

Gestion de la douleur chronique en grossesse et en allaitement: volet médicamenteux

Dre Marzieh Eghtesadi

Dans le cadre du Programme de surspécialité en douleur MMD8801 CHUM

6 juin 2019



Conflits d'intérêts

Aucun en lien avec cette présentation



Objectifs de la présentation

- Réviser les catégories de Rx par la FDA
- Survol des changements physiologiques en grossesse
- Implication de la pharmacothérapie en allaitement
- Méthodes non pharmacologiques
- Réviser la sécurité par classe pharmacologique
- Ressources disponibles



Classification FDA

Catégorie	Signification
A	Étude contrôlée chez l'humain qui ne démontre aucun risque chez le fœtus
B	Les études animales n'ont pas démontré de risque Ou les études animales ont démontré des E2 qui n'ont pas été confirmés chez la femme enceinte
C	Les études animales ont démontré des risques d'E2 mais des études chez la femme enceinte ne sont pas disponibles Ou Des données animales ou chez la femme enceinte ne sont pas disponibles.
D	Les études chez l'humain ont démontré des E2 au niveau du fœtus. Risques vs bénéfices à considérer.
X	Anomalies chez le fœtus démontrées chez l'humain. Le risque dépasse tout avantage possible.



Changements physiologiques

- La grossesse influence le métabolisme hépatique via les cytochromes CYP
- Régulation de l'expression de ces enzymes via les hormones de la grossesse:
 - estrogène, progestérone, cortisol, prolactine, hormone de croissance (GH) placenta



Changements physiologiques

- ↓ motilité G-I, absorption orale retardée pour les Rx à perméabilité élevée
- ↑ vol plasmatique de 50%
- ↑ fraction éjection cardiaque de 30-50%
- ↓ albumine sérique de 20-30% (↓ liaison Rx- ↑ clairance rénale)
- ↑ flot plasmatique rénal et filtration glomérulaire de 40-50%
- ↑ fluide extra-cellulaire et tissu adipeux-
 - ↑ volume de distribution du Rx
- ↑ flot hépatique 60% et Δ expression/activité enzymatiques
 - ↑ clairance hépatique: **UGT1A4, UGT2B7, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4**
 - ↓ clairance hépatique: **CYP1A2, CYP2C19**
 - *(le foetus aussi a des cytochromes)*



Changements physiologiques

•Placenta

- membrane barrière lipidique- majorité des Rx traversent par diffusion passive
- Rx: solubilité lipidique, poids moléculaire, affinité de liaison aux prot plasmatiques



Changements physiologiques

- Peu d'études
 - données rétrospectives
 - pas évident de déterminer si la Rx prescrite a été consommé
 - ne tient pas compte des Rx "empruntés" ou en vente-libre
 - données incomplètes, quant au dosage, fréquence d'utilisation, voie d'administration, durée d'exposition, stade gestationnel
- Important de considérer
 - **↑ prévalence des maladies chroniques chez les femmes en âge reproductive**
 - **↑ options pharmacologiques pour le traitement des maladies chroniques**
 - ↑ âge de la mère à la naissance de son enfant
 - Les nombreux facteurs environnementaux
 - **50% des grossesses (É-U) sont non intentionnelles**
- 17.6% des patientes rapportent avoir consommé de la Rx prescrite durant la grossesse
 - 10% de ces patientes n'auraient reçu aucun counselling
 - Rx analgésiques, anti-infectieux, psychiatrique, sx gastro-intestinaux



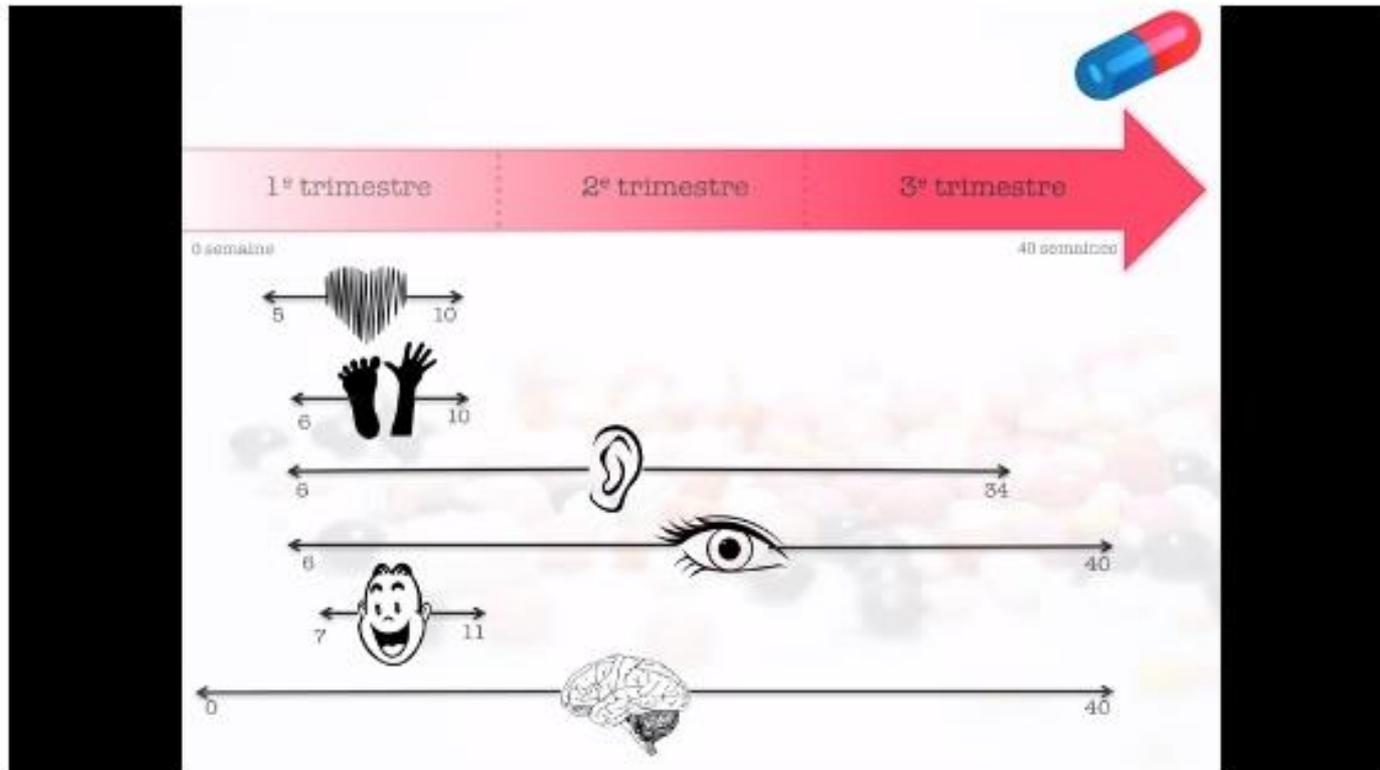
Changements physiologiques

- CRAT- Le Centre de référence sur les agents tératogènes
- Très peu de médicaments justifient d'envisager une interruption de grossesse
- <1% des anomalies causées par les Rx
 - Autres facteurs: génétiques, maladie, infection, autres substances ROH et drogues
- Éviter l'arrêt brutal d'un Rx ou le sous-traitement d'une pathologie
- Il faut tenir compte de la chronologie d'exposition
- En général, il faut 5 demi-vies pour éliminer 96% de la molécule du compartiment plasmatique
- Les échanges materno-fœtaux sont peu significatifs durant **la période de l'implantation** (5e jour post conception ad 12e jour)
- **La période critique ou la période embryonnaire** (dite d'organogenèse) se produit du 13ème au 56ème jour après la conception
- Ensuite, **la période fœtale**: les effets thérapeutique et adverse de la Rx seront similaires à la mère
- Autres facteurs important aussi est l'effet des Rx sur la fertilité



Médicaments et grossesse : Capsules vidéos

Complications de grossesse



IMAG
Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse

Le centre IMAGe est réservé aux professionnels de la santé. Téléphone : (514) 345-2333



Allaitement

- Ajuster le traitement à l'allaitement et non pas l'inverse
- Tenir compte des facteurs liés à l'enfant
 - bb prématuré
 - 6 premiers mois de vie immaturité des fonctions de détoxification
 - individuel/génétique (ex: déf en G6PD)
- Tenir compte des facteurs liés à la mère
 - conséquences de non traitement
 - stade de lactation
 - Semaine 1
 - colostrum teneur très élevée en protéines
 - perméabilité élevée de la jonction intercellulaire des lactocytes alvéolaires
 - lait mature (>14jrs)



Allaitement

- Favoriser les méthodes non pharmacologiques
- Si un agent pharmacologique s'avère nécessaire:
 - Choisir des agents à courte demi vie et le moins de métabolites pour prévenir l'accumulation
 - Vérifier la monographie du Rx
 - RID (relative infant dose) <10%



Méthodes non pharmacologiques

- Aides techniques au positionnement
- Compresses chaudes ou froides
- Acupuncture
- Chiropractie
- Physiothérapie
- Exercice, yoga
- Musicothérapie
- Massothérapie, vibration



Sécurité des Rx par classe pharmacologique

- IRSS, IRSN
- Tricycliques
- Gabapentinoïdes
- Antiépileptiques
- Opiacés
- Relaxants musculaires
- Antihypertenseurs
- Triptans
- AINS
- Cannabis

abréviations

IRSS: inhibiteur de la recapture sélectif de la sérotonine

IRSN: inhibiteur de la recapture sélectif de la noradrénaline

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens



Antidépresseurs

[BMJ Open](#). 2017; 7(1): e013372.

PMCID: PMC5278249

Published online 2017 Jan 11. doi: [10.1136/bmjopen-2016-013372](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013372)

PMID: [28082367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082367/)

Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort

[Anick Bérard](#),^{1,2} [Jin-Ping Zhao](#),^{1,2} and [Odile Sheehy](#)¹



Antidépresseurs

Favoriser les méthodes non pharmacologiques, le tx pharmacologique pour les dépression lég à mod en grossesse serait cliniquement peu bénéfique

- synd d'abstinence néonatale (30%)
- Prématurité (20%)
- Préclampsie
- Avortements spontanés
- dose divisée (bid-tid) pour éviter pic plasmatique
- ↓dose 1-2sem avant accouchement pour prévenir sx de sevrage chez le nouveau-né (d/c complètement 1-2 jours avant)*
- reprendre Rx chez la maman immédiatement après la naissance
- éviter la polyRx si possible
- monitorer le nouveau né minimum 48hr après la naissance a/n cardiorespiratoire et le score de Finnegan



Antidépresseurs

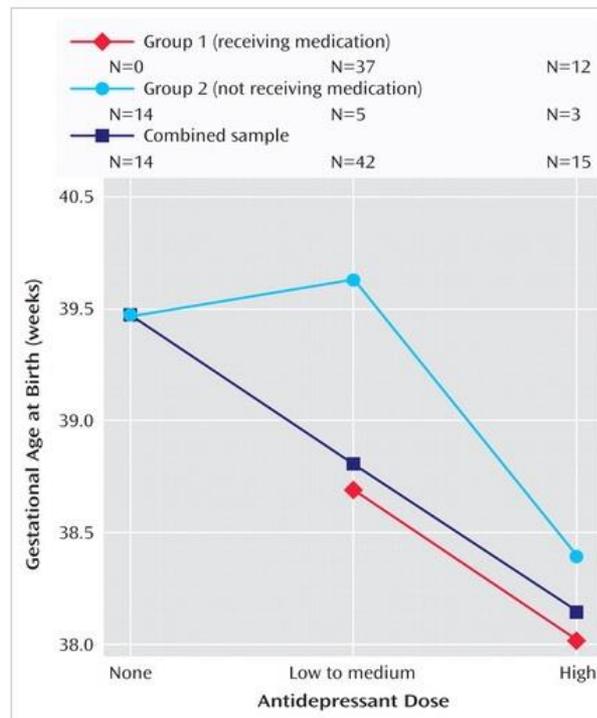
- Risques spécifiques

Antidépresseur	Malformation	OR ajusté
Paroxétine	Défaut cardiaque	1.45
	Défaut ventriculaire/septum auriculaire	1.39
Citalopram	Défaut MSK	1.92
	Craniosynostoses	3.95
TCA (amitriptyline)	Défaut ORL	2.45
	Défaut digestif	2.55
Venlafaxine	Défaut respiratoire	2.17



Antidépresseurs

- selon dosage Rx IRSS **RELATION LINÉAIRE**
 - zero exposition vs exposition faible à moy vs exposition élevée



dosages élevées

citalopram ≥ 40 mg
escitalopram ≥ 20 mg
paroxetine ≥ 40 mg
fluoxetine ≥ 40 mg
sertraline ≥ 150 mg
venlafaxine ≥ 225 mg
bupropion ≥ 300 mg
nortriptyline ≥ 100 mg

Figure 1.: Gestational Age and Antidepressant Dose for Women With a History of Depression



Antidépresseurs

En grossesse

- en début de grossesse: TCA vs IRSS pas de préférence
- en fin de grossesse: TCA ont un profil légèrement plus sécuritaire
 - pas de cas rapporté de
 - 1) hypertension pulmonaire persistante 2) entérolite nécrosante 3) prolongation du QT
 - exception: clomipramine(↑anomalie septum auriculaire/ventriculaire)
- TCA/IRSS/IRSN
 - ↑risque prééclampsie et sx sevrage/abstinence neonatal

En allaitement

- Préférence Nortriptyline (TCA) > sertraline, paroxétine (IRSS)



Antiépileptiques

- Pregabaline
 - À bas dosage: malformation vertébrale, anomalies craniofaciales, déformités a/n extrémités
 - À haut dosage Embryotoxique
- Gabapentin
 - Non tératogène mais associé à PPN, prématurité, USIN
- Topiramate
 - Risque élevé de malformations (fentes orales 11X, hypospadias 14X)



Opiacés

- pas de malformations congénitales
 - codéine, fentanyl, **morphine**, **hydromorphone**, **oxycodone**, hydrocodone, oxycontin, et ~~tramadol~~
- buprenorphine et méthadone utilisés en tx de remplacement
- taux de synd. d'abstinence néonatal élevé (méthadone ad 70%)
- suboxone probablement sécuritaire mais littérature limitée, transition vers la monotx buprenorphine recommandée
 - Subutex
- facteurs à considérer: génétiques, ↓ motilité gastrique, reflux, alterations compartiments maternels (vol plasmatique), accumulation Rx via placenta (LA déconseillé)



Relaxants muscuclaires

Cyclobenzaprine

- Catégorie B
- Étude de cas: fermeture prématurée du ductus arteriosus, HTN pulmonaire

Baclofen

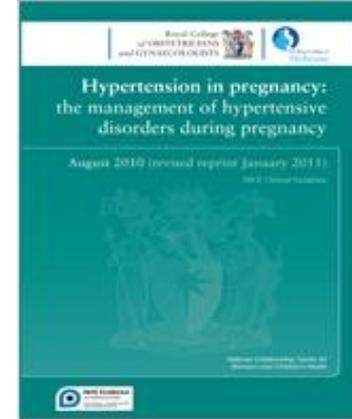
- Catégorie C
- rares études de cas
- pas d'effets adverses rapportés par voie intra thécale
- voie PO: convulsions/sevrage chez le nouveau né
- compatible avec l'allaitement

Tizanidine

- Catégorie C
- déconseillée en grossesse et en allaitement
- longue demi-vie, haute solubilité lipidique, pénétration significative a/n CNS



Antihypertenseurs



- Béta bloqueurs
 - **RCIU, hypoglycémies, bradycardie**, dépression resp, hyperbilirubinémie, petit placenta, polycythémie, thrombocythémie, irritabilité, hypocalcémie (convulsions), tr coagulation, PPN, prématurité, mortalité périnatale*.
 - Pas de tendance vers malformation congénitale
 - Préférence: metoprolol, labetalol, propranolol, nadolol
- BCC (surtout utilisé comme tocolytiques) nifédipine, VPM, DTZ Øeffets adverses
- Thiazides déconseillés: ↓perfusion placenta, hypoglycémie néonatale, hypovolémie, anomalies électrolytiques foetus/maternel
- IECA/ARA déconseillés: attente rénale chez le foetus, RCIU, acalvarie
- En allaitement:
 - Clonidine ↓ production lactée



Triptans

- En grossesse, 60-70% des patientes vont avoir ↓ de leurs SX
 - les fluctuations hormonales peuvent aussi exacerber les sx
- Les triptans sont reconnus efficaces en tx de crise
 - FDA catégorie C en raison de l'absence d'études contrôlées et de qualité
- 10 études (6000 bébés exposés)
 - 4 sumatriptan seul
 - 5 triptans mixtes
 - 1 eletriptan seul



Triptans

Pas de risque ↑ malformation congénitale, prématurité

Par contre

Risque ↑ avortements spontanés (OR = 3.54 [2.24-5.59])

Risque ↑ atonie utérine (OR=1.4) / hémorragie postpartum (OR=1.3)

Migraine non traitée peut entraîner (hypothèses)

- Dénutrition, déshydratation
- Déprivation du sommeil
- Stress, dépression



AINS

- déconseillé en T1
 - risque d'avortement spontané ad 80%
- relativement sécuritaire en T2
- déconseillé en T3 (après 30sem)
 - inhibition enz. COX- fermeture prématurée du ductus arteriosus
 - HTNpulmonaire
 - oligohydramnios, enterocolite nécrosante, hémorragie IC
 - insuffisance rénale
- Inquiétudes p/r dysfxn plaquettes
 - attn. aux bb prématurés ou avec hx thrombocytopénie



Cannabis



CANNABIS: IMPLICATIONS FOR PREGNANCY, FETAL DEVELOPMENT AND LONGER-TERM HEALTH OUTCOMES

Submitted by:

Jocelynn L. Cook, PhD., MBA, Chief Scientific Officer

Jennifer M. Blake, MD, MSc FRCSC Chief Executive Officer

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

May 2018



Cannabis

Résumés des points importants de la SGOC:

- La substance illicite la plus couramment utilisée durant la grossesse
- 7 pte sur 10 pensent que le cannabis est sans danger durant la grossesse

https://sencanada.ca/content/sen/committee/421/SOCI/Briefs/SocOfObsAndGynoCda_e.pdf

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. The National Academies Press: Washington, DC

The Risks of Marijuana Use During Pregnancy. *Volkow ND, Compton WM, Wargo EM*

JAMA. 2017 Jan 10; 317(2):129-130.

Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(4):e009986.



Cannabis

Résumés des points importants de la SGOC:

- Les effets adverses directs sont difficiles à prouver; il n'y aura jamais d'étude randomisée contrôlée éthiquement acceptable
- Les études ont cependant démontré que le cannabis traverse le placenta, le cerveau et les tissus du fœtus
- Le cannabis ne semble pas tératogène mais il est neurotoxique

https://sencanada.ca/content/sen/committee/421/SOCI/Briefs/SocOfObsAndGynoCda_e.pdf

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.

The National Academies Press: Washington, DC

The Risks of Marijuana Use During Pregnancy. Volkow ND, Compton WM, Wargo EM

JAMA. 2017 Jan 10; 317(2):129-130.

Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ

open. 2016;6(4):e009986.



Cannabis

Résumés des points importants de la SGOC (suite):

- Le cannabis est associé chez le fœtus à des RCIU
- L'exposition en prénatale est associée chez l'enfant à
 - une atteinte du développement cognitive et à la performance académique
 - des troubles de comportement (déficit de l'attention, l'hyperactivité, l'impulsivité)
- L'exposition en prénatale est associée chez l'adolescent à un risque plus élevé de tabagisme, abus de substance et délinquance

https://sencanada.ca/content/sen/committee/421/SOCI/Briefs/SocOfObsAndGynoCda_e.pdf

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.

The National Academies Press: Washington, DC

The Risks of Marijuana Use During Pregnancy. Volkow ND, Compton WM, Wargo EM

JAMA. 2017 Jan 10; 317(2):129-130.

Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ

open. 2016;6(4):e009986.



Cannabis

Résumés des points importants de la SGOc (suite):

The science is not conclusive and can neither definitively tell us an absolute safe amount nor an absolute harmful amount of cannabis on pregnancy or fetal growth and development. Because of this, we observe the “precautionary principle”; we are unlikely ever to have evidence of the quality required to demonstrate causation, but for the affected child there is only one opportunity to avoid harm. The safest practice is to avoid cannabis use during pregnancy.

https://sencanada.ca/content/sen/committee/421/SOCI/Briefs/SocOfObsAndGynoCda_e.pdf

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.

The National Academies Press: Washington, DC

The Risks of Marijuana Use During Pregnancy. Volkow ND, Compton WM, Wargo EM

JAMA. 2017 Jan 10; 317(2):129-130.

Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ

open. 2016;6(4):e009986.



Cannabis

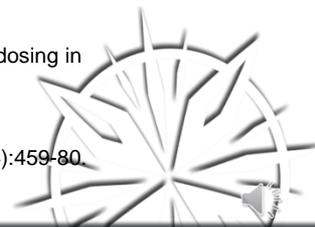
- THC est lipophile
- Il est sécrété dans le lait maternel et on estime 1/3 traverse la barrière fetoplacentaire
- Les effets adverses sont liés à la qté de THC
 - [THC] 3.4%(1993) → 60% aux É-U (2018) “hash oil or shatter”

Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of Δ 9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med*. 1982;307(13):819–820.

Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, Miller N, Fico T. Plasma concentrations of Δ -9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats. *Life Sci*. 1989;44(11):697–701

Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, et al. Potency trends of Δ 9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci*. 2010;55(5):1209–1217

Wu CS, Jew CP, Lu HC. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future neurology*. 2011;6(4):459–80.



Cannabis

- Étude à long terme

PubMed.gov

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ▼

Advanced

Format: Abstract ▼

Neurotoxicol Teratol. 2004 Jul-Aug;26(4):521-32.

Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10.

Goldschmidt L¹, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL.



Recommandations

Classe de Rx	Grossesse	Allaitement
Antidépresseurs	sertraline, citalopram, fluoxetine, TCA (sauf clomipramine)	IRSS/IRSN/TCA
Antihypertenseurs	metoprolol, labetalol, nadolol, BCC NHDP, clonidine PRN	propranolol, labetalol
Antiépileptiques	déconseillé	épival, CBZ, phénytoin
Gabapentinoides	Déconseillé (GBP mieux que PGB)	pas de donnée
AINS	déconseillé en T1 et T3	ibuprofene, naproxen, indocid, diclofenac, piroxicam
Opiacés	hydromorphone, morphine, oxycodone	idem
Triptans	sumatriptan	probablement tous compatibles, petite série de cas sur Eletriptan
Cannabis	déconseillé	déconseillé



Ressources

- Le Centre IMAGE du CHU Ste-Justine
 - Un centre d'information destiné aux professionnels de la santé et traitant de l'innocuité et des risques liés aux médicaments durant la grossesse et durant l'allaitement.
- <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGE>
- Le centre IMAGE offre un service téléphonique d'information gratuit aux professionnels de la santé.
- Ouvert du **lundi au vendredi de 9h à 12h et de 13h à 16h.**
- Téléphone : (514) 345-2333 ou Télécopieur : (514) 345-4972



Ressources pour vos patients

Centre de référence sur les agents tératogène (CRAT):

www.lecrat.fr (français)



MotherToBaby:

www.mothersnobaby.org/ (anglais-espagnol)

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC):

www.grossesse.sogc.org/la-sante-avant-et-pendant-la-grossesse/medicaments/
(français-anglais)

Motherisk:

<http://www.motherisk.org/> (anglais)

Mieux vivre:

<https://www.inspq.qc.ca/mieux-vivre> (français-anglais-espagnol)

CHU Sainte-Justine:

<https://www.chusj.org/grossesse-allaitement/guide> (français-anglais)



Merci

