

Antalgie médicamenteuse et grossesse

Dr Anne Catherine Pereira Miozzari- SMPR
Août 2012

En VO: Jeune femme de 31 ans, sans co-morbidités particulières, se présente aux urgences pour douleurs aiguës d'intensité 9/10 en FID irradiant en loge rénale D; elle est enceinte de 2 mois.

Que faites vous?

Vous voyez à votre consultation une patiente de 28 ans connue pour une spondylarthrite ankylosante sous traitement d'ibuprofène et de paracétamol à dose maximale dans le contexte de douleurs sacro-iliaques chroniques; elle décrit une aggravation des douleurs avec une diminution nette de la fonctionnalité associée à l'apparition de douleurs des deux chevilles avec des signes évoquant une enthésopathie. Elle est enceinte, à 22 semaines d'aménorrhée?

Que faites-vous?

Vous voyez en consultation une patiente de 35 ans pour le suivi de douleurs neuropathiques sur atteinte radiculaire post Borréliose. Après un échec de traitement par tramadol, la patiente a vu une nette amélioration des douleurs sous prégabaline 250 mg/j. Elle vous fait part d'un projet de grossesse.

Que faites-vous?

Douleurs pendant la grossesse:

- 50% des femmes enceintes présentent des douleurs « de novo » décrites comme modérées à sévères
- Ces douleurs sont principalement pelviennes et lombaires basses, d'ordre rhumatologique et à caractère chronique
- Sans oublier les patientes présentant une pathologie à caractère algique pré-existante à leur grossesse

Prise médicamenteuse chez la femme enceinte:

- 80% des femmes enceintes prennent un médicament, la moitié durant le premier trimestre
- 85-90% sur prescription médicale, donc 10-15% en auto-médication (30% début 80's- effet thalidomide)
- Principalement: analgésiques, spasmolytiques, antibiotiques, anti-anémifiants et antacides

- Seulement 30% à avoir été informé des risques éventuels liés à leur médication pendant la grossesse

- 1,5% avec prescription de médicaments formellement contre-indiqués pendant la grossesse

- 60% avec prescription de médicaments avec risque foetal avéré, mais bénéfices maternels pouvant être jugés comme supérieurs

➤ La douleur est fréquente chez la femme enceinte et la prise médicamenteuse encore plus!

- MPR: concerné? 60% des prescripteurs chez la femme enceinte
- MPR: informé?
- MPR: compétent?

Nouvelle équation pour le MPR:

2 patients en 1, la mère et le fœtus!

Nécessité d'adapter nos connaissances théoriques sur le traitement antalgique et leur application pratique: mise en balance du bénéfice maternel et du risque fœtal

➤ Adaptation: en fonction de quels facteurs?

Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte:

- Modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Elimination
- Risque de tératogénicité de la molécule

Absorption:

- Augmentation du pH gastrique
- Réduction de la motricité intestinale
- Peu de répercussions cliniques

Distribution:

- Augmentation du volume de distribution
- Diminution de la concentration de l'albumine
- Augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine

Métabolisme:

- Diminution de l'activité des CYP1A2 et 2C19
- Augmentation de l'activité des CYP2C9, 2D6 et 3A4
- Augmentation de l'activité des UGT1A4 et 2B7 (UDP-GlucuronosylTransferase)?
- Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit

Elimination:

- Augmentation de la filtration glomérulaire de 50% dès le 1^{er} trimestre, puis diminution dans les 3 dernières semaines
- Augmentation probable de la sécrétion tubulaire aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestre
- Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit

Térogénicité:

- Constellation d'anomalies observées chez le fœtus: mort fœtale, malformations anatomiques, effets physiologiques ou métaboliques, retard de croissance, naissance prématurée
- Conséquences possibles sur l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine et sur le développement de l'enfant

Agents tératogènes:

- Médicament(s)
- Agents infectieux (p.ex. rubéole)
- Toxiques (p.ex. alcool)
- Radiations
- Déficit vitaminique (acide folique et anomalies du tube neural)

Risque tératogène dépendant de :

- Période d'exposition:
 - effet « tout ou rien » durant les 17 premiers jours post-conceptionnels
 - période de sensibilité maximale de l'embryon à un agent tératogène entre le 17^{ème} et 40^{ème} jour post-conceptionnel (anomalies congénitales majeures)

Risque tératogène dépendant de :

- Posologie et durée du traitement = dose totale (rarement connue)
- Propriétés physico-chimiques du médicament (passage placentaire)
- Pouvoir tératogène intrinsèque de la molécule

▪ Pouvoir tératogène intrinsèque de la molécule:

- Données provenant des tests précliniques chez l'animal
- Chez l'Homme, données principalement issues des études de cohortes prospectives et de cas-contrôles rétrospectifs
- Revues systématiques de la littérature, case reports
- Données des centres de pharmacovigilance

Anciennes recommandations internationales basées sur catégories de risque pendant la grossesse:

▪ Catégorie A

Des études contrôlées chez la femme n'ont pas démontré de risque pour le fœtus au cours du premier trimestre de la gestation; il n'y a pas d'évidence suggérant un risque au cours des trimestres ultérieurs et la possibilité d'un préjudice foetal semble peu vraisemblable.

▪ Catégorie B

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte ou, alternativement, les études de reproduction chez l'animal ont montré un certain degré de toxicité (autre qu'une diminution de la fertilité) qui n'a pas été confirmé par des études contrôlées chez la femme au cours du premier trimestre; il n'y a pas d'évidence suggérant un risque au cours des trimestres ultérieurs.

▪ Catégorie C

Des études chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le fœtus et il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme ou, alternativement, les études chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

▪ Catégorie D

Il existe des évidences positives de risque pour le fœtus humain, mais les bénéfices d'un emploi chez la femme enceinte peuvent être acceptables malgré ce risque (c'est le cas, par exemple, de médicaments indiqués dans des situations présentant un risque vital ou lors d'une maladie grave pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique sans risque).

▪ Catégorie X

Des études chez l'animal ou chez l'être humain ont montré des anomalies fœtales ou, alternativement, il existe des évidences de risque foetal basées sur l'expérience chez l'être humain ou chez l'animal et les risques liés à l'emploi du médicament chez la femme enceinte dépassent largement les bénéfices possibles. Le médicament est contre-indiqué chez la femme qui est ou qui peut devenir enceinte.

Recommandations internationales actuelles: notion de compatibilité versus non compatibilité

▪ La compatibilité n'exclut pas le risque, mais celui-ci est considéré comme faible et non sévère sur la base des données scientifiques à disposition

▪ La non compatibilité se fonde sur des preuves avérées de tératogénicité

En pratique:

- Se départir de nos préjugés éventuels (souffrance et maternité,...)
- Explorer avec la patiente ses représentations de la douleur, notamment dans le contexte de la grossesse, ses attentes, ses craintes et son ressenti
- Identifier des facteurs de stress psycho-sociaux éventuels (facteur aggravant de la douleur) et les prendre en soin
- Instaurer un climat de confiance et d'écoute attentive pour établir un partenariat durable avec la patiente tout au long de la grossesse

- Toujours envisager et proposer des mesures antalgiques non pharmacologiques (physiothérapie, acupuncture, relaxation,...)

- Choisir avec la patiente une antalgie supposée efficace en fonction du type de douleur- aiguë ou chronique -, de son intensité et de son mécanisme physiopathologique- nociceptif ou neurogène

- Evaluer la balance entre bénéfice maternel et risque fœtal en fonction de la période de grossesse et des données scientifiques à disposition sur la molécule donnée

- Ne pas oublier que le risque de malformation spontanée dans la population générale est de 3-5%: notion à intégrer pour une lecture critique de la littérature!

Ressources disponibles sur les risques tératogènes liés aux médicaments:

- Compendium Suisse des médicaments

- Briggs G, Freeman R., Sumner Y. Drugs in pregnancy and lactation-9th edition, Elsevier 2011

- Médecins gynéco-obstétriciens référents des patientes

- Centre Suisse de Tératovigilance (STIS), Division de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques 1011 CHUV Lausanne
http://www.chuv.ch/pcl/pcl_home.html

- Service de pharmacologie et toxicologie cliniques HCUG-
http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/pharma_mission.html

- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) :
www.lecrat.org

- « Reprotox » Micromedex Healthcare series-: www.thomsonhc.com (abonnement payant)

- Recherche Medline

- Informer la patiente des bénéfices et risques potentiels du traitement médicamenteux
- Favoriser la monothérapie médicamenteuse
- Choisir la plus faible dose efficace
- Choisir une molécule à courte demi-vie
- Réévaluer régulièrement la poursuite et la posologie du traitement selon la réponse clinique

Douleur aiguë:

- Gestion en urgence souvent plus aisée pour le MPR
- Douleur le plus souvent nociceptive
- Traitement de courte durée = moins de risque pour le fœtus
- Traitement de la pathologie de base = arrêt du traitement

Douleur chronique:

- Exposition prolongée du fœtus à une molécule donnée
- Explorer les outils antalgiques non pharmacologiques
- Choix d'une molécule supposée efficace dans le contexte clinique
- Choix d'une molécule selon les évidences scientifiques les plus favorables pour le fœtus
- Balance entre le bénéfice maternel attendu et le risque fœtal encouru
- Prise de décision commune avec la patiente informée des risques

- Paracétamol
- AINS / Aspirine
- Opioïdes faibles
- Opioïdes forts
- Anti-dépresseurs
- Anti-épileptiques

Paracétamol:

- Compatibilité avec la grossesse du 1^{er} au 3^{ème} trimestre, même en prise prolongée
- Basée sur données animales et humaines associées au long recul d'utilisation
- Etudes récentes: risque d'augmentation d'asthme chez l'enfant exposé et risque accru de cryptorchidie chez le nouveau-né de sexe masculin
- Données actuelles ne permettent pas (encore?) de retenir ces associations

AINS « classiques » -inhibiteurs non sélectifs COX1+2:

- Nombreuses études humaines (cohortes populationnelles et de cas contrôlés): pas d'évidence pour risque tératogène au premier trimestre
- Association AINS et défaut septum ventriculaire, fentes palatines, avortement spontané: risque absolu faible
- Fermeture du canal artériel foetal in utero via les propriétés inhibitrices des prostaglandines
 - Mort fœtale
 - Hypertension pulmonaire non réversible du nouveau-né
 - Oligurie et insuffisance rénale fœtales
 - AINS contre-indiqués dès la 24^{ème} semaine d'aménorrhée!

Acide acétylsalicylique:

- Peu utilisée dans le contexte antalgique notamment de manière chronique
- A faible dose < 325 mg/j - donc dose non antalgique -, pas de morbidité fœtale ou du nouveau-né mise en évidence
- Risques décrits aux doses supérieures pendant toute la grossesse

Inhibiteurs sélectifs de la COX (p.ex: célécoxib):

- Rares études animales: augmentation significative de variation squelettique- pertinence clinique?
- Peu de données humaines à disposition

Opioïdes faibles

▪ Tramadol :

- Données humaines limitées, mais rassurantes
- Etudes animales: Pas d'effet tératogène mis en évidence
- Chez la femme, association entre prise de tramadol à posologie usuelle au 1^{er} trimestre et risque accru d'avortement spontané

Opioïdes faibles

▪ Codéine:

- Nombreuses études humaines rassurantes
- Limiter utilisation en fin de grossesse: association avec augmentation des césariennes en urgence et des hémorragies du post-partum
- Etude récente (2011): association avec « défauts cardiaques congénitaux » et prise de codéine en début de grossesse
 - définition des défauts cardiaques congénitaux peu claire
 - risque absolu: 0,06%!

Opioïdes faibles

▪ Utilisation au 3^{ème} trimestre:

- Risque de syndrome de sevrage du nouveau-né (irritabilité, trémulations, troubles du tonus,...)
- Risque de dépression respiratoire du nouveau-né
- Diminution progressive de la posologie des opioïdes faibles pendant le dernier mois de grossesse recommandée

Opioïdes forts

▪ Morphine:

- Données animales et humaines nombreuses et rassurantes
- Association avec un risque d'hernie inguinale chez le nouveau-né: signification statistique incertaine
- Premier choix dans la douleur intense et aiguë tout au long de la grossesse

Opioïdes forts

▪ Oxycodone:

- Données animales: pas de risque avéré de tératogénicité
- Données humaines moins nombreuses que pour la morphine, mais rassurantes

▪ Buprénorphine:

- Données rassurantes provenant du domaine de la toxicodépendance où elle est utilisée à titre substitutif

▪ Tapentadol:

- Nouvel opioïde fort: avantage via double effet antalgique – effet agoniste récepteur μ et effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline
- Trop récent sur le marché: pas de données humaines suffisamment nombreuses pour le recommander en premier choix comme opioïde fort

Opioïdes forts

▪ Utilisation au 3^{ème} trimestre:

- Risque de syndrome de sevrage du nouveau-né (irritabilité, trémulations, troubles du tonus,...)
- Risque de dépression respiratoire du nouveau-né
- Diminution progressive de la posologie des opioïdes forts pendant le dernier mois de grossesse indiquée

Antidépresseurs:

- Tricycliques: indication reconnue dans le traitement des douleurs neurogènes, notamment l'amitriptyline

- Récemment venlafaxine et duloxétine (inhibiteurs de la recapture de noradrénaline et sérotonine- INRS) ont également montré leur efficacité dans le cadre du traitement des douleurs neurogènes

▪ Amitriptyline:

- Données animales, humaines et long recul d'utilisation pendant la grossesse: pas d'évidence d'un risque malformatif avéré; quelques rapports de cas suggèrent une association avec des malformations congénitales, mais sans « pattern » malformatif retrouvé
- L'amitriptyline reste le premier choix de traitement antalgique chez la femme enceinte présentant des douleurs neurogènes

▪ INRS:

• Venlafaxine:

- association avec un risque accru d'avortements spontanés, petits poids de naissance et prématurité
- association avec risque augmenté d'hypertension pulmonaire permanente du nouveau-né exposé à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (idem pour les ISRS), mais risque absolu faible < 1% et imputabilité de ces molécules dans cette association récemment mise en doute... à suivre!

- risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse possible

- concernant la duloxétine, peu de données humaines à disposition car molécule plus récente, mais risques supposés similaires à ceux de la venlafaxine par effet de classe

- conséquences potentielles des INRS sur le développement neuro-comportemental de l'enfant: à étudier

Anti-épileptiques:

- Prégabaline et gabapentine: antiépileptiques indiqués dans le traitement des douleurs neurogènes (carbamazépine uniquement dans la névralgie trigéminal)
- Gabapentine:
 - données animales: risque embryotoxique
 - données humaines limitées et contradictoires sur risque malformatif
- Prégabaline:
 - données animales: risque malformatif modéré
 - données humaines non disponibles

Take home messages:

- Vous serez amenés dans votre pratique clinique à traiter la douleur chez la femme enceinte!
- N'oubliez pas que chaque patiente en âge de procréer est potentiellement une future maman
- Vous avez la responsabilité d'informer vos patientes des risques liés à la prise médicamenteuse pendant la grossesse
- Vous pouvez être préventif afin de limiter l'auto-prescription
- Vous pouvez devenir compétent en la matière!

Take home messages:

- Paracétamol: compatible avec la grossesse, du 1^{er} au 3^{ème} trimestre, même en prise prolongée et maximale
- AINS: contre-indiqués dès la 24^{ème} semaine d'aménorrhée
- Pas d'aspirine à dose antalgique pendant la grossesse
- Opioides faibles: peuvent être utilisés pendant toute la grossesse, en privilégiant la codéine

Take home messages:

- Morphine: molécule de référence pour toute douleur intense et aiguë et pas de risque tératogène avéré lors de son emploi prolongé
- Diminuer progressivement la posologie des opioïdes faibles et forts pendant le dernier mois de grossesse pour éviter syndromes de sevrage et de détresse respiratoire du nouveau-né
- Amitriptyline: premier choix de traitement de douleur neurogène chez la femme enceinte

En VO: Jeune femme de 31 ans, sans co-morbidités particulières, se présente aux urgences pour douleurs aiguës en FID d'intensité 9/10 irradiant en loge rénale D; elle est enceinte de 2 mois.

Que faites vous?

Vous voyez à votre consultation une patiente de 28 ans connue pour une spondylarthrite ankylosante sous traitement d'ibuprofène et de paracétamol à dose maximale dans le contexte de douleurs sacro-iliaques chroniques; elle décrit une aggravation des douleurs avec une diminution nette de la fonctionnalité associée à l'apparition de douleurs des deux chevilles avec des signes évoquant une enthésopathie. Elle est enceinte, à 22 semaines d'aménorrhée?

Que faites-vous?

Vous voyez en consultation une patiente de 35 ans pour le suivi de douleurs neuropathiques sur atteinte radiculaire post borréliose. Après un échec de traitement par tramadol, la patiente a vu une nette amélioration des douleurs sous prégabaline 250 mg/j. Elle vous fait part d'un projet de grossesse.

Que faites-vous?

Références:

- Pennick VE, Young G, Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy.Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2)
- Andrade Se et al. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;191:398-407.
- Lacroix I et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000;356:1735-6.
- Pereira Miozzari A.C et al. Pain medication during pregnancy. RMS 2012;347:1389-94.