toxicologie
	M. Amadou	DIOUF	Pharmacologie et
	Mme Aminata	GUÈYE SANOKHO	Toxicologie
	Mme Monique	IIASSELMANN	Pharmacie Galénique
	M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Botanique
	M. Modou	LO	Chimie Analytique
	M. Tharcisse	NKULINKIYE MFURA	Biochimie Pharmaceutique
	Mme Maguette Dème	SYLLA NIANG	
	Mme Rita	BEREHOUNDOUGOU	Pharmacognosie
		NONGONIERMA	Pharmacodynamie
	Mme Aïssatou	GUEYE SANKHARE	Toxicologie
+	M. Elimane Amadou	SY	Chimie Générale et Minérale
x	M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
x	M. Mohamed Archou	TIDJANI	Pharmacologie et Pharmacodynamie

+ Assistant Associé
x En stage
x En Stage
x En Stage

ATTACHÉS

□□□□□

M. Idrissa	BARRY	Pharmacognosie
M. Mohamed	DIAWARA	Physique Pharmaceutique
M. Amadou Mactar	DIÈYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Alioune Badara	DIOP	Pharmacie Galénique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Aly Coto	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacodynamie).
Mme Maïmouna	NIANG NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
M. Boubacar	NIANE	Chimie Analytique
Mme Khadissatou SECK FALL		Hématologie
M. Mamadou	TOURÉ	Biochimie Pharmaceutique
M. Alassane	WELE	Chimie physique

DEDICACES

♦ ♦ ★ ♦ ♦

A Dieu, le créateur, le miséricordieux qui nous a toujours éclairé.

A mes grands-parents "In Mémorium".

A ma sœur Mariama BOUDA "In Mémorium".

A mon père.

A ma mère.

C'est à vous que je dédie ce travail.

Vous nous avez toujours entouré d'un profond amour.

Vous avez rempli sans faille vos devoirs de parents.

Vous avez toujours fait d'innombrables sacrifices pour la formation et l'éducation de vos enfants.

Ce travail est le vôtre.

Sans votre engagement total, moral et physique, il n'aurait jamais vu le jour.

Que votre sens du devoir, votre respect de la vérité, soient pour moi un exemple dans la vie.

A mes frères et sœurs

Ce travail est aussi le vôtre.

Il est le fruit de notre union familiale.

Puissions nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nos chers parents, ont su nous inculquer.

Mon souhait est que les plus jeunes réussissent mieux que moi.

A tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux, nièces.

Affectueusement.

A Joseph OWOÑA.

Vous faites partie intégrante de notre famille.

Puisse ce travail vous témoigner toute ma reconnaissance et mon affection.

A Mr. et Mme NDIAYE.

Mes frères, ma sœur et moi avons trouvé auprès de vous à Dakar toute la chaleur et l'affection familiale.

Retrouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Christophe Claude AMPOAD

Soit assuré de mon indéfectible attachement.

Aux enfants NDIAYE, toute mon affection.

A Sylvie HANDY

Nos liens ont dépassé la seule amitié pour devenir une fraternité.

Que ce travail soit aussi la consolidation de notre volonté de partage.

A tous mes promotionnaires, amitié et reconnaissance.

A tous ceux qui de près ou de loin ont participé à l'élaboration de cette thèse.

A Fatima POKOSSY, Eric KOUNGA, Suzie ANGOUAND, Brigitte TAKUEFOU, Linda MAKY.

En souvenir des années passées ensemble et pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A tous mes compatriotes au SENEGAL

A tous les professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Dakar.

A mon cher Pays le CAMEROUN, merci pour ton encadrement.

Au SENEGAL, merci pour ton hospitalité.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

♦ ♦ ★ ♦ ♦

A notre maître et président du jury Monsieur le professeur Ibrahima WONE.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous accordez en acceptant de présider au jury de cette thèse.

La qualité de vos cours magistraux, votre grande culture et vos qualités humaines nous ont profondément marqué.

Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A notre maître et directeur de thèse Monsieur le Professeur Mamadou BADIANE

Vous nous avez guidé dans ce travail en faisant preuve de beaucoup de disponibilité et de patience malgré vos multiples tâches.

Votre maîtrise de la chimie organique et votre disponibilité à aider vos étudiants suscitent en vous une admiration sans borne.

Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge Monsieur le Professeur José-Marie AFOUTOU.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance.

Le plaisir que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail est immense.

Votre compétence et la clarté de votre enseignement ont suscité en nous une grande admiration.

A notre maître et juge Monsieur le Professeur Omar NDIOR.

Être jugé par vous est pour nous un très grand honneur.

Votre simplicité nous a impressionné.

Trouvez ici l'assurance de notre gratitude et notre respect.

ABREVIATIONS



- ACTH** : Adrénocorticotropin Stimulating Hormone
ADN : Acide désoxyribo-nucléique
BSP : Brome Sulfone-phtaleïne
BW : Bordet Wassermann
C à C : Cuillerée à café
CPS : Comprimés
CTZ : Chémoréceptor Trigger Zone (Zone sensible chémoréceptrice)
G6PDH : Glucose 6 phosphodéshydrogénase.
H.C.G. : Hormone chorionique gonadotrophique.
Hg : Mercure.
I.V. : Intraveineux
I.M. : Intramusculaire
K : Potassium
Kg : Kilogramme
Kel : Chlorure de potassium.
L.H. : Lutéotropin Stimulating Hormone (Hormone lutéotrophique)
mg : Milligramme
Na : Sodium
Nacl : Chlorure de sodium.
ng : nanogramme
T3 : Triodo-tyrosine
T4 : Tétraiodo-tyrosine
TSH : Thyroïd stimulating Hormone (Hormone Stimulant la thyroïde)
TRH : Thyroïd Releasing Hormone (Hormone stimulant la T.S.H.)
P.A : Pression artérielle.
S : Soufre.

CONTENANCE



- Une cuillerée à café = 5 ml
Une cuillerée à dessert = 10 ml
Un verre à liqueur = 30 ml

PLAN GENERAL

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES	3
CHAPITRE I : LES NAUSEES ET LES VOMISSEMENTS NON GRAVIDIQUES.....	4
I Les nausées	4
II- Les vomissements	4
II- 1. Définition.....	4
II- 2. Phénomènes mécaniques du vomissement.....	5
II- 2.1. Symptomatologie.....	5
II- 2.2. Comportement des différents appareils et organes impliqués dans le phénomène du vomissement	6
II - 2.2.1. Système respiratoire	6
II - 2.2.2. Sécrétions salivaires	7
II - 2.2.3. Diaphragme	7
II - 2.2.4. Muscles abdominaux	7
II - 2.6.5. Estomac	7
II - 2.2.6. Intestin	8
II - 2.2.7. Cardia	9
II - 2.2.8. Oesophage.....	9
III - Centre du vomissement.....	10
III - 1. Localisation	10
III - 2. Centres influencés par le centre du vomissement	12
IV - Les Afférences	12
IV - 1. Nerfs afférents.....	12
IV - 2. Origine des stimuli afférents.....	15
IV - 2.1. Centres nerveux supérieurs.....	15
IV - 2.2. Nerfs afférents viscéraux du système autonome sympathique et parasympathique.....	15
IV - 2.3. Zone sensible chémoréceptrice : CTZ	16
V - Substances émétisantes	17
V - 1. Substances émétisantes d'action centrale	17
V - 1.1. Apomorphine.....	17
V - 1.2. Alcaloïdes de l'ergot de seigle	18
V - 2. Substances émétisantes d'action mixte.....	19

V - 2.1. Sulfate de cuivre	19
V - 2.2. Digitaliques	19
V - 2.3. Radiations	20
VI - Seuil du vomissement	21

CHAPITRE II : NAUSEES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES	22
I. CARACTERISTIQUES DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES	22
I.1 Fréquence	22
I.2 Apparition et durée.....	23
I.3 Deserption clinique.....	23
I.3.1. Nausées.....	23
I.3.2. Vomissements.....	24
I.4. Pronostic	24
I.5. Conséquences des vomissements gravidiques.....	25
II- ETIOPATHOLOGIE DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES	26
II- 1. Examen préalable de la femme enceinte.....	26
II- 1.1. Examen somatique	27
II- 1.2. Examen obstétrical	27
II- 2. Etiologies	27
II- 2.1. Théories endocriniennes	27
II- 2.1.1. Hypersécrétion d'H.C.G. (Hormone gonadotrophique chorionique)..	27
II - 2.1.2. Implication du corps jaune.....	30
II - 2.1.3. Hyperoestrogénie	30
II - 2.1.4. Déficit en progestérone.....	31
II - 2.1.5. Déséquilibre hypophyso-surrénalien	31
II - 2.1.6. Hyperprolactinémie	35
II - 2.1.7. Conclusion	36
II - 2.2. Théorie allergique	37
II - 2.3. Cholostase hépatique	38
II - 2.4. Théorie nerveuse	40
II - 2.5. Théorie psychologique.....	42
III - Evolution des vomissements gravidiques	45
III - 1. Vomissements simples	45
III - 2. Vomissements graves.....	45
III - 2.1. Aspect clinique.....	46
III - 2.1.1. Intolérance gastrique.....	46
III - 2.1.2. Examen clinique.....	47
III - 2.2. Aspect biologique.....	48

III - 2.2.1. Avant traitement	48
III - 2.2.2. Après traitement.....	48
III - 2.3. Complications	49
III - 2.4. Conclusion.....	49

DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENT DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES 51

CHAPITRE I : LES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR CE TRAITEMENT DANS LES CAS SIMPLES ET GRAVES..... 52

A. TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS SIMPLES PENDANT LA GROSSESSE	52
I. Psychothérapie discrète	52
II - Conseils Hygiéno-diététiques.....	53
II - 1 Suppression de la cause déclenchante	53
II - 2 Diététique	53
II - 3 Hygiène de vie	54
III - Traitement Médicamenteux	55
III - 1. Les sédatifs et antispasmodiques	56
III - 2. Les antiémétiques.....	58
III - 2.1. Le dompéridone ; MOTILIUM* ; PERIDYS*.....	58
III - 2.1.1. Propriétés pharmacologiques	59
III - 2.1.2. Effets secondaires et précautions d'emploi	59
III - 2.1.3. Etude des risques tératogènes chez les animaux.....	60
III - 2.1.4. Utilisation chez la femme enceinte	60
III - 2.2. Le Métoclopramide, PRIMPERAN* ANAUSIN*	61
III - 2.2.1. Absorption, distribution, élimination	61
III - 2.2.2. Propriétés pharmacologiques	62
III - 2.2.3. Efficacité sur les nausées et vomissements gravidiques.....	62
III - 2.2.4. Effets secondaires	64
III - 2.2.5. Etude des risques tératogènes chez les animaux.....	64
III - 2.2.6. Risques tératogènes pour le foetus humain	65
III - 2.3. L'alizapride ou PLITICAN*	66
III - 2.3.1. Propriétés pharmacologiques	66
III - 2.3.2. Etude des risques tératogènes chez les animaux.....	66
III - 2.3.3. Utilisation chez la femme enceinte	67
III - 2.4. La thiéthylpérazine ou TORECAN*	68

III - 2.4.1. Distribution dans l'organisme	68
III - 2.4.2. Métabolisme et excrétion	69
III - 2.4.3. Propriétés pharmacologiques	69
III - 2.4.4. Efficacité de la thiéthylpérazine dans les nausées et vomissements gravidiques.....	69
III - 2.4.5. Effets secondaires	70
III - 2.4.6. Risques tératogènes pour le foetus humain	71
III - 2.5. La métopimazine ou VOGALENE*	71
III - 2.5.1. Propriétés pharmacologiques	71
III - 2.5.2. Utilisation chez la femme enceinte	72
III - 2.6. La chlorpromazine ou LARGACTIL*	73
III - 2.6.1. Propriétés pharmacologiques	73
III - 2.6.2. Données sur le passage transplacentaire de la chlorpromazine	74
III - 2.6.3. Efficacité sur les nausées et vomissements gravidiques.....	75
III - 2.6.4. Risques tératogènes pour le foetus humain	75
III - 2.7. L'acépromazine ou PLEGICIL*.....	76
III - 2.7.1. Propriétés pharmacologiques	76
III - 2.7.2. Efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques	77
III - 2.7.3. Effets secondaires	77
III - 2.7.4. Risques tératogènes pour le foetus humain	77
III - 2.8. La périmétazine ou LEPTYRL*.....	77
III - 2.8.1. Propriétés pharmacologiques	78
III - 2.8.2. Efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques	78
III - 3. Les antihistaminiques	79
III - 3.1. Le dimenhydrinate ou DRAMAMINE*	80
III - 3.1.1. Propriétés pharmacologiques	80
III - 3.1.2. Efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques.....	80
III - 3.1.3. Effets secondaires.....	81
III - 3.1.4. Etude des risques tératogènes chez les animaux.....	82
III - 3.1.5. Risques tératogènes pour le foetus humain	83
III - 3.2. La diphenhydramine ou NAUTAMINE*	83
III - 3.2.1. Etude des risques tératogènes chez le animaux.....	84
III - 3.2.2. Risques tératogènes pour le foetus humain	85
III - 3.3. La prochlorpérazine ou TEMENTIL*	86
III - 3.3.1. Utilisation chez la femme enceinte	86
III - 3.3.2. Risques tératogènes pour le foetus humain	87
III - 3.4. La prométhazine ou PHENERGAN*	88

III - 3.5. La cyclizine ou MARZINE* et les composés de structure chimique voisine	90
III - 3.5.1. Métabolisme, distribution et excrétion	91
III - 3.5.2. Efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques	91
III - 3.5.3. Etude des risques tératogènes chez les animaux	92
III - 3.5.4. Risques tératogènes pour le foetus humain	94
III - 4. L'hormonothérapie	96
III - 5. La vitaminothérapie	96
B. TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS GRAVES	98
I - Isolement en milieu médical	98
II - Diète avec correction du syndrome de dénutrition	99
III - Traitement médicamenteux	100
IV - Modification progressive du traitement	101

CHAPITRE II : LE TRAVAIL PERSONNEL : L"ETUDE RETROSPECTIVE SUR LES DOSSIERS COLLIGES DANS DEUX SERVICES DE GYNECOLOGIE DE DAKAR

- LE CENTRE HOSPITALIER MUNICIPAL ABASS NDAO (EX REPOS MANDEL)	
- LA MATERNITE DE L"HOPITAL PRINCIPAL	103
I. CADRE D'ETUDE	103
A. Les lieux	103
B. Le personnel	103
II. MATERIEL	104
III. METHODOLOGIE	104
IV. LE TRAITEMENT INSTITUE	105
A. Traitement des vomissements simples	105
1. Diététique	105
2. Psychothérapie	106
3. Médication antiémétique	107
B. Traitement des vomissements graves	107
V. LES RESULTATS ET COMMENTAIRE	109
CONCLUSION GENERALE	111
BIBLIOGRAPHIE	115

INTRODUCTION

Les vomissements sont des actes réflexes, aboutissant au rejet du contenu stomacal, par suite d'une excitation du centre de vomissement sous l'influence des causes diverses :

- intoxications alimentaires ;
- maladies parasitaires (exemple paludisme) ;
- affections digestives, neurologiques etc... ;
- grossesse : surtout au début. On admet qu'une femme sur deux vomit.

Les vomissements sont généralement précédés de nausées.

Nausées et vomissements peuvent céder lorsqu'ils sont bien traités comme ils peuvent s'aggraver s'ils ne sont pas correctement traités. Le traitement doit être le plus simple possible et dénué d'effets secondaires. L'antiémétique ne doit entraîner aucune action nocive ni pour la mère, ni sur l'évolution de la grossesse et ne doit présenter aucun effet tératogène pour le fœtus.

Les vomissements peuvent compromettre l'évolution de la grossesse par la déshydratation et la dénutrition qu'ils entraînent chez la femme enceinte. L'importance de ce problème n'est donc plus à démontrer. C'est la raison pour laquelle nous en avons fait notre sujet de thèse.

Notre travail comportera deux parties :

- une première partie qui sera consacrée aux généralités sur les nausées et vomissements gravidiques ;
- une deuxième partie élucidera le traitement des vomissements gravidiques avec un premier chapitre consacré aux données bibliographiques sur ce traitement dans les cas simples et graves.

Le deuxième chapitre sera le fruit d'un travail personnel, c'est-à-dire l'étude rétrospective sur dossiers, colligés dans deux services de gynécologie de Dakar :

- Le centre hospitalier municipal Abass Ndao (Ex Repos Mandel) ;
- La maternité de l'hôpital Principal de Dakar.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LES
NAUSEES ET VOMISSEMENTS
GRAVIDIQUES

CHAPITRE I : LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS NON GRAVIDIQUES

I. LES NAUSEES

Les nausées sont selon le Nouveau Larousse Médical, «des malaises ressentis de l'estomac jusqu'à la gorge et dont l'expression la plus fréquente est l'envie de vomir, communément appelée "mal au cœur"».

Plusieurs symptômes sont observés : contraction involontaire des muscles du pharynx, de l'oesophage, des parois abdominales, importantes perturbations neurovégétatives (pâleur, sudation, salivation, hypotension, bradycardie qui traduisent l'intervention du parasympathique). Il ne semble pas que l'inhibition de la motilité gastrique qui les précède puis leur succède soit la cause des nausées (15, 105)

En contraste avec le comportement de l'estomac, le tonus de l'intestin grêle supérieur est augmenté (82).

II. LES VOMISSEMENTS

II.1. DEFINITION

Le vomissement est un acte réflexe aboutissant au rejet du contenu de l'estomac, par suite d'une excitation du centre du vomissement sous l'influence de causes multiples.

Le vomissement est généralement précédé chez l'Homme par une sensation nauséeuse et des haut-le-coeur, mais non chez l'enfant, ni chez l'animal, qui subissent une stimulation directe du centre du vomissement. Les vomissements provoqués par une augmentation de la pression intracrânienne ne sont pas eux aussi précédés par des nausées (26).

Les haut-le-coeur résultent d'une activité rythmique de la musculature respiratoire qui précède ou accompagne habituellement les vomissements(15). La violence du processus distingue le vomissement de la régurgitation qui apparaît sans violence chez les enfants ou les individus dans le coma, le sphincter oesophagien inférieur desquels individus peut se relaxer partiellement (26,32). Les vomissements sont possibles grâce aux muscles respiratoires qui produisent l'énergie nécessaire à l'évacuation de l'estomac. Les muscles récepteurs étant striés et sous contrôle volontaire, le vomissement, comme la respiration est un processus somatique qui persiste après abolition des activités autonomes. Le système nerveux autonome intervient néanmoins(24).

II. 2 PHENOMENES MECANIQUES DU VOMISSEMENT

II- 2.1 Symptomatologie

La description clinique du vomissement de LONGUET (in 97) est si parfaite qu'on ne peut mieux faire que la reproduire : "le vomissement s'annonce par une sensation particulière qui est la nausée, sensation accompagnée de malaise, d'anxiété générale. Il y a de l'oppression, de la douleur dans la région épigastrique, la face devient pâle, le pouls petit et faible, la bouche se remplit de salive.

Survient ensuite une inspiration forte et parfois sonore pendant laquelle l'air pénètre dans la poitrine pour y rester emprisonné par le resserrement subit de la glotte.

Le diaphragme, les muscles abdominaux, l'oesophage entrent immédiatement et simultanément en contraction.

Pendant ce temps, la respiration est suspendue et la cavité du centre est resserrée de toute part, comme dans le phénomène de l'effort.

Sous la pression brusque des puissances musculaires, les matières contenues dans l'estomac sont lancées à travers le cardia, l'oesophage s'en emplit, le cou se tend, le larynx est porté en avant, l'isthme du gosier se dilate, en même temps le voile du palais tendu se relève pour protéger les

arrière narines, parfois une petite quantité s'échappe par les fosses nasales, enfin la bouche s'ouvre largement et laisse passer les aliments qui s'échappent en avant".

Un certain nombre de signes témoignant d'une large participation du système nerveux autonome précédent ou accompagnent le vomissement : tachypnée, salivation abondante, dilatation des pupilles, transpiration, pâleur et battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Chez l'homme, ces signes sont habituellement associés à la sensation de nausées à composante psychique.

Les muscles involontaires de l'oesophage et de l'intestin grêle participent au processus par des mouvements qui aident l'expulsion du vomissement (31).

L'enchaînement des actes moteurs précédent le vomissement est le suivant :

- fermeture du pylore et disparition des ondes péristaltiques de l'estomac ;
- contraction de l'antre pylorique ;
- contraction du diaphragme et de la musculature abdominale ;
- Inspiration profonde avec fermeture de la glotte (91).

II.2.2. Comportement des différents appareils et organes au cours du vomissement

II.2.2.1 Système respiratoire

Le vomissement commence donc par une inspiration profonde. La glotte est fermée et le nasopharynx partiellement ou complètement obturé par l'élevation du palais mou. L'inspiration est changée en expiration avec contraction simultanée des muscles de l'abdomen.

La glotte étant fermée, la brusque augmentation des pressions intra-thoraciques et intra-abdominales est transmise à l'estomac.

En réalité, l'occlusion de la glotte qui, lorsqu'elle est incomplète est à l'origine d'une sensation de détresse, n'est pas absolument indispensable ; effectivement on a pu observer des vomissements chez quelques trachéotomisés à canule ouverte, l'importante dilatation thoracique étant sans doute suffisante pour permettre à l'effort de se développer.

II.2.2.2. Sécrétions salivaires

Une salivation abondante qui précéde ou accompagne le vomissement, traduit l'intervention du parasympathique.

II.2.2.3. Diaphragme

Le diaphragme exécute de petits mouvements inspiratoires qui font pénétrer encore plus d'air dans le thorax, puis se contracte violement, augmentant la pression négative, chassant l'estomac vers le bas.

Cependant cette contraction du diaphragme n'empêche pas le libre passage de l'air de l'oesophage dans l'hiatus. C'est une preuve de la non intervention des piliers du diaphragme sur l'oesophage.

II.2.2.4 Muscles abdominaux

La contraction abdominale agit puissamment sur la production du vomissement. Si la section des nerfs de la musculature abdominale n'empêche pas complètement le vomissement, la section des nerfs du diaphragme et de la musculature abdominale le rend impossible.

II.2.2.5 Estomac

Lors du vomissement, on constate une inhibition totale de l'extrémité cardiale de l'estomac qui devient comme un sac mou, ceci contrastant avec les contractions de la région pylorique.

Il existe une forte contraction de l'incisure angulaire qui divise complètement la cavité gastrique en deux parties.

Tandis que le corps de l'estomac reste flasque, l'antre se contracte si bien que le contenu gastrique remonte dans la partie supérieure de l'estomac. Un mouvement brutal du diaphragme et des muscles de la paroi abdominale lance le contenu gastrique à travers le cardia relâché. A mesure que ces évacuations se répètent, la paroi gastrique paraît se resserrer autour du contenu restant.

Par contre, certains auteurs ont signalé l'existence de contractions antipéristaltiques de l'estomac. Pendant le vomissement, la sécrétion du mucus augmente tandis que la sécrétion d'acide diminue de même que celle déclenchée par l'histamine.

II.2.2.6 Intestin

Il a été observé depuis longtemps un rapport entre l'augmentation de l'intensité des contractions intestinales, l'antipéristaltisme intestinal et le vomissement.

A côté du centre du vomissement se trouve une zone qui est probablement le centre de la diarrhée. La contiguïté des deux centres expliquerait le déclenchement simultané des deux phénomènes.

On observe au moment du vomissement que les mouvements du duodénum et du jéjunum supérieur deviennent plus violents.

Les contractions rythmiques du duodénum sont changées en spasmes pouvant durer plusieurs minutes. Il n'apparaît pas de péristaltisme inverse dans le duodénum.

Le relâchement gastrique et la contraction duodénale inversent la différence de pression habituelle, de telle sorte que le contenu duodénal est repoussé dans l'estomac.

On observe au niveau du colon, une activité plus grande pendant le vomissement alors que les parties les plus distales de l'intestin grêle sont au repos.

Ces mouvements de l'intestin ont pour intermédiaire le nerf vague car ils sont abolis par une section vagale, mais ils ne sont pas affectés par une innervation sympathique.

Le contenu de la partie inférieure de l'intestin et du colon peut être régurgité au cours d'un vomissement prolongé, mais il n'y a pas d'accord sur le fait de savoir si le péristaltisme inverse est ou non responsable de ce mouvement rétrograde.

II.2.2.7. Cardia

Le cardia est l'orifice supérieur de l'estomac où s'abouche l'œsophage ovalaire, il est situé entre l'extrémité supérieure de la petite courbure et la grosse tubérosité.

Il n'existe pas de sphincter à son niveau, mais un système complexe qui évite le reflux du liquide gastrique dans l'œsophage.

Cependant l'ouverture du cardia est possible lors du vomissement en raison de l'intervention des muscles œsophagiens. Cette ouverture est indispensable pour que s'accomplisse le vomissement. Elle se fait par une contraction spasmodique des fibres longitudinales de l'œsophage qui diminuent la longueur de cet organe et dont l'action est l'inverse de celle des fibres circulaires. Il y a donc un raccourcissement de l'œsophage qui remonte vers le pharynx à chaque effort de vomissement.

II.2.2.8. Œsophage

L'œsophage comprend trois parties physiologiquement distinctes :

- Le sphincter pharyngo-œsophagien ou sphincter supérieur ;
- le corps de l'œsophage ;
- et le sphincter du bas œsophage.

Les sphincters œsophagiens agissent comme des mécanismes anti-reflux pour prévenir l'issue du contenu gastro-intestinal dans l'œsophage et le pharynx (36,128).

Au cours du vomissement, diverses modifications sont observées :

- une distension de l'œsophage : en effet au début de l'acte du vomissement, en même temps qu'augmente la pression négative, il se distend et se laisse remplir d'air ;
- des contractions péristaltiques : dans l'intervalle des haut-le-cœur, l'œsophage se contracte violemment dans le sens normal et les aliments sont chassés dans l'estomac, une petite quantité pouvant être projetée au dehors ;
- des contractions anti-péristaltiques : elles ont été observées par de nombreux auteurs. Cependant dans certains cas, l'antipéristaltisme œsophagien est trop faible : l'effort de vomissement est provoqué par une contraction musculaire abdominale, non suivie de contractions anti-péristaltiques de l'œsophage.

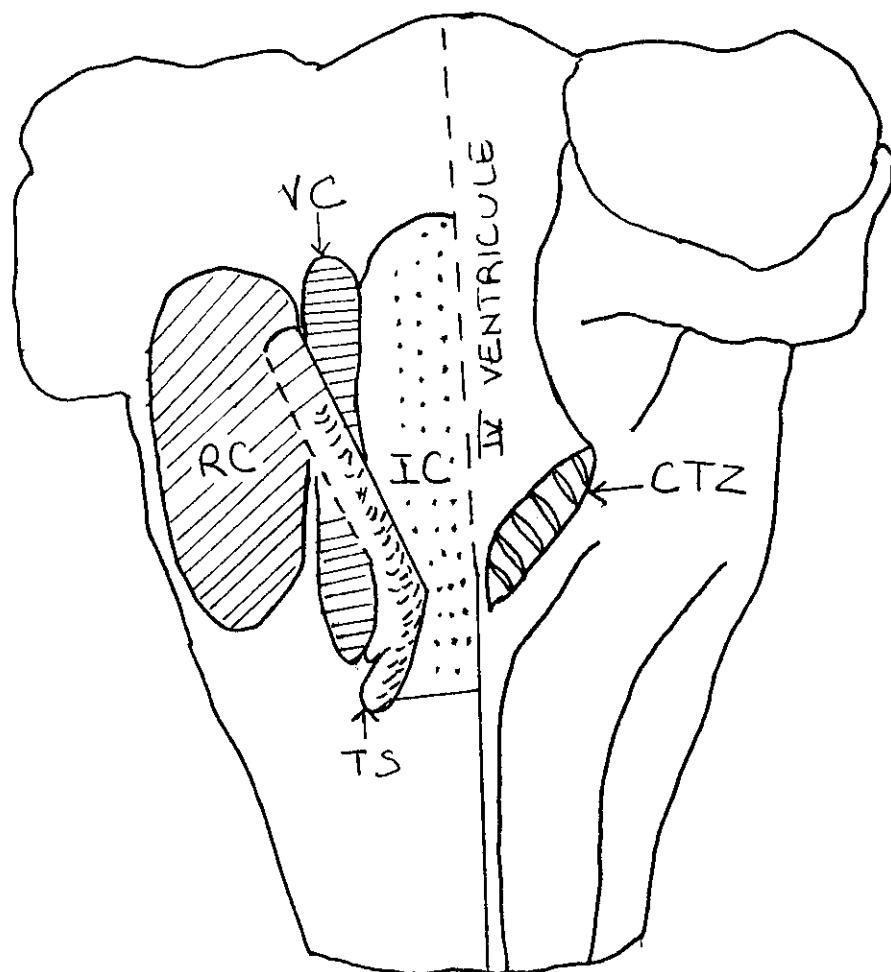
III. CENTRE DU VOMISSEMENT

III.1. LOCALISATION

Le centre du vomissement a été localisé dans le bulbe par GIANUZZI THUMAS (in 97).

En 1891, Thumas le situe à la hauteur de la pointe du *Calamus scriptorius* qu'il dépasse de trois millimètres en avant et de deux millimètres en arrière. Certains auteurs pensent qu'il n'existe pas de centre de vomissement proprement dit, en raison de la multiplicité des muscles mis en jeu. D'autres confirment qu'il s'agit plutôt d'une zone (1,97).

Le vomissement est un exemple dont les réflexes viscéraux sont intégrés dans le bulbe, par coordination et succession précise dans le temps de composantes somatiques aussi bien que viscérales (46). Il est en fait commandé par un centre coordinateur qui siège à la limite dorso-latérale de la formation réticulaire latérale du bulbe, étendue le long de la partie ventrale du tractus solitaire et de son noyau (fig 1). Un vomissement en fusée apparaît après une stimulation électrique de cette région chez l'animal, avec une période de latence juste nécessaire pour l'inspiration initiale. Il cesse brusquement à la fin de la stimulation (32)



La moitié droite de la figure montre les structures superficielles après ablation du cervelet.

La moitié gauche montre les structures sous-jacentes.

CTZ = Zone chémoréceptrice

TS = Tractus solitarius

VC = Centre du vomissement

RC = Centre des haut le cœur

IC = Centre de l'inspiration

FIGURE 1 : D'APRES CHEVREL (24)
VUE DORSALE DE LA MŒLLE ALLONGEE DU CHAT

III.2. CENTRES INFLUENCES PAR LE CENTRE DU VOMISSEMENT

Le centre de la formation réticulaire latérale est étroitement associé du point de vue anatomique et fonctionnel avec le centre respiratoire et le centre salivaire, ce qui explique l'inspiration et l'hypersalivation qui accompagnent le vomissement (31,91).

Le centre vasomoteur est également influencé par le centre du vomissement ; c'est pourquoi on observe au début du vomissement un abaissement de la P.A qui remonte après (97).

Le centre du vomissement coordonne les activités de ces structures voisines pour produire une réponse complexe (32).

Des troubles des centres agissant sur le centre du vomissement ou des troubles du centre du vomissement lui-même peuvent rendre plus ou moins aisée la production de cet acte en modifiant son déroulement habituel (97).

IV. LES AFFERENCES

IV.1. NERFS AFFERENTS

Le centre du vomissement n'est activé que par des influx afférents qui naissent dans de nombreuses parties du corps. Il n'est pas directement stimulé par les substances émétiques véhiculées par le sang (32).

Les voies afférentes sont représentées par le nerf pneumogastrique ou nerf vague, le sympathique et le glosso-pharyngien (97) fig. 2 et 3.

L'irritation de la muqueuse de la partie supérieure du tube gastro-intestinal entraîne le vomissement.

Les influx sont relayés à partir de la muqueuse vers le centre du vomissement par les voies viscérales afférentes des nerfs sympathiques et parasympathiques.

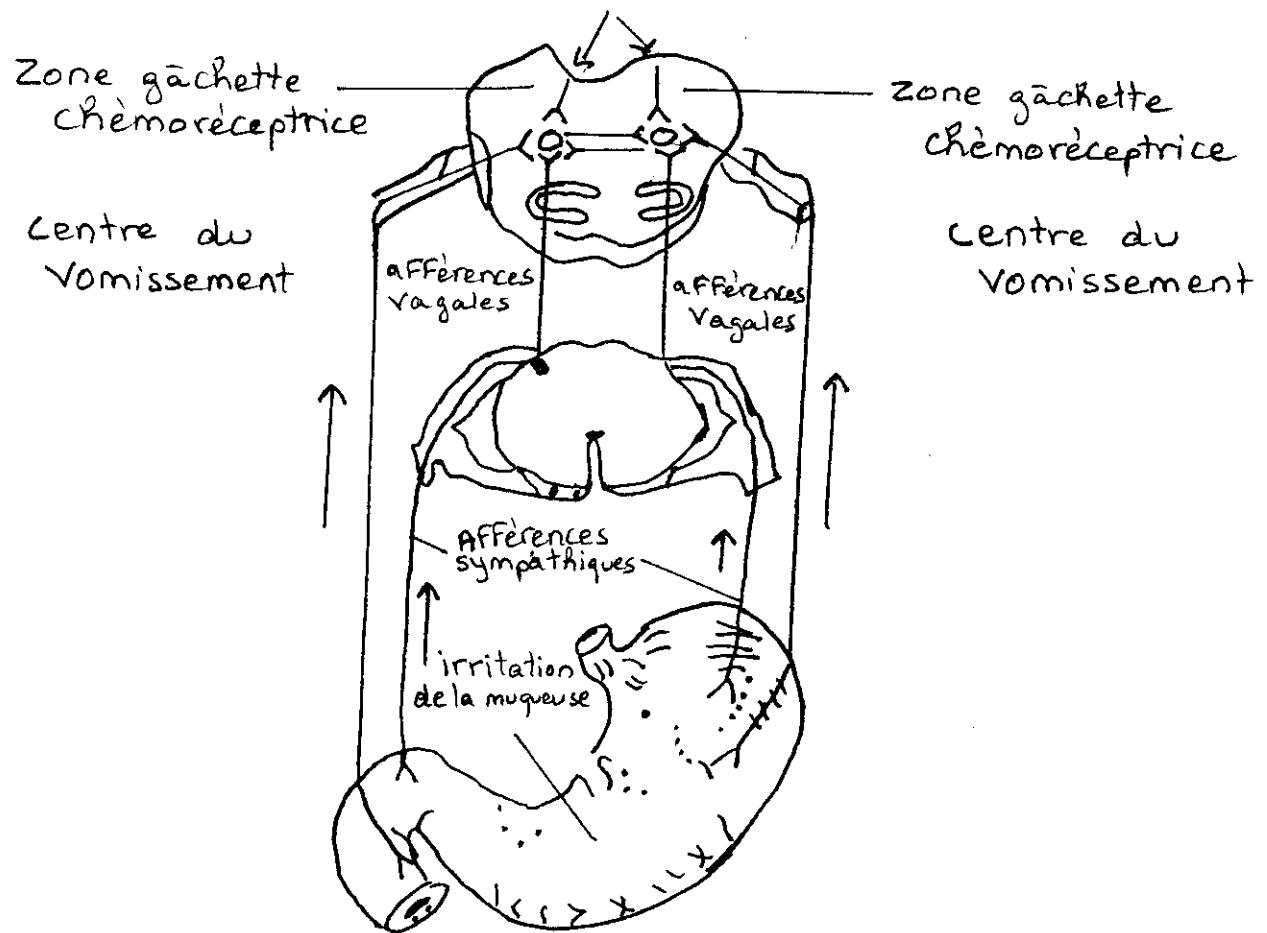
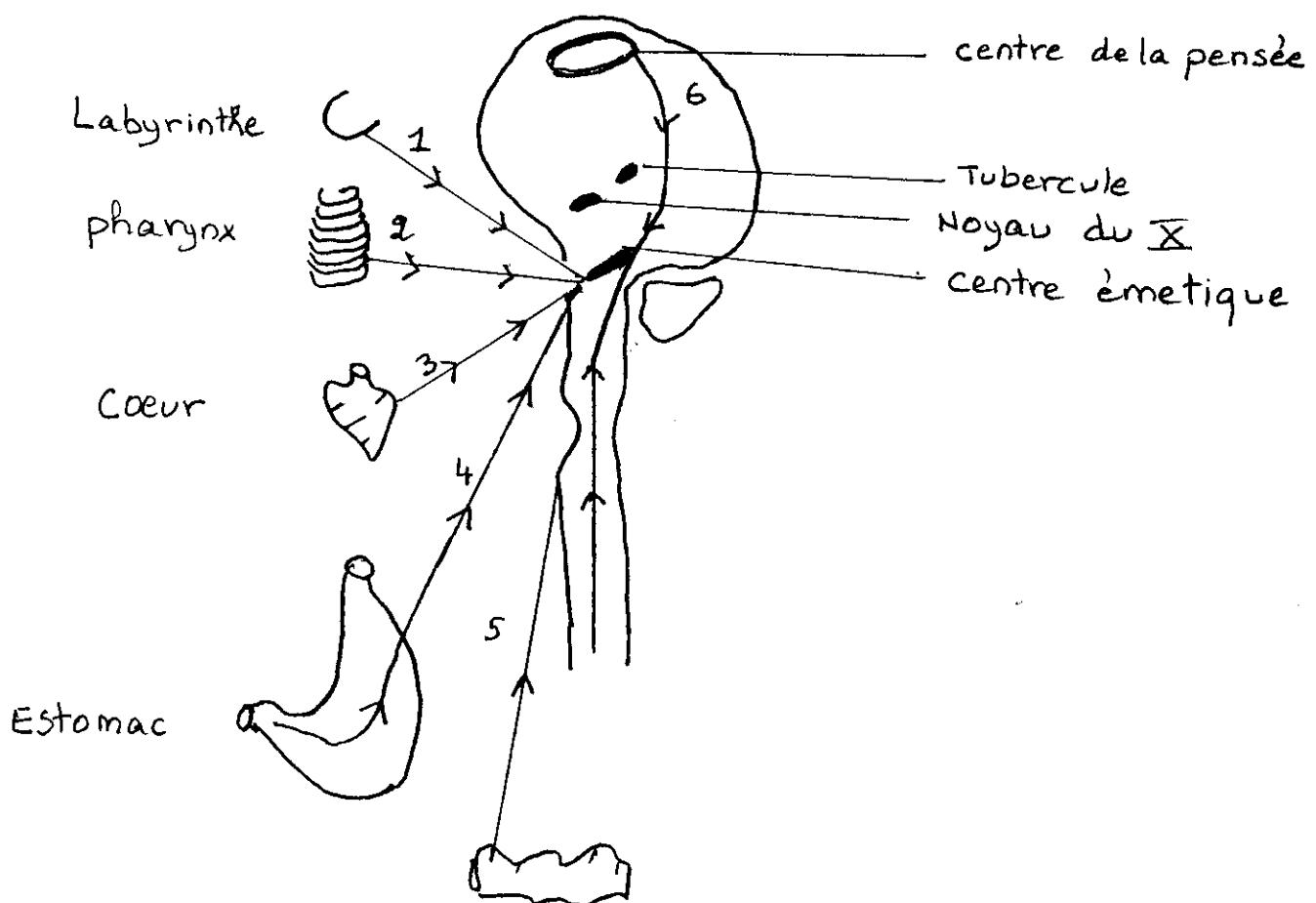


FIG.2 D'APRES GANONG (46)
VOIES AFFERENTES DU REFLEXE DE VOMISSEMENT MONTRANT LA ZONE BULBAIRE DE DECLENCHEMENT CHEMORECEPTRICE.



1. Fibres sensitives (dans le vestibule) provenant du labyrinthe.
2. Fibres sensitives du glosso-pharyngien et du vague provenant du pharynx.
3. Fibres sensitives du vague et du sympathique provenant du coeur.
4. Fibres sensitives du vague venant de l'estomac.
5. Fibres sympathiques et parasympathiques, provenant de l'abdomen et du bassin.
6. Influence exercée sur le centre du vomissement par le cerveau.

FIG. 3 D'APRES NEMOURS (97)
CENTRE DU VOMISSEMENT ET SES VOIES AFFERENTES

Les fibres parasympathiques proviennent des nerfs vagus gauche et droit issus l'un et l'autre du bulbe. Le vague droit se dirige le long de la surface postérieure de l'estomac et le vague gauche innervé la portion antérieure de l'estomac.

Les nerfs sympathiques provenant du plexus coeliaque ou solaire, innervent l'estomac et se terminent dans le plexus mésentérique (65).

IV.2 ORIGINE DES STIMULI AFFÉRENTS

IV.2.2. Centres nerveux supérieurs

Les centres nerveux supérieurs sont représentés par le cortex et le diencéphale.

Les stimuli d'ordre psychique, affectif et sensoriel y parviennent : douleur, odeurs, sensations tactiles, sensations gustatives, certains spectacles, représentation d'un objet déplaisant avec une sensation de dégoût, atteintes intra-crâniennes (46,105).

On peut noter l'apparition de vomissements psychogènes persistants chez les sujets qui se trouvent dans une situation psychologique sans issue au sein de leur propre famille, (grossesse non désirée par exemple), ou difficile à assumer.

IV.2.2. Nerfs afférents viscéraux du système autonome sympathique et parasympathique.

Ces nerfs transmettent les incitations à partir de multiples territoires de l'organisme : partie postérieure du pharynx, estomac, duodénum, intestin, péritoine, voies biliaires et hépatiques, pancréas, certaines artères (coronaires, aorte) vaisseaux, cœur, appareil génito-urinaire.

Le point de départ génital pourrait expliquer en partie l'origine de certains vomissements gravidiques. (144, 75, 91).

Parmi les stimuli efficaces, les influx afférents excitants sont :

- la stimulation tactile de la partie postérieure de la gorge ;
- la distension de l'estomac ou du duodénum à une pression égale à environ 20 mm de Hg ;
- la distension ou une lésion de l'utérus, du bassinet ou de la vessie ;
- une élévation de la pression intracrânienne ;
- une rotation ou une stimulation inégale des labyrinthes,
- une accélération de la tête dans n'importe quelle direction ;
- et enfin de nombreux types de douleurs à l'exemple de celle liée à une atteinte des testicules.

Les récepteurs les plus sensibles se trouvent dans la première partie du duodénum. C'est ainsi que l'ipéca placé dans l'estomac humain par une fistule est sans effet, sauf s'il est introduit par le pylore.

Il déclenche alors immédiatement le vomissement (32)

IV.2.3. Zone sensible chémoréceptrice : CTZ

Les cellules chémoréceptrices du bulbe entraînent un vomissement lorsqu'elles sont stimulées par des agents chimiques circulants.

La zone chémoréceptrice sensible où ces cellules sont localisées, la "Trigger Zone", siège au niveau de l'area postrema, une bande tissulaire en forme de "v" située dans les parois latérales du quatrième ventricule, près de l'obex (14) (schéma 1).

Cette zone gâchette chémoréceptrice dont l'existence a été démontrée par BORISON et WANG (15), présente la particularité de ne pas être séparée du sang par une barrière hémato-encéphalique et contient un grand nombre de récepteurs et de neurotransmetteurs.

Elle est plus accessible que les autres parties du cerveau, protégées par la barrière hémato-encéphalique, aux différentes substances chimiques

susceptibles de provoquer des vomissements en stimulant la CTZ qui à son tour excite le centre du vomissement (15,42) fig. n°1.

Parmi les substances capables de stimuler la "Trigger Zone" par voie sanguine, on distingue :

- les substances émétisantes utilisées à des fins expérimentales ou pour participer à une désintoxication (apomorphine, sulfate de Cuivre à des doses élevées et ou par voie intraveineuse).
- les médicaments possédant la propriété indésirable d'induire des vomissements (digitaliques, alcaloïdes de l'ergot de seigle...)
- les métabolites libérés à des doses excessives (urée en particulier) par la radiothérapie ou la chimiothérapie anti-cancéreuse (144, 46, 105).

V. SUBSTANCES EMETISANTES

V.I. SUBSTANCES EMETISANTES D'ACTION CENTRALE.

V.I.1. Apomorphine.

Alcaloïde semi-synthétique dérivé de la morphine, l'apomorphine, surtout utilisée par voie I.V. , provoque des vomissements après un temps de latence d'une à deux minutes et demie (132).

Le lieu de l'action de l'apomorphine déterminé chez l'animal se situe au niveau de la CTZ dont l'ablation chez le chat ou le chien élimine les vomissements dûs à une injection intraveineuse d'apomorphine (10,30,42).

Par contre, la dénervation du tube digestif par sympathectomie et vagotomie abdominale ne modifie pas l'efficacité de l'apomorphine administrée par voie orale. On peut donc conclure de ces expériences que l'apomorphine est un agent émétisant central qui n'a pas d'activité périphérique. Il agit sur des récepteurs de la CTZ mais non sur le centre du vomissement lui-même (132).

La protection des animaux par la naloxone contre les effets émétisants de la morphine par voie I.V., et non contre ceux de l'apomorphine administrée par la même voie, suggère que les récepteurs des deux produits sont différents. La morphine induit des vomissements par une action sur les récepteurs enkephalinergiques alors que l'apomorphine semblerait agir sur les récepteurs dopaminergiques. De même, des expériences ont montré que les sites d'action de la L-Dopa, un précurseur de la dopamine, et de l'apomorphine, sont localisés aux mêmes endroits dans le cerveau.

L'apomorphine agit donc bien sur les récepteurs dopaminergiques de la CTZ (10,42).

V.1.2. Alcaloïdes de l'ergot de Seigle.

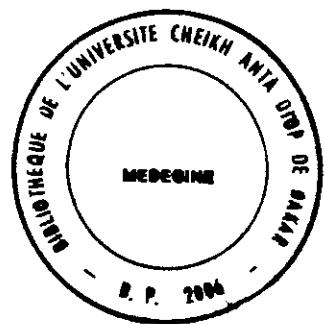
Ils peuvent être utilisés seuls comme la dihydroergotamine ou associés comme dans L'HYDERGINE* : dihydroergocornine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine A et B.

Ces alcaloïdes sont utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés :

- agonistes partielles sur les alphas récepteurs adrénergiques, tout particulièrement au niveau veineux ;
- Alpha bloquantes centrales et
- enfin stabilisantes de l'hyperactivité des vaisseaux, en particulier du système carotidien extra-écrânien.

Les nausées et les vomissements sont les effets indésirables de leur action.

Des expériences sur l'animal, ont montré que cette action émétique n'est pas prévenue par ablation chirurgicale du tractus digestif. Il s'agirait donc d'une action émétique centrale. L'ergotoxine n'exerce pas d'effet perceptible direct sur le centre du vomissement ; l'administration d'HYDERGINE* par voie I.V. ne produit pas de vomissement, chez le chien ayant subi une ablation de la CTZ. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle ont donc une action émétique centrale : ils agissent sur la CTZ (15).



V. 2. SUBSTANCES EMETISANTES D'ACTION MIXTE

V.2.1. Sulfate de cuivre

Il est connu pour être un émétisant périphérique. Administré par voie orale, il produit une irritation gastrique qui entraîne une stimulation réflexe du centre du vomissement.

Les vomissements se produisent après une courte période de latence, d'environ quinze minutes, après administration de la dose efficace.

Les afférences sont représentées par le nerf vague et le nerf splanchnique. Le sulfate de cuivre peut également agir par voie intraveineuse ou par voie orale chez les animaux qui ont subi une dénervation intestinale. Mais la dose seuil produisant des vomissements doit être multipliée par huit environ et le temps de latence prolongé de deux heures (131.). Ceci suggère qu'une quantité suffisante de produit a pu être absorbée dans la circulation systémique et atteindre pendant la période de latence, une concentration suffisante pour agir comme un émétisant central, en stimulant la CTZ.

Ces expériences permettent d'affirmer que le sulfate de cuivre n'agit pas seulement au niveau périphérique, mais également au niveau central (1,131,132).

V.2.2. Les digitaliques

Ils sont utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés cardiotoniques. Les nausées et les vomissements sont des effets secondaires gênants, se produisant que pour des doses proches des doses toxiques.

Des expériences ont été réalisées sur des chiens et des chats avec notamment le lanatoside C qui est un glucoside cardiotonique. Il a été démontré qu'il agit centralement sur la "Trigger zone", car l'ablation de cette dernière réduit nettement l'incidence des vomissements précoces se produisant après son administration intraveineuse.

Cependant, des vomissements sont encore possibles chez des animaux ayant subi une ablation bilatérale de la CTZ avec des doses élevées de digitaliques administrées par voie orale et après un temps de latence important.

Ces vomissements tardifs ne sont d'ailleurs pas supprimés par une dénervation cardiaque ni par une dénervation gastro-intestinale. On peut donc affirmer que les digitaliques ont une action centrale importante sur la CTZ mais qu'ils agissent aussi à la périphérie au niveau d'un site récepteur situé en dehors du tractus gastro-intestinal (12,132).

V. 2.3. Radiations

Les vomissements succédant à une irradiation se produisent en deux phases distinctes :

- une phase précoce qui apparaît dans la limite de quelques heures après l'irradiation.
- et une phase plus tardive apparaissant au bout de quelques jours (13). Le mécanisme impliqué lors des vomissements survenant rapidement après l'irradiation est quelque peu apparenté à celui provoqué par l'apomorphine. Il fait intervenir une substance circulante libérée par le processus de réaction générale de tissus à l'irradiation.

Cette première phase des vomissements est supprimée, chez l'animal par une ablation, même partielle, de la CTZ (25,134).

La phase tardive des vomissements est probablement due à un processus associé à des lésions du tractus gastro-intestinal (13).

Pour supprimer cette phase, il faut réaliser, chez le chien, une ablation complète de la CTZ ainsi qu'une vagotomie et une sympathectomie abdominale. Il apparaît donc que ces vomissements post-irradiation relèvent de deux mécanismes :

- central au niveau de la "Trigger zone",
- et périphérique comprenant les récepteurs afférents viscéraux des trones sympathiques et parasympathiques (134).

VI. SEUIL DU VOMISSEMENT

Le centre bulbaire du vomissement reçoit en permanence toutes ces informations ; mais leur intensité est insuffisante pour atteindre le seuil de déclenchement de l'appareil neuronal. Ce dernier, dont la sensibilité varie d'un sujet à l'autre, peut être atteint si les stimulations sont suffisamment intenses.

Son niveau est abaissé par des influences mécaniques (hypertension intracrânienne), nerveuses (corticales) ou pharmacologiques (apomorphine). Au contraire, le niveau du seuil peut être élevé par des médicaments à action centrale (91).

CHAPITRE II

LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

Les vomissements occupent toujours une place importante parmi les signes souhaités ou redoutés de la grossesse au début.

Dans un organisme physiologiquement normal, l'agression maternelle, consécutive à la greffe de l'oeuf, provoque assez fréquemment l'installation rapide de nausées et de vomissements dont la périodicité et l'importance créent ce que certains appellent la "maladie gravidique précoce". Par leur soudaineté et leur fréquence relative, les nausées puis les vomissements peuvent perturber l'activité de la femme enceinte.

Ainsi, depuis des siècles, les chercheurs ont-ils essayé de faire disparaître, ou tout au moins d'atténuer les méfaits de cette "dysgravidie" lorsque s'installent des vomissements dits "incoercibles".

En fait, il est difficile de résoudre le problème de façon satisfaisante en raison de la diversité des pathogénies rencontrées (34,106).

I. CARACTERISTIQUES DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

I.1 FREQUENCE

Les nausées et les vomissements constituent un phénomène banal, faisant partie avec l'aménorrhée, des symptômes de la grossesse. Dans les statistiques, leur fréquence est cependant fort variable sans doute, en raison du fait que certains auteurs classent comme "vomisseuse" toute femme ayant présenté au début de sa grossesse le moindre rejet alimentaire, alors que d'autres exigent un état confirmé pour en établir le diagnostic.

Une femme sur cinq environ se plaint spontanément de nausées et de vomissements au début de sa grossesse ; une femme sur 20 en est incommodée ; mais au moins la moitié de celles qui n'en font pas état, reconnaissent à l'interrogatoire quelques nausées matinales, quelques vomissements irréguliers souvent déclenchés par des causes précises auxquelles elles essaient de se soustraire. On peut donc affirmer que les vomissements se rencontrent à des degrés divers dans la moitié des grossesses.

Les primipares sont plus souvent atteintes semble-t-il. La récidive d'une grossesse à l'autre est très irrégulière et, malgré les croyances populaires, le sexe de l'enfant ne semble pas intervenir (11,106,130).

I.2. APPARITION ET DUREE

Les nausées et les vomissements apparaissent en général à la fin du premier ou au début du deuxième mois de gestation. Certains auteurs donnent un repère très précis : troisième semaine après le retard des règles. Parfois l'apparition des nausées et des vomissements, vient signaler une grossesse débutante avant même qu'une aménorrhée n'ait attiré l'attention. Généralement transitoires, nausées et vomissements ne dépassent pas le premier trimestre. Ils cessent alors spontanément dans l'immense majorité de cas. Ce sont des vomissements banaux ; ceux qui apparaissent plus tardivement ou qui se prolongent anormalement, imposent la recherche d'une étiologie plus précise (106,130).

I.3. DESCRIPTION CLINIQUE

I.3.1. Nausées

Leur description clinique est dominée par leur variabilité et leur évolution capricieuse. Les nausées se manifestent selon une chronologie plus ou moins irrégulière. Elles peuvent être accompagnées de malaises ou d'étourdissement.

Elles surviennent à des heures fixes : au moment du lever, en fin de matinée, à l'approche des repas ou seulement le soir. Elles sont souvent

assez bien tolérées tout comme celles qui sont inhérentes à certaines situations : séjour dans un lieu clos, salle de spectacle ou voiture...

En revanche, un état nauséux incessant, continu, ne laissant aucun répit, gênant éventuellement le sommeil, réalise une épreuve extrêmement pénible, difficilement compatible avec une quelconque activité professionnelle, même s'il ne s'accompagne d'aucun rejet alimentaire (16, 60, 130).

I.3.2. Vomissements.

Les vomissements sont émis en général avec une extrême facilité et sans aucune douleur, marquant, le lever et les horaires des repas.

En fait, leur abondance, leur fréquence dans la journée, le moment de leur survenue sont des plus capricieux et des plus variables.

Ils sont généralement surestimés par la patiente. Le contenu des vomissements peut être muqueux et mousseux le matin après le lever, alimentaire après les repas et enfin bilieux dans le journée.

Ils peuvent être déclenchés par des odeurs, non nécessairement culinaires : dentifrice, tabac, matériaux de synthèse, cuir, fumée, métro..., par la vue ou la simple évocation d'un aliment, et conduisent à une réduction de l'alimentation alors que l'appétit, dans l'ensemble est conservé. (16, 60, 130).

I.4. PRONOSTIC

La perte de poids est l'élément capital du pronostic : deux ou trois kilogrammes au maximum en 2 ou 3 semaines, le plus souvent, le poids ne se modifie guère et une croissance pondérale, même modeste, est fort rassurante.

Mais l'augmentation du poids ne doit pas faire douter de la réalité des malaises ; elle prouve seulement une excellente compensation quantitative.

Ce ne sont d'ailleurs pas les femmes qui vomissent abondamment qui maigrissent le plus. Bien au contraire, la dénutrition des "nauséeuses" qui ne vomissent jamais mais redoutent de s'alimenter, est souvent infiniment plus marquée.

Des signes de déshydratation débutante, une accélération du pouls, une chute de la P.A., une oligurie peuvent en résulter.

L'acétonurie est le premier signe de gravité des vomissements. Elle est très facile à mettre en évidence. Aussi faut-il procéder à sa recherche systématique lorsqu'une grossesse s'accompagne de vomissements.

I.5. CONSEQUENCES DES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

Les malaises digestifs du début de grossesse sont rapidement oubliés, mais il en reste assez souvent une trace : aussi longtemps qu'ils durent, l'absorption de fer est impossible.

La prise de fer proposée dans la prévention des anémies (200-400 mg) semble aggraver les symptômes digestifs et il paraît prudent d'éviter cette prescription.

Cependant, l'utilisation du fer de réserve pour les besoins du fœtus et pour la synthèse de l'hémoglobine maternelle supplémentaire atteint dans les six premiers mois environ 200 mg pour parvenir aux environs de 500 mg à terme.

Le manque à gagner résultant des vomissements n'est pas sensible si les réserves sont suffisantes, mais il peut, dans le cas contraire, contribuer dans les mois suivants à la survenue d'une anémie ferriprive si le terrain est carencé par des habitudes alimentaires néfastes, par des hémorragies menstruelles ou obstétricales anciennes, ou encore par de nombreuses grossesses.

Une numération globulaire et un dosage d'hémoglobine au sixième mois permettent de dépister l'anémie. (16).

II. ETIOPATHOLOGIE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

II.1. EXAMEN PREALABLE DE LA FEMME ENCEINTE

Un examen préalable et soigneux permet de déterminer si la femme souffre de vomissements gravidiques ou si ses vomissements ne sont pas secondaires à une pathogénie ignorée jusque-là.

En effet, les vomissements importants du premier trimestre de gestation ne sont pas tous des vomissements gravidiques. Il peut s'agir des vomissements traduisant une affection nerveuse : ex méningite tuberculeuse, avec une place toute particulière pour la tumeur cérébrale dont il conviendra de se méfier par l'examen neurologique et le fond d'oeil.

Il peut aussi s'agir d'une affection masquée par le terrain gravidique : (occlusion intestinale, appendicite aiguë, colique hépatique...) en sachant, les limites du bilan qui ne doit comporter aucune exploration radiologique en cette période d'embryogénèse active, mais qui peut faire appel à la fibroscopie.

L'examen complet de la patiente permet de retenir le diagnostic des vomissements gravidiques ou des vomissements au cours de la grossesse (11,34).

II.1.1. Examen somatique

Son but est d'éliminer une affection intercurrente à début trompeur :

- examen de l'abdomen, palpation des régions appendiculaires et vésiculaires ;
- recherche d'une douleur lombaire ;
- les infections urinaires seront attentivement dépistées par une étude cytobactériologique systématique ;
- un examen neurologique permet de rechercher des signes d'hypertension intracrânienne ou un syndrome méningé.

II.1.2. Examen obstétrical

Un interrogatoire soigneux précisera, outre la date des dernières règles, les antécédents obstétricaux de la malade, éventuellement le mode évolutif des grossesses antérieures.

Le toucher vaginal précisera la position de l'utérus, mais surtout vérifiera si le volume utérin correspond à l'âge de la grossesse.

La majorité du taux de prolans (80000 UI ou unité lapine) fera soupçonner l'existence d'une môle hydatiforme imposant l'hospitalisation immédiate (130) d'autant plus que la grossesse molaire s'accompagne d'anomalies obstétricales : mètrorragies, volume utérin excessif, variable d'un jour à l'autre, bruits du cœur absents.

II.2. ETIOLOGIES

Diverses théories : (endocrinienne, allergique, nerveuse, psychique, digestive), ont été proposées pour tenter d'expliquer la survenue des nausées et des vomissements chez la femme enceinte, plus ou moins corroborées par un certain nombre de succès thérapeutiques (130).

II. 2.1. Théorie endocrinienne

II. 2.1.1. Hypersécrétion d'H.C.G :

Hormone gonadotrophique chorionique.

L'hypersécrétion de gonadotrophines chorioniques est souvent évoquée dans l'étiologie des vomissements gravidiques. L'H.C.G. est sécrétée par l'oeuf et plus particulièrement par le syncitiotrophoblaste à partir du douzième jour après la fécondation, le pic de sécrétion ayant lieu vers la huitième semaine de gestation. Par contre, les femmes présentant un chorio-carcinome n'ont pas particulièrement de nausées alors que le taux de H.C.G. est très élevé (16).

Beaucoup d'auteurs ont étudié les relations pouvant exister entre le taux de sécrétion de l'H.C.G. et l'incidence des nausées et des vomissements gravidiques.

SCHOENECK (120), a montré qu'il y avait une élévation des concentrations sériques et urinaires d'H.C.G. chez les patientes enceintes souffrant de nausées et de vomissements par rapport à la concentration trouvée chez les femmes enceintes ne manifestant pas ces symptômes.

Dans une étude clinique portant sur une série de patientes souffrant de vomissements gravidiques, il a été démontré que bon nombre d'entre elles présentaient des vomissements au moment où le taux d'H.C.G. dans le sang et l'urine était supposé être à son maximum.

Si l'H.C.G. doit vraiment être incriminée, il semble qu'il puisse y avoir deux possibilités :

- soit que les patientes souffrant de vomissements doivent être exagérément sensibles à un taux normal d'H.C.G. au début de la grossesse, taux alors suffisant pour précipiter les symptômes ;
- soit qu'il y ait chez ces patientes une libération excessive d'H.C.G. qui entraîne les symptômes.

A noter en faveur de la deuxième possibilité le fait que les vomissements gravidiques sont particulièrement importants, voire graves au cours de toute hypersécrétion de gonadotrophines chorioniques. Dans ce cas, il faut rechercher une grossesse gémellaire ou une môle hydatiforme, et c'est l'échographie qui apporte les éléments de réponse rassurant la patiente lorsque cet examen est normal. Comparant l'excration d'H.C.G. chez les patientes enceintes, à des stades comparables de leur grossesse, FAIRWEATHER et LORAINE (41) ont trouvé que chez les patientes souffrant de vomissements gravidiques, le taux d'H.C.G. excréte entre la septième et la quinzième semaines de grossesse était inférieur à celui observé chez des femmes ayant une grossesse normale sans nausée ni vomissement. Cette contradiction avec les études précédentes était surtout marquée dans la période de la grossesse allant de la septième à la dixième semaine. Les raisons de ces résultats contradictoires peuvent être d'ordre méthodologique.

Dans l'étude de SCHOENECK (120), le taux d'H.C.G. urinaire était mesuré par une méthode considérée comme ayant des limites sur le plan quantitatif.

De plus, ses résultats étaient calculés en concentration plutôt qu'en quantité excrétée par 24 heures.

Ce mode de calcul ne tient pas compte du volume d'urine excrétée. Or, chez les femmes souffrant de vomissements gravidiques, une oligurie sévère est observée. L'excrétion d'H.C.G. plus faible chez les patientes atteintes de vomissements gravidiques peut trouver plusieurs explications :

- la première est que ces femmes étaient en général hospitalisées d'un bout à l'autre de l'étude alors que les autres femmes ne l'étaient pas. Or, il a été montré que le taux de gonadotrophine pituitaire humaine tant urinaire que plasmatique était significativement plus élevé chez les sujets ambulants que chez les sujets hospitalisés. Il est possible que l'excrétion d'H.C.G. soit affectée d'une manière semblable.
- une deuxième explication repose peut-être sur un défaut dans la production d'H.C.G. par le placenta ou un accroissement de l'utilisation de cette hormone par les tissus périphériques.
- une troisième hypothèse expliquerait la diminution d'excrétion d'H.C.G. par une détérioration rénale entraînant une diminution de la clearance rénale de cette hormone et une diminution du débit urinaire. Mais des études réalisées par FAIRWEATHER (40) ont permis de conclure que les anomalies dans la clearance rénale de l'H.C.G. ne sont pas un facteur expliquant le niveau abaissé de cette hormone lors de vomissements gravidiques. On peut donc conclure de ces études que rien ne permet d'affirmer que l'augmentation du taux d'H.C.G. ou l'hypersensibilité des patientes à un taux normal de cette hormone ne soient des facteurs étiologiques incriminés dans les vomissements de la grossesse (11, 40, 41, 60, 124, 130). Le fait que certaines femmes souffrent des mêmes vomissements lors de la prise de contraceptifs oraux vient en faveur de cette conclusion (61).

II. 2.1.2. Implication du corps jaune

Pour certains, les vomissements gravidiques seraient dus à une sécrétion anormalement persistante du corps jaune (37).

Le corps jaune après stimulation par l'H.C.G., sécrète la progestérone et l'oestradiol jusqu'à la septième semaine de la grossesse, le relais se faisant ensuite par l'unité foeto-placentaire.

Selon une autre hypothèse, les nausées et les vomissements accompagnant la grossesse seraient dus à une sensibilité allergique aux sécrétions du corps jaune ; il y aurait une tendance allergique acquise, une sensibilisation aux sécrétions du corps jaune pendant la vie menstruelle ou à partir du corps jaune d'une grossesse précédente.

Le développement du corps jaune au début de la grossesse coïnciderait avec la survenue des vomissements.

Des tests ont été faits avec des injections intra-dermiques de différents extraits de corps jaune ; ils ont montré une réaction en proportion directe avec le degré des nausées et des vomissements.

Le fait que les symptômes disparaissent à peu près en même temps que la régression du corps jaune constitue un argument en faveur de l'hypothèse précédente.

Pour diminuer la sécrétion de corps jaune, on a utilisé les oestrogènes qui dépriment la fonction hypophysaire antérieure, diminuent la sécrétion de LH. et donc les sécrétions du corps jaune (40).

II.2.1.3. Hyperoestrogénie

Selon certains auteurs, les vomissements du début de la grossesse seraient dus à une sécrétion plus importante d'oestrogènes (125) chez certaines femmes. Les nausées sont aussi constatées en cas de prises d'oestrogènes ou lors d'une contraception orale combinée. Cependant, d'autres auteurs ont été incapables de détecter une anomalie dans la concentration en oestrogènes sanguins chez les femmes souffrant de

vomissements. Ils ont trouvé des degrés identiques de nausées et de vomissements chez des patientes ayant un taux d'oestrogènes sanguins bas, normal ou élevé (40). Il semble exister un lien entre les vomissements gravidiques, l'intolérance digestive à la contraception orale et les maladies biliaires (16). 95% des femmes qui ne tolèrent pas la contraception orale présentent des nausées ou vomissements en début de grossesse.

Les facteurs qui semblent diminuer les vomissements gravidiques (âge supérieur à 35 ans, infertilité, consommation d'alcool) peuvent engendrer une baisse de la synthèse des stéroïdes (137).

II.2.1.4. Déficit en progestérone

Il a été avancé que les vomissements gravidiques pourraient être dus à un déficit en progestérone ; mais un traitement à base de progestérone n'a pas réussi à améliorer les symptômes. De plus, on n'observe pas, au cours des vomissements gravidiques une diminution de l'excrétion urinaire de prégnandiol, métabolite de la progestérone.

En outre, s'il y avait une diminution de la sécrétion de progestérone pendant la période critique de l'implantation de l'oeuf et de la placentation, il y aurait des risques d'avortement.

Or le taux d'avortements spontanés n'est pas plus important chez les femmes qui vomissent que chez les autres ; il peut même être plus bas que dans le cas des grossesses sans vomissement, alors que dans quelques cas étudiés par FAIRWEATHER (40), les taux de prégnandiol et d'oestrogènes dans les urines des femmes qui vomissent entrent dans les limites normales pour la période de grossesse considérée.

II.2.1.5. Déséquilibre hypophysio-surrénalien

L'insuffisance corticosurrénalienne a longtemps été considérée comme un facteur étiologique dans les vomissements de la grossesse. On pensait que cette déficience était due à une inadaptation des surrénales à l'hypertrophie nécessaire pour compenser l'augmentation de la demande corticale en hormones stéroïdes.

Cette affirmation était basée sur les observations suivantes :

- le cortex surrénalien maternel subit toujours une hypertrophie pendant la grossesse.
- les premiers signes d'insuffisance corticosurrénalienne chez les animaux surrénalectomisés sont l'anorexie et les vomissements;
- les premiers signes de la maladie d'Addison (insuffisance corticosurrénalienne chez l'homme) sont une aversion pour les nourritures grasses et des vomissements matinaux.

Ces observations ont donc conduit à traiter les vomissements gravidiques par l'administration d'hormone corticosurrénalienne et ce, avec des résultats satisfaisants (40).

Le rôle des oestrogènes dans l'insuffisance corticosurrénalienne a également été démontré. Il semble en effet que les oestrogènes freinent la libération d'ACTH par l'hypophyse lorsque le taux de cortisone sérique est augmenté (40).

En effet, l'administration d'oestrogène produit une augmentation de la liaison des stéroïdes surrénaux aux protéines plasmatiques, notamment à la transcortine. Le temps de demi-vie du cortisol dans la circulation est donc augmenté sous l'effet des oestrogènes.

Une hypothèse a été formulée selon laquelle un faible taux d'oestrogènes stimulerait la synthèse des stéroïdes par la corticosurrénale alors qu'un taux élevé d'oestrogènes l'inhiberait.

Une explication possible pour les effets inhibiteurs de l'oestradiol sur la sécrétion des stéroïdes surrénaux serait que les oestrogènes diminueraient l'activité du G6 PDH surrénalien.

Une explication pour les effets stimulants de l'oestradiol sur la biosynthèse des stéroïdes surrénaux est suggérée par des études qui démontrent que la conversion de cholestérol en prégnénolone est accélérée par l'oestradiol (66,70).

On peut remarquer le fait que les vomissements se produisent généralement dans le premier trimestre, quand la grossesse dépend hormonalement de l'hypophyse antérieure, et qu'ils cessent quand le placenta assume les principales fonctions hormonales de la grossesse.

Les premiers mois de la grossesse produiraient donc un syndrome d'adaptation physiologique et émotionnelle.

Les différentes phases sont :

- Réaction d'alarme :

Pendant les premières semaines de grossesse, la sécrétion de gonadotrophines pituitaires est augmentée, et ce parallèlement à une diminution des autres hormones pituitaires. Le déficit temporaire en ACTH provoque une insuffisance surrénalienne transitoire.

- Résistance :

Les hormones produites par le placenta (HCG, oestrogènes progestérone) neutralisent l'excès de gonadotrophines pituitaires et un équilibre humoral est établi entre le foetus et la mère ; la production d'ACTH devient normale ou augmentée. Le cortex surrénalien est par conséquent stimulé pour sécréter des taux adéquats de glucocorticoïdes androgéniques, désoxycorticoïdes et autres hormones. Si cette réaction de défense est correcte, le stimulus d'origine est complètement neutralisé et tous les symptômes de toxémie précoce disparaissent.

- Epuisement :

Si ce stimulus nocif n'est pas neutralisé, la réaction continue et l'hypophyse produit alors des taux importants d'ACTH stimulant la corticosurrénale ; les corticostéroïdes ayant la propriété de provoquer une hypertension et une rétention de Na, cela pourrait expliquer l'hypertension et l'œdème observés dans la toxémie gravidique. JARVINEN et VUSPAA (62) ont étudié la réponse du cortex surrénalien à l'ACTH chez dix patientes souffrant de vomissements gravidiques en déterminant l'excrétion urinaire de 11 oxycorticostéroïdes et de 17 cétostéroïdes avant, pendant et après administration d'ACTH. Le résultat de cette étude leur permet de

conclure que les vomissements seraient dûs à un hyperfonctionnement hypophysaire. D'autres auteurs ont mis en évidence un dysfonctionnement des surrénales (40). Cependant le rôle de l'hypofonctionnement antéhypophysaire ou corticosurrénalien est démenti par deux études finlandaises qui notent plutôt une élévation du taux d'ACTH (60).

Ces études ont été réalisées en utilisant de l'insuline, qui en provoquant une hypoglycémie, augmente la sécrétion d'ACTH, reflétée dans des conditions normales par une augmentation du taux de cortisol au cours des dix minutes qui suivent.

Le résultat de cette étude chez des patientes souffrant de vomissements gravidiques ne mettent pas en évidence un hypofonctionnement primaire ou secondaire de la corticosurrénale. Ceci est en accord avec les résultats de DASSLER et JENSSEN (31) qui ne trouvent pas de différence dans l'excrétion urinaire de 17 hydroxycétostéroïdes entre les femmes ayant un début de grossesse normale et celles souffrant de vomissements.

Il y a donc contradiction avec les études précédentes qui montraient un taux d'ACTH diminué pendant les vomissements gravidiques et qui prônaient le traitement de ces vomissements par l'administration d'ACTH.

Dans cette étude, le taux d'ACTH plus élevé dans le groupe de femmes souffrant de vomissements par l'administration d'insuline, indique une capacité fonctionnelle normale après un stimulus psychique ou une hypoglycémie (66).

Ce taux élevé d'ACTH démontre donc un hypofonctionnement antéhypophysaire plutôt qu'un hyperfonctionnement lors de vomissements gravidiques. Il doit y avoir une activation des centres supérieurs de l'hypothalamus ou du cortex cérébral responsables d'une augmentation de la libération des substances.

Ce processus est probablement initié par des facteurs psychiques qui doivent jouer un rôle important dans l'étiologie des vomissements gravidiques ou bien, il peut être secondaire à des désordres métaboliques se produisant lors des vomissements (142).

II.2.1.6. Hyperprolactinémie

Il a été démontré que le taux de prolactine est plus élevé chez les femmes souffrant de vomissements gravidiques que dans les cas où elles ont une grossesse normale.

Des travaux exécutés sur des femmes enceintes vomissant ou non, ont montré que la limite de 25 ng de prolactine de sérum chez une femme non enceinte était dépassée chez 14% de femmes ayant une grossesse normale et chez 67% des femmes qui vomissent (60,142). Une étude a montré que pendant la grossesse, état physiologique particulier au cours duquel le taux d'oestrogènes est élevé, l'élévation initiale significative de la prolactine dans le sérum se produit quelques jours après que le niveau d'oestradiol commence à augmenter de façon marquée au-dessus du niveau de base, avant fécondation.

FRANTZ et coll. (44) ont rapporté que les oestrogènes provoquent une élévation du taux de prolactine. Ils ont en effet trouvé un taux de prolactine sérique élevé chez des hommes ayant reçu des oestrogènes pour le traitement du cancer de la prostate. De même on observe que la prolactine sérique est élevée chez les jeunes filles à la puberté (37).

YEN et Coll (141) ont trouvé qu'une relation de feed-back positif existe chez la femme entre les oestrogènes et la prolactine.

L'augmentation des oestrogènes sériques au début de la grossesse serait donc responsable du taux élevé de prolactine sérique. Le mécanisme de ce phénomène n'a pas encore été élucidé. Il a également été observé qu'une administration de TRH (Thyroïd Releasing Hormone) provoque une augmentation de la sécrétion de TSH (Thyroïd Stimulating Hormone) et de prolactine. Il est donc possible que l'augmentation de la prolactinémie soit consécutive à une augmentation de TRH. Les hormones thyroïdiennes ont été mentionnées dans les vomissements graves. Plusieurs auteurs estiment qu'une hyperthyroïdie transitoire est notée dans 50 à 75% de ces cas. Ce taux élevé n'étant pas le seul fait de l'augmentation des protéines porteuses. T3 paraît proportionnellement moins élevée que T4. Le traitement antithyroïdien ne semble pas nécessaire. Seul l'accouchement va apporter la rémission (4).

L'insuline, en provoquant une hypoglycémie augmente aussi le taux de prolactine sérique. Des études ont montré qu'un taux sanguin de glucose, même inférieur à 10 mcg/ml est capable de provoquer une libération de prolactine.

Or, on sait que l'hyperinsulinisme est fréquent en début de grossesse et qu'il accélère considérablement la consommation des glucides pour produire une hypoglycémie. Qu'elle soit consécutive à une augmentation de sécrétion de la TRH ou à une hypoglycémie, l'augmentation de la prolactinémie est plus importante chez la femme enceinte que non enceinte.

Cependant, cette augmentation ne semble pas être causée par des altérations dans l'osmolarité du plasma car, l'injection intraveineuse de solution saline hypo ou hypertonique n'a pas d'influence sur le niveau de prolactine plasmatique (27, 139).

II. 2.1.7. conclusion

Les théories endocriniennes sont nombreuses et ont été toutes plus ou moins étayées. La théorie mettant en cause l'H.C.G. a été l'une des plus anciennes et l'une des plus répandues. Mais il semble qu'actuellement elle soit démentie.

Les oestrogènes semblent par contre impliqués dans les vomissements gravidiques, hypothèse confirmée par le seul fait que l'on observe des vomissements lors de la prise de contraceptifs œstro-progestatifs, et par la propriété des oestrogènes d'agir indirectement en provoquant une libération de prolactine.

L'hypersécrétion d'ACTH, traduisant un hyper-fonctionnement antéhypophysaire a été également mis en cause récemment.

Il y aurait donc, selon les cas, une ou plusieurs hormones responsables des vomissements gravidiques du moment où la grossesse dépend hormonalement de l'antéhypophyse. De toute façon, ces vomissements seraient la traduction d'un syndrome d'adaptation physiologique et émotionnelle au bouleversement hormonal.

II.2.2. Théorie allergique

Ces vomissements de la grossesse pourraient traduire une réaction d'adaptation de l'organisme de la mère à la greffe d'albumines hétérogènes (130).

L'oeuf pourrait agir, par l'intermédiaire de certains produits sur la "Trigger Zone". L'organisme maternel réagirait par des symptômes digestifs à l'introduction d'albumines étrangères d'origine foetale, voire paternelle, réalisant un aspect d'auto-intoxication peut-être en rapport avec une lésion placentaire (106).

Selon LEVY SOLAL (in 106), il y aurait une réaction d'intolérance plutôt qu'une intoxication, cette intolérance étant provoquée par une toxine protidique spécifique de l'oeuf (60, 106). Une telle toxine n'a pas pu être mise en évidence mais il a été suggéré qu'il pourrait s'agir de l'histamine ou d'un dérivé de désintégration dû à l'action érosive du trophoblaste. (40, 130).

Certains auteurs ont déclaré que les nausées et les vomissements accompagnant la grossesse étaient dûs à une sensibilisation allergique de la patiente aux sécrétions de son propre corps jaune (37), alors que pour d'autres il y aurait une contamination du sang maternel par des débris de villosités chorioniques (110).

Pendant la période de développement rapide du placenta, une substance protéique spécifique dont les cellules syncytiales doivent être le principal composant, une syncytiotoxine placentaire, pourrait passer dans la circulation maternelle et agir directement sur le centre du vomissement.

Cette substance protéique qui est exogène doit agir par sa structure moléculaire, son action lytique, ou en possédant des agglutinines (110).

Des tentatives pour désensibiliser les patientes ont été effectuées en utilisant le sérum du père (40, 110) en injections intramusculaires. Ceci a été réalisé par des auteurs qui croyaient que les symptômes de vomissements gravidiques étaient dus à des iso-agglutinines (40).

On a également pu traiter ces symptômes avec l'autohémothérapie en s'appuyant sur la théorie selon laquelle de petites quantités de sang injectées dans les tissus agiraient par un processus de désensibilisation d'une toxine élaborée et absorbée dans le flux sanguin de la femme enceinte (40).

LEVY-SOLAL (in 130) a pu montrer par des cuti-réactions que les femmes enceintes qui vomissent sont allergiques au sperme du père ainsi qu'à leurs propres extraits placentaires. Ces phénomènes disparaissent rapidement après l'accouchement. Ainsi l'organisme maternel, plus ou moins sensibilisé par la greffe d'albumines spermatiques, a-t-il toujours une réaction d'intolérance envers l'oeuf. Le degré d'intolérance étant fonction de l'agressivité propre de l'oeuf mais aussi du terrain gravidique caractérisé par une instabilité vagosympathique et un bouleversement hormonal voire humoral (130).

On a aussi pu isoler de l'histamine en proportions considérables dans l'urine des patientes qui vomissent. D'autres chercheurs ont également pu montrer que dans beaucoup d'affections allergiques, les nausées et les vomissements sont une caractéristique importante à une période ou à une autre dans le déroulement de la maladie. Chez les individus extrêmement sensibles aux protéines étrangères, cette sensibilité combinée avec la déshydratation, le jeûne, la déficience vitaminique, peut conduire au décès de la patiente (40).

II. 2.3. Cholostase hépatique

Selon certains auteurs, scandinaves en particulier, les nausées et les vomissements gravidiques seraient dus à un désordre métabolique hépatique, notamment à une cholostase gravidique (60).

En effet, JOHNSON et coll. (64) ont étudié la cholostase pendant la grossesse et ont pu montrer que les vomissements sont plus fréquents chez les patientes enceintes souffrant de cholostase (75% environ) que chez les patientes n'en souffrant pas (fréquence de 58% environ). De plus, les vomissements durent plus longtemps dans le premier groupe que dans le second. La cholostase se manifesterait par des nausées et des vomissements au début de la grossesse et par un prurit suivi d'un ictere modéré avec

urines foncées et selles décolorées vers la fin de la grossesse. Cela suggérerait que les désordres métaboliques provoquant la cholostase seraient présents pendant toute la grossesse. Ces symptômes pourraient avoir une origine hormonale. Les changements observés dans la fonction hépatique pendant la grossesse seraient dus à une augmentation des sécrétions hormonales d'oestrogènes et/ou de progesterone.

On peut remarquer que les vomissements se produisent au moment où l'activité œstrogénique commence à augmenter. Lorsque l'on mesure mensuellement l'élimination urinaire d'oestradiol et que l'on trace une courbe, on note la similitude existant entre cette courbe et celle qui mesure l'incidence des vomissements gravidiques lors de la cholostase (64). Les oestrogènes seraient donc la cause de la cholostase gravidique et des altérations de la fonction hépatique pendant la grossesse normale. Vont dans ce sens, le ralentissement de la vidange de la vésicule biliaire et surtout la diminution de la clearance hépatique de la BSP (Bromosulfonephthaléïne) colorant halogéné, utilisé pour tester la capacité d'excrétion du foie et pouvant être utilisé sans risque chez la femme enceinte du fait qu'elle ne traverse pas le placenta (60, 64, 72).

Après administration I.V. , le foie capte la BSP du plasma, un peu plus rapidement pendant la grossesse, alors que le temps de retour du colorant du foie vers le plasma est presque doublé. Le changement le plus significatif est une réduction de moitié aux 2/3 dans la vitesse d'excrétion du colorant dans la bile. En effet, pendant la grossesse, la proportion de BSP quittant la cellule hépatique par minute est de 55% alors que la valeur normale est de 85% et la proportion de BSP regagnant le plasma est augmentée de 15% jusqu'à 45%. La clearance hépatique de la BSP est donc diminuée pendant la grossesse. Pour le transfert normal et le métabolisme de la BSP, il est essentiel qu'elle se combine avec les protéines plasmatiques et hépatiques. Or, il a été établi que les oestrogènes qui sont naturellement produits par le placenta en grande quantité pendant la grossesse, sont métabolisés dans le foie(126).

Pendant leur métabolisme et leur excréition, ces hormones se combinent avec les protéines hépatiques intracellulaires. Ce qui réduit ainsi les sites protéiques de fixation de la BSP dans le foie et augmente la rétention de BSP dans le plasma (26, 60, 71, 126,). Si la production

d'hormones par le placenta est responsable de changements dans la fonction hépatique, ces phénomènes œstrogèno-dépendants doivent être plus marqués en cas de grossesse gémellaire ou de môle hydatiforme. La cholostase gravidique provoquée par les œstrogènes peut donc être une cause de nausées et de vomissements pendant la grossesse. Mais en général une grossesse normale n'entraîne aucune altération hépatique.

Pendant la grossesse, le transfert de BSP entre les différents compartiments du corps s'altère cependant que dans beaucoup de cas, ces changements demeurent dans les limites acceptables de normalité physiologique (60, 65).

II.2.4. Théorie nerveuse

Le vomissement gravidique serait un acte réflexe prenant son point de départ dans la sphère génitale.

BRETONNEAU in(106) attache une grande importance à l'existence d'un vice de position de l'utérus, qu'il s'agisse d'antéflexion ou de rétro-déviation. Lorsque la malposition n'est pas évidente MAC CLINTOCK (in 106) pense qu'il existe une distension nerveuse intra ou extra murale qui est le point de départ du réflexe nerveux (106, 130). Les impulsions afférentes proviennent des organes du petit bassin et notamment de l'utérus.

La multiplication des vaisseaux de l'utérus gravide et les changements importants qui surviennent dans son métabolisme doivent être sans aucun doute enregistrés et envoyés à des centres appropriés. Ainsi, la quantité fortement accrue des impulsions propres, dont l'énergie se trouve augmentée, provient de l'utérus par l'intermédiaire des racines postérieures, atteint la zone végétative de la moelle épinière et se trouve facilement transmise vers les centres supérieurs.

La masse des informations viscérales qui s'élabore dans les centres supérieurs du cerveau atteint la moelle.

Le transport des informations doit trouver sa voie à travers un grand nombre de centres végétatifs et de noyaux richement liés les uns aux autres formant avec un réseau de voies et de jonctions.

C'est justement dans ce segment qu'il peut y avoir des circonstances favorisant l'échappement d'une partie des impulsions dans les autres canaux nerveux qui conduisent aux centres végétatifs correspondants.

Au niveau de ces centres, il se produit un passage réflexe des impulsions dans les autres branches nerveuses, de sorte qu'elles arrivent aux organes correspondants et y exercent des fonctions tout à fait nouvelles.

Il est possible que le mécanisme présumé présenté ici constitue l'une des nombreuses voies que l'organisme met à contribution.

Le noyau viscéral du pneumogastrique se situe d'abord sur un prolongement de la colonne végétative de la moelle épinière, ce qui fait qu'une partie des impulsions intéroceptives peut le traverser sans rencontrer d'obstacles ; cependant, à partir de là, il n'existe qu'une voie courte et facile pour atteindre le noyau solitaire.

Ce dernier reçoit des stimuli viscéraux de nombreuses sources et joue un rôle important dans un grand nombre de phénomènes réflexes, les vomissements, la toux, etc...

On peut admettre qu'une partie des impulsions viscérales est, à ce niveau, dirigée vers la branche conduisant au centre du vomissement qui se trouve ainsi stimulé de façon constante.

Ce noyau comporte également les synapses des branches nerveuses qui conduisent le goût.

Compte tenu de ces interférences, on peut se poser les questions suivantes : pourquoi par exemple, chez certaines femmes le vomissement n'atteint qu'un degré modéré, alors que chez d'autres, en particulier, chez les femmes nerveuses, il devient incoercible ? Ou encore, pourquoi au cours des derniers mois de grossesse, on voit disparaître ce genre de troubles chez la plupart des femmes ? La réponse à ces questions ne pourrait être que purement spéculative.

Il est possible que la névrose crée le complexe des circonstances qui favorisent une pénétration plus aisée des impulsions à l'intérieur des autres canaux nerveux, ou bien qu'elle accélère la réaction réflexe.

La diminution des vomissements au cours des derniers mois de la grossesse pourrait être en rapport avec une adaptation de la voie principale au transport d'une plus grande quantité d'impulsions (101).

II.2.5. Théorie psychologique

Toutes les théories précédentes n'expliquent pas de nombreux faits tels que par exemple :

- l'absence de vomissements chez l'animal gravide, même les anthropoïdes.
- une fréquence inconstante de vomissements a été constatée selon les cultures : certaines populations : esquimaux, certaines tribus africaines et mexicaines, certaines tribus indiennes d'Amérique ignorerait les vomissements gravidiques. La survenue des vomissements gravidiques est plus fréquente en Occident. En Afrique du Sud, des différences sont notées selon les races quoique les habitudes alimentaires ne sont pas les mêmes. La survenue fréquente des vomissements chez certaines tribus ne veut pas dire qu'il s'agit d'une caractéristique ethnique puisque les femmes mexicaines peuvent être atteintes de vomissements gravidiques lorsqu'elles arrivent aux Etats-Unis alors qu'elles ne vomissaient pas au Mexique. MAC CAMMON (84) qui a suivi 475 femmes indiennes pendant leur grossesse souligne que 14% d'entre elles vomissent, et ce sont pour la plupart, celles qui parlent anglais.

Le vomissement gravidique semble donc être l'apanage des civilisations occidentales, surtout aux Etats-Unis et en France, un peu moins en Grande-Bretagne et en Allemagne (110).

Ce qui évoque les facteurs socio-économiques héréditaires et/ou diététiques. Il est remarquable de constater que les vomissements gravidiques apparaissent dans des populations qui en étaient exemptées, alors que les conditions d'hygiène et d'alimentation se seraient améliorées, au

contact de ces civilisations. Ce qui change aussi pour ces populations, ce sont les conditions psychologiques et sociales, d'où l'importance des facteurs psychologiques dans l'étiologie des vomissements gravidiques (23).

L'origine psychogène est certaine : le vomissement serait un langage par lequel s'exprimerait une détresse ou une inquiétude psychologique (34).

Le motif de cette détresse est variable, mais toujours d'ordre affectif. L'enquête psychologique est indispensable.

Beaucoup d'auteurs ont souligné que les nausées et les vomissements gravidiques apparaissent plus sévèrement chez les femmes prédisposées nerveusement (110);

Les vomissements seraient dans ce cas déterminés par des influx corticaux et sous-corticaux (34). Les femmes qui vomissent pendant leur grossesse sont souvent des primipares, d'âge inférieur à 35 ans, présentant une surcharge pondérale, mère au foyer, non fumeuses, primipares surprotégées par l'entourage, qui acceptent mal la grossesse ou la redoutent. Le vomissement peut ainsi exprimer un refus de féminité, la crainte de l'accouchement ou tout autre conflit. A l'inverse, la consommation habituelle d'alcool semble réduire la fréquence de survenue des vomissements gravidiques. La femme enceinte peut user inconsciemment du symptôme pour exprimer la pitié ou pour exercer la vengeance. Parfois les vomissements expriment une névrose antérieure à la gestation. Les femmes en situation difficile, telles les mères célibataires ou en période de privation, comme pendant la guerre, présentent peu de vomissements. Il est exceptionnel que l'enquête ne révèle pas un conflit psycho-affectif (34).

A partir de l'étude individuelle des cas, les psychanalystes invoquent la notion de rejet oral et de symbolisme sexuel du vomissement dont FREUD (in 23) a donné une formule complète : "l'alimentation suivant l'attitude affective de l'enfant envers sa mère peut s'associer aux sentiments de plaisir ou de déplaisir, d'amour ou de haine. L'oralité, c'est-à-dire la communication avec le monde extérieur par l'intermédiaire de la perception buccale, peut donc exprimer déjà des attitudes affectives". Des hypothèses psychanalytiques tournent autour de la signification du vomissement gravidique comme rejet de l'enfant du point de vue symbolique et comme

refus de la grossesse et de la maternité, c'est-à-dire, un autopunissement du point de vue psychique (23, 110).

Sur le plan symbolique, les voies digestives et génitales sont confondues. Le vomissement gravidique serait donc une sorte d'avortement symbolique par voie digestive.

Cependant, on peut apporter des réserves en montrant l'ambivalence de la femme enceinte. Elle vomit et manifeste ainsi son rejet de l'enfant, mais elle témoigne par ses envies alimentaires son besoin de le garder. On ne peut donc confondre le vomissement et l'avortement spontané.

Les opinions évoluent et actuellement on parle plutôt de refus d'une situation dont l'enfant n'est qu'un des éléments. La grossesse étant synonyme de nausées matinales pour certaines femmes, cela entraînerait un réflexe conditionné, (110). Des enquêtes systématiques portant sur plusieurs groupes de gestantes ont recherché des corrélations entre les vomissements et l'attitude de la femme envers l'enfant.

Cette attitude serait tranchée ou ambivalente. L'attitude tranchée peut être positive dans le cas de femmes désirant ardemment leur enfant ou alors négative, et dans ce cas, l'enfant représente une catastrophe. Dans ce groupe, les femmes ne vomissent pas ; soit elles trouvent dans la grossesse l'épanouissement total de leur désir profond d'enfant, soit elle refusent la grossesse avec tant d'intensité qu'elles se refusent le droit de vomir. Chez les mères célibataires en effet, les vomissements sont très rares. L'attitude peut aussi être ambivalente, il s'agit souvent d'une maternité souhaitée "pour plus tard, d'un enfant gênant" que la femme ne désirait pas à ce moment mais qu'elle finit plus ou moins par accepter (29, 130). Presque toutes les femmes qui ont cette attitude vomissent. le fait que certaines de ces femmes ne vomissent pas peut être dû à un seuil de vomissement élevé ou à une manifestation de cette sensation de rejet par une autre manière (8).

Il reste à situer l'attitude vis-à-vis de l'enfant par rapport aux autres facteurs psychologiques du vomissement gravidique : frigidité, dysménorrhée, difficultés matérielles, attitude du mari etc...

Sur 1000 cas de femmes étudiés, BERTLING (in 110), a trouvé dans 68,5% des cas une corrélation entre les nausées, les vomissements gravidiques et la dysménorrhée. Il a montré que les deux avaient une base psychique.

Cependant aucun facteur n'a fourni de corrélation aussi nette que celle notée entre les vomissements et l'attitude ambivalente de la femme. C'est la convergence du terrain des antécédents psychologiques, du milieu des circonstances actuelles socio-économiques et familiales qui vont contribuer à orienter la femme vers son attitude d'acceptation ou de rejet ou d'ambivalence à l'égard de l'enfant (23, 130).

III. EVOLUTION DES VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

III.1. VOMISSEMENTS SIMPLES

Ils sont bénins et généralement transitoires : ils cessent spontanément dans l'immense majorité des cas avant la fin du premier trimestre de gestation. L'état général de la femme est alors conservé ; toutefois, on lui prescrira des antiémétiques si des règles simples d'hygiène de vie et de diététique ne suffisent pas à la soulager.

III.2. Vomissements graves

Les vomissements graves font suite à une période de vomissements simples ou apparaissent d'emblée. La division en deux catégories, si elle est vraie cliniquement, ne doit pas faire oublier que tous les intermédiaires sont possibles et qu'il n'y a entre eux qu'une différence de gravité (19).

En effet, les vomissements simples peuvent par leur persistance entraîner des troubles humoraux, puis des désordres organiques. Ceux-ci vont à leur tour retentir sur le système nerveux et les vomissements vont alors être entretenus et aggravés par un véritable cercle vicieux. C'est ce qui constitue le syndrome : "vomissements graves". La fréquence des vomissements graves est variable selon les publications néanmoins tous les auteurs s'accordent sur le fait qu'ils sont devenus rares (environ 2 à 4 pour

1000). Cette fréquence ne semble pas liée au nombre de grossesses antérieures, à des facteurs ethniques, ou au caractère légitime ou non de la grossesse.

- Les facteurs psychosomatiques paraissent déterminants dans au moins trois cas sur quatre :
- les traits les plus caractéristiques étant une immaturité émotionnelle, la persistance à l'âge adulte d'une dépendance maternelle exagérée :
- enfin une personnalité de type hystérique serait présente dans environ 15% des cas. Ces vomissements étaient qualifiés autrefois d'incoercibles et malins car ils pouvaient entraîner la mort de la patiente. En fait, l'évolution peut toujours être interrompue avant la phase des désordres irréversibles, au-delà desquels aucun traitement, même l'avortement thérapeutique préconisé naguère ne peut empêcher l'évolution fatale (5, 22).

III.2.1. Aspect clinique

III.2.1.1. Intolérance gastrique

Le syndrome de gravité est caractérisé par une intolérance gastrique absolue à tous les aliments.

La femme vomit de plus en plus souvent, non seulement au réveil, mais aussi plusieurs fois en abondance dans la journée, les aliments d'abord, puis un liquide muqueux et bilieux. Les vomissements sont d'abord relativement faciles puis ils s'accompagnent bientôt d'efforts pénibles et douloureux, faisant refuser à la malade toute ingestion d'aliments. Le volume de ces vomissements est toujours supérieur à la quantité d'aliments et de boissons ingérés, ce qui les différencie des vomissements simples dont la quantité est toujours inférieure (5, 22).

Une hypersialorrhée peut s'ajouter aux vomissements, obligeant la femme à déglutir cette salive, élément favorisant les vomissements. De même le ptyalisme, fréquemment associé, favorise ces derniers.

III.2.1.2. Examen clinique

L'examen clinique permet d'apprécier le retentissement des vomissements sur l'état général et la recherche de leurs complications. Il permet également de rechercher une cause organique éventuelle associée à la grossesse telle que des lésions gastriques, une affection vésiculaire, une pyéOLONéphrite ou parfois une hernie hiatale.

Par contre, lorsqu'il s'agit de vomissements gravidiques vrais, quelque soit le stade évolutif où la malade est vue, les examens révèlent une grossesse en évolution normale et ne retrouvent aucune étiologie à ces vomissements (22).

- **Amaigrissement**

Il est la conséquence du défaut d'apport alimentaire mais également de l'utilisation des réserves. Il se constitue en quelques jours. Il peut être de 2 à 3kg ou même dépasser 10kg. Autrefois, la malade pouvait perdre jusqu'au tiers de son poids.

Cet amaigrissement se traduit par la fonte du panicule adipeux, puis des masses musculaires : quadriceps, régions fessières. L'état général s'altère (5, 22, 34).

- **Déshydratation**

Elle est d'abord extra cellulaire, puis révélée par des signes cliniques tels qu'une persistance du pli cutané, une hypotonie des globes oculaires, des lèvres sèches et craquelées.

L'asthénie est également un signe précoce et constant : il s'agit d'une faiblesse musculaire rendant tout effort pénible.

Ensuite vient la déshydratation intra-cellulaire, avec une soif intense, un teint pâle. L'abdomen est creusé en bateau avec saillie de l'utérus, des troubles psychiques apparaissant ensuite. On note également une oligurie, avec volume urinaire inférieur à 750cm³/24h, et une constipation (19, 22).

III.2.2. Aspect biologique

III.2.2.1. Avant traitement

Le bilan biologique reflète l'importance de la dénutrition et de la déshydratation (22).

La déshydratation extra cellulaire entraîne une hémococoncentration (34). Dans le plasma, on découvre un abaissement du chlore, du sodium, du potassium et de la réserve alcaline. On note aussi une diminution du taux d'albumine et une élévation du taux des gamma-globulines. Par ailleurs, il existe une anémie modérée et une hyperazotémie discrète. Au niveau des urines, on note la présence en plus ou moins grande abondance de corps cétoniques, une chlorurie et une natriurie abaissées de même qu'une kaliurie élevée en valeur relative (22,108).

Les malades présentent à ce stade des nausées, du ptyalisme, des vomissements, une inappétence absolue et une forte diminution de poids.

Les vomisseuses se trouvent alors en pleine phase catabolique. Le catabolisme exagéré va entraîner chez elles une cétose plus ou moins intense, réalisant le tableau de l'acidose métabolique compensé par une alcalose métabolique avec l'hypokaliémie qui lui est classiquement associée (108).

Une élimination plus faible des hormones cortico-stéroïdes est souvent constatée.

III.2.2.2. Après traitement

Le syndrome correctement traité se caractérise par la diminution puis la disparition de la cétose. La diurèse, la chlorurie et la natriurie augmentent, la kaliurie diminue. La chlorémie et la natrémie s'élèvent.

C'est souvent au début de cette période que l'on enregistre la valeur la plus basse de la kaliémie et que les accidents cliniques et électrocardiographiques risquent d'apparaître.

Les "vomisseuses" sont alors en pleine phase anabolique, il y a reconstitution des protéines cellulaires détruites au cours de la phase précédente. La malade se réhydrate, la soif et la faim réapparaissent et le poids augmente, la kaliémie revient à des valeurs normales soit spontanément, soit après administration du chlorure de potassium. Cependant la récidive est possible si le déséquilibre potassique n'a pas été correctement traité (108).

III.2.3. Complications

En l'absence de traitement, on note une altération rapide de l'état général.

Il apparaît de l'asthénie, des céphalées, puis un état de torpeur s'installe, conduisant au véritable coma. Le pouls est accéléré et la pression artérielle est abaissée. Autrefois, la mort survenait, hâtée par des complications infectieuses, par des incidents hémorragiques et des troubles neurologiques tels qu'un syndrome de Gayet-Wernicke dû à une carence en thiamine et où l'on observe une confusion mentale, une polynévrite des membres inférieurs et des troubles oculaires (21, 22, 34, 48).

La mort de la patiente, qui est une éventualité pratiquement disparue aujourd'hui, survenait avant que le fœtus n'ait succombé (22).

III.2.4. Conclusion

L'élément essentiel des vomissements graves du début de la grossesse est constitué par la dénutrition due au jeûne forcé et par les déperditions d'eau et d'électrolytes par voie digestive. La déshydratation, la cétose, les troubles du métabolisme hydro-électrolytique en sont les conséquences plus ou moins graves (108). Les manifestations prouvent donc que le diagnostic doit être fait précocement et le traitement appliqué avant le stade de dénutrition (34). Comme nous l'avons vu précédemment, les nausées et les vomissements sont des manifestations fréquentes pratiquement inhérentes à une grossesse normale, mais pouvant parfois être si graves qu'ils constituent un danger pour la mère et le fœtus (amaigrissement, déshydratation, dénutrition, hypokaliémie...).

Un problème fort délicat à résoudre pour le médecin ou l'obstétricien est alors posé. Faut-il oui ou non traiter les vomissements bénins du début de la gestation ? Certes, ils ont le plus souvent un retentissement clinique et biologique minime, mais ils peuvent évoluer vers un syndrome plus sévère qui sera d'autant plus difficile à guérir que le traitement sera entrepris tardivement. Le facteur psychosomatique intervient aussi dans le déclenchement et l'évolution de ces vomissements gravidiques. Considérer trop rapidement ces "vomisseuses" comme des malades, risque parfois de concrétiser et d'aggraver leur maladie émétisante. Ces malades psychosomatiques ont souvent soit une crainte, soit un désir de maternité. Il peut s'y ajouter la hantise d'un effet tératogène à l'égard de tout traitement médical.

C'est alors que doit intervenir le sens clinique du médecin et que son action psychothérapeutique peut être déterminante.

Toutefois, Lanvin en 1967 (78), estime souhaitable de traiter ces malades lorsque :

- les vomissements constituent un malaise très gênant dont les intéressés demandent le soulagement ;
- par leur répétition et leur fréquence, ils risquent d'entraîner un état de dénutrition chez la vomisseuse.
- la malade apparaît d'emblée comme une grande psychosomatique à équilibre nerveux précaire.

En contre-partie, il faut que cette thérapeutique ne puisse avoir aucune action nocive sur la mère et sa grossesse et aucun effet tératogène sur le fœtus.

**DEUXIEME PARTIE :
TRAITEMENT DES NAUSEES
ET DES VOMISSEMENTS
GRAVIDIQUES**

CHAPITRE I : LES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR CE TRAITEMENT DANS LES CAS SIMPLES ET GRAVES

A. TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS SIMPLES DE LA GROSSESSE

Le traitement doit être ambulatoire, simple et si possible sans effets secondaires pouvant être aussi désagréables que les symptômes, pour éviter de perturber la vie quotidienne de la femme, notamment lorsque celle-ci exerce une profession.

Les trois éléments essentiels en sont :

- la psychothérapie ;
- les conseils hygiéno-diététiques ;
- le traitement médicamenteux.

I. LA PSYCHOTHERAPIE DISCRETE

La psychothérapie consiste essentiellement à mettre la patiente en confiance.

Tout en s'intéressant à ses malaises sans en exagérer l'importance, il est utile de faire admettre leur caractère passager en lui faisant comprendre qu'une aide médicale est possible et que toute automédication doit être proscrite pour éviter de mettre en danger sa vie et celle du fœtus.

II. CONSEILS HYGienO-DIETETIQUES

La patiente doit faire un effort pour supporter ces vomissements dans les formes les plus bénignes des nausées et des vomissements gravidiques. Quelques conseils de bon sens donnent des résultats satisfaisants. Eviter tous les aliments dont la simple vue déclenche nausées et vomissements.

II. 1. SUPPRESSION DE LA CAUSE DECLENCHANTE

Ceci est possible lorsqu'elle est liée à la profession (nécessité de se déplacer avec une voiture ou le métro dont les odeurs peuvent être néfastes, manipulation des produits chimiques), à des objets familiers provisoirement remisables (plantes, sacs en cuir, parfums), aux habitudes des proches (dentifrice, tabac, repas pris à la cuisine).

Il faut supprimer les mets qui déclenchent les nausées, souvent par leur seule évocation. Ce sont en général les graisses cuites ou crues et les aliments d'odeur forte, parfois les viandes, presque toujours les produits de la mer. Si possible, on recommandera à la patiente de ne pas faire la cuisine si les odeurs lui sont insupportables. Dans certains cas, on conseillera la prise de repas séparés du reste de la famille ; la seule vue des personnes en train de manger pouvant déclencher des vomissements, des odeurs non alimentaires peuvent également provoquer des nausées : des odeurs de vernis, d'essence, de produits ménagers par exemple. Il sera conseillé de s'y soustraire dans la mesure du possible (16).

II. 2. DIETETIQUE

Assez souvent, les nausées sont rythmées dans la journée : au lever, vers onze heures, vers dix-sept heures, parfois accompagnées de sueurs froides, de tendances syncopales. Il est évident que l'hypoglycémie participe largement aux malaises, qu'une diététique correcte pourra réduire ou même faire disparaître. Il faut diminuer la consommation de glucides à absorption rapide (fruits, miel, jus de fruits, bonbons) qui élèvent rapidement la glycémie, mais déclenchent la sécrétion d'insuline suivie d'une hypoglycémie secondaire. Par contre, il faut conseiller la consommation de glucides à absorption lente (pommes de terre, pâtes, riz, pain) qui n'entraînent pas

d'hypoglycémie secondaire lorsqu'ils sont associés à une consommation simultanée de protides. L'alimentation se fera donc à la demande, par des repas de faible volume aussi nombreux que nécessaires, comprenant toujours des protéines et du pain ou des biscuits et une petite quantité de sucre, de miel ou de fruits.

L'apport protéique animal ne dépend que de la tolérance individuelle : yaourt ou lait frais, œufs durs, blanc de volaille ou viandes rouges grillées.

La prise de boissons pendant les repas est à déconseiller. Par contre, en dehors des repas, on peut conseiller de prendre de l'eau bicarbonatée ou de l'eau gazeuse (eau de seltz, perrier, badoit, vichy, évian, voire coca cola...) très froides par verre à liqueur. On peut aussi boire des boissons effervescentes sucrées ; de la glace en petits morceaux à sucer peut être efficace par son action anesthésique locale : le principe de base est une libération de gaz carbonique qui distend la paroi gastrique. Les anesthésiques locaux agissent au niveau des terminaisons sensitives gastriques du vague. Par ailleurs, la potion de rivière du codex n'est plus employée à notre époque. Le citrate sous forme de citrocholine* est une médication très banale pouvant apporter un certain soulagement.

II.3. HYGIENE DE VIE

Il faudra conseiller à la femme de prendre son petit déjeuner avant le lever: les changements de position et la moindre activité physique se conjuguent pour abaisser en même temps la glycémie et la pression artérielle. Il devra comporter du sucre dans la mesure où le jeûne nocturne abaisse nécessairement le taux de glucose circulant.

Pour cette raison, le dîner sera reporté le plus tard possible. Les prises alimentaires pourront être dans certains cas précédées et suivies d'un repos d'une demi-heure.

Si le vomissement survient dès la fin du repas, il faudra recommander l'absorption d'un aliment solide immédiatement après. Il est également important de faire éviter la fatigue et de conseiller un sommeil suffisant(16).

III. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

A première vue, il pourrait être envisagé de faire appel à l'une ou l'autre des substances médicamenteuses possédant des propriétés antiémétiques.

Il s'agit des :

- antispasmodiques
- antihistaminiques
- benzamides
- dérivés de la phénothiazine
- sédatifs classiques
- propyl-pipéridines.

Chez la femme enceinte, il s'avère nécessaire de faire un choix car, il convient d'être extrêmement prudent du fait qu'un médicament administré pendant la grossesse, peut directement ou par l'intermédiaire des produits chimiques provenant du métabolisme maternel, être responsable des malformations congénitales ou de toxicité à l'égard du foetus. Les risques thérapeutiques s'évaluent selon 3 critères :

- la perméabilité de la barrière placentaire ;
- la sensibilité foeto-embryonnaire qui est maximale au cours du premier trimestre de la gestation ;
- l'étude du pouvoir tératogène des médicaments qui se fait en testant les produits sur des animaux gravides en sachant que la transposition des résultats à l'espèce humaine est délicate.

Le traitement des vomissements gravidiques s'avère extrêmement variable mais, les obstétriciens savent que "la façon de donner vaut mieux que ce que l'on donne".

Bien souvent, on pourra s'abstenir de toute médication, dans les cas bénins de femmes pour lesquelles les conseils hygiéno-diététiques auront apporté un soulagement notable.

Dans le cas où la malade est très gênée, diverses thérapeutiques peuvent être envisagées.

Compte tenu des notions pathogéniques actuellement admises et précisées dans la première partie de notre thèse, la "panoplie" médicamenteuse comporte :

- des sédatifs et des antispasmodiques
- des antiémétiques
- des antihistaminiques
- L'hormonothérapie
- La vitaminothérapie.

De nombreux médicaments possèdent à la fois des propriétés sédatives, antispasmodiques, antiémétiques ou antihistaminiques; il est difficile d'établir une classification rigoureuse, d'autant plus que celle-ci varie d'un auteur à l'autre.

III.1. LES SÉDATIFS ET LES ANTISPASMODIQUES

Divers produits ont été utilisés : BEDRINE et HOULNE en 1958 (5) citent particulièrement la teinture de belladone, les bromures, le sirop de chloral, le phénobarbital. LANVIN en 1967 (78) conseille l'utilisation d'un peu de sympathyl* (association phénobarbital, extrait de crataegus, extrait de boldo, méthénamine ou hexaméthylène tétramine, peptone).

Le BELLADENAL* semble posséder une efficacité thérapeutique réelle dans le traitement des troubles fonctionnels de l'appareil digestif.

Le phénobarbital qu'il contient a une influence favorable sur les symptômes neurovégétatifs et les troubles psychiques des malades. L'ensemble des alcaloïdes de la belladone déploie une excellente action

spasmolytique, avec des troubles collatéraux mineurs par rapport à l'atropine (151).

Une forme intéressante, le BELLADENAL-RETARD* s'administre à raison d'un cp le matin, un cp à midi et si nécessaire un cp le soir.

Des effets secondaires indésirables peuvent apparaître au cours du traitement : somnolence, sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation chez les sujets sensibles aux atropiniques (151).

Aux doses usuelles, l'utilisation des barbituriques chez la femme enceinte bien qu'ils traversent rapidement le placenta, ne semble pas toxique pour le foetus et les malformations sont rares. Il ne semble pas y avoir de contre-indication à l'emploi de BELLADENAL* chez la femme enceinte, mais en fait, il paraît peu utilisé actuellement (94).

- le R 306 (VAGANTYL*), est une association de trois principes actifs :
 - le brométhylate d'homatropine,
 - le bromhydrate d'aminoxy scopolamine,
 - le chlorhydrate de pyridoxine.

Ces 3 éléments agissent en synergie.

L'homatropine est 30 à 50 fois moins toxique que l'atropine avec des effets parasympatholytiques.

La scopolamine renforce cette action et y adjoint un effet légèrement dépresseur des centres nerveux avec une diminution de la sensibilité.

La pyridoxine sous forme de chlorhydrate a des propriétés antiémetisantes dont on ignore le mécanisme d'action. Les effets associés sont particulièrement discrets (73,93).

Ce médicament est utilisé en particulier pour lutter contre le mal de mer. Chez une femme enceinte, les nausées et les vomissements banaux peuvent être accentués par le tangage et le roulis. Bien qu'il soit difficile de faire la part entre les vomissements dûs à la grossesse et ceux dûs au mal de

mer, il semble que le VAGANTYL* présente une efficacité certaine dans ce cas là (92). Il s'agit de situations exceptionnelles.

Le bromure de N butyl hyoscine (BUSCOPAN*) est un spasmolytique qui a été aussi utilisé sous forme de suppositoires dosés à 10mg. Les effets secondaires associés sont les troubles habituels des atropiniques : (sécheresse de la bouche, trouble de l'accommodation, constipation....)

III.2. LES ANTIEMETIQUES

Ils possèdent une action dépressive sur le centre bulbaire du vomissement, et le système nerveux central en général.

Il s'agit du dompéridore, de certains benzamides ou de dérivés de la phénothiazine.

III.2.1. Le dompéridone, MOTILIUM*, PERIDYS*

Le dompéridone appartient à une série chimique différente de celle des neuroleptiques classiques : les propyl-pipéridines c'est le 5-chloro-1-[1- [3-(2,3-dihydro-2-oxo-1H- benzimidazol 1-yl propyl)]-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one.

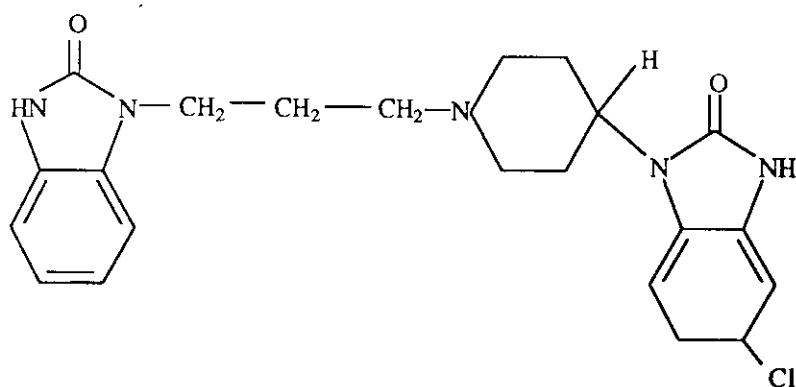


FIG 4 : STRUCTURE CHIMIQUE DU DOMPERIDONE (149)

III.2.1.1. Propriétés pharmacologiques

Le dompéridone est le premier inhibiteur des récepteurs dopaminergiques D2 périphériques.

Chez le chien, l'action anti-péristaltique de l'apomorphine agoniste dopaminergique, est inhibée par le dompéridone qui bloque les récepteurs dopaminergiques ; son action est uniquement périphérique. Il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (39). Cette action dopamino-bloquante périphérique spécifique est à l'origine de ses puissantes propriétés stimulantes sur la motilité œso-gastroduodénale et de ses effets antiémétiques.

L'activité antiémétique s'exerce à deux niveaux :

- sur les récepteurs dopaminergiques gastro-intestinaux ;
- et sur la zone chémoréceptrice (CTZ), située en dehors de la barrière hémato-encéphalique.

Le dompéridone a des propriétés antiémétiques plus puissantes et de plus longue durée que le métoclopramide qui a été étudié ultérieurement (test à l'apomorphine chez le chien) (149).

III.2.1.2. Effets secondaires

Etant donné qu'il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, le dompéridone est dépourvu d'effets secondaires centraux, quel que soit le mode d'administration. Ceci oppose les deux formes commerciales de dompéridone, c.a.d MOTILIUM* et PERIDYS* aux médications neuroleptiques à visées antiémétiques comme le métoclopramide (PRIMPERAN*) ou la métopimazine (VOGALENE*) (29,149,77).

Néanmoins, des signes extrapyramidaux ont pu être observés exceptionnellement (moins de 1 cas pour 700000 traitements).

Il faut comparer cette incidence à celle rapportée pour le métoclopramide jusqu'à 9% des cas.

Gynécomastie et galactorrhée peuvent s'observer avec tous les dopaminobloquants, en relation avec l'hyperprolactinémie qu'ils induisent par stimulation antéhypophysaire.

Ce type d'effets indésirables est extrêmement rare avec MOTILIUM* puisque le taux d'incidence rapporté est de 8 cas par million de traitements (149). Ils ont été observés lors des traitements prolongés, généralement à posologie élevée.

III.2.1.3. Etude des risques tératogènes chez les animaux.

Les études de pharmacologie animale ont montré qu'au moment du pic plasmatique, seul 0,2 % de la dose injectée par voie veineuse et 0,8% de celle administrée par voie orale, étaient retrouvés chez le fœtus. Le placenta représente une barrière efficace pour le dompéridone.

Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a pu être décelé après administration orale (80mg/kg) ou I.V (40mg/kg) chez la rate wistar, du sixième ou quinzième jour de la gestation.

De plus, il n'y a pas eu d'influence sur le taux ou la durée de la gestation, ni sur le taux de survie fœtale (149).

III.2.1.4. Utilisation chez la femme enceinte.

Au cours de l'emploi courant dans l'espèce humaine du dompéridone, aucune malformation n'a été rapportée jusqu'à ce jour. Il semble pouvoir être prescrit sans problème chez la future mère.

MOTILIUM* et PERIDYS* sont commercialisés sous forme de cps dosés à 10mg, de suspension buvable dosée à 1mg/ml et de granulé effervescent en sachets dosé à 10mg.

La posologie est de 1 à 2 cps ou 2 à 4 cuillerées à café matin, midi et soir.

Le dompéridone doit être administré un quart d'heure avant chaque repas.

III.2.2. Le métoclopramide, PRIMPERAN*, ANAUSIN*.

III.2.2.1. Absorption, distribution, élimination.

L'aminoo-4-chloro 5 N (diéthylamino 2) éthyl méthoxy 2- benzamide ou métoclopramide (cf fig 5) est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale.

Il est rapidement et largement distribué dans la plupart des tissus.

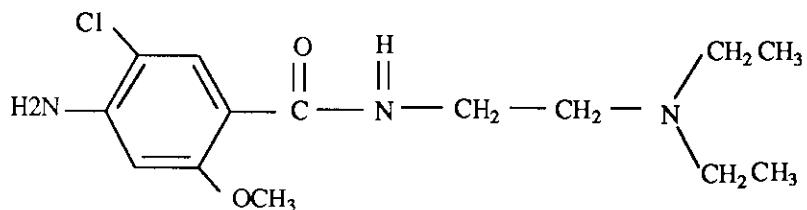


FIG 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DU METOCLOPRAMIDE (148,154)

Chez la femme enceinte, il traverse le placenta (118). L'élimination se fait par voie urinaire essentiellement.

Le métoclopramide a une demi-vie d'élimination d'environ 4 heures, ce qui traduit la brièveté d'action de la drogue sous sa forme classique : PRIMPERAN*.

C'est pourquoi une nouvelle forme galénique à libération prolongée a été récemment mise au point, (ANAUSIN*), permettant de maintenir le principe actif à une concentration efficace pendant près de douze heures (109,152).

Ce qui a pour effet de prolonger la durée d'action du médicament et permet de réduire les posologies.

III.2.2.2. Propriétés pharmacologiques

Le métoclopramide possède des propriétés pharmacologiques propres aux neuroleptiques atypiques.

Mais il agit surtout au niveau du tractus gastro-intestinal.

Le métoclopramide est un puissant antagoniste des émetisants centraux et périphériques. Il possède d'autre part une affinité marquée pour les récepteurs dopaminergiques périphériques. De ce fait, le métoclopramide est un normalisateur de la motricité digestive et un antiémétique (35). Son action antiémétique s'exerce directement sur la zone gâchette du chémorécepteur en inhibant des sites dopaminergiques.

De façon annexe, le métoclopramide bloquerait l'activité du centre moteur du nerf vague, diminuant ainsi la sensibilité des voies nerveuses, qui transmettent les informations du tractus gastro-intestinal aux formations centrales (6,35,45,55). Il exerce une protection très puissante à l'encontre des vomissements provoqués par les émétisants d'action locale (le sulfate de cuivre ou la digitaline), même après exclusion des centres bulbaires de la motricité digestive : ce qui semble indiquer qu'il possède un mécanisme d'action périphérique.

De plus, il interviendrait sur le processus mécanique des vomissements en facilitant le gradient d'activité physiologique des muscles gastriques (148).

III.2.2.3. Efficacité sur les nausées et vomissements gravidiques.

Dans les formes bénignes de vomissements gravidiques, c'est habituellement la voie orale qui est retenue sous forme de comprimés ou de soluté. La posologie varie selon les auteurs, et évidemment les malades, de 20 à 60mg/J répartis en 3 ou 4 prises.

Il semble qu'habituellement 20 à 30mg/J soient suffisants.

Dans certains cas, le traitement a été commencé par voie I.M à raison d'une injection matin et soir d'une ampoule de 10mg de métoclopramide.

L'action du métoclopramide est souvent spectaculaire : nausées et vomissements disparaissent dès les premières 48 heures de traitement ; le résultat est alors considéré comme très bon.

Dans d'autres cas, ce n'est qu'au bout de 3 à 5 jours que disparaissent les symptômes. On juge que le résultat est bon. Lorsque les troubles digestifs regressent incomplètement sous l'effet du traitement, il s'agit d'un résultat moyen (43). CATIZONE et ROMANO (20) ont traité 21 cas de vomissements gravidiques par 20 mg de métoclopramide par jour per os ou en injection I.M pendant 5 jours. Ils ont obtenu 19 très bons résultats et 2 bons résultats.

Avec des posologies comparables ne dépassant pas 30mg de métoclopramide par jour, HOUBRON (58) a traité vingt patientes sur 6 cas de nausées isolées mais importantes, répétées dans la journée et contrariant de façon notable l'alimentation. Cinq résultats satisfaisants ont été obtenus plus ou moins rapidement. Dans 14 cas, les nausées s'accompagnaient de vomissements d'intensité moyenne. Le résultat du traitement a été satisfaisant dans 7 cas, nul dans 2 cas et, chez 5 femmes, les nausées ont disparu dans la journée, tandis que persistait le vomissement matinal.

LOSADES MENES (81) fait état avec le même traitement de 44 résultats satisfaisants sur 50 femmes traitées, de deux échecs et quatre résultats insuffisants.

Pour MI GLIA VACCA (89) un bon résultat peut être obtenu avec 3 cps/J de métoclopramide. Son expérience porte sur 70 cas de vomissements au cours du premier trimestre de la grossesse.

Un traitement de un à quatre cps ou une à quatre cuillerées à dessert de soluté par jour, préconisé par LYONNET et LUCCHINI (83), chez 26 patientes, a donné de très bons résultats sauf dans 6 cas.

WESEL (138) a comparé les résultats obtenus avec 10ml de soluté ou 2 cps de métoclopramide avant chaque repas chez 20 malades, à ceux obtenus chez 20 autres malades (témoins traités) par des alcalins des antihistaminiques, des neuroleptiques, de la vitamine B6 et des anticholinergiques. Un très bon résultat a été obtenu dans 75% des cas

traités par le métoclopramide contre 35% des cas du groupe témoin où des effets secondaires à type de somnolence le plus souvent étaient observés une fois sur deux.

Enfin, NOTTER et THEOLEYRE (99) ont préconisé un traitement par voie intramusculaire (une à deux ampoules par jour). Ils ont obtenus 15 très bons résultats sur 18 malades traitées.

Certains auteurs soulignent l'intérêt de la forme suppositoire.

L'expérience semble d'ailleurs montrer qu'un suppositoire de métoclopramide administré le soir supprime les nausées et vomissements matinaux (127).

Dans les cas plus rares de vomissements au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, les résultats semblent être plus inconstants que dans les vomissements du premier trimestre.

L'ensemble de ces résultats thérapeutiques prouve de façon indéniable l'efficacité du métoclopramide dans le traitement des nausées et vomissement banaux de début de grossesse.

III.2.2.4. Effets secondaires

Le métoclopramide n'a pas d'effet secondaire désagréable pour la future mère. De rares cas de somnolence disparaissent avec une réduction de la posologie (33,78).

III.2.2.5. Etude des risques tératogènes chez les animaux.

L'étude du développement du fœtus chez la souris, la rate et la lapine traitées par le métoclopramide per os, par voie S/C ou I.V aux doses de 200, 100 et 10mg/kg montre que, même à la dose de 200mg/kg per Os, l'augmentation de poids corporel des souris femelles gravides a été normale.

Il n'a pas été constaté d'anomalies dans la mortalité fœtale, ni dans le taux de malformations externes, ni dans le poids corporel des fœtus vivants.

Cependant, à la même posologie par voie sous-cutanée, le poids moyen des fœtus vivants a été un peu plus faible bien que la croissance soit la même, (de la naissance au sevrage), que dans le groupe témoin.

Chez la Rate, la posologie sus-citée, administrée per os, entraîne un poids de naissance légèrement inférieur à celui du groupe de référence sans une autre anomalie.

A la dose de 10mg/kg par voies I.V chez la lapine, il a été observé un myosis, et une baisse de la motricité spontanée sans aucun retentissement sur le fœtus (154).

III.2.2.6. Risques tératogènes pour le fœtus humain

Bien que l'absence de danger pour le fœtus n'ait pas été établie dans l'espèce humaine, le métoclopramide a fait semble-t-il depuis plus de vingt ans la preuve de son innocuité.

En effet, aucun effet tératogène n'a été signalé ni même évoqué. Pourtant LEATHEM en 1986 (79) pense qu'il faudrait plus de renseignements pour pouvoir prescrire le métoclopramide en toute sécurité.

En conclusion, nous dirons que jusqu'à présent, le métoclopramide a été considéré comme la médication de choix des vomissements gravidiques simples, d'autant plus qu'il a une efficacité certaine dans le ptyalisme et le pyrosis qui accompagnent très fréquemment les nausées et les vomissements chez la femme enceinte.

En général, l'effet du médicament sur divers troubles digestifs fonctionnels est précoce et complet. L'amélioration une fois acquise persiste.

Les rechutes, quand elles surviennent, sont toujours éloignées de l'arrêt du traitement et de caractères moins intenses que les manifestations initiales (33,114).

Le métoclopramide s'avère très utile en obstétrique.

III.2.3. L'alizapride ou PLITICAN*

III.2.3.1. Propriétés pharmacologiques

L'alizapride est le chlorhydrate de N [(allyl-1 pyrrolidinyl-2)méthyl] méthoxy-2-azimido-4,5 benzamide : c'est le dernier benzamide à avoir été commercialisé.

Puissant antagoniste des poisons émetisants centraux, il est trois fois plus efficace que le métoclopramide et 100 fois plus que les phénothiazines qui seront étudiées ultérieurement (cf, fig 6).

Il déprime moins le système nerveux central que le métoclopramide car, il franchit plus difficilement la barrière hémato-encéphalique. (18,35).

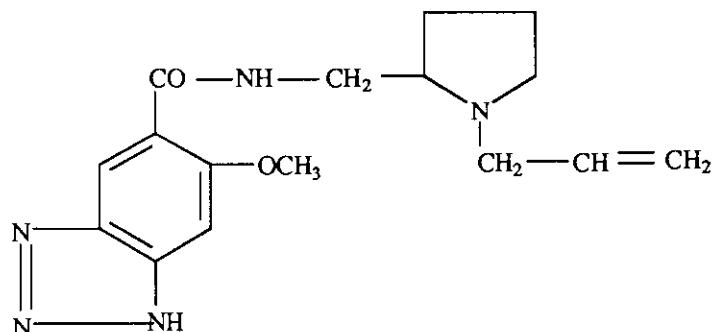


FIG 6 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ALIZAPRIDE (35)

III.2.3.2. Etude des risques tératogènes chez les animaux

L'influence du produit sur le processus de reproduction chez le mâle et la femelle ainsi que la tératogénèse, ont été étudiées par COQUET (IN 112), chez la Rate, la souris et la lapine : l'alizapride ne présente aucune toxicité pour les mères et les embryons ni pouvoir tératogène.

III.2.3.3. Utilisation chez la femme enceinte.

En 1986 ROTMAN (112) a traité quinze femmes enceintes, huit primipares et sept multipares souffrant de vomissements gravidiques avec 150mg par jour (3cps/J) en trois prises d'alizapride pendant une durée de 30 jours.

Les vomissements plus ou moins importants étaient survenus durant les huit premières semaines dans onze cas et après les huit premières semaines dans les autres cas.

Il a obtenu 12 résultats favorables (86 %) quel que soit la gravité des troubles, six sur les huit primipares et autant sur les sept multipares, un moyen et deux nuls. L'alizapride a eu un effet bénéfique huit fois sur onze sur les vomissements des huit premières semaines et dans tous les cas de vomissements au-delà du deuxième mois.

Le délai d'amélioration des troubles a été rapide : 4 jours chez certaines malades. Le bénéfice thérapeutique a toujours persisté pendant toute la durée du traitement.

Dans 4 cas sur 13, il s'est maintenu un à quinze jours après son arrêt. Dans 7 cas, la disparition des troubles a été définitive. Dans les 2 autres cas, il a fallu recommencer une deuxième séquence, dont les résultats ont été superposables à la première.

Le produit a été bien toléré par la mère et par l'enfant. Toutes les grossesses se sont terminées par la mise au monde d'un enfant normal (112).

Cette étude confirme l'efficacité de l'alizapride sur les vomissements et semble-t-il, la parfaite tolérance et l'absence d'effet tératogène pour l'embryon humain.

Par ailleurs il soulage les états nauséeux. Il apparaît donc indiqué pour traiter les nausées et les vomissements simples de la grossesse. Cependant le faible effectif du groupe traité ne permet pas d'affirmer sa totale innocuité.

III.2.4. La thiéthylpérazine GS 95 ou TORECAN*

C'est un dérivé de synthèse de la phénothiazine dont la dénomination scientifique est éthylthio-3(méthyl-4-pipérazinyl-1)-3propyl-10 phénothiazine. Il est caractérisé par la présence d'une chaîne propylique pipérazinée support de l'activité antiémétique et d'un groupement thio-éthyl augmentant la tolérance du produit (135) (cf fig.7)

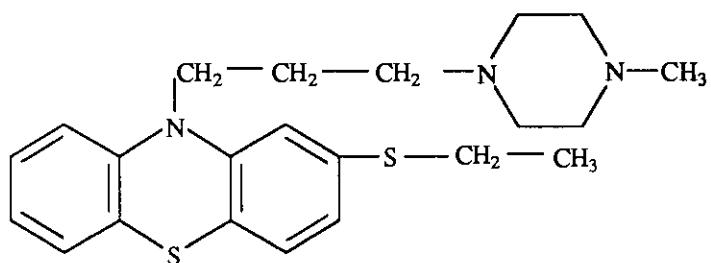


FIG 7 STRUCTURE CHIMIQUE DE LA THIETHYLPERAZINE (153).

III .2.4.1. *Distribution dans l'organisme*

Une étude a été réalisée chez le rat après administration intraveineuse de 20mg/kg de thiéthylpérazine marquée.

Une demi-heure après l'injection, la thiéthylpérazine marquée est décelée dans le cerveau, le foie, le poumon, l'estomac, l'intestin grêle, les glandes surrénales.

La radioactivité atteint sa valeur maximale au bout d'une heure dans le poumon, au bout de deux heures dans le foie et dans l'estomac.

Elle décroît ensuite plus ou moins vite selon les organes. 48 heures après son administration, le TORECAN* n'est pratiquement plus présent dans ces organes (144).

III .2.4.2. Métabolisme et excrétion.

Le métabolisme de la thiéthylpérazine ne semble pas avoir été encore étudié à fond. En principe, des métabolites semblables à ceux qui apparaissent avec la thioridazine semblent être formés.

Une grande partie du produit excrété apparaît sous forme de glucuronide dans la bile.

Une quantité substantielle est aussi excrétée dans l'estomac, de sorte que l'élimination de la thiéthylpérazine se fait surtout dans les fèces et peu dans l'urine où les métabolites sont principalement des produits d'oxydation sur les deux atomes de S de la thiéthylpérazine (153,144).

III.2.4.3. Propriétés pharmacologiques

La thiéthylpérazine agit aussi bien au niveau de la zone chémosensible aux substances émetisantes circulantes, "Trigger-Zone", qu'au niveau du centre coordinateur des mécanismes de vomissement situés dans le bulbe rachidien.

Son efficacité semble être liée à cette double action.(135)

III.2.4.4. Efficacité de la thiéthylpérazine dans les nausées et les vomissements gravidiques.

Un à trois comprimés drageifiés ou suppositoires dosés à 0,1g de thiéthylpérazine sous forme de dimaléate ont été administrés quotidiennement à des patientes atteintes de vomissements gravidiques.

Sur 7 cas, 6 succès ont été enregistrés. Le seul échec a été constaté au cours des vomissements "incorrigibles" d'une grossesse qui évoluera deux mois plus tard en un avortement spontané.(135).

D'autre part, la thiéthylpérazine a été expérimentée chez 17 autres femmes.

Il y avait :

- dix primigestes ;
- cinq secondigestes ; (ces femmes avaient au cours du premier trimestre de leur grossesse antérieure des vomissements importants)
- deux malades qui outre leurs vomissements, présentaient une sialorrhée importante.

Il ne s'agissait plus de vomissements banaux. Ces "vomisseuses" présentaient plusieurs rejets alimentaires importants, sans déshydratation majeure.

Le traitement ambulatoire ayant été rendu nécessaire, l'administration de la thiéthylpérazine a été effectuée à la dose de 2 cps/j. Un matin et soir.

L'arrêt des vomissements a été rapide, obtenue en règle générale en 48 heures.

Le traitement a été poursuivi une ou deux semaines au minimum, car si l'interruption est assez rapide dès l'arrêt des prises de médicaments, la récidive est automatique.

Il faut donc l'administrer suffisamment pour faire passer à la malade le cap difficile des 3 premiers mois.

Il a été noté avec intérêt que l'administration de la thiéthylpérazine a entraîné en 24 heures un arrêt complet de la sialorrhée observée chez les 2 malades (9).

III.2.4.5. Effets secondaires

Molécule assez bien tolérée par l'organisme : après son administration on ne retrouve pas d'effets secondaires extrapyramidaux, ni d'action hypnogène (9).

III.2.6. Risques Tératogènes chez le fœtus humain

RUMEAU-ROUQUETTE et coll, (113) en 1977 ont mené une enquête prospective sur 12764 femmes parmi lesquelles 189 donnèrent naissance à des enfants malformés. (1,48%).

Sur ces 12764 femmes 315 avaient pris des phénothiazines une ou plusieurs fois pendant les 3 premiers mois de leur grossesse, et parmi elles, 11 donnèrent naissance à des enfants malformés. (3,49%).

Le pourcentage d'enfants malformés issus des mères ayant pris les phénothiazines du groupe de la pipérazine (notamment la thiéthylpérazine) était similaire au pourcentage d'enfants malformés de mères n'ayant pas eu recours à ces médicaments.

Ces résultats semblent plaider en faveur de l'innocuité de la thiéthylpérazine.

III.2.5. La métopimazine ou VOGALENE*

III.2.5.1. Propriétés pharmacologiques

C'est un autre dérivé aminé de la phénothiazine dont la dénomination chimique est méthane sulfonyl-3 (carbamoyl-4-pipéridine) 3- propyl 10 phénothiazine (cf fig 8). Elle a été mise sur le marché en 1970.

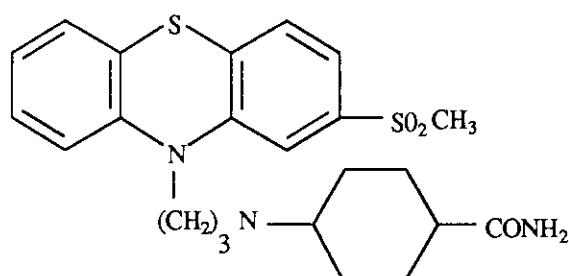


FIG 8 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA METOPIMAZINE. (102)

Ce qui le caractérise, c'est son activité antiapomorphine très puissante, 250 fois supérieure par voie sous-cutanée à celle de la chlorpromazine, et 75 fois supérieure à celle de la prochlorpérazine qui seront étudiées ultérieurement. Elle est d'autant plus intéressante qu'elle est dépourvue d'effets secondaires (155,102).

La métopimazine se présente sous forme de cps dosés à 2,5mg de suppositoires dosés à 5mg ou de soluté : 10 gouttes correspondent à 1mg de principe actif.

III.2.5.2. Utilisation chez la femme enceinte.

PARADIS et BRAULT en 1967 (102) ont employé la métopimazine chez 44 primipares. La dose prescrite a été de 3 cps de 2,5 mg trois fois par jour chez 40 malades et de 3 suppositoires de 5mg 3 fois par jour chez les autres patientes.

La durée d'administration de la médication a varié de 30 à 60 jours. Selon ces auteurs, les résultats sont excellents (tableau I) : suppression des nausées et des vomissements dans 38,6% des cas ; bons : suppression des vomissements, mais persistance des nausées dans 20,5% des cas

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage	Tolérance
			Nombre de cas
Excellents	17	38,6	41
Bons	9	20,5	0
Passables	7	15,1	2
Nuls	11	25,8	1
Total	44	100,0	44

TABLEAU I : RESULTATS ET TOLERANCE DE LA METOPIMAZINE CHEZ 44 PRIMIPARES (102).

Dans cette étude, il y a 11 échecs, soit 25,8%. Les auteurs les attribuent à une dose insuffisante, sans toute fois préciser la part éventuelle

des résultats nuls constatés chez 4 patientes ayant reçu 5mg trois fois par jour.

Compte tenu des résultats obtenus, la métopimazine semble plus antiémétique qu'antinauséeuse.

La tolérance du produit a été excellente chez 93,1% des cas. Deux patientes seulement se sont plaintes d'apathie et d'indifférence (102).

Bien qu'il y ait eu un cas d'absence de septum interventriculaire, PARADIS et BRAULT pensent qu'il ne peut s'agir d'un effet tératogène de la métopimazine puisque son emploi dans ce cas à partir du 45ème jour avait commencé trois jours après la fin du développement embryogénique normal du septum interventriculaire qui se forme au cours des six premières semaines ou des 42 premiers jours (102).

III.2.6. La chlorpromazine ou LARGACTYL*

III.2.6.1. propriétés pharmacologiques

La chlorpromazine ou chloro 3 (diméthylamino - 3propyl) - 10 phénothiazine possède des propriétés antiémétiques et sédatives (cf fig.9)

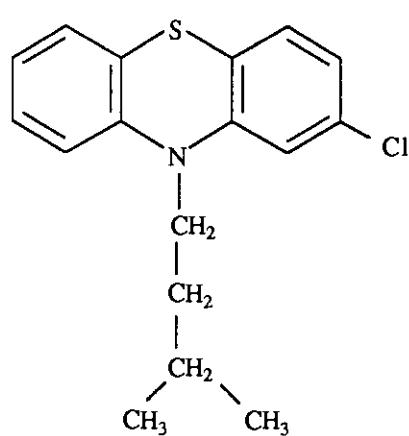


FIG 9. : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CHLORPROMAZINE (147)

III.2.6.2. Données sur le passage transplacentaire de la chlorpromazine

GHETTI et coll (50) en 1969 ont injecté de la chlorpromazine marquée par voie I.V ou I.M à des souris gestantes qui furent sacrifiées à des intervalles de temps variés.

Des coupes sagitales de tout l'animal ont été réalisées et la radioactivité décellée dans les organes fœtaux par autoradiographie.

5 à 20 minutes après l'injection I.V, la radioactivité y était très basse. De une à quatre heures après l'injection, une très forte concentration en chlorpromazine était trouvée dans l'amnios, le placenta, les poumons, le foie et la moelle osseuse.

La radioactivité dans le contenu intestinal et la vessie augmentait progressivement et y restait plus longtemps que dans les autres organes.

Des traces de radioactivité étaient encore présentes dans le fœtus 48 heures après l'injection intraveineuse.

Une plus grande accumulation était obtenue après injection I.M chez la mère. Malheureusement, les auteurs ne précisent pas à quelle période de la gestation ont été faites les injections (50).

Le passage de la chlorpromazine à travers le placenta a été également constaté chez la femme enceinte par LACCOMME et LE LORIER en 1955 (76) après une analgésie obstétricale. Ils ont recherché la chlorpromazine dans les humeurs du nouveau-né où elle a été retrouvée.

Dans deux cas sur cinq, dans le liquide amniotique et les urines de l'enfant, et, dans six cas sur dix dans les urines de l'enfant, trois fois à l'état de trace et trois fois aux concentrations assez importantes de 0,5 mg ; 1,4 mg ; 5,2 mg par litre.

HAMMOND et TOSELAND en 1970 (53) confirment le passage transplacentaire de la chlorpromazine après l'administration d'une forte dose en fin de grossesse. Mais ces données ne permettent pas de savoir si le

passage transplacentaire de la chlorpromazine est important au début de la grossesse.

III.2.6.3. Efficacité dans les nausées et les vomissements gravidiques

Dans une expérience ancienne non vérifiée, BENARON et coll (7) ont employé de la chlorpromazine chez 141 malades.

Ces dernières ont reçu de 10 à 50mg de chlorpromazine deux ou trois fois par jour.

Dans 117 cas sur 141 (soit 83%), une nette amélioration a été obtenue en un ou deux jours de traitement.

III.2.6.4. Etude des risques tératogènes pour le fœtus humain.

Les enfants des femmes traitées par BENARON et coll n'ont présenté aucune malformation.

SOBEL (123) a rapporté les effets de la chlorpromazine sur les enfants de 52 femmes traitées dans les hôpitaux psychiatriques de l'Etat de New York.

Le pourcentage d'enfants malformés (8%) était peu différent de celui observé dans le groupe témoin de 202 femmes qui n'avaient pas reçu de chlorpromazine et qui ont accouché dans les mêmes hôpitaux (7%).

SLONE et coll en 1977 (121) ont trouvé que le pourcentage de malformations était similaire parmi les enfants nés de mères traitées aux phénothiazines, en particulier la chlorpromazine durant les 3 premiers mois et les enfants de mères non traitées. Il en est de même pour la mortalité périnatale, le poids moyen à la naissance et le quotient intellectuel mesuré à quatre ans.

Toutes ces données sont en contradiction avec les résultats de l'étude de RUMEAU-ROUQUETTE et coll précédemment cités à propos de la thiéthylpérazine.

Les phénothiazines avec une chaîne aliphatique à 3 atomes de carbones dont la chlorpromazine, y étaient associées à une augmentation de pourcentage de malformations (113).

Etant donné ces résultats contradictoires, il est difficile de se faire une opinion sur l'éventualité d'un risque tératogène lié à l'utilisation de la chlorpromazine.

D'autres études seraient nécessaires ; c'est pour cette raison que l'emploi de cette phénothiazine est plutôt réservé aux vomissements graves.

III.2.7. L'acépromazine ou PLEGICIL*

III.2.7.1. Propriétés pharmacologiques

L'acépromazine ou éthylone 3- (diméthylamino-3-propyl)-10 phénothiazine est proche de la chlorpromazine (cf fig.10).

Elle a une action centrale et périphérique.

Elle possède des propriétés sédatives, antispasmodiques et antiémétiques.

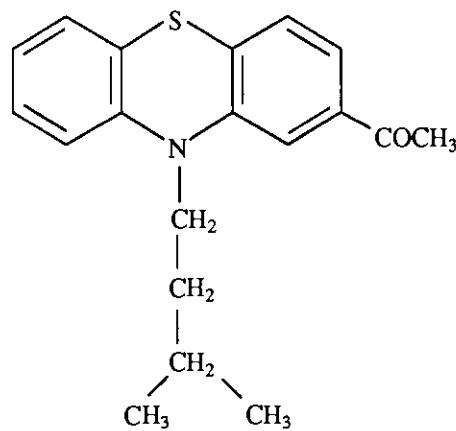


FIG.10 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACEPROMAZINE (147).

III.2.7.2. Efficacité dans les nausées et les vomissements gravidiques

En 1957, SARLIN et DRIEU (115) ont rapporté leur expérience de quatorze mois concernant le traitement d'une centaine de femmes présentant des vomissements au cours de la grossesse.

La voie orale a été utilisée en dehors des vomissements "incércibles" relevables de la voie parentérale, à raison de 20 à 30mg par jour sous forme de gouttes buvables, répartis au cours de la journée.

Les auteurs concluent : "sur plus d'une centaine de cas, le PLEGICIL* ne nous a donné qu'un minimum d'échecs (moins de 1,9 %) nécessitant une autre thérapeutique.

Son efficacité constante permet un large éventail posologique pour n'administrer en définitive que la dose minimale nécessaire" (115).

La voie orale est à prescrire un quart d'heure avant les trois principaux repas.

III.2.7.3. Effets secondaires

Pour SARLIN et DRIEU, l'action dépressive de l'acépromazine n'a jamais paru constituer une contre-indication au cours de la grossesse (115).

III.2.7.4. Risques tératogènes pour le fœtus humain.

Bien que l'utilisation chez l'animal n'ait causé aucune malformation, l'innocuité d'un tel traitement au cours de la grossesse n'a pas été établie.

III.2.8. La périmétazine ou LEPTRYL*

La périmétazine est une (méthoxy-3-3' méthyl-2'-propyl) -10 phénothiazine (cf.fig.11)

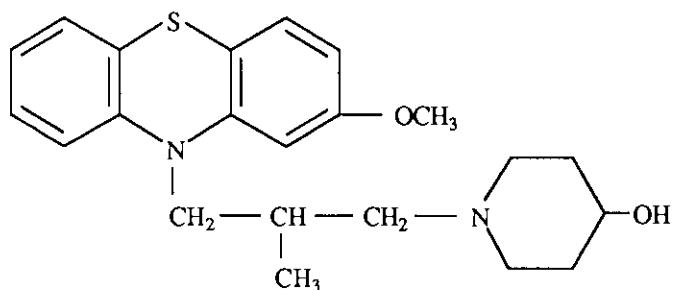


FIG.11 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PERIMETAZINE (57).

III.2.8.1. Propriétés pharmacologiques

La périmétazine a une action sédative et un pouvoir antiémétique puissant.

III.2.8.2. Efficacité dans les nausées et les vomissements gravidiques

HENRION et BARRIER en 1972 (57) ont employé la périmétazine dans cinq cas de vomissements suffisamment fréquents pour entraver l'activité des patientes sans toutefois provoquer un amaigrissement supérieur à deux kilogrammes .

La posologie s'est limitée à un suppositoire à cinq mg le soir au coucher dans deux cas. Elle a été de deux cps à cinq mg par jour dans trois cas.

HENRION et BARRIER indiquent que "les résultats ont été excellents malgré la prescription de doses faibles.

L'action bénéfique s'est manifestée dans un délai de deux à six jours. La vie de ces cinq patientes a été transformée".



Pour ces auteurs, la périmétazine est efficace dans les vomissements du début de la grossesse. Cependant leur série est bien faible pour avoir une valeur significative.

Ils signalent d'autre part l'absence de tout retentissement sur l'enfant. La périmétazine administrée par voie orale se présente sous forme de comprimés et de gouttes buvables.

III.3. LES ANTIHISTAMINIQUES

Si l'on se réfère à la théorie allergique des vomissements gravidiques, une médication antihistaminique apparaît appropriée.

Mais c'est tout à fait accidentellement que la valeur du dimenhydrinate dans le soulagement des nausées et vomissements gravidiques a été découverte.

Le médicament était beaucoup utilisé par les forces armées durant la deuxième guerre mondiale pour prévenir le mal de mer.

Et il arriva par hasard que les membres de la Navy donnèrent le reliquat de leur prescription durant une sortie à la campagne à leurs femmes enceintes.

De manière assez surprenante, dans certains cas, il empêchait non seulement le mal de transport, mais aussi arrêtait nausées et vomissements propres à la grossesse.

Un tel succès dû au hasard suggéra une application plus étendue du médicament (17).

NELSON et FORFAR en 1971 (96) constatent que divers antihistaminiques sont consommés dans le premier trimestre de la gestation, en particulier la prométhazine, la diphenydramine, la chlorcyclizine.

JACKNOWITZ en 1977 (59) fait état d'une étude prospective dans laquelle la prochlorpérazine, la méclizine et la cyclizine sont impliquées.

III.3.1. Le Diméhydrinate ou DRAMAMINE*

III.3.1.1. Propriétés pharmacologiques

Le sel de diphénhydramine ou 8- chlorothéophilline 2- (diphényl méthoxy)- N,N- Diméthyl éthylamine possède des propriétés sédatives avec des effets antiémétiques et antivertigineux. (cf. fig.12).

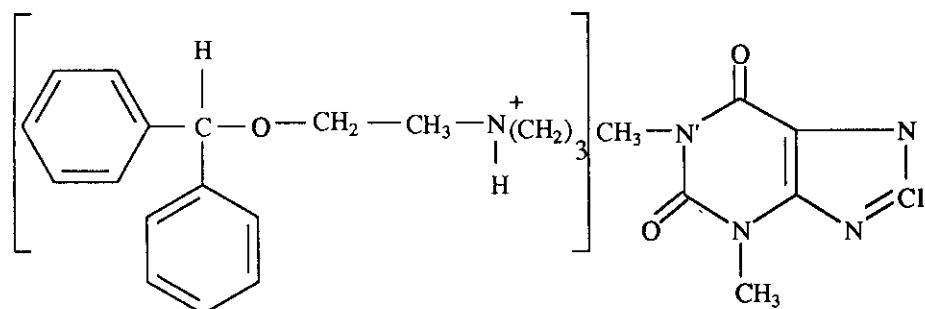


FIG.12 : STRUCTURE CHIMIQUE DU DIMENHYDRINATE

III.3.1.2. Efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques

CARTWRIGHT en 1951 (17) a traité au dimenhydrinate 89 femmes primipares ou multipares de 18 à 41 ans.

72 d'entre elles présentaient des nausées, les autres des nausées et des vomissements. Dans la plupart des cas, le traitement fut commencé entre la sixième et la dixième semaine d'aménorrhée, dans 3 cas avant la sixième semaine et dans huit cas après la douzième semaine.

Dans 57 cas, soit 64 p cent, un soulagement complet ou tout au moins important a été obtenu.

Dans 32 cas, soit 36 p cent, le dimenhydrinate fut complètement ou presque entièrement inefficace.

Dans les 17 cas dans lesquels nausées et vomissements étaient combinés, le dimenhydrinate prouva son efficacité chez 9 patientes (soit 58,8%).

Une amélioration partielle fut obtenue beaucoup plus fréquemment qu'un total soulagement.

Quelque fois, les vomissements disparaissaient entièrement, tandis que les nausées restaient ou étaient seulement modérées.

Le dimenhydrinate a été prescrit à la dose de 100mg et à d'autres dosages.

La dose de 50mg pourrait être la meilleure, mais n'a pas été assez utilisée.

Enfin, le dimenhydrinate et le placebo ont été administrés dans un test aveugle.

Les résultats ont montré que le soulagement partiel ou total a pu être obtenu avec le placebo dans presque la moitié des cas. Ce qui a conduit l'auteur à conclure que l'élément psychique est très important.

III.3.1.3. Effets secondaires

Dans l'étude précédente, le dimenhydrinate a été bien toléré par toutes les personnes à l'exception d'une primipare qui rejetait les comprimés.

Une autre patiente trouva que le dimenhydrinate aggravait sa condition.

35 patientes soit 39,3 % ont signalé des effets secondaires : somnolence surtout et vertige dans quelques cas (17).

D'autre part des études ont montré que le dimenhydrinate pouvait avoir un effet relaxant ou stimulant sur l'utérus selon la période de la grossesse à laquelle il est donné.

WATT (136) a étudié l'action calmante des grandes doses de dimenhydrinate sur l'utérus humain gravide en prévention d'avortement.

A 68 femmes qui faisaient habituellement des avortements, des doses journalières de 250 à 1000mg ont été données.

61 ont donné naissance à un enfant à terme.

WATT en a conclu que le dimenhydrinate n'avait pas d'effet toxique sur l'utérus et le fœtus.

Signalons que le dimenhydrinate peut avoir un effet ocytocique sur l'utérus à terme et causer les mêmes complications que l'ocytocine : hyperstimulation et possibilité de rupture utérine. Comme son administration s'est parfois accompagnée d'un travail prématuré, il est contre-indiqué en fin de grossesse (136).

III.3.1.4. Etude des risques tératogènes chez les animaux.

MAC COLL en 1963 (85) a administré du dimenhydrinate à des rates et des lapines albinos.

Les rates recevaient le dimenhydrinate à la dose de 75mg par kg pendant toute la gestation, les lapines 50mg, ou 100mg par kg entre le huitième et le 16ème jour inclus.

Ces doses sont bien supérieures à celles utilisées en moyenne chez l'homme (4mg/kg). 143 petits issus de rates recevant le dimenhydrinate et 116 petits témoins ont été comparés.

Aucune différence dans la taille, le poids ou la mortalité n'a été constatée. L'observation microscopique des coupes des viscères ne révéla aucune lésion chez les petits.

Seul un animal de chaque groupe présentait une malformation urinaire. L'examen du squelette ne montra pas de différence entre les animaux exposés et les autres.

De même chez la lapine, la comparaison de 44 petits exposés au dimenhydrinate et de 53 témoins n'a pas montré de différence.

Pour MAC COLL ces résultats peuvent être considérés par eux-mêmes comme rassurants, mais ne peuvent pas prouver l'absence de danger du dimenhydrinate chez la femme enceinte.

III.3.1.5. Risques tératogènes pour le fœtus humain.

En étudiant les dossiers correspondants à 3200 naissances, MELLIN et KATZENSTEIN en 1963 (86) ont constaté l'emploi du dimenhydrinate et autres antinauséeux dans 266 grossesses aboutissant à des enfants malformés et dans deux autres groupes de 266 grossesses conduisant à des enfants sans malformation.

Leurs données démontrent qu'il n'y avait aucune différence dans l'usage des médicaments entre les groupes.

LEATHEM en 1986 (79) relate une étude portant sur 319 femmes ayant pris du dimenhydrinate au cours du premier trimestre de la grossesse.

Aucune preuve entre les malformations mineures ou majeures et l'usage du médicament n'a été constatée.

Cet auteur indique également que dans d'autres études aucune relation n'a été trouvée entre l'emploi du dimenhydrinate et la présence d'anomalies congénitales.

LEATHEM (79) conclut : "le dimenhydrinate apparaît sans danger quand il est donné au début de la grossesse".

III.3.2. La diphenhydramine ou NAUTAMINE*

La dénomination scientifique de la diphenhydramine est 2-(diphényl méthoxy)-N,-N- diméthyl éthylamine et la structure chimique est la suivante. (cf. fig.13) :

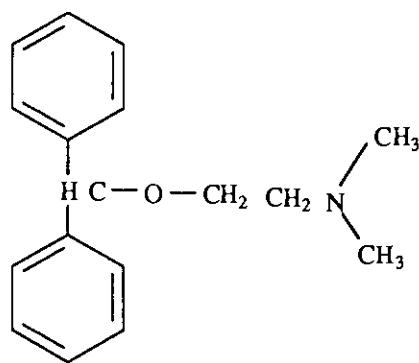


FIG. 13 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA DIPHENHYDRAMINE (69)

Elle est plutôt utilisée dans le mal des transports. Son efficacité dans les vomissements gravidiques ne semble pas avoir été étudiée.

Par contre, certaines auteurs ont essayé d'évaluer les risques tératogènes liés à son utilisation.

III.3.2.1. Etude des risques tératogènes chez les animaux.

SCHARDEIN et coll en 1971 (117) ont donné à des rates et des lapines gestantes de la diphénhydramine par voie orale pendant la période de l'organogénèse.

Les doses étaient d'environ quatre ou dix neuf mg par kg et par jour pour les rates et trois ou quinze mg par kg et par jour pour les lapines.

Les mères ont bien toléré le médicament. Il y eut seulement un léger effet inhibiteur sur la prise de nourriture et de poids.

Aucune mère n'a été affectée par le traitement et la gestation a été sans problème.

L'absence de toxicité fœtale a été constatée.

III.3.2.2. Risques tératogènes pour le foetus humain.

La diphénhydramine avait été largement utilisée dans la grossesse depuis vingt ans quand SAXEN en 1974 (116) nota qu'une possible relation entre l'existence de bcc de lièvre et l'emploi de diphénhydramine pendant le premier trimestre s'avèrait de manière plus significative et plus fréquente parmi les mères d'enfants avec bcc de lièvre et fentes palatines que parmi les mères témoins d'enfants normaux. Aucune autre étude n'a confirmé cette relation.

LEATHEM (79) fait état de 595 femmes ayant employé la diphénhydramine pendant le premier trimestre.

Aucune preuve de relation entre les malformations mineures ou majeures et l'usage du médicament n'a été constatée.

Le même auteur relate que dans une autre étude, une seule femme sur 361 ayant pris la diphénhydramine au cours du premier trimestre a eu un bébé présentant une malformation congénitale.

Cela représente 0,28 p cent : ce qui est en-dessous de ce que l'on observe dans la population en général.

Dans d'autres études, aucune association n'a été trouvée entre l'emploi du diphénhydramine et la présence d'anomalies congénitales.

Toutefois, un cas susceptible d'entraîner le retrait de la diphénhydramine est rapporté par LEATHEM (79) ; une mère ayant pris 150mg par jour de diphénhydramine pendant sa grossesse pour traiter un prurit, (l'auteur ne précise pas à quelle période) son bébé fut atteint à cinq jours d'un tremblement généralisé et de diarrhée .

Une thérapie avec phénobarbital a réduit le tremblement et le traitement s'est terminé graduellement sans retour de symptômes.

En général, on considère que le risque associé au traitement de femmes enceintes par le diphénhydramine est faible.

III.3.3. La prochlorpérazine ou TEMENTIL*

L'activité antiémétique de la prochlorpérazine ou chloro-3 (méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl-10 phénothiazine s'est avérée d'emblée égale ou même supérieure à celle d'autres dérivés de la phénothiazine. (cf. fig..14).

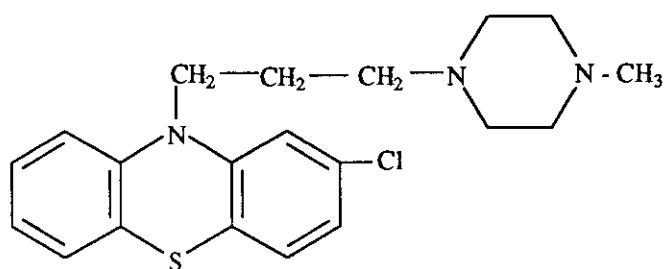


FIG.14 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PROCHLORPERAZINE

L'emploi de la prochlorpérazine ne s'est cependant pas généralisé à cause des manifestations neurologiques qu'elle peut entraîner.

III.3.3.1. Utilisation chez la femme enceinte.

ONGHENA et DE ROM (100) se sont intéressés en 1960 à l'administration de la prochlorpérazine pendant la grossesse.

Leur étude a surtout eu pour but de déterminer dans quelle mesure les réactions secondaires désagréables contre-indiquent ou limitent l'emploi de ce produit.

Ils avaient remarqué, suivant la plupart des études que le dosage minimum ayant provoqué les manifestations secondaires était de 10 mg en I.M (dose totale 40mg), deux à trois suppositoires de 25mg et de 40mg en dose journalière orale pendant plusieurs jours.

Suite à ces observations, ils se sont efforcés de déterminer la dose la plus faible avec laquelle il était possible d'obtenir un effet thérapeutique.

Comme les manifestations neurologiques se révèlent, dans la majorité des cas décrits dans les premiers jours de la médication, ils ont administré quotidiennement un cp de 10 mg le soir et, si la tolérance était bonne et que les symptômes n'avaient pas disparu, ils augmentaient la dose à deux cps de 10 mg le soir. Dans de rares exceptions, il a fallu donner 30mg par jour en doses fractionnées.

Dans les cas d'intolérance gastrique complète, ils prescrivaient un suppositoire de 25mg le soir. Ils ont traité 95 femmes. La disparition des nausées et des vomissements se produisit dans 50,5 p cent des cas dans les cinq jours, dans 80 p cent des cas dans les dix jours. La dose initiale de 10 mg le soir a été très souvent suffisante. Ils n'ont dû doubler la dose que dans 22 p cent des cas.

Six cas nécessitèrent un dosage de trois cps de 10 mg par jour.

Avec cette posologie, ils n'ont jamais observé de manifestations neurologiques majeures (asthénie, exictation psychomotrice.)

III.3.3.2. Risques tératogènes pour le fœtus humain.

458 mères d'enfants malformés et par 911 témoins. Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre des enfants malformés de mères traitées avec la prochlorpérazine et de mères non traitées.

Dans une étude portant sur environ 10000 femmes enceintes MILKOVICH et VAN DENBERG en 1976 (90) ont évalué l'effet tératogène de plusieurs antinauséeux absorbés durant les 84 premiers jours de la grossesse.

Ils ont comparé le pourcentage d'anomalies congénitales sévères parmi les enfants des femmes prenant de la prochlorpérazine avec ceux des femmes n'ayant pas pris de médicaments. Les pourcentages dans les deux groupes n'étaient pas statistiquement différents.

Cependant, LEATHIEM Signale que SLONE et coll, au cours de leurs études ont observé des anomalies de la cloison ventriculaire associées à l'emploi de la prochlorpérazine (79).

III.3.4. La prométhazine ou PHENERGAN*

La prométhazine ou (méthylamino-2-propyl)-10 phénothiazine est un antihistaminique très actif (cf. fig 15).

Mais son efficacité dans les vomissements gravidiques ne semble pas avoir été étudiée. Par contre, certains auteurs ont essayé d'évaluer le risque tératogène lié à son éventuelle utilisation.

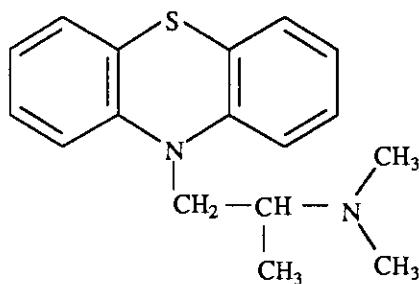


FIG. 15 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PROMETHAZINE (69).

RUMEAU ROUQUETTE et coll dans l'étude déjà mentionnée à propos de la thiéthylpérazine ont constaté que le nombre d'enfants malformés de mères exposées aux phénothiazines avec une chaîne à deux atomes de carbone en particulier la prométhazine ne différait pas beaucoup de celui qui était prévu (113).

GREEN BERG et coll. (52) ont étudié le cas de 836 mères de bébés malformés et de 836 mères de bébés normaux.

La prométhazine a été prise pendant le premier trimestre de la grossesse par 45 mères de bébés malformés et 41 mères de bébés normaux. La différence n'est pas significative.

GOLDING et coll en 1983 (51 ont recueilli des informations sur les médicaments prescrits au début de la grossesse à 196 femmes ayant donné naissance à des enfants avec bec de lièvre et fentes palatines et à 407 témoins ayant donné naissance à des enfants normaux.

Six mères d'enfants atteints (3,06 p cent) et dix huit mères d'enfants normaux (4,4 p cent) avaient pris de la prométhazine durant les 69 jours suivant la dernière période menstruelle. Ils ont conclu que la prométhazine n'était pas associée à ces malformations.

Par contre, NELSON et FORFAR en 1971 (96), en étudiant les médicaments prescrits à 458 mères d'enfants malformés et à 911 témoins, ont constaté que quelques mères d'enfants avec des malformations majeures avaient absorbé de la prométhazine pendant les 56 premiers jours de la gestation.

Dans une étude portant sur l'utilisation des antiémétiques par 6376 femmes enceintes, KULLANDER et KALLEN en 1976 (74) ont trouvé que parmi les femmes ayant donné naissance à des enfants avec luxation congénitale de la hanche, un fort pourcentage avait utilisé des antiémétiques et principalement la prométhazine ; mais cette maladie a une étiologie complexe et il semble que l'absorption du médicament dans le premier trimestre ne soit pas une cause probable.

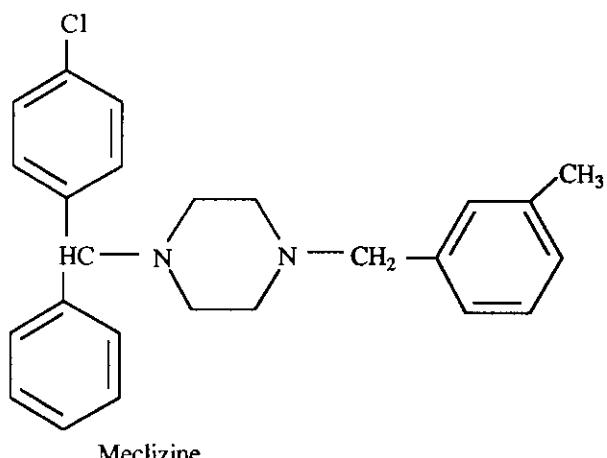
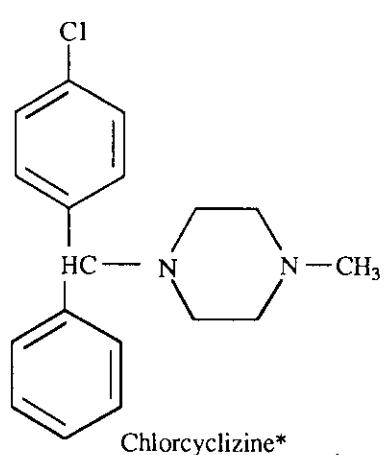
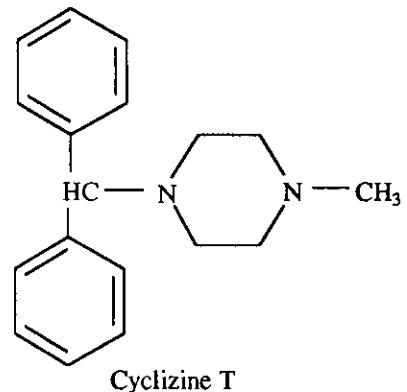
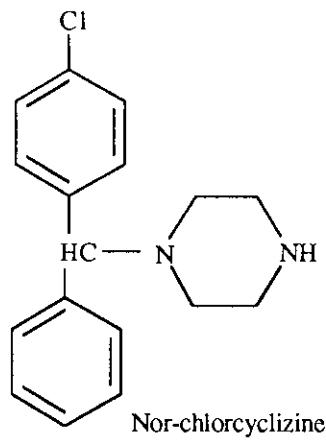
Les auteurs en arrivent même à penser que ce ne serait pas l'utilisation des antiémétiques qui entraînerait la malformation des enfants, mais que les femmes enceintes d'enfants qui présentent à la naissance une malformation de la hanche seraient plus sujettes que d'autres aux nausées.

D'autres recherches s'avèrent nécessaires pour lever le doute concernant la prométhazine.

Le laboratoire mentionne une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire et indique de ne pas le prescrire pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Enfin, des troubles de l'agrégation plaquettaire sont retrouvés chez le nouveau-né "traité in utero" pendant le travail par la prométhazine (74).

III.3.5. La cyclizine ou MARZINE* et les composés de structure chimique très voisine.



**FIG. 16 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CYCLIZINE
ET DES COMPOSÉS APPARENTES (156)**

III.3.5.1. Métabolisme, distribution et excrétion.

Le métabolisme de la méclizine a été étudié chez le rat par NARROD et coll en 1956 (95). La méclizine subit une modification chimique avant d'être excrétée.

Un métabolite a été identifié expérimentalement. Il s'agit de la norchlorecyclizine qui circule partout dans le corps puisque sa présence a été observée dans tous les tissus testés.

Elle passe dans le fœtus à travers le placenta des rates gestantes.

La chlorecyclizine apparentée à la méclizine est aussi convertie en norchlorecyclizine chez le rat.

Celle-ci est distribuée de la même façon dans l'organisme chez les rats traités à la chlorecyclizine.

Chez l'Homme, la cyclizine est bien absorbée après administration orale et rapidement métabolisée pour donner la norcyclizine.

Une faible proportion de cyclizine non modifiée est excrétée dans l'urine. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser le métabolisme et la pharmacocinétique de la cyclizine (156).

III.3.5.2. Efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques

Les données utilisables sont anciennes et non vérifiées, souvent l'effet placebo n'a pas été pris en compte.

La méclizine a été donnée par voie orale à raison de 25 à 30 mg par jour à 81 patientes avec nausées et vomissements bénins et à raison de 75 mg par jour par voie intraveineuse à onze patientes avec vomissements graves. Un soulagement complet a été obtenu dans 75 cas dont les 11 avec vomissements graves (81,5 p cent). Dans neuf cas (9,7 p cent) il a été partiel : plus de vomissements mais des nausées occasionnelles. Huit patientes n'ont pas été soulagées (8,8 pour cent).

Le seul effet secondaire noté est la somnolence apparue chez quatre patientes (4,3 p cent).

Dans une autre étude, l'efficacité de la méclizine a été comparée à celle de la méclizine associée à la pyridoxine (Vitamine B6) et à celle d'un placebo. Il s'est avéré que la méclizine seule était aussi efficace que l'ensemble méclizine plus pyridoxine et que les deux autres médicaments étaient supérieurs au placebo (79).

III.3.5.3. Etude des risques tératogènes chez les animaux

KING en 1963 (67) a observé des malformations congénitales chez les rats après administration des doses relativement élevées de chlorhydrate de méclizine à des femelles gestantes (5 à 50mg pour 200g de poids corporel). La période critique se situe du douzième au quinzième jour. Les anomalies étaient localisées au niveau de la langue, du palais, de la bouche, de la mâchoire inférieure, des vertèbres et des membres.

TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT en 1963 (129) ont obtenu des malformations congénitales chez le rat, la souris et le lapin en administrant aux femelles gestantes de fortes doses de chlorhydrate de cyclizine (25 à 75mg par kg).

L'expérimentation a porté sur :

- 80 souris traitées et 36 témoins ;
- 124 rates traitées et 37 témoins ;
- 13 lapines traitées et 7 témoins.

chez la rate, des doses de 25 mg par kg réduisent de 20 à 25% la fertilité et déterminent 10 à 14 % de malformations fœtales.

Si l'on porte la dose à 75 mg/kg, on assiste à une diminution plus marquée de la fertilité et à une augmentation du pourcentage de malformations.

Il s'agit dans la majorité des cas d'anomalies peu apparentes : microptalmies, anophtalmies et cataractes qui ne peuvent être affirmées que par l'étude des coupes sériées.

La souris s'avère beaucoup plus sensible à l'action nocive du chlorhydrate de cyclizine.

On constate 50 à 100% de résorption fœtale avec des doses de 50 à 75 mg/kg. On trouve également des fœtus anormaux (microptalmies, cataractes). Chez la lapine, il n'y a pas de résorption fœtale sauf pour un groupe traité à raison de 75mg/kg du huitième au quatorzième jour. Par contre, le nombre de fœtus anormaux est beaucoup plus élevé.

Les anomalies intéressent non seulement l'œil, mais aussi le système nerveux (encephalocèle, microcéphalie), la queue, raccourcie ou absente et exceptionnellement les membres.

KING et coll, en 1965 (69) ont également constaté des malformations chez les rats après administration de chlorhydrate de cyclizine à des femelles gestantes.

La dose critique du douzième au quinzième jour était de 75mg/kg comme la cyclizine. La chlorycyclizine ne s'est pas montrée toxique chez le rat de manière évidente à faible dose, mais produit des malformations à 75mg par kilogramme. Son pouvoir tératogène chez le rat est semblable à celui de la méclizine. Cependant, une dose beaucoup plus faible est requise pour produire les mêmes effets.

La norchlorcyclizine, métabolite des produits précédents, est aussi capable d'induire les mêmes malformations et est probablement l'agent responsable des effets tératogènes de la cyclizine (69). KING et HOWELL en 1966 (68) ont testé l'activité tératogène du chlorhydrate de chlorycyclizine sur 41 souris d'une lignée traitées du onzième au quatorzième jour de la gestation.

325 fœtus anormaux ont été observés au doses de 200, 250 et 350 mg/kg. Le pourcentage de petits malformés était respectivement de 68,5 p.cent, 72 p. cent et 100 p. cent. 150mg/kg n'ont pas induit de

malformations dans cette lignée de souris, mais d'autres résultats indiquent qu'une dose inférieure entraîne des malformations chez 100 p.cent de fœtus d'une autre lignée.

AUEBACH et BARROW en 1972 (2) ont donné à des rates gestantes de la chlorcyclizine aux doses de 60 ou 80 mg/kg du douzième au seizième jour de la gestation.

Ils ont observé des malformations congénitales chez beaucoup de fœtus. Un grand nombre de mâles en particulier étaient cryptorchides.

Par ailleurs, quelques études ont été faites pour essayer de comprendre l'activité tératogène de ces composés : WILK et coll ont montré un parallélisme entre l'activité tératogène de la cyclizine, de la chlorcyclizine, de la norcyclizine et de la norchlorcyclizine et leur relative faculté à se fixer au cartilage (139).

Les travaux de BAKAY et NYHAN suggèrent que la chlorcyclizine inhibe la synthèse de l'ADN chez le fœtus mais stimule la biosynthèse des protéines dans les tissus maternels et fœtaux (3).

III.3.5.4. Risques tératogènes pour le fœtus humain

Les doses préconisées en clinique étant nettement inférieures à celles utilisées expérimentalement chez les animaux, (exemple : un mg/kg de chlorhydrate de cyclizine deux à trois fois/jour (129).

Peut-on craindre que ces produits soient tératogènes chez la femme?

Dans les années soixante, l'attention fut attirée par la possibilité que les malformations fœtales humaines telles que bec de lièvre, et malformation du palais résultent de l'absorption de la méclizine au cours de la grossesse.

Un grand nombre de communications apparaissent alors dans la littérature médicale exposant des opinions contradictoires. La méclizine était largement employée par les femmes enceintes à cette époque. Des études bien documentées n'apportèrent aucune preuve d'effet tératogène de la méclizine dans l'espèce humaine.

SMITHILLS et CHIN en 1964 (122) ont observé 3 malformations sévères parmi les enfants de 219 femmes auxquelles la méclizine avait été prescrite dans les douze premières semaines de grossesse.

Le pourcentage d'enfants anormaux est inférieur aux 2 à 3 p.cent prévus pour la population de Liverpool à ce moment là.

MELLIN et KATZENSTEIN (86) sur 3200 grossesses ont observé 266 enfants avec des malformations.

Il n'y avait pas de différence dans l'usage de la méclizine durant le premier trimestre chez les mères d'enfants malformés et les témoins.

Une autre grande étude prospective engageant 4277 femmes enceintes ne révela aucun écart dans les pourcentages d'enfants avec anomalies parmi celles exposées à la méclizine, la cyclizine dans le premier trimestre (142).

Cependant en 1965, on considère qu'il n'y avait pas assez de données pour déclarer que la méclizine était sans danger.

Il fut décidé d'ajouter aux produits contenant de la cyclizine, méclizine ou de la chlorecyclizine un avertissement : "ne pas utiliser chez les femmes enceintes, ou qui peuvent le devenir, sauf avis médical, étant donné que ce médicament peut nuire à l'enfant à naître".

Des rapports plus récents n'indiquent pas que la méclizine soit tératogène chez les humains. MILKOVICH et VAN DEN BERG (90) ont évalué l'effet tératogène de plusieurs anti-nauséeux employés dans les 84 premiers jours de la grossesse dans une étude portant sur environ 10.000 femmes.

Les pourcentages de malformations pour celles qui avaient été exposées à la méclizine ou à la cyclizine n'étaient pas différents de manière significative de ceux observés chez les témoins qui n'avaient pris aucun médicament pour les nausées et les vomissements.

III.4. L'HORMONOTHERAPIE

Cette thérapeutique a eu des adeptes. Certains auteurs préconisaient les œstrogènes.

Mais différentes études ont montré que ces hormones augmentaient le risque de malformation et pouvaient être impliquées dans les malformations cardiaques (54,98,111).

III.5. LA VITAMINOTHERAPIE

Ce mode de traitement semble être discuté . Il n'est pas évident que la pyridoxine soit efficace dans le traitement des nausées et des vomissements.

Les premières études qui faisaient état de l'efficacité de la vitamine B6 n'ont pas été vérifiées et un effet placebo ne peut pas être écarté.

D'autre part, les besoins en pyridoxine augmentent pendant la grossesse, mais des concentrations basses dans le plasma ne sont pas observées normalement avant le second et le troisième trimestre quand nausées et vomissements ont habituellement cessé (79).

Remarquons qu'aucune expérience n'a été réalisée pour montrer qu'un médicament est supérieur à un autre dans la maîtrise des nausées et des vomissements de la grossesse.

Ce n'est donc pas sur les bases de l'efficacité qu'un produit pourra être choisi plus qu'un autre ; mais, plutôt, sur la base de son innocuité pour la mère et l'enfant.

D'où la préférence donnée actuellement aux médicaments suivants :

- métoclopramide, PRIMPERAN*, ANAUSIN* ;
- métropimazine, VOGALENE* ;
- dompéridone, MOTILIUM*, PERIDYS* ;
- thiéthylpérazine, TORECAN*.

Noms déposés et Formes galéniques	Posologies journalières		
	Matin	Midi	Soir
MOTILIUM* et PERIDYS* * Tableau C. - comprimés - soluté buvable	1 à 2 2 à 4 càc	1 à 2 2 à 4 càc	1 à 2 2 à 4 càc
PRIMPERAN* * Tableau C - comprimés - soluté buvable - suppositoires (dosés à 20 mg)	1/2 à 1 avant les repas 1 à 2 càc	1/2 à 1 avant les repas 1 à 2 càc	1/2 à 1 avant les repas 1 à 2 càc 1 à 2 suppositoires/24h.
ANAUSIN* * Tableau C - Gélules à libération prolongée dosée à 15 mg	1		1
TORECAN* * Tableau A. - comprimés		1 à 3 cp/j	
VOGALENE* * Tableau C. - Dragées dosées à 2,5 mg - gouttes (10 : 1 mg)		1 à 3 50 à 150	

TABLEAU II : FORMES GALENIQUES, NOMS ET POSOLOGIES DES MEDICAMENTS LES PLUS COURAMMENT UTILISES.

Commentaires :

- Les comprimés cités dans le tableau ci-dessus sont dosés à 10 mg ;
- Pour les solutés buvables, une cuillérée à café correspond à 5mg de principe actif.

B. TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS GRAVES

Le traitement des formes graves de vomissements gravidiques ne relève plus de la médecine pratique courante.

Il doit être entrepris le plus tôt possible.

La thérapeutique devra agir à la fois sur la maladie elle-même, mais également sur les complications, c'est-à-dire le syndrome de dénutrition qui est la conséquence des vomissements.

I. ISOLEMENT EN MILIEU MEDICAL

Le point essentiel est de rétablir l'équilibre neuropsychiatrique par une psychothérapie efficace. Dans tous les cas de formes majeures, il faut d'abord et absolument modifier le milieu, et pour ce faire, il est indispensable d'isoler la malade.

Cet isolement doit être absolu et n'est pas possible à domicile.

Il faut donc placer la femme dans le calme en clinique ou à l'hôpital dans une chambre. Cette base de traitement est souvent difficile à faire accepter par son entourage.

Son efficacité est d'autant plus incontestable que de nombreuses femmes admises dans un état grave cessent de vomir dès leur isolement total.

Rappelons qu'en pratique, le médecin devra souvent insister pour faire admettre cet isolement à la famille.

La vomisseuse sera donc mise en chambre seule, au calme, dans la demi-obscurité.

On interdira les visites, même et surtout celles de la famille ou du mari. On supprimera toute communication avec l'extérieur : téléphone, radio, télévision. Une surveillance stricte est nécessaire par un personnel habitué à ce genre de malades (78).

Cet isolement permet d'établir un bilan complet des troubles humoraux secondaires. Le médecin gagne progressivement la confiance de la malade par un examen clinique méticuleux.

CATELOY dans sa thèse (19) cite cette phrase de MERGER qui insiste sur l'importance à ce stade de l'action de la parole : "c'est par elle qu'on supprime les craintes, les préventions, les idées fixes.

C'est sans artifice, par une psychothérapie élevée qu'on arrive à rendre à la malade sa volonté, la confiance en elle, et la conviction qu'elle va guérir".

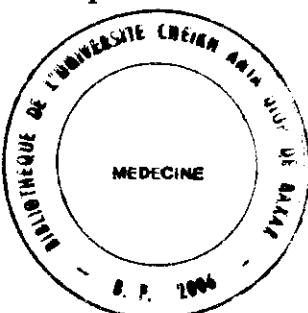
Parfois, bien que cela soit souvent mal accepté, l'intervention du psychiatre sera bénéfique. Une notion capitale est à retenir : ne jamais dire devant la malade que son état est grave d'où l'éducation indispensable du personnel.

II. DIÈTE AVEC CORRECTION DU SYNDROME DE DENUTRITION

Le traitement du syndrome de dénutrition est urgent d'autant plus que la diète sera absolue pendant les deux ou trois premiers jours.

Aucune alimentation liquide ou solide ne sera donnée. Tout d'abord, la correction de la déshydratation et des désordres électrolytiques sont fonction des résultats du bilan biologique et conduit à la mise en route d'une réhydratation intraveineuse.

Des serums glucosés et salés en quantités suffisante, auxquel on adjoint des sels minéraux sont perfusés à la malade.



Vers le deuxième ou le troisième jour, il y a une reprise importante de la diurèse et ceci entraîne une fuite d'électrolytes (chlore, sodium, potassium) qu'il faut pallier par un apport quotidien adéquat.

D'autre part, la reproteinisation est aussi nécessaire que la réhydratation. Elle sera faite en fonction de l'amaigrissement et de la protidémie, que ce soit sous forme de plasma ou d'hydrolysats de protéines.

A ces deux éléments du traitement, on ajoutera la vitaminothérapie. L'adjonction des vitamines du groupe B (B1 et B6) se révèle nécessaire pour prévenir les complications neurologiques.

Certains auteurs utilisent la vitamine C hydrosoluble dont on connaît l'action défatigante (19,5,22).

III - TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Un traitement médicamenteux s'ajoute aux éléments précédents.

Les médicaments seront prescrits selon un horaire rigoureux et fréquemment renouvelés en persuadant la malade de leur efficacité (16).

La plupart des médicaments étudiés précédemment ont été utilisés:

- chlorpromazine (7) ;
- diazépam ou association phénobarbital - prométhazine - péthidine (19) ;
- association phénobarbital - chlorpromazine (19) ;
- thiéthylpérazine (49) ;
- métoclopramide (47) ;
- association métoclopramide - chlorpromazine (78) ;
- métropimazine (19) ;
- prochlorpérazine (55) ;
- pyridoxine ;
- extraits corticaux - surrénaux (19).

Ils sont administrés à des doses plus élevées que pour traiter les vomissements simples et le plus souvent, il est fait appel dans un premier temps à la voie intraveineuse ou intramusculaire.

IV. MODIFICATION PROGRESSIVE DU TRAITEMENT

Ultérieurement, le traitement est fonction des vomissements si ces derniers cessent rapidement :

- quatre à cinq jours après leur disparition, une première visite est autorisée. Si après cette visite et celles qui vont la suivre, la femme ne vomit plus, la sortie est envisagée huit à dix jours plus tard ;
- le lendemain de la disparition des vomissements, une alimentation liquidiennne par voie orale est reprise. Les jours suivants, une alimentation normale est autorisée.

Elle comportera de préférence des aliments désirés par la femme :

- les perfusions prendront fin deux à trois jours après l'arrêt des vomissements et si le bilan biologique le permet.
- le traitement médicamenteux administré quelques jours par voie I.M est poursuivi par la voie orale puis, sera continué après la sortie à doses moindres.

Cette modification progressive du traitement suppose qu'à aucun moment les vomissements ne réapparaissent.

S'il en était autrement, le traitement institué à l'entrée serait immédiatement repris.

L'expérience prouve qu'en cas de récidive la réponse à ce traitement est toujours plus longue à être favorable. Les vomissements cessent moins rapidement que la première fois (19).

C'est dans les cas graves, résistant aux traitements habituels et témoignant d'un contexte psychique très atteint, qu'on a été amené à isoler totalement la femme du milieu extérieur (22).

Pour conclure, nous dirons que les excellents résultats rencontrés sont, à coup sûr dûs à l'isolement associé aux autres moyens de la psychothérapie. Dans ces succès, la part des médications employées est difficile à faire.

Les vomissements du début de la grossesse qui ne cèdent pas rapidement à ce traitement bien conduit, ont vraisemblablement une cause organique passée inaperçue, et n'entrent pas dans le cadre de la maladie des vomissements gravidiques.

CHAPITRE II : LE TRAVAIL PERSONNEL : L'ETUDE RETROSPECTIVE SUR DOSSIERS COLLIGES DANS DEUX SERVICES DE GYNECOLOGIE DE DAKAR.

- LE CENTRE HOSPITALIER MUNICIPAL ABASS NDAO**
- LA MATERNITE DE L'HOPITAL PRINCIPAL DE DAKAR**

I . CADRE D'ETUDE

A. LES LOCAUX

Le centre hospitalier municipal Abass Ndao et l'hôpital principal de Dakar possèdent l'un et l'autre une maternité qui contient entre autre pièces les bureaux des médecins, le service des archives qui nous a aidé à réaliser cette étude rétrospective.

B. LE PERSONNEL

Comme dans la plupart des structures hospitalières, le personnel est constitué d'une équipe assez dynamique.

Nous avons d'abord le médecin chef gynécologue responsable de sa structure.

Ce dernier est assisté par d'autres collègues médecins, des internes, des sages femmes, des infirmiers, des filles de salle.

Ce personnel concourt au bon fonctionnement de chaque structure hospitalière.

II .MATERIEL

- Nombre de dossiers

Nous avons été confrontés à certains problèmes tels :

- le mauvais classement des dossiers par les archivistes ou les maîtresses Sages Femmes dû aux problèmes d'espace. Le système n'étant pas informatisé à Abass Ndao, nous n'avons pu prendre en compte que les dossiers de l'année 92 et 93 soit une centaine de dossiers.

Nous avons en outre examiné 200 dossiers à la maternité de l'hôpital principal grâce à l'aide de l'infirmière major. Il n'y avait pas de dossiers pour les malades ambulatoires qui du reste n'étaient pas nombreux.

Ceci s'explique par le fait qu'en général, c'est lorsque les vomissements devenaient réguliers et graves que les malades se rendaient à l'hôpital. Ceci étant, nous ne pouvons pas dire avec exactitude qu'il y a eu tel nombre de malades externes.

Compte tenu du fait que toutes les "vomisseuses" hospitalisées présentaient des vomissements graves, la thérapeutique instaurée dans chaque centre hospitalier était standard. Il s'agit d'un cocktail des "vomisseuses". Il est constitué de plusieurs produits antiémétiques essentiellement.

III . METHODOLOGIE

Notre souhait était d'arriver à une estimation des résultats du traitement.

Cela nous posait problème car toutes les informations utilisables n'étaient pas toujours mentionnées sur les dossiers.

Les dossiers examinés nous fournissaient quelques informations succinctes. Très souvent, sur les dossiers des malades hospitalisées nous avions :

- le motif d'hospitalisation ;
- la date à laquelle la malade a été reçue ;
- le nom et prénom du malade ;
- l'âge du malade ;
- l'Ethnie ;
- le numéro du geste ;
- les antécédents personnels et familiaux ;
- le traitement institué.

L'échographie permet d'écartier l'hypothèse d'une grossesse gémellaire, d'un avortement molaire qui est souvent la cause des vomissements gravidiques chez ces patientes.

Un bilan classique tel que le test d'Emmel, la glycémie, l'albuminurie, la N.F.S., le B.W., uricémie est exigé afin d'avoir une vue générale sur l'état de la malade

IV. LE TRAITEMENT INSTITUÉ

Les spécialistes ont recourt à deux types de thérapeutique selon les cas :

A. TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS SIMPLES

1. Diététique

Les conseils hygiéno-diététiques occupent une place importante dans la médication antiémétique.

On y insiste sur la quantité et la qualité des aliments. Les femmes enceintes ont souvent tendance à beaucoup trop manger au début de leur grossesse. Cette bousculade pourra avoir ultérieurement d'autres inconvénients sur l'évolution de leur grossesse.

On conseille donc chez les jeunes femmes ayant tendance à vomir 4 petits repas par jour. (Cela leur évitera d'une part de surcharger leur estomac, et d'autre part, calmera leur appétit désordonné et leurs envies).

Les médecins insistent sur l'importance du premier repas, celui du matin.

Ils conseillent que celui-ci soit pris au repos, au lit chaque fois que cela sera possible.

Les graisses seront réduites au maximum tandis que les glucides d'absorption lente sont augmentés.

La prise de boisson pendant les repas est à déconseiller.

2. *La psychothérapie*

Les médecins essayent de mettre la patiente en confiance en s'intéressant à ses malaises sans en exagérer l'importance.

Le médecin fait comprendre à la malade le caractère passager des vomissements.

La psychothérapie soulage les nausées et les vomissements de la patiente ou assure une plus grande efficacité aux traitements médicamenteux.

L'interrogatoire permet de remarquer que ces femmes qui vomissent sont en général abandonnées par leur époux.

L'isolement du malade du milieu familial est très important.

Il peut aussi s'agir de la fille unique incapable de s'adapter à la vie d'adulte.

Il peut par ailleurs s'agir de l'adulte apparente qui redevient infantile lors de sa grossesse.

3. La médication antiémétique

La prescription comporte :

- le Primpéran (cp) (2 boîtes) : 2 cps x2/j ;
- Vitamine C 1000 midy (1 boîte) : 1 sachet matin, 1 sachet midi ;
- Navidoxine suppositoires (2 boîtes) : 1 suppositoire matin, 1 suppositoire le soir
- Tranxène gel : 1 gélule le soir au coucher.

En général, lorsque les traitements sont institués, les symptômes régressent au bout de quelques jours.

B. TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS GRAVES.

Les vomissements graves sont une aggravation des vomissements simples négligés ou ayant résisté à la thérapeutique courante.

Néanmoins, nous pouvons avoir une forme d'emblée grave avec une intolérance gastrique absolue.

Pour ces raisons, les spécialistes ordonnent l'hospitalisation immédiate et l'isolement absolu de la malade d'autant plus que tout traitement à domicile ou en milieu familial est voué très souvent à un échec.

D'autre part, les perfusions intraveineuses continues ne peuvent être faits qu'en milieu hospitalier. Les bases du traitement en seront :

- l'isolement absolu en chambre demi-obscur
- la réhydratation des malades par perfusion de serum salé ou glucosé. On ajoute à cela, un traitement vitaminique (vitamine B1,B6,B12, ou hydrosol polyvitaminé injectable, vitamine C dont on connaît l'action défatigante).

Le traitement du déséquilibre hydro-électolytique et acidobasique est aussi institué.

La médication antiémétique instituée à Abass Ndao ou à la maternité de l'hôpital principal se compose de :

- *premier jour de traitement*

On fait une perfusion de :

1. Serum glucosé	- Vogalène ou primpéran (2 ampoules injectables)
+	- Vitamine B1,B6,B12 2 ampoules injectables ou
	- Hydrosol polyvitaminé 2 ampoules
	- Nacl 2 ampoules
	- Kel 2 ampoules

En général la première perfusion s'achève en fin d'après-midi.

La nuit on refait une perfusion de :

2. Serum salé	- Vogalène ou primpéran
+	- Vitamine B1 B6 B12 ou Vitamine C 2 ampoules
	- Kcl 2 ampoules

Le Kel lutte contre l'hypokaliémie qui est souvent cause d'arrêt cardiaque.

Comme le serum est salé, le Nacl n'est plus ajouté à la deuxième perfusion.

- *Second jour de traitement.*

Une perfusion de serum bicarbonaté est instituée pour lutter contre l'acidose.

- *Troisième jour de traitement*

Le ringer est enfin perfusé au malade. Il permet de lutter contre la déshydratation.

La maternité d'Abass Ndao ne disposait pas du ringer. Ce qui fait que cette perfusion n'était presque pas faite aux patientes.

En général, lorsque ce traitement est institué, les symptômes regressent au bout de quelques jours.

V. LES RESULTATS ET COMMENTAIRES

Compte tenu des multiples problèmes, auxquels nous avons été confrontés, nous classerons globalement les résultats ainsi:

1. Bons résultats

Nous dirons qu'on a obtenu les bons résultats lorsque les vomissements cessent en moins de 48 heures, rarement en moins de 24 heures.

Nous avons été très limités au niveau des fiches personnelles des malades d'autant plus que rares étaient les fiches où étaient marqués tous les renseignements nous permettant de faire une estimation exacte de pourcentages de succès de telle ou telle thérapeutique.

Ce qui nous empêche de dire avec exactitude que tel nombre de malades a eu de bons résultats.

Il est évident qu'à l'action antiémétique propre des médicaments utilisés venait s'ajouter l'action de l'isolement du malade du milieu familial : d'où l'importance de la psychothérapie. Nous n'oublierons pas la correction de la déshydratation et du déséquilibre électrolytique qui amélioreraient davantage l'état des patientes.

La vitaminothérapie y était toujours adjointe.

2. Résultats moyens.

Ici les résultats sont beaucoup moins spectaculaires. Les vomissements ne cessent qu'au bout de 3 à 4 jours de traitement en milieu médical.

Le manque de données nous empêche de faire une estimation exacte des résultats. Le médecin interne d'Abass Ndao nous a fait état de la mauvaise discipline des malades hospitalisées car lorsque celles-ci présentaient une légère amélioration de l'état général, elles quittaient la structure hospitalière sans attendre l'autorisation du chef de service.

Bien plus, les posologies n'étaient pas forcément respectées à Abass Ndao par pénurie des médicaments du fait des ruptures fréquentes.

Néanmoins nous pouvons dire que l'ensemble des dossiers nous permet d'affirmer qu'il y a eu des bons résultats et des résultats moyens durant la thérapeutique des vomissements gravidiques dans ces deux structures hospitalières de Dakar.

Durant l'année 92-93, aucun dossier ne nous a fait état de cas de vomissements rebelles à la thérapeutique instaurée.

CONCLUSION GENERALE

Les nausées et les vomissements sont des manifestations pratiquement inévitables dans le cas d'une grossesse normale ; on les observe surtout au cours du premier trimestre de la grossesse. Ils peuvent aussi se poursuivre pendant toute la durée de la grossesse. Ils peuvent être simples ou, évoluer vers une forme plus grave, conduisant à une dénutrition, une déshydratation et des troubles hydro-électrolytiques.

Ils sont plus ou moins invalidants pour la femme enceinte et relèvent des causes encore mal déterminées.

Différentes théories tentent de les expliquer :

- Théorie endocrinienne

Il y aurait, selon les cas, une ou plusieurs hormones responsables au moment où la grossesse dépend sur le plan hormonal de l'antéhypophyse.

- Théorie allergique

Les vomissements pourraient traduire une réaction de l'organisme maternel à l'introduction de protéines étrangères d'origine fœtale ou une sensibilisation allergique de la patiente aux sécrétions de son propre corps jaune.

- Cholestase hépatique

Nausées et vomissements seraient dûs à des altérations de la fonction hépatique causées par les œstrogènes.

- Théorie nerveuse

Le vomissement gravidique serait un acte réflexe prenant son point de départ dans la sphère génitale.

- Théorie psychologique.

Le vomissement serait un langage par lequel s'exprimerait une détresse, ou une inquiétude psychologique. Le motif de cette détresse est variable mais toujours d'ordre affectif.

Dans les formes simples de vomissements gravidiques, il convient de faire appel aux soins plus ou moins efficaces, de façon à ne pas nuire à la santé de la mère et de l'enfant. C'est pourquoi dans un premier temps, on associera une psychothérapie discrète et des conseils hygiéno-diététiques.

Toutefois, si nausées et vomissements simples constituent une épreuve pénible difficilement compatible avec une activité professionnelle, où s'ils risquent d'évoluer vers une forme plus grave, on aura recours à une médication spécifique par voie orale en écartant bien sûr, les produits à potentialité tératogène.

En effet, le risque de malformation fœtale est particulièrement accru à la période de grossesse où surviennent ces nausées et vomissements.

Le choix du médecin se portera donc sur les médicaments qui sont bien tolérés et ont fait la preuve de leur innocuité.

Il est un fait que dans les cas de vomissements graves risquant d'avoir des répercussions sévères sur la santé de la mère et de l'enfant, il s'avère indispensable de faire appel à des traitements énergiques :

- Isolement en milieu hospitalier.
- Correction du syndrome de dénutrition
- Administration des médicaments à visée antiémétique par voie intraveineuse ou intramusculaire, voire cure de sommeil.

L'étude rétrospective sur 300 dossiers colligés dans le centre hospitalier municipal Abass Ndao et la maternité de l'hôpital principal nous a permis d'avoir une approche de la thérapeutique en milieu hospitalier dakarois.

Il ressort de cette étude que dans les formes simples de nausées et de vomissements gravidiques, la psychothérapie et les conseils hygiéno-diététiques constituent une méthode thérapeutique.

La médication antiémétique prescrite par les spécialistes pour atténuer ou tout au moins, faire disparaître ces symptômes désagréables, relève de la voie orale.

Habituellement l'ordonnance prescrite comporte :

- PRIMPERAN* ou VOGALENE* en comprimés ou en suspension buvable.
- NAVIDOXINE* suppositoires.
- VITAMINE *C 1000 midy en sachets
- TRANXENE* gélules.

Lorsque les vomissements deviennent graves, ils nécessitent obligatoirement l'hospitalisation de la malade afin qu'elle puisse s'isoler de son milieu familial.

La thérapeutique instituée comporte des perfusions de serum glucosé et salé dans un cocktail de PRIMPERAN* ou VOGALENE*, un complexe polyvitaminé, du Kcl et du Nacl.

Enfin le ringer et le serum bicarbonaté sont perfusés à la malade.

Dans l'ensemble, les résultats sont satisfaisants.

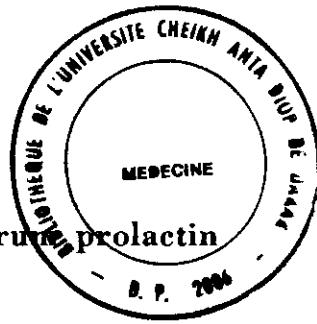
Il ressort de cette étude que la thérapeutique instituée dans ces deux services se rapproche de celle rencontrée dans la littérature.

BIBLIOGRAPHIE

1. **AMOLS W., MERRIT H.H.**
Vomiting : neural mechanism and control by chlorpromazine
Neurology, 1955, 5, p.645-653.
2. **AUERBACH C., BARROW M.**
Urogénital abnormalities produced in rat fetus with chlorcyclizine,
Teratology, 1972, 5, p.23-32.
3. **BARKAY B., NYHAN W.**
Effects of thalidomide and chlorcyclizine on the biosynthesis of nucleic acids and proteins in fetal and maternal tissues of the rat
J. Pharm. Exp. Ther., 1970, 171, (1) : p.109-117.
4. **BARBERIA J.M., ABU FADIL S., KLETZKY O. A., NAKAMURA R.M., MISCHEL OR.**
Serum prolactin patterns in early human gestation.
AM. J. Obstet. Gynecol, 1975, 121, (8) : p.1107-1110
5. **BEDRINE H., HOULNE P.**
Les vomissements graves de la grossesse
Sem. Med. Profes. (suppl. Sem. Hop. Paris), 1958, 34, (32) : p.924-926.
6. **BEL A.**
Pharmacologic clinique des modificateurs du comportement digestif.
Sem. Hop. Paris, 1986, 62, (17) : p.1195-1200
7. **BENARON H.B., DORR E.M. RODDICK W.J. JOHNSON R.P., GOSSACK L., TUCKER B.E.**
The use of chlorpromazine in the obstetric patient : a preliminary report.
Am. J. Obstet. Gynecol, 1955, 69, p.776 - 779
8. **BERNSTEIN J.C.**
An investigation into the etiology of nausea and vomiting of pregnancy
Minn. méd., 1952, 5, p.34-38.

9. **BETHEMONT M.P.**
Le tiéthylpérazine (TORECAN*) dans les vomissements gravidiques
Bull. Féd. Soc. Gyn. obst. 1962, **14**, p.591-592
10. **BHAR GAVA K.P., DIXIT K.S, GUPTA Y.K.**
Enkephalin receptors in the emetic chémoreceptor trigger zone to the dog.
Br. J. Pharm., 1981, **72**, p.471-475.
11. **BIGGS J.S.G.**
Vomiting in pregnancy : causes and management
Drugs, 1975, **9**, (4) : p.299-306
12. **BORISON H.L.**
Role of the gastrointestinal Innervation in digitalis emesis
J. Pharm. Exper. Therap, 1952, **104**, p.396-403
13. **BORISON H.L.**
Site of emetic action of x-radiation in the cat.
J. Comp. Neurol. 1957, **107**, p.439-453
14. **BORISON H.L., BORISON R., Mc CARTLY L.E.**
Role of the area postrema in vomiting and related fact.
Fed. proc., 1984 **43**, (15) : p.2955-2957
15. **BORISON H.L., WANG S.C.**
Physiology and pharmacology of vomiting.
pharmacol. Rev., 1953,5, p.193-230.
16. **BOURBON J.L., MALINAS Y.**
Nausées et vomissements de la femme enceinte
Gyn. Obst. Prat., 1981, **17**, p. 61-66.
17. **CARTWRIGHT E. W.**
Dramamine in nausea and vomiting of pregnancy
Western J. Surg., 1951, **59**, p.216-234

18. **CASANOVA P.**
Etude de l'activité d'un nouvel antiémétique, l'alizapride
Ann. Gastroentérol. Hépatol, 1980, 16, (5) : p.381 -386
19. **CATELOY C.**
Les vomissements graves de la grossesse à propos de 58 observations
Thèse doct. Méd. Amiens, 1973, n°23
20. **CATIZONE F.A., ROMANO F.**
Primi risultati del trattamento con metoclopramide nel vomito della
gravida et nell-atonia post-laparatomica
RIF, Méd., 1968, 82, (supple. 52) : p.1764-1768.
21. **CHATWANI A., SCHWARTZ R.**
A severe case of hyperemesis gravidarum.
Am. J. Obst. Gynecol, 1982, 143, (8) : p.964-965.
22. **CHELLI M.**
Les vomissements graves de la grossesse.
TUN. Méd. 1965, 43, (4) : p.345-348.
23. **CHERTOK L., MONDZAIN M.L., BONNAUD M.**
A propos de la signification psychologique des vomissements
gravidiques Rev. Med. psychosomat, 1961, 3,(1) : p.57-69
24. **CHEVREL B.**
Traitement des nausées et des vomissements par l'alizapride
Méd. Chir. Dig., 1984, 13, p.133-139.
25. **CHINN H.L., WANG S.C.**
Locus of emetic action following irradiation
Proc. soc.exp. Biol. Méd., 1954, 88, (53) : p.472-474
26. **CLARKE R. S. J.**
Nausea and vomiting
Br. J. Anaesth., 1984, 56, p.19-26.



27. COHEN M.P., GALA R.R.
Failure of insulin Hypoglycémia to produce rise in serum prolactin
Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, 121,(8) : p.1103-1106
28. COMBES B., SHIBATA H., ADAMS R., MITCHELL B.D., TRAMMEL V.
Altérations in sulfotromophtalein sodium-Rémoval méchanisms from blood during normal pregnancy
Journ. Clin. Invest., 1963, 42, (9) : p.1431-1442.
29. COSTALL B., FORTUNE D.H., NAYLOR R.J.
Neuropharmacological studies on the neuroleptic potential of domperidone.
J. Pharm. Pharmacol. , 1979, 1, (2) : p.151-157.
30. COSTELLO D.J., BORISON H.L.
Naloxone antagonizes narcotic self blockage emesis in the cat.
J. Pharm. Exp. Ther, 1977, 203, p.222-230
31. DASSLER C.G., JENSSEN R.
ACTH-Tests bei normaler und pathologischer Frük-Und Spätschwangerschaft
Endokrinologie, 1971, 57, p.289-296.
32. DAVENPORT H.W.
Physiologie de l'appareil digestif Masson, Ed.
Paris : MASSON, 1976, p.246
33. DELANIAN L.
Résultats obtenus en obstétrique dans l'emploi du PRIMPERAN*
Sem. Ther., 1967, 13,(1) : p.44-45
34. DELECOURT M.
Les vomissements gravidiques
Med. Journal, 1965, p.267-270.

35. **DUBOIS G.**
Mise au point pharmacologique sur les benzamides
Thèse Doct., Pharm., Tours, 1985 n°12 bis
36. **DUBRASQUET M., GALMICHE J.P., VATIERS J.**
Pharmacologie clinique de l'oesophage in : Pharmacologie clinique : base de la thérapeutique-1 par J.P. GIROUD, G. MATHE, G. MEYNIEL.
Paris :Ed.Expansion scientifique française, 1978, p.1220 .
37. **DUPONT G. PAULSON G.**
Mise au point sur la prolactine
Sem. Hôp. Paris, 1986, (3) : p.133-135
38. **DUPONT A., VILLENEUVE A., BOUCHARD J.P., BOUCHARD R., MERAND Y., ROULEAU D., LABRIE F.**
Rapid inactivation of enkephalin-like material by C.S.F. in chronic schizophrenia
Lancet 1978, 2, (8089) : p.1107.
39. **EHRLEIN H.J.**
Inhibition of reverse péristaltis of the intestin by dompéridone
Scand. J. Gastroenterol (suppl.), 1981, 67, p.199-200
40. **FAIRWEATHER D.V.L.**
Nausea and vomiting in pregnancy
Am. J. obstet. Gynec., 1968, 102,(1) : p.135-175.
41. **FAIRWEATHER D.V.L., LORAIN J.A.**
Urinary excretion of human chorionic gonadotrophin in patients with hyperemesis gravidarum
Br. Méd. J., 1962, (5279) : p.666-669
42. **FLORE J.J. GRALLA R.J.**
Pharmacologic treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting
cancer invest., 1984, 2,(5) : p.351-361.

43. **FRANÇOIS M.C.**
Le primpéran et la grossesse
J.Méd. Chir. Prat., 1978, **149**, (13-14) : p.555-562.
44. **FRANTZ A.G., KLEINBERG D.L., NOELG. L.**
STUDY on prolactin in men
Recent prog. Horm. Res, 1978, **28**, p.527
45. **FRONTENAS P.**
PRIMPERAN : données pharmacologiques récentes sur son effet gastromoteur
Ann. Gastroentérol Hépatol., 1985, **21**, (2 bis) : p.15-16.
46. **GANONG W.F.**
Physiologie médicale
Paris : Masson, 1977, p.665
47. **GELLE P. DUTHOIT FK., SCHEFFER P., LESCUT J.C.**
Action du métoclopramide dans les vomissements graves de la grossesse Bull. Fed. soc. Gyn. Obstet. 1967, **19**,(1) : p. 35.
48. **GELLE P. GRAUX P., DUTHOIT F., MENSAH R.L.**
Syndrome de Gayet-Wernicke compliquant les vomissements graves de la grossesse
Bull. Fed., soc. obstet. 1960, **12**,(1) : p. 60-61.
49. **GELLE P. HERAUD F., DUTHOIT F.**
L'évolution des résultats thérapeutiques en matière de vomissements graves de la grossesse.
Bull. Féd. Soc. gyn. Obstet., 1963, **15**,(3) : p.388-389
50. **GHETTI B., GLIOZZI E., CASSANO G.B.**
Placental transfer and foetal distribution of psychoactive and hypnotic drugs.
Excerpta Méd. Internat. congr. ser., 1969, **180**, p.349-352.

51. **GOLDING J., VIVIAN S. and the late BALDWING J.A.**
Maternal anti-nauséants and Clefts of lip and palate.
Human Toxicol. , 1983, 2, p.63-73.
52. **GREENBERG G. , INMAN W.H., WEATHERALL J.A.**
Maternal drugs Histories and congenital abnormalities
Br. Med. J., 1977, 2, p.853-856.
53. **HAMMOND J.E., TOSELAND P.A.**
Placental transfer. of chlorpromazine
Arch. Dis. Childh., 1970, 45, (239) : p.139-140.
54. **HARLAP S., PRYWES R., DAVIES A.M.**
Birth defects and oestrogens and progesterones in pregnancy
Lancet 1975, 1,(1) : p. 682-683.
55. **HARRINGTON R.A., HAMILTON C.W. BROGDEN R.N. LINKEWICH J.A., ROMANKIEWICZ.J. A., HEEL R.C.**
Métoclopramide : an updated review of its pharmacological properties and clinical use.
Drugs, 1983, 1983, 25,(5) : p.451-494.
56. **HARRIS A.L.**
Cytotoxic thérapy-induced vomiting is mediated via en kephalin path ways Lancet 1982, 1, (8274) : p.714-716
57. **HENRION R., BARRIER G.**
Etude clinique d'un nouveau produit de synthèse dérivé de la phénothiazine : le 1317 AN (Leptryl) en obstétrique
Rev. Franç. Gynéc., 1972, 67 (4) : p.269-273.
58. **HOUBRON G.**
Résultats thérapeutiques obtenus avec le primpéran dans les vomissements et nausées de la grossesse.
Sem. Hôp., 1966, 12, p.13-16.

59. JACKNOWITZ A.
Use of antihistamines during pregnancy
Am. J. Hosp. Pharm., 1977, **34**, (8) : p.810.
60. JACQUETIN B., MAGE G., BRUHAT M.A.
les données obstétricales modernes à l'usage du médecin du travail.
Arch. Mal. prof., 1981, **42**, (3) : p.149-150
61. JARNFELT-SAMSIOE A.
Nausea and vomiting in pregnancy, a contribution to its epidemiology
Gyn. obstet. invest., 1983, **16**, (4) : p.221-229.
62. JARVINEN P.A., VUSPAA V.J.
Treatment of hyperemesis gravidarum with ACTH
Acta endocrinol, 1955, **44** (3) : p.176.
63. JOCKMANS S. .
L'avenir du primpéran
Drugs série n°2, Arts Médici., Janvier 1984
64. JOHNSON P., SAMSIOE G., GUSTAFSON A.
Studies in cholestasis of pregnancy
Acta obstet. Gynec. Scand., 1975, **54**, p.77-84
65. JONES G.G.
Significance of nausea and vomiting
J.A. M.W.A., 1956, **11**, p. 279-281.
66. KAUPILLA A., YLIKORKALA O., JARVINEN P.A., HAAPALAHTI J.
The function of the anterier pituitary adrenal cortex in Hyperemesis
gravidarum
Br. J. obst. Gyn., 1976, **83**, p.11-16.
67. KING C.T.G.
Teratogenic effect of meclizine hydrochloride on the rat.
Science, 1963, **141**, p.353-355

68. **KING CTG., HOWELL J.**
Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse
Am. J. obstet. Gynecol. , 1966, 95, (1) : p.109-111
69. **KING C.T.G., WEAVER S.A., NARROD S.A.**
Antihistamines and teratogenicity in the rat
J. Pharmacol. exp. Ther., 1965, 147, (3) : p.391-398
70. **KITAY J.I.**
Effect of estradiol on pituitary-adrénal function in male and female rats
Endocrinology, 1963, 72, p.947-954.
71. **KREEK M.J., SCHEISENGER M.H., JEFFRIES G.H.**
Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy with demonstrated estrogen sensitivity
Am. J.Méd., 1967, 43, p.795-803
72. **KREEK M.J. WESER E., SLEISENGER M.H., JEFFRIES G.H.**
Idiopathic cholestasis of pregnancy. The response to challenge with the synthetic estrogen, ethinyl estradiol.
N. Engl. J.Méd., 1967, 277, (26) : p.1391 -1395.
73. **KRESSMANN P., LEVRAT R., GIRARD M.**
Essai du R. 306 en pathologie gastrique
Journal de Méd. de Lyon , 1969, p.1-4
74. **KULLANDER S., KALLEN B.**
A prospective study of drugs and pregnancy II. Antiemetic drugs
Acta obstet. Gynecol. Scand., 1976, 55, p.105-111.
75. **LABRAM C., GOSSET J.R.**
Les vomissements
Le concours médical, 1962, 1, p.39-45

76. **LACOMME M., LE LORIER G.**
Nouveaux essais d'utilisation du largactil en alnagésie obstétricale (808 observations)
Bull; Fédér. Soc. Gynéc. Obstét. Franç. 1955, 7, p.119.
77. **LADURON P.M., LEYSEN J.E.**
Domperidone : a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity
Biochem. Pharm., 1979, 28, p.2161-2165
78. **LANVIN M.**
Traitement des vomissements gravidiques en pratique courante
Gyn. prat., 1967, 3, p.297-302
79. **LEATHEM A.M.**
Safety and efficacy of antemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy
Clin. Pharma. 1986, 5, p.660-666;
80. **L'HIRONDEL J., VENEZIA R., ROUSSELOT P., DARIDON F., FELLOUZE J.C.**
Ictère neonatal à la chlorpromazine
Arch. Franç. péd., 1968, 25, (2) : p.1171-1177
81. **LOSADA MENES E.**
Nausea y vomitos de embarazo su tratamiento con metoclopramido
Acta Gin. 1968, 19, (8) : p.1-8.
82. **LUMSDEN K., HOLDEN W.S.**
The act of vomiting in man
Gut, 1969, (10) : p.173-179
83. **LYONNET R., LUCCHINI G.**
Le métoclopramide en pratique obstétricale
J. Méd. Clin. Prat., 1967, 138, p.352-355

84. **MAC CAMMON C.**
A study of 475 pregnancies in American Indian Women
Am. J. Obstet. Gynecol., 1951, 61, p.1159-1966
85. **MAC COLL. J.D.**
Dimenhydrinate in pregnancy
Canad. Méd. Ass., J. 1963, 88, p.861.
86. **MELLIN G.W., KATZENSTEIN M.**
Meclizine and foetal abnormalities
Lancet 1963, 1, p.222-223.
87. **MICHELS M.**
On the pharmacokinetics of dompéridone in animal and man II. Tissue distribution, placental and milk transfer of dompéridone in the wistar rat.
Eur. J. Drug. Métab. Pharmacokin, 1981, 6, (1) : p.37-48.
88. **MICHELS M., HEYKANTS J.**
Placental transfer of dompéridone in the wistar rat
Preclin. Research report, 1978, 39, p.2
89. **MAGLIAVACCA A.**
L'impiego clinico della metoclopramide in ostétricia ginecologia
Rig. Med;, 1968, 82, (suppl. 52) : p.1629-1630
90. **MILKOVICH L., VAN DEN BERG B.J.**
An evaluation of the teratogenicity of certain antinauséant drugs
Am. J. Obstet. Gynecol, 1976, 125 , (2) : p.244-248
91. **MINAIRE Y., LAMBERT R.**
La digestion.physiologie humaine
Villeurbanne : ed. SIMEP 1976, p.320
92. **MONNIER A.J.**
Mal des transports : le traitement du mal de mer par un nouveau complexe atropinique
Ann. Méd. Accidents et trafic, 1969, 23, p.1-3.

93. **MOUNIER -KUHN P., HAGUENAUER J.P., BOUCHAYER M., BERNARD P.**
Essai d'un nouvel antivertigineux : le R.306
Extrait du J. F.O.R.L. 1969, 18, (3) : p.195-196.
94. **MULLER P.**
Les médicaments tératogènes
Bull. Soc. pharm. Strasbourg, 1970, 13, (1) : p.7-23.
95. **NARROD S.A., WILK A.L., KING C.T.G.**
Métabolism of meclizine in the rat
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1965, 147, (3) : p.380-384
96. **NELSON M. FORFAR J.**
Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus
Brit. Méd. J., 1971, 1, p.523-527.
97. **NEMOURS-AUGUSTE J., BARAG N.**
Oesophage, déglutition : anatomie, physiologie, radiologie clinique.
Paris : Ed Expansion scientifique française, . 1979, p.828
98. **NORA J. NORA A., PERINCHIEF A.G., INGRAM J., FOUTAIN A., PETERSON M.**
Congénital abnormalities and first-trimester exposure to progestagen.oestrogen
Lancet, 1976, 1, (1) : p.313-314.
99. **NOTTER A., THEOLEYRE J.**
Premiers essais cliniques du métoclopramide sur les dyskinésies gastroduodéno-jéjunales durant la gravido-puerpératité.
Rev. Franç. Gynec. Obstet., 1967, 62, (1) : p.60-62
- 99'. **OLIVE G., SUREAU C.**
Utilisation des médicaments chez la femme enceinte
Sem. Hôp. Paris, 1987, 63, (24) : p.1949-1969.

100. ONGHENA G. DE ROM R.

Etude clinique de la prochlorpérazine dans les vomissements gravidiques
Bruxelles-Médical, 1960, **45**, p.1551-1554.

101. ORLOWSKI J.

Probable cause of vomiting, salivation and epistaxis during pregnancy
Gyn. Prat., 1972, **23**, p.181-183.

102. PARADIS B., BRAULT R.

Un nouvel antiémétique :le VOGALENE* (métopimazine ou RP 9965)
Laval Médical, 1967, **38**, (10) : p.901-907

**103. PATEY G., DE LABAUME., SCHWARTZ J.C., GROS C.,
ROQUES B., FOURNIE - ZALUSKI M.C., SOROCA-LUCAS E.**

Selective protection of méthionin enkephalin released from brain slices
by enkephalinase inhibition.

Science, 1981, **212**, (4499) : p. 1153-1155

104. PERUTKA J.S.J., SNYDER S.H.

Antiéméties : neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic
actions

Lancet, 1982, **1**, (8273) : p.658-659

105. PESTEL M.

Médications modernes des nausées et des vomissements
Presse Med., 1969, **77**, p.921-923

106. REBOUL D'AUBIGNY M.J.

A propos des traitements des nausées et vomissements gravidiques
Lyon Médical, 1962, **94**, p.1085-1090.

107. REINKEN L., GANT H.

Vitamin B6 nutrition in women with hyperemesis gravidarum during
the first trimester of pregnancy
Clinica chimica Acta, 1974, **55**, p.101-102.

- 108. RIVIERE M., CHASTRUSSE J.P., DUBECQ J.P., MALEVIALE G.**
Considérations sur la biologie des vomissements graves du début de la grossesse
Gyn. Obst., 1960, **59**, (1) : p.18-46.
- 109. ROBILLARD J.**
Traitement des gastroparésies par le primpéran
Ann. Gastroentérol Hépat., 1985, **21**, (2bis) : p.23-26.
- 110. ROSEN S.**
Emotional factors in nausea and vomiting of pregnancy
psych. Quart., 1965, **29**, p.621-633.
- 111. ROTHMAN K., FYLER D., GOLDBLATT A., KREIDBERG M.**
Exogenous Hormones and other drug exposures of children with congenital Heart disease
Am. J. of Epid., 1979, **109**, (4) : p.433-439.
- 112. ROTMAN J.**
Essai clinique du PLITICAN* dans les vomissements de la femme enceinte.
Sem. Hôp. Paris, 1986, **62**, (3) : p.138-140.
- 113. RUMEAU-ROUQUETTE C., GOUJARD J., HUEL G.**
Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings
Teratology, 1977, **15**, p.57-64
- 114. SAAD ZOI R.**
Le primpéran au cours de la grossesse
Sem. AEP. Paris, 1986, **62**, (17) : p.1217-1219.
- 115. SALIN E. DRIEU**
Utilisation du PLEGICIL* (1522 C.B.) dans les vomissements de la grossesse
Bull. Féd. Soc. Gyné. obst. 1957, **9**, (4 bis) : p.639-640.

116. SAXEN L.

Cleft palate and maternal diphenhydramine in take
Lancet, 1974, 1, p.407-408.

117. SCHARDEIN J.L., HENTZ D.L., PETRERE J.A., KURTZ S.M.

Tératogenesis studies with diphenhydramine Hcl
Toxicol Appl. Pharmacol, 1971, 18, (4) :p.971-976.

118. SCHULZE - DELRIEU K.

Métoclopramide
New. Engl. J. Méd., 1981; 305, (1) : p.28-32

119. SHAW S.G., COOK W.F.

Localisation and charactérisation
of aminopeptidases in the CNS and the hydrolysis of enkephalin
Nature, 1978, 274, (5673) : p.816-817

120. SHOENEK F.J.

Gonadotropic Hormon concentration in emesis gravidarum
Am. J. Obstét. Gynecol., 1942, 43, p.308-312

121. SLONE D., SISKIND V., HEINONEN O.P., MONSON R.R., KAUFMAN D.W., SHAPIRO S.

Anténatal exposure to the phénothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score
Am. J. Obstet; Gynécol. 1977, 128, (5) : p.486-488.

122. SMITHILLS R.W., CHIN E.R

Meclizine and foetal malformations : a prospective study
British Med. J.; 1964, 1, p.217-218.

123. SOBEL D.E.

Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine or reserpine
Arch. Gen. psychiatry, 1960, 2, p.606-611.

124. SOULES M.R., HUGHES C.L., GARCIA J.A., LIVENGOOD L.H., PRYSTOWSKY M.R.
Nausea and vomiting of pregnancy : role of human chorionic gonadotropin and 17 hydroxyprogesterone
Gyn. Obst. 1980, **55**, (6) : p.696-700
125. TAKACS L.
Considérations sur le mécanisme patho-étiologique des vomissements gravidiques précoce à la lumière des recherches endocrinologiques récentes
Gyn. Prat., 1965, **16**, p.209-213.
126. TINDALL V.R., BREAZLEY J.M.
An assessment of changes in liver function during normal pregnancy using a modified bromosulfophthalein test
J. Obstet. Gyn. Brit. comm. 1965, **72**, p.717-720
127. TOULET J., ROUSSELET J.
L'action thérapeutique des suppositoires du PRIMPERAN*
Méd. Hyg., 1970, **28**, p.1774-1775.
128. TOURNUT R.
Physiologie et physiopathologie du sphincter du bas oesophage
Arch. Fr. Mal. App. dig. 1976, **65**, p.409-420.
129. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L.
Action du chlorhydrate de cyclizine sur la gestation et le développement embryonnaire du rat, de la souris et du lapin
C.R. Acad. SC, 1963, **256**, p.3359-3362.
130. WALDMAN A.
Troubles digestifs du tractus supérieur chez la femme enceinte
Sem. Hôp. Paris, 1986, **62**, (17) : p.1195-1200
131. WANG S.C., BORISON H.L.
COPPER Sulfate emesis. A Study of afferent pathways from the gastro-intestinal tract.
Am. J. Physiol., 1951, **164**, (2) : p.520-526.

132. WANG S.C., BORISON H.L.

A new concept of organization of the central mechanism

Récent studies of the sites of action of apomorphine copper sulfate and cardiac glycosides

Gastroenterology, 1952, **22**, p.1-12.

133. WANG S.C., GLAVI ANO V.V.

Locus of emetic action of morphin and HYDERGINE* in dogs

J. pharm. Exp. Ther., 1954, **111**, (3) : p.329-334.

134. WANG S.C., RENZI A.A., CHINN H.I.

Mechanism of emesis following x - irradiation

Am. J. Physiol., 1958, **193**, (2) : p.335-339

135. WAREMBOURG H., DUBAR P.

Etude clinique de la thiéthylpérazine (GS 95)

Lille Médical, 1962, **7**, p.950-951

136. WATT L.O.

Oxytocic effects of dimenhydrinate in obstétric.

Can. Méd. Assoc. J., 1961, **84**, p.533-534.

137. WEIGEL M.M. WEIGEL R.

The association of reproductive history, démographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy

Am. J. Epidemiol., 1988, (127) : p.562-570

138. WESEL S.

Métoclopramide et vomissements gravidiques : une évaluation comparative dans quarante cas

Sem. Hôp Paris, 1968, **44**, (14) : p.935-938.

139. WILK A.L., STEFFEK A.J., KING C. T. G.

Norchlorcyclizine analogs : relationship of teratogenic activity to in vitro cartilage binding

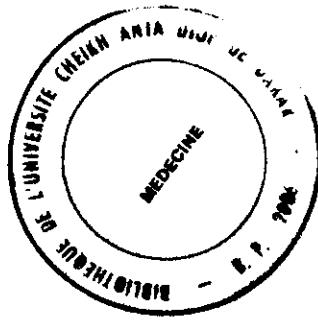
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970; **171**, (1) : p.18-126

140. WILSON R.G., PERCY-ROBB J., SINGHAL V.K., FORREST A.P. M.
Response of plasma prolactin and growth hormone to insulin
hypoglycemia.
Lancet, 1972, 11, (2) : p.283-1285.
141. YEN S.S.C., EHARA Y., SILER T.M.
Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women
J. Clin. invest., 1974, 53, p.652-655.
142. YERRUSHALMY J., MILKOVICH L.
Evaluation of the teratogenic effect of meclizine in man
Am.J. Obstet. Gynecol., 1965, 93, p.553-562.
143. YLIKORKALA O., KAUPILLA A., HAAPALAHTI J.
Follicle stimulating homone, tryrotrophin, human growth hormone and
prolactin in hyperemeis gravidarum
Br. J. Obst. Gyn. 1976, 83, p.528-533.
144. ZEHNDER K., KALBERER F., RUTSCHMANN J.
The métabolism of thiethylperazine TORECAN*
Biochem. pharm., 1962, 11, p.551-556.
145. ZIELER S., ROTHMAN K.J.
Congenital heart disease in relation to maternal use of bendectin and
other drugs in early pregnancy.
J. Méd. 1985, (313) : p.347-352



146. ACTEP-Association des assistants, chefs de travaux, enseignants de pharmacologie
Cours national de Pharmacologie
Paris : Ed Ellipses-Marketing, 1983, p.448 .
147. Laboratoire CLIN-MIDY
PLEGICIL* : Document de synthèse
148. Laboratoire DELAGRANGE :
PRIMPERAN* métoclopramide : documentation générale, 1986
149. Laboratoire JANSSEN
MOTILIUM* : documentation 1983.
150. Laboratoire PHARMUKA
PERIDYS* : documentation
151. Laboratoire SANDOZ
BELLADENAL* Fiche technique 1986
152. Laboratoire SANDOZ :
la thérapeutique antispasmodique sédative dans les troubles fonctionnels de l'appareil digestif.
153. Laboratoire SANDOZ
TORECAN* fiche technique
154. Laboratoire SARGET
ANAUSIN* - métoclopramide : documentation
155. Laboratoire THERAPLIX
Un nouvel antiémétique, le VOGALENE* (2167 TH ou Métopimazine)
Etude clinique coopérative réalisée par 51 médecins généralistes et 4 internistes
Ars Médici, nouveautés médicales, 1971, 26, (10) :13 pages.
156. Laboratoire WELLCOME S.A.
MARZINE* : documentation.

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

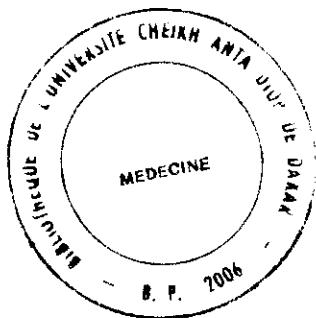
De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

ANNEXE II



**VU
LE PRESIDENT DU JURY**

**VU
LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**