

Traitement à la clonidine par voie orale pour une patiente atteinte d'*hyperemesis gravidarum* réfractaire

Maud Blin Mathieu^{1,2}, D.Pharm., M.Sc., Josiane Larochelle^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., Marie-Hélène Turgeon^{1,4}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la soumission de l'article, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CSSS-Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 5 décembre 2013; Accepté après révision par les pairs le 28 janvier 2014

Résumé

Objectif : Décrire un cas d'*hyperemesis gravidarum* réfractaire aux traitements standards dont l'état de santé s'est amélioré à la suite de la prise de clonidine par voie orale.

Résumé du cas : Il s'agit d'une femme de 32 ans souffrant de vomissements depuis le début de sa grossesse. L'aggravation de son état de santé a nécessité son hospitalisation à 14 semaines de grossesse. Les vomissements s'accompagnaient d'une hypersalivation, d'une épigastralgie, d'une perte de poids, d'une cétonurie et d'une hypokaliémie, ce qui a permis de poser un diagnostic d'*hyperemesis gravidarum*. Plusieurs traitements ont été entrepris pour soulager les symptômes : hydratation, pyridoxine, diphénhydramine, métoprolol, ranitidine, pantoprazole et ondansétron. Finalement, l'ajout de la clonidine orale a permis d'obtenir un soulagement important et durable des symptômes d'*hyperemesis gravidarum*.

Discussion : L'*hyperemesis gravidarum* complique jusqu'à 2 % des grossesses. Il est possible de recourir à plusieurs médicaments dans cette indication, mais certaines patientes ne répondent pas aux traitements habituels. La clonidine est un agoniste alpha-adrénergique central principalement utilisé comme antihypertenseur. Peu de données de la littérature scientifique appuient son utilisation pour le traitement de l'*hyperemesis gravidarum* réfractaire. D'un point de vue chronologique et clinique, on peut considérer comme probable l'efficacité de la clonidine pour le soulagement de l'*hyperemesis gravidarum* dans le cas présenté ici.

Conclusion : Ce rapport de cas décrit l'utilisation de la clonidine pour une patiente réfractaire aux traitements standards. L'efficacité de cet agent devra être évaluée dans le cadre d'études cliniques pour mieux établir sa place dans la thérapie.

Mots-clés : Clonidine, grossesse, *hyperemesis gravidarum*, vomissement

Introduction

L'*hyperemesis gravidarum* (HG), survenant chez 0,5 à 2 % des femmes enceintes, constitue la forme la plus grave des nausées et vomissements liés à la grossesse¹. La persistance des nausées et des vomissements augmente le risque de complications maternelles, comme la déshydratation, les déséquilibres électrolytiques, les carences nutritionnelles, l'œsophagite et l'encéphalopathie de Wernicke, et peut affecter considérablement la qualité de vie des patientes^{2,3}. L'HG peut, dans les cas les plus graves, mener à une réduction significative du poids du nouveau-né et, exceptionnellement, à une augmentation du risque de prématurité^{2,3}. Il existe différentes options pharmacologiques pour traiter l'HG, tels que les antihistaminiques de première génération, les phénothiazines, la pyridoxine et les prokinétiques comme le métoprolol. Néanmoins, ces traitements habituels ne

soulageront pas toutes les patientes. Une série de cas propose l'utilisation de la clonidine en timbre transdermique (non disponible sur le marché canadien) pour traiter les femmes réfractaires au traitement usuel de l'HG². Le cas présenté dans cet article décrit une patiente atteinte d'HG réfractaire aux traitements habituels, dont l'état s'est amélioré après l'ajout de clonidine par voie orale. Il s'agit, à notre connaissance, de la publication du premier cas d'utilisation de la clonidine par voie orale dans cette indication.

Description du cas

Il s'agit d'une femme de 32 ans d'origine ghanéenne enceinte de 14 semaines. Elle présente des vomissements depuis le début de sa grossesse, qui se sont aggravés au cours des trois jours précédant son hospitalisation.

Il s'agit de sa deuxième grossesse. Elle a déjà un enfant né à 36 semaines de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin, sans autre anomalie congénitale. La patiente ne fume pas, ne prend pas d'alcool et ne souffre d'aucune allergie médicamenteuse. Ses antécédents médicaux montrent notamment un diabète gestationnel probable et une HG lors de sa première grossesse. La patiente avait alors été hospitalisée et avait reçu un traitement intraveineux de métoclopramide associé à de la diphénhydramine suivi d'un relais par voie orale au métoclopramide et à l'hydroxyzine. Une réaction extrapyramidale (rigidité de la mâchoire et difficulté à parler) avait nécessité l'arrêt du métoclopramide. L'hydroxyzine avait ensuite été remplacée par l'association de doxylamine et de pyridoxine (Diclectin^{MD}).

Lors de la première visite médicale à 11 semaines de sa deuxième grossesse, la patiente souffrait de nausées et de vomissements depuis une dizaine de jours. Une perfusion intraveineuse continue de solution saline à 0,9 % avec du dextrose à 5 % avait permis de la réhydrater. Elle était repartie avec une ordonnance de doxylamine et de pyridoxine (six comprimés par jour). Une semaine plus tard, la patiente s'est présentée au service d'urgence pour une récurrence des nausées avec une moyenne de quatre épisodes de vomissements par jour. Bien qu'elle arrivait à s'alimenter et à s'hydrater et que les cétones urinaires étaient négatives, un diagnostic de gastrite érosive avait nécessité l'ajout de ranitidine par voie orale (150 mg deux fois par jour) et d'acide alginique (après chaque repas et au coucher).

À son hospitalisation, la patiente, enceinte de 14 semaines, présente jusqu'à cinq ou six épisodes de vomissements par jour et n'est pas capable de s'alimenter ni de s'hydrater. Elle présente les symptômes suivants : une détérioration de l'état général, une hypersalivation, une hématurie, des céphalées, des gaz intestinaux et une douleur abdominale diffuse avec épigastralgie augmentant d'intensité lors des vomissements. Sur le plan obstétrical, la patiente ne présente ni pertes sanguines, ni pertes de liquides, ni contractions utérines. Ses signes vitaux sont normaux. Depuis le début de sa grossesse, la patiente a perdu 16 kg, ce qui correspond à environ 22 % de son poids d'avant la grossesse. L'analyse urinaire montre la présence de cétones. Le tableau I présente les résultats détaillés des analyses de laboratoires et des signes vitaux.

À l'admission, la patiente prend les médicaments suivants : 150 mg de ranitidine une fois par jour, une multivitamine de grossesse une fois par jour ainsi que huit comprimés par jour de doxylamine et de pyridoxine. L'urgentiste diagnostique un HG et une gastrite érosive. La prise en charge initiale de la patiente comporte l'hospitalisation, le démarrage du protocole de traitement de l'HG du CHU Sainte-Justine (figure 1) ainsi que la réalisation d'un bilan hépatique et d'une échographie abdominale. Aucun dépistage d'*Helicobacter pylori* n'est effectué. La patiente reçoit donc une perfusion d'hydratation et les médicaments suivants par voie intraveineuse : thiamine, diphénhydramine, métoclopramide en perfusion continue, pyridoxine, ranitidine et multivitamines. Le tableau II présente l'évolution de la médication de la patiente pendant son hospitalisation.

Au jour deux, étant donné la détérioration de l'état de la patiente dans la nuit malgré le traitement médical initial, une thérapie à l'ondansétron par voie intraveineuse est entreprise

à une dose de 4 mg toutes les huit heures. La perfusion de métoclopramide, augmentée le matin à 65 mg par jour, est finalement interrompue compte tenu de l'antécédent de réaction extrapyramidale de la patiente lors de sa grossesse antérieure. L'hydratation intraveineuse, l'administration de diphénhydramine, de pyridoxine et de multivitamines sont poursuivies. Puisque le soulagement de l'épigastralgie demeure faible, on remplace la ranitidine par 40 mg de pantoprazole par voie intraveineuse une fois par jour, avec une optimisation rapide à 40 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures. L'échographie abdominale ne révèle aucune anomalie.

Le matin du jour trois, étant donné la persistance des nausées, des vomissements et de l'hypersalivation, l'équipe traitante augmente l'ondansétron à 8 mg par voie intraveineuse toutes les huit heures. Puisque la fréquence des vomissements est encore élevée et que la patiente présente une hypersalivation importante, l'équipe traitante entreprend l'administration de clonidine par voie orale à une dose de 0,05 mg deux fois par jour. La perfusion d'hydratation intraveineuse, l'administration de diphénhydramine, de pantoprazole, de pyridoxine et de multivitamines se poursuivent. On note une diminution de la douleur épigastrique.

Au jour quatre, l'état clinique de la patiente s'améliore. Elle n'a présenté des nausées que durant la nuit et aucun vomissement. Comme la tension artérielle de la patiente demeure acceptable (91–106/53–59 mm Hg), on augmente la dose de clonidine à la dose cible de 0,1 mg deux fois par jour. Après 24 heures sans vomissement, on entreprend l'alimentation liquide. L'épigastralgie évolue favorablement. La patiente continue à recevoir l'ondansétron, l'hydratation intraveineuse, le pantoprazole, la diphénhydramine, la pyridoxine et les multivitamines.

Au jour cinq, la patiente entreprend un régime solide hypolipidique, qui est bien toléré. Les nausées, les vomissements, l'hypersalivation et le pyrosis ont disparu. Toujours sous clonidine, la patiente commence un traitement relais par voie orale à l'ondansétron. La ranitidine par voie orale (150 mg deux fois par jour) remplace le pantoprazole. On cesse l'hydratation intraveineuse, l'administration de pyridoxine et de multivitamines. L'hydroxyzine (25 mg par voie orale quatre fois par jour) remplace la diphénhydramine par voie intraveineuse.

Au jour six, la patiente obtient son congé de l'hôpital, puisqu'elle tolère l'alimentation solide. À la sortie de l'hôpital, elle se voit prescrire les médicaments suivants, par voie orale : oméprazole, 20 mg deux fois par jour; ondansétron, 8 mg trois fois par jour; clonidine, 0,1 mg deux fois par jour; hydroxyzine, 25 mg quatre fois par jour au besoin.

Les pharmaciennes de l'hôpital ont assuré un suivi téléphonique de la patiente toutes les deux à trois semaines, afin de réévaluer le traitement. Neuf jours après son congé, la patiente se portait bien et prenait toujours l'ondansétron (8 mg trois fois par jour), la clonidine (0,1 mg deux fois par jour), l'oméprazole (20 mg une fois par jour) et l'hydroxyzine (25 mg au coucher). Vingt-trois jours après son congé, on réduisait la dose d'ondansétron à une fois par jour et on cessait l'oméprazole. Lors de ce suivi, la réduction de la dose de clonidine a été discutée. Deux semaines plus tard, la patiente avait effectivement réduit sa dose à 0,1 mg une fois

Tableau I. Résultats des analyses de laboratoire et des signes vitaux

Paramètres cliniques	Valeur normale ^a	Jour 1 ^b	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6
Poids (kg)	NA	57,6	57,3	57,6	58,9	59,4	ND
Cétonurie	Négative	++	++	Négative	ND	ND	ND
Créatinine (µmol/l)	53 – 97	52	ND	32	34	33	ND
Urée (mmol/l)	2,5 – 7,0	1,07	ND	< 0,4	ND	0,5	ND
Sodium (mmol/l)	133 – 143	131	135	132	136	132	ND
Potassium (mmol/l)	3,5 – 5,1	3,6	3,7	3,1	4,0	3,7	ND
Tension artérielle (mm Hg)		120/68 138/72	126/75 111/63 113/67 127/60	99/62 127/66 116/63 121/67	95/58 101/59 100/54 105/58	106/58 92/55 86/50 99/53	91/55

Abréviations : NA : non applicable; ND : non disponible

^a Valeurs normales pour les adultes; le taux de créatinine sérique diminue durant la grossesse

^b Jour 1 : arrivée à l'hôpital à 14 semaines de grossesse

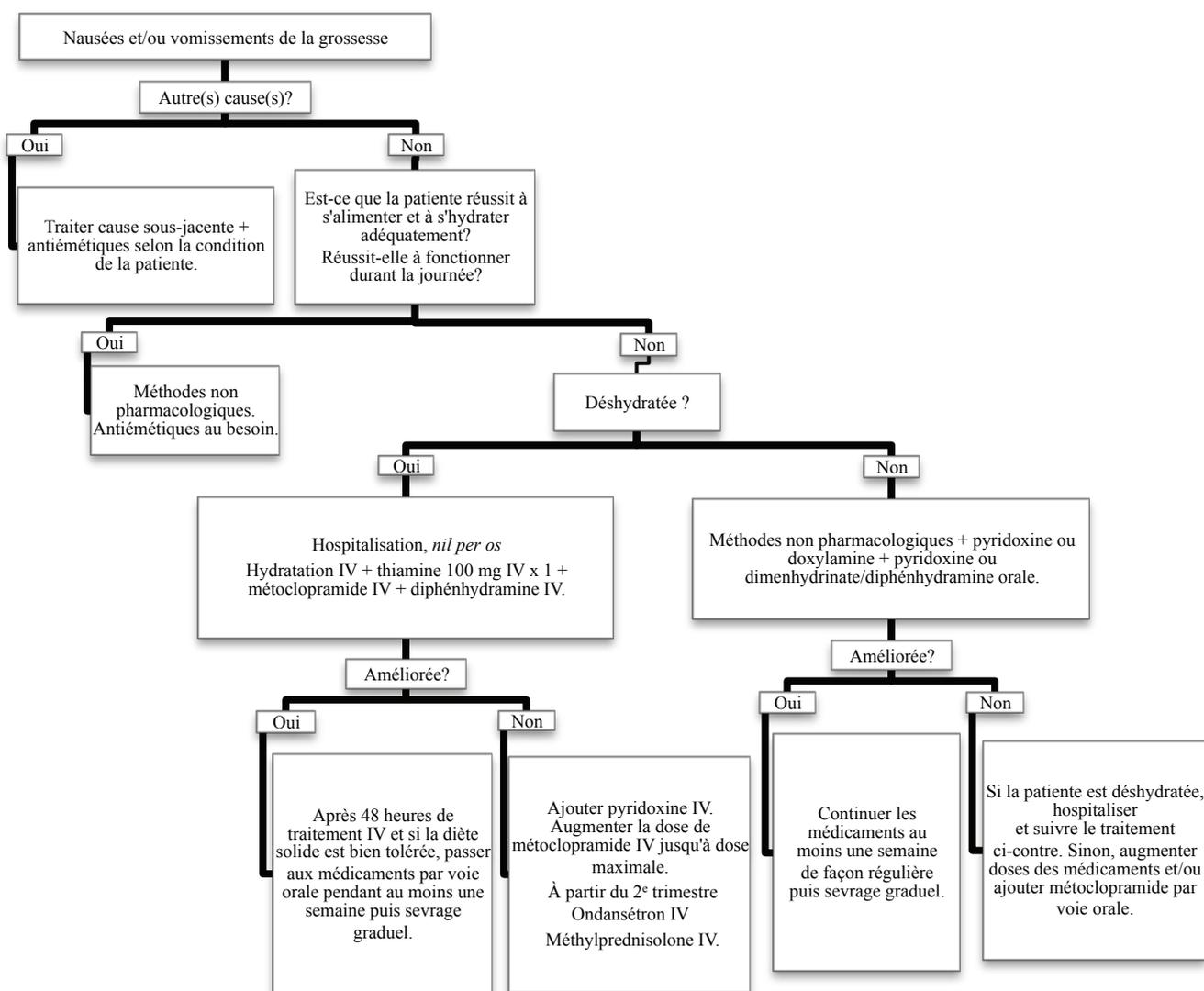


Figure 1. Algorithme du CHU Sainte-Justine de Montréal pour le traitement des nausées et vomissements durant la grossesse³

Abréviations : IV : intraveineux; Ex. : exemple

Figure adaptée de la réf. 3. Ce protocole représente la pratique actuelle au CHU Sainte-Justine

Reproduction de cet algorithme avec les autorisations requises des Éditions du CHU Sainte-Justine

Tableau II. Médication et état clinique au cours de l'hospitalisation et au congé de l'hôpital

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6
État clinique	<ul style="list-style-type: none"> • 5 à 6 Vo • Hématémèse • Hypersalivation 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 Vo (nuit) • 3 Vo (journée) • Hématémèse • Hypersalivation 	<ul style="list-style-type: none"> • 7 Vo (nuit) • 7 Vo (journée) • Hypersalivation 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun Vo depuis la veille au soir • Nausées légères • Diminution de l'hypersalivation 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun Vo • Aucune hypersalivation 	
Alimentation	<i>Nil per os</i>			Alimentation liquide	Alimentation solide hypolipidique	Congé
Soluté d'hydratation	NaCl 0,9 % + D5 % + KCl 20 meq/l IV à 150 ml/h		NaCl 0,9 % + D5 % + KCl 40 meq/l IV à 150 ml/h		Arrêt	
Thiamine	100 mg IV (1 dose)					
Diphénhydramine	50 mg IV toutes les 6 heures				Arrêt	
Hydroxyzine					25 mg <i>po</i> quatre fois par jour	Prescription externe : 25 mg <i>po</i> quatre fois par jour au besoin
Métoclopramide	45 mg IV dans 250 ml NaCl 0,9 % à 10 ml/h (perfusion IV continue)	65 mg IV en perfusion continue	CESSÉ			
Ranitidine	50 mg IV toutes les 8 heures	Arrêt			150 mg <i>po</i> deux fois par jour	Arrêt
Pantoprazole		40 mg IV une fois par jour	40 mg IV deux fois par jour		Arrêt	
Oméprazole						Prescription externe : 20 mg <i>po</i> deux fois par jour
Ondansétron		4 mg IV toutes les 8 heures	8 mg IV toutes les 8 heures		Arrêt; Relais <i>po</i> 4 à 8 mg toutes les 8 heures au besoin	Prescription externe : 8 mg <i>po</i> trois fois par jour
Clonidine			0,05 mg <i>po</i> deux fois par jour	0,1 mg <i>po</i> deux fois par jour		Prescription externe : 0,1 mg <i>po</i> deux fois par jour
Pyridoxine	25 mg/l de soluté IV (90 mg par jour)				Arrêt	
Multivitamines	10 ml IV une fois par jour				Arrêt	

Abréviations : D5 % : soluté de dextrose à 5 %; h : heure; IV : intraveineux; KCl : chlorure de potassium; NaCl : soluté de chlorure de sodium; *po* : par voie orale; Vo : vomissement

par jour, et elle prenait toujours l'ondansétron (8 mg une fois par jour). La patiente a finalement poursuivi et bien toléré la prise de clonidine (0,1 mg une fois par jour), d'ondansétron (8 mg une fois par jour) et d'hydroxyzine (25 mg une fois par jour) pendant toute sa grossesse jusqu'à l'accouchement à 38 semaines. Elle a donné naissance à une petite fille de 2 950 g, née à terme et en bonne santé.

Analyse

L'HG se caractérise par des nausées et des vomissements persistants, accompagnés d'une perte de poids supérieure à 5 % du poids d'avant la grossesse, d'une déshydratation, d'une cétonurie et de déséquilibres acidobasiques et électrolytiques, comme l'hypokaliémie^{1,3}. Bien qu'on ne connaisse pas précisément l'étiologie des nausées et des vomissements de la grossesse, les facteurs contributifs comprennent la stase

gastrique, les désordres hormonaux liés à la grossesse et la prise de multivitamines prénatales³. La prise en charge de l'HG consiste en une hospitalisation possible, une hydratation intraveineuse, l'arrêt de la prise d'aliments et l'administration d'antiémétiques, soit seuls, soit en combinaison³. De plus, l'administration d'une dose de thiamine parentérale préviendra l'encéphalopathie de Wernicke³. Par ailleurs, puisque les nausées et vomissements peuvent s'associer à des brûlures d'estomac et à un reflux gastro-œsophagien, il est nécessaire de les traiter⁴. Il est possible d'essayer plusieurs médicaments : les antiacides, le sucralfate et la ranitidine en premier recours, et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en deuxième recours.

Plusieurs auteurs ont passé en revue la littérature médicale portant sur l'efficacité et la sécurité des médicaments utilisés pour le traitement de l'HG^{5,6}. Une diminution des nausées et des vomissements a été observée sous l'effet

du métoprocloramide, des antihistaminiques de type H1, de la pyridoxine, des phénothiazines, des corticostéroïdes et de l'ondansétron^{5,6}. Toutefois, il n'a pas été possible de déterminer leur efficacité relative en raison du manque d'études comparatives⁶. De plus, aucun facteur ne permet de prédire la réponse individuelle aux antiémétiques⁶.

En ce qui concerne l'innocuité des médicaments durant la grossesse, le métoprocloramide, les antihistaminiques de type H1, la pyridoxine et les phénothiazines ne sont pas associés à un risque accru de malformations majeures du nouveau-né^{3,5}. En raison de l'expérience clinique plus limitée avec l'ondansétron, ce dernier est réservé aux patientes réfractaires aux traitements habituels^{7,8}. Par ailleurs, certaines études ont démontré une augmentation du risque de fente labiopalatine chez l'enfant avec l'utilisation des corticostéroïdes, spécifiquement lors d'un traitement entre la huitième et la onzième semaine de grossesse¹. Même si le risque absolu demeure faible, leur utilisation au cours du premier trimestre de grossesse devrait se limiter aux patientes réfractaires, en favorisant la prednisone ou la méthylprednisolone^{1,3}. En ce qui concerne l'utilisation des IPP pour la femme enceinte, on favorise l'oméprazole en raison de son innocuité mieux documentée et, dans les cas où la voie intraveineuse est nécessaire, il est possible d'utiliser le pantoprazole³.

Le profil d'effets indésirables est un élément important à prendre en considération. Le métoprocloramide et les phénothiazines sont susceptibles de causer de la somnolence et des réactions extrapyramidales³. L'ajout d'antihistaminiques, en plus de potentialiser l'effet de ces médicaments sur les nausées et les vomissements, aide à prévenir les réactions extrapyramidales³.

Une étude appuie l'utilisation de la clonidine pour des patientes que les traitements habituels ne soulagent pas². La clonidine est un agoniste alpha-adrénergique central, principalement utilisé comme antihypertenseur². Elle a démontré son efficacité dans d'autres indications, notamment pour la réduction de la douleur et des nausées postopératoires⁹⁻¹². Son mécanisme d'action comme antiémétique n'est actuellement pas connu². Deux hypothèses principales sont avancées : une réduction sélective de la stimulation adrénérergique cérébrale et une interaction avec les récepteurs imidazoline de la partie ventrale du tronc cérébral^{12,13}. De plus, la clonidine, en réduisant la stimulation adrénérergique cérébrale, serait efficace pour contrôler l'hypersalivation de différentes populations non obstétricales¹⁴. Cet effet pourrait être avantageux pour les patientes présentant une hypersalivation, car ce trouble est susceptible d'aggraver les nausées et les vomissements, en plus d'être en lui-même très inconfortable¹⁵.

Les publications sur l'utilisation de la clonidine pour traiter l'HG sont limitées. La seule qui existe consiste en une série de cas qui évaluait un traitement à la clonidine transdermique entrepris entre 8 et 16 semaines de grossesse par douze femmes enceintes présentant une HG réfractaire aux traitements habituels². Le traitement consistait en un timbre de 5 mg de clonidine, libérant 0,2 mg par jour, qu'il fallait changer tous les cinq à six jours². Les patientes recevaient en parallèle une hydratation intraveineuse². Elles continuaient à prendre les antiémétiques (prométhazine, métoprocloramide, dompéridone et ondansétron) et bénéficiaient d'un traitement

contre le reflux et l'acidité gastrique (ranitidine, oméprazole)². Quatre patientes ont reçu des corticostéroïdes, mais ces derniers ne montraient qu'une efficacité temporaire sur le contrôle des nausées et des vomissements². L'observation des patientes à l'aide de deux échelles cliniques (l'échelle PUQE [*Pregnancy Unique Quantification of Emesis*] et l'échelle visuelle analogique) a démontré une amélioration significative des symptômes². En effet, l'efficacité du traitement est apparue 36 à 48 heures après l'application du timbre et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'hospitalisation². Cependant, la durée de traitement n'était pas précisée pour certaines des patientes. Quatre patientes ont poursuivi le traitement au-delà de la quatorzième semaine de grossesse avec un sevrage graduel, et deux patientes l'ont poursuivi jusqu'à l'accouchement². Les effets indésirables se sont avérés négligeables, sans que des symptômes d'hypotension aient été rapportés². Par ailleurs, quelques patientes ont présenté une xérostomie ou une dysgueusie². Du côté des nouveau-nés, on n'a signalé aucune malformation ou effet indésirable². Toutefois, on note trois accouchements prématurés, dont deux en raison d'une rupture prématurée des membranes².

Les données sur la clonidine pour la femme enceinte relèvent de son utilisation en tant qu'antihypertenseur². Une étude de surveillance et une étude de cohorte ne montrent pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez 65 nouveau-nés exposés lors du premier trimestre de grossesse^{16,17}. De plus, une autre étude ne montre pas de différence sur le contrôle de l'hypertension, de la morbidité maternelle ainsi que de la mortalité et de la morbidité fœtales entre les groupes exposés à la clonidine (n = 47) ou au méthyl dopa (n = 48) aux deuxième et troisième trimestres¹⁸. Récemment, une analyse de cohorte rétrospective a démontré un effet inconstant de la clonidine sur le débit cardiaque maternel et sur la croissance intra-utérine¹⁹. Bien que nous disposions de peu d'information sur l'innocuité de la clonidine, l'expérience avec la méthyl dopa, un autre alpha-2-adrénergique central et agent antihypertenseur de première ligne dans les cas de grossesse, est rassurante¹⁷. On pourrait envisager d'utiliser la clonidine pour les cas d'HG réfractaires aux traitements habituels.

Discussion

La clonidine, qui combine une action antiémétique à une réduction de l'hypersalivation, semble avoir été bénéfique pour la patiente. D'un point de vue chronologique, le soulagement des vomissements et de l'hypersalivation pourrait être attribuable à la clonidine. En effet, les nausées et l'hypersalivation ont cessé environ 12 heures après la première dose, et la patiente n'a pas eu de récurrence de vomissements. Ce soulagement s'est maintenu, car elle a commencé à tolérer l'alimentation liquide au jour cinq et l'alimentation solide au jour six de l'hospitalisation. De plus, l'état de la patiente ne s'est pas détérioré lors des suivis après la sortie de l'hôpital. Par contre, aucune échelle clinique de gravité des symptômes pour évaluer l'efficacité du traitement n'a été utilisée.

Il faut obligatoirement pouvoir exclure tous les autres facteurs susceptibles de soulager les nausées et les vomissements avant de pouvoir attribuer l'amélioration de l'état de la patiente à la clonidine. Dans environ 80 % des cas, les nausées et

vomissements de la grossesse atteignent habituellement une intensité maximale à la neuvième semaine et se résorbent avant la vingtième semaine³. La nécessité de poursuivre le traitement à la clonidine pendant toute la grossesse de la patiente témoigne de l'absence de résolution spontanée. Lorsqu'une hospitalisation est nécessaire, les patientes prises en charge selon le protocole de traitement de l'HG au CHU Sainte-Justine se sentent habituellement mieux dès les premières 24 heures de traitement et obtiennent leur congé de l'hôpital après trois jours de thérapie. Dans le cas présenté, la durée d'hospitalisation de six jours et l'absence d'amélioration après 48 heures témoignent de la gravité de la maladie. Lorsque la patiente a commencé à prendre la clonidine, elle prenait déjà de la pyridoxine, de l'ondansétron et du pantoprazole. La pyridoxine avait été administrée au jour un, sans entraîner d'amélioration de l'état de la patiente. L'ondansétron avait été ajouté au jour deux et optimisé au jour trois, sans qu'une amélioration de l'HG s'ensuive, alors qu'on pouvait s'attendre à un début d'action au bout de 30 minutes. Il est toutefois impossible d'exclure le fait que cet agent ait peut-être contribué au soulagement des vomissements de la patiente, étant donné que l'augmentation de la dose de ce médicament est intervenue le jour même de l'instauration du traitement à la clonidine. Le métoprolol avait été administré, mais il a été retiré au jour deux à cause de l'antécédent de réaction extrapyramidale de la patiente. La ranitidine intraveineuse avait été tentée pour traiter la gastrite érosive. Mais comme elle n'avait entraîné aucune amélioration de l'état de la patiente, on l'avait remplacée par le pantoprazole intraveineux, qui est l'IPP qui s'impose lorsqu'un patient ne tolère pas de traitement par voie orale. En traitant la gastrite érosive, le pantoprazole peut avoir contribué au soulagement des nausées et des vomissements de la patiente. Toutefois, malgré la diminution des douleurs épigastriques, la persistance des nausées et des vomissements montre que le pantoprazole n'était pas suffisant pour contrôler les symptômes. La poursuite du traitement à l'ondansétron et à l'hydroxyzine jusqu'à la fin de la grossesse pourrait avoir contribué au maintien de l'amélioration de l'état de la patiente après son congé de l'hôpital.

L'effet indésirable principal de la clonidine à prendre en considération est l'hypotension, étant donné qu'une perfusion utéroplacentaire adéquate est nécessaire au développement fœtal. La tension artérielle de cette patiente est demeurée dans les normes après l'ajout de la clonidine ainsi que lors de l'augmentation de la dose de ce médicament, avec une diminution de la tension artérielle à une seule reprise sous le seuil d'hypotension, fixé à 90/45 mm Hg par le médecin traitant. L'issue de cette grossesse est normale sur le plan de l'âge gestationnel, du poids à la naissance et de l'absence de malformations majeures.

La série de cas de Maina et coll. rapporte l'utilisation du timbre transdermique de 5 mg de clonidine, libérant 0,2 mg par jour, et remplacé tous les cinq à six jours². L'absorption du timbre est d'environ 60 %, mais pourrait théoriquement

être supérieure lors d'une grossesse²⁰. Si l'on envisage une absorption orale de 75 à 100 %, une dose orale de clonidine de 0,1 mg deux fois par jour peut être jugée équivalente à la dose du timbre transdermique²¹. Malgré l'absence d'études sur la clonidine par voie orale pour le traitement de l'HG, le fait que les timbres transdermiques de clonidine n'existent pas sur le marché canadien a favorisé le choix de la clonidine par voie orale². Cette voie semble avoir été efficace et bien tolérée dans le cas présent. En effet, bien que la voie intraveineuse ait été utilisée pour tous les médicaments au moment de la mise en route du traitement à la clonidine, la patiente a réussi à prendre des comprimés de clonidine par voie orale dès la première dose. Il n'existe pas d'autres voies d'administration disponibles pour la clonidine au Canada.

L'utilisation de la clonidine pour traiter l'HG suscite l'intérêt de la recherche. En effet, l'étude clinique CLONEMESI à répartition aléatoire, contrôlée avec placebo est en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la clonidine transdermique pour le soulagement des symptômes graves de l'HG chez les femmes dont la grossesse se situe entre 6 et 12 semaines²².

Conclusion

Le cas présenté est celui d'une femme souffrant d'HG réfractaire aux traitements usuels, mais ayant vu son état s'améliorer après avoir pris de la clonidine par voie orale. Lorsque les traitements habituels sont inefficaces, la clonidine constitue une option thérapeutique à explorer, particulièrement en présence d'hypersalivation, qui peut aggraver les nausées et les vomissements. Il existe peu de données sur l'innocuité de la clonidine administrée aux femmes enceintes. De plus, peu de publications scientifiques appuient l'utilisation de la clonidine pour soulager les vomissements réfractaires pendant la grossesse. Des études sont en cours pour clarifier son utilité dans cette indication.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient les responsables ainsi que Caroline Morin, pharmacienne au CHU Sainte-Justine, pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC et coll. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:817-31.
2. Maina A, Todros T. A novel approach to *hyperemesis gravidarum*: evaluation by a visual analogue score and treatment with transdermal clonidine. *Obstet Med* 2011;4:156-9.
3. Ferreira E, Caron N. Nausées et vomissements. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C, rédacteurs. *Grossesse et allaitement, guide thérapeutique*. 2^e éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013. p. 471-90.
4. Gauthier L, Maisonneuve E. Reflux gastro-oesophagien et ulcère gastro-duodénal. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C, rédacteurs. *Grossesse et allaitement, guide thérapeutique*. 2^e éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013. p. 523-40.
5. Węgrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of *hyperemesis gravidarum*. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5:78-84.
6. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
7. Koren G. Motherisk update. Is ondansetron safe for use during pregnancy? *Can Fam Physician* 2012;58:1092-3.
8. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Rasmussen SA et coll. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:22-30.
9. Wallet F, Clement HJ, Bouret C, Lopez F, Broisin F, Pignal C et coll. Effects of a continuous low-dose clonidine epidural regimen on pain, satisfaction and adverse events during labour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:441-7.
10. Handa F, Fujii Y. The efficacy of oral clonidine premedication in the prevention of postoperative vomiting in children following strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 2001;11:71-4.
11. Taheri A, Javadimanesh MA, Ashraf H. The effect of oral clonidine premedication on nausea and vomiting after ear surgery. *Middle East J Anesthesiol* 2010;20:691-4.
12. Oddby-Muhrbeck E, Eksborg S, Bergendahl HT, Muhrbeck O, Lonnqvist PA. Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology* 2002;96:1109-14.
13. Robichaud A, Savoie C, Stamatou PB, Tattersall FD, Chan CC. PDE4 inhibitors induce emesis in ferrets via a noradrenergic pathway. *Neuropharmacology* 2001;40:262-9.
14. Prahara SK, Verma P, Roy D, Singh A. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol* 2005;19:426-8.
15. Freeman JJ, Altieri RH, Baptiste HJ, Kuo T, Crittenden S, Fogarty K et coll. Evaluation and management of sialorrhea of pregnancy with concomitant hyperemesis. *J Natl Med Assoc* 1994;86:704-8.
16. Lennestall R, Otterblad Olausson P, Kallen B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:615-25.
17. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1728 p.
18. Horvath JS, Korda A, Child A, Henderson-Smart D, Phippard A, Duggin GG et coll. Hypertension in pregnancy. A study of 142 women presenting before 32 weeks' gestation. *Med J Aust* 1985;143:19-21.
19. Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR. Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens* 2010;23:1234-40.
20. Behrman A, Goertemoeller S. A sticky situation: toxicity of clonidine and fentanyl transdermal patches in pediatrics. *J Emerg Nurs* 2007;33:290-3.
21. Micromedex Healthcare series. Monographie de la clonidine. Thomson Micromedex, 1974-2013. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 14 juin 2013).
22. U.S. National Institutes of Health. Transdermal clonidine in the treatment of severe *hyperemesis gravidarum* (CLONEMESI) [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01559012> (site visité le 27 octobre 2013).

Abstract

Objective: To describe a case of standard treatment–refractory hyperemesis gravidarum in which the patient's condition improved following the administration of oral clonidine.

Case summary: A pregnant 32-year-old woman was admitted to hospital at 14 weeks' gestation. She was vomiting, with hypersalivation, epigastralgia, weight loss, ketonuria and hypokalemia, leading to a diagnosis of hyperemesis gravidarum. Several treatments were used to relieve the symptoms: hydration, pyridoxine, diphenhydramine, metoclopramide, ranitidine, pantoprazole, and ondansetron. Finally, oral clonidine was prescribed, resulting in the patient's significant and lasting symptomatic relief from hyperemesis gravidarum.

Discussion: Hyperemesis gravidarum is a complication of pregnancy in up to 2% of cases. A number of drugs can be used for this condition, but some patients do not respond to the usual treatment. Clonidine is a central alpha-adrenergic agonist used mainly as an antihypertensive. Limited data exist in the scientific literature to support its use in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. From a chronological and clinical standpoint, clonidine was effective in relieving hyperemesis gravidarum in this patient.

Conclusion: This case report describes the use of clonidine in a patient with hyperemesis gravidarum that was refractory to standard treatment. The efficacy of this agent should be evaluated in clinical trials to better determine its therapeutic role.

Keywords: Clonidine, hyperemesis gravidarum, pregnancy, vomiting