

4. Jahrestagung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP)

Schmerz und Analgesie in der Schwangerschaft, Stillzeit und Neonatalperiode (Teil 1)

Barbara Lardi

Die 4. Jahrestagung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft vom 8.12.2011 für Perinatale Pharmakologie (SAPP) widmete sich der Schmerzbehandlung in der Schwangerschaft, Stillzeit und Neonatalperiode. Ein Rückblick.

Was dürfen wir bei Migräne in der Schwangerschaft (SS) anwenden? Welche Opioide dürfen während der Geburt verabreicht werden? Wie können schmerzhafteste Interventionen bei Neugeborenen erleichtert werden? Diesen und weiteren Fragen gingen Offizinapotheker, Geburtsmediziner, Neonatologen, Pädiater, klinische Pharmakologen, Hausärzte und Komplementärmediziner nach. Eine Auswahl der Referate wird im vorliegenden Artikel zusammengefasst. In der nächsten Ausgabe des *pharmaJournal* wird das Thema Schmerzbehandlung bei Säuglingen und Kleinkindern behandelt.

Schmerzen während der Schwangerschaft und der Stillzeit

Die Schmerzbehandlung in der SS gestaltet sich nicht einfach. Viele Schwangere wollen auf pharmakologische Therapien verzichten, um dem Ungeborenen nicht zu schaden und suchen daher Hilfe in der Komplementärmedizin. Diese hat aufgrund der empirischen Erfahrung auch

einiges zu bieten, allerdings sind die meisten Therapieansätze nicht evidenzbasiert (Akupunktur wirkt beispielsweise ebenso gut, wenn am falschen Ort gestochen wird).

Bei Schmerzen am Bewegungsapparat, insbesondere Rückenschmerzen (vgl. Tab.1) können einfache Massnahmen wie Gymnastik, veränderte Körperhaltung, Vermeiden von Erschöpfung und Monotonie eine Linderung bewirken. Unterstützend kann durch Physiotherapie u.a. der Beckengürtel stabilisiert, die Haltung korrigiert, die endogene Schmerzhemmung gefördert oder der periphere Input in den Schmerzpool reduziert werden.

Schwangere sollen und dürfen nicht grundsätzlich von einer medikamentösen Schmerztherapie ausgeschlossen werden; tatsächlich können bestimmte Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit (SZ) empfohlen werden. Bei leichten bis mittelstarken Schmerzen ist in der Schwangerschaft Paracetamol das Mittel der Wahl, nach strenger Indikationsstellung und in niedriger Dosierung dürfen

bis zur 32. SS-Woche kurzzeitig auch NSAR verwendet werden. In der Stillzeit ist Paracetamol als nicht-saures Analgetikum die erste Wahl und bei postoperativen Schmerzen (Episiotomie, Sectio) sollte Ibuprofen als NSAR vorgezogen werden (vgl. Tab.2). Falls bei anhaltenden und starken Schmerzen Opioide in der Stillzeit angezeigt sind, kann für kurze Zeit nach der Entbindung Tramadol oder Morphin im Wochenbett sowie Nalbuphin oder Fentanyl in der Stillzeit verordnet werden. Bei einer Opioiddauertherapie sollte aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Gründen auf das Stillen verzichtet werden.

Referate von E. Alon, H. P. Ogal und M. Egan Moog

Migräne

Während der SS ist die Unterscheidung von Migräne und Kopfschmerzen, welche auf SS-bedingte Komplikationen hinweisen (z.B. Präeklampsie, Sinusvenenthrombose) wichtig, insbesondere wenn eine Attacke länger als 72 Stunden dauert.

Die Behandlung der Migräne gestaltet sich schwierig: Die Zunahme an Fehlbildungen nach der Verabreichung von Triptanen ist zwar statistisch nicht signifikant, aber trotzdem beunruhigend, so dass die Gabe von Triptanen nicht empfohlen wird. Zu bevorzugen sind deshalb Paracetamol (bis 4 g/Tag; im Einzelfall entscheiden, ob ausdosiert werden soll) oder Ibuprofen (bis 1600 mg/Tag).

Aus der Phytotherapie bietet sich äusserlich angewendetes Pfefferminzöl an (vergleichbar mit 1 g Paracetamol).

Weitere Alternativen sind Magnesium (z.B. Magnesiumaspartat 25 mmol/Tag), Riboflavin (morgens 400 mg) und Coenzym Q10 (300 mg/Tag), welche alle im Mitochondrienstoffwechsel wirken und daher einen positiven Effekt haben könnten; für die Anwendung in der SS gibt es jedoch keine Evidenz. Die deutsche Kopfweggesellschaft lässt zur Pro-

Tabelle 1: Charakteristische Schmerzlokalisation und -qualität bei Rückenschmerzen während der Schwangerschaft

	Schmerzlokalisation	Schmerzqualität
Ileosakralgelenk (ISG)	Anfänglich Lendenwirbelsäule später v. a. im Gesässbereich meist einseitig, evtl. bis in Oberschenkel und Waden ausstrahlend	Beschwerden verstärken sich beim Anheben des Beins oder nach längerem Sitzen
Bandscheibenvorfall	Lendenwirbelsäule bis Beine	Scharf, brennend wichtig: vorbestehende Bandscheibenbeschwerden können während einer Schwangerschaft zunehmen
Spondylolysis/ Spondylolisthesis	Unterer Rücken, hinterer Oberschenkel	Dumpf, belastungsabhängig
Belastungsschmerz	Unterer Rücken, Gesäss, hinterer Oberschenkel	Dumpf, krampfartig, selten auch radikulär; nimmt bei erhöhter Muskelspannung zu

6 phylaxe auch Propranolol und Metoprolol zu.

Für die SZ gelten dieselben Empfehlungen wie für die SS. Sind die Neurolo-

Faustregel für Magnesiumdosierungen (z. B. Magnesiumaspartat) während der Schwangerschaft

- 15 mmol bei Verstopfung
- 20 mmol bei Wadenkrämpfen
- 25 mmol bei Migräne
- 30 mmol bei vorzeitigen Wehen

gen zurückhaltend, erlauben die Rheumatologen bei reifen Kindern NSAR mit kurzer HWZ (Einnahme zum Zeitpunkt des Stillens).

Referat von P. Sandor

Schmerztherapie rund um die Geburt

Die Epiduralanalgesie (PDA) ist die effektivste Methode der peripartalen Analgesie. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Kaiserschnitttrate und postpartale Rückenschmerzen nicht erhöht sind, je-

doch kann es zu einer Verlängerung der Austreibungsphase (15 Min.) und einer Zunahme von Vakuumburten kommen. Dies hat vermutlich mit der motorischen Blockade zu tun, welche mit zunehmender Dauer der PDA wahrscheinlicher wird. Neuere Applikationsschemata, bei denen regelmäßige Boli gespritzt werden (programmed intermittend epidural bolus) anstelle einer Dauerperfusion, können dieses Risiko aber massiv minimieren.

Kommt keine PDA in Frage, stehen einige Opioide zur Verfügung, welche aber

Tabelle 2: Schmerzen im Alltag von Schwangeren und Stillenden: Aktuelle medikamentöse Therapieoptionen [1]

Substanz	1. Trimenon	2.+3. Trimenon	Stillzeit	Bemerkungen
Nicht-Opioide				
Paracetamol	max. 4 x 1000 mg	max. 4 x 1000 mg	1. Wahl Analgetikum max. 4 x 1000 mg	Maximaldosierung bei drohender Frühgeburt wegen unreifer Leber des NG reduzieren
ASS	3. Wahl/Einzeldosen 500–1000 mg	Nicht empfohlen	Einzeldosen 500–1000 mg	Migräne als 3. Wahl: 1. Trimenon + Stillzeit Einzeldosen akzeptabel
Ibuprofen	1. Wahl NSAR 3 x 400 (–800) mg	1. Wahl NSAR 3 x 400 (–800) mg	1. Wahl NSAR 3 x 400 (–800) mg	max. bis 30./32. SSW (Prostaglandin- und Thrombozytenaggregationshemmung)
Diclofenac	2. Wahl NSAR 3 x 50/2 x 75 mg	2. Wahl NSAR 3 x 50/2 x 75 mg	2. Wahl NSAR 3 x 50 / 2 x 75 mg	CAVE Oligohydramnion, Wachstumsretardierung und vorzeitiger Ductusverschluss bei NSAR
Metamizol	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	2. Wahl Analgetikum 500–1000 mg	Einzeldosen: kein Stillunterbruch Dauertherapie: 48 h Stillunterbruch
Mefenaminsäure	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	3. Wahl NSAR / 3 x 500 mg	schlechte Datenlage
Indometacin	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	obsolet als NSAR sehr selten: Tokolytikum für 48 h nach Fetalchirurgie
Schwache Opioide				
Tramadol	4 x 50 (–100) mg	4 x 50 (–100) mg	b. B. 50–100 mg bei Nachwehen	CAVE Interaktionen SSRI, CYP-2D6 Inhibitoren, M1-Metabolit-Akkumulation in Muttermilch
Codein	4 x 25 (–50) mg als Antitussivum	4 x 25 (–50) mg als Antitussivum	Nicht empfohlen	CAVE CYP-Polymorphismen, Nieren-, Leber- und respiratorische Insuffizienz
Starke Opioide				
Nalbuphin	–	b. B. 0,15–0,3 mg/kg KG alle 4–6 h unter Geburt	–	κ-Agonist (CAVE Opioidabhängigkeit) μ-Antagonist (μ-Agonistendosis ↑↑ nach Nalbuphin)
Pethidin	2. Wahl 50–100 mg	50–100 mg 4 h vor Geburt stoppen	b. B. 50–100 mg bei Nachwehen	CAVE EEG-Veränderungen im Neugeborenen, Krampfschwelle ↓ (Epilepsieanfälle), Atemdepression
Morphin	1. Wahl/b. B. 10–30 mg	b. B. 10–30 mg	b. B. 10–30 mg bei Nachwehen	CAVE Nieren-, Leber- und respirat. Insuffizienz
Oxycodon	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	schlechte Datenlage
Hydromorphon	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	schlechte Datenlage
Methadon	–	–	–	Goldstandard Substitutionstherapie
Buprenorphin	–	–	–	Goldstandard Substitutionstherapie
Fentanyl	b. B. 0,025 mg i.v./ 0,1 mg sublingual	b. B. 0,025 mg i.v./ 0,1 mg sublingual	b. B. 0,025 mg i.v./ 0,1 mg sublingual bei starken Nachwehen	CAVE Stillzeit bei FG und/oder Azidose Standard bei EDA/PDA (Fentanyl + Bupivacain/ Ropivacain)
Remifentanyl	–	1. Wahl unter Geburt individuelle Einstellung	–	wirksame Alternative zur EDA/PDA CAVE starke Atemdepression (Monitoring)

[1] adaptiert von Rogger J. et al., Daten aus PubMed, Cochrane Database und Fachgesellschaften und -organisationen, vollständige Tabelle publiziert auf www.sappinfo.ch

alle potentielle Gefahren für Mutter und/oder Kind bergen (vgl. Tab. 3): entweder führen sie zu starken UAW, haben aktive Metaboliten oder zu lange Halbwertszeiten.

Nun ist mit Remifentanyl (Ultiva®) ein stark wirksames Opioid gefunden, das von unspezifischen Esterasen innert wenigen Minuten abgebaut wird, keine aktiven Metaboliten besitzt und somit auch für den fetalen Kreislauf nicht belas-

tend ist. Die Substanz kann mittels PCA-Pumpe von der Gebärenden selber appliziert werden, wirkt innerhalb von rund 40 Sekunden und die Zufriedenheit der Frauen nach der Geburt ist signifikant höher als nach Geburten mit PDA, obwohl die Schmerzreduktion weniger effizient ist. Die sichere schmerzfreie Geburt scheint greifbar nah – würde Remifentanyl nicht bei der Mutter schnell zu einer Atemdepression führen. Es darf daher nur

angewendet werden, wenn eine eins zu eins Betreuung durch eine erfahrene Hebamme gewährleistet ist und das Anästhesieteam schnell zur Stelle sein kann. *Referate von T. Girard und A. Heck*

Merke

Remifentanyl is perfectly safe for the baby – just make sure the mum doesn't stop breathing!

Tabelle 3: Anwendung von Opioiden unter der Geburt

Wirkstoff	UAW nach Exposition sub partu	Stillen	Metabolismus	Bemerkungen
Pethidin	M: dosisabhängig opioidspezifisch, häufiger Histaminfreisetzung, Atemdepression, unzureichende Analgesie, Dysphorie F/NG: dosisabhängige Atemdepression, Anpassungsstörungen, metabolische Azidose beim Säugling	Vollständig MM-gängig, in ED akzeptabel	Aktive Metaboliten → z.T. sehr lange HWZ (beim Kind bis 60 h)	Eher ungeeignet: Sollte wegen langer HWZ 3–4 h vor Geburt abgesetzt werden
Nalbuphin	M: opioidspezifische UAW, jedoch weniger Atemdepression und Nausea als bei Pethidin oder Morphin, sofortige Entzugerscheinungen bei Opiatabhängigen F/NG: dosisabhängige Atemdepression, Anpassungsstörungen, weniger Sedation beim NG			Antagonistisch am μ -Rezeptor κ -Agonist → weniger Atemdepression Falls später andere Opiode angewendet werden sollten, sind diese weniger wirksam
Fentanyl	M: dosisabhängig opioidspezifisch, Angst, Thoraxrigidität, verlängerte Geburt F/NG: Entzug, Atemdepression, Thoraxrigidität	Geringer Übertritt in MM, gilt als kompatibel mit dem Stillen	Relativ lange HWZ (beim NG bis zu 40 h!) Basische Substanz, d.h. bei Azidose steigt freie Wirkstoffkonzentration	Nicht bei Frühgeburten! Gehört zu Opioidanalgetika der Wahl in der Geburtshilfe und SZ
Tramadol	M: dosisabhängig opioidspezifisch, F/NG: nach längerer Exposition in der SS Entzug, Krampfanfälle, Totgeburt	MM-gängig, wahrscheinlich aber minimale Exposition des Säuglings	Aktiver Metabolit	Oft verwendet in der Geburtshilfe, dem Pethidin leicht unterlegen, aber weniger stark atemdepressiver Effekt auf das NG Höchste serotoninerge Aktivität (CAVE SSRI)
Morphin	M: dosisabhängig opioidspezifisch, Juckreiz F/NG: ausgeprägtere Atemdepression als bei Pethidin	MM-gängig, therapeutische Konzentrationen können erreicht werden, gilt bei rationalem Einsatz als kompatibel mit dem Stillen	Aktive Metaboliten akkumulieren auch beim Baby	Eher nicht geeignet; sollte nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden
Buprenorphin	M: dosisabhängig opioidspezifisch, Hepatotoxizität bei Abusus F/NG: neonatale Entzugssymptome und Atemdepression auch verzögert möglich (40–72 h postpartal)	Stillen möglich im Tierversuch Hemmung der Laktation	Schwach aktiver Metabolit Enterohepatischer Kreislauf → lange terminale Eliminationsphase (20–25 h)	In der CH nicht verwendet Wegen höherer Affinität am μ -Rezeptor sind deutlich höhere Naloxondosen als Antidot notwendig
Remifentanyl	M: Sedation, Atemdepression, Arrhythmien, Hypotonie, Pruritus, Nausea, Kopfweg, Schwindel, Shivering F/NG: keine; dosisabhängig analog Mutter	Wegen kurzer HWZ unproblematisch	Durch unspezifische Esterasen metabolisiert → sehr kurze HWZ	Ultrakurzwirksamer μ -Agonist mit guter Steuerbarkeit Off label use

M: Mutter; F/NG: Fetus/Neugeborenes; MM: Muttermilch; ED: Einzeldosen; HWZ: Halbwertszeit

8 Analgesie bei Frühgeborenen

Bis vor 30 Jahren glaubte man, dass Neugeborene aufgrund des wenig entwickelten Gehirns keine Schmerzen wahrnehmen können und auch kein Schmerzgedächtnis haben. Auch heute noch werden viele Neugeborene bei schmerzhaften Interventionen (bei Frühgeborenen mehr als 20/Tag!) aus Angst vor den UAW nicht medikamentös gegen die Schmerzen behandelt. Dies führt kurzfristig u.a. zu vermehrten Stressreaktionen, einer Verminderung der Hirndurchblutung und schliesslich zu einer Reduktion der Schmerzäusserung. Langfristige Folgen können eine Einschränkung der kognitiven und motorischen Entwicklung, Anfälligkeit für stressbedingte Störungen und eine Veränderung der Schmerzsensibilität sein.

Bei der medikamentösen Behandlung der Schmerzen stehen wir immer noch vor vielen offenen Fragen. So wirkt

beispielsweise Paracetamol kurz nach der Geburt nicht analgetisch und hat auch keinen positiven Effekt auf die Ausbildung des Schmerzgedächtnisses. In der Studie von Dr. Tinner reagieren die Kinder nach Paracetamolgabe sogar stärker auf einen späteren Schmerzreiz.

Umso wichtiger sind daher nicht-pharmakologische Methoden, welche das Neugeborene vom Schmerz ablenken, zu einer Freisetzung von Endorphinen und einer Reduktion des Erregungszustandes führen. Sehr gute Ergebnisse wurden mit der oralen Verabreichung von Glucoselösung (0,1–0,5 ml) auf einem Sauger oder einem Watteträger erzielt. Stillen, nicht-nutritives Saugen, «Facilitated Tucking» (spezielle Haltetechnik in Froschstellung) oder Känguru-Pflege beruhigen das Kind und können auch von den Eltern angewendet werden. Diese Methoden sind sicher und effektiv bei mässigen bis mässig starken Schmerzen. Bei sehr starken

oder anhaltenden Schmerzen können sie eine pharmakologische Therapie zwar nicht ersetzen aber mit dieser kombiniert werden.

Referate von E. M. Tinner und L. Stoffel

Die nächste SAPP-Jahrestagung findet am 29. November 2012 statt

Die nächste SAPP-Jahrestagung (ganztägig) zum Thema **Gender Specificity (Unterschiedliche Pharmakologische Therapieansätze bei Männern, Frauen und Schwangeren)** findet am 29. November 2012 im USZ statt.

Weitere Informationen unter www.sappinfo.ch

Korrespondenzadresse

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Apothekerstr. 16
8610 Uster
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com

4^e conférence annuelle de l'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP)

Douleur et analgésie pendant la grossesse, l'allaitement et la période néonatale (partie 1)

Barbara Lardi

La 4^e conférence annuelle de l'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP), qui s'est déroulée le 8 décembre dernier à Zurich, était consacrée au traitement de la douleur pendant la grossesse, l'allaitement et la période néonatale. Rétrospective.

Que pouvons-nous utiliser en cas de migraine pendant la grossesse? Quels sont les opioïdes pouvant être administrés au cours de l'accouchement? Comment soulager les interventions douloureuses chez les nouveaux-nés? Pharmaciens d'officine, obstétriciens, néonatalogues, pédiatres, pharmacologistes cliniques, médecins de famille et médecins complémentaires ont débattu de ces questions et d'autres encore. Cet article résume une partie des présentations. L'édition suivante du *pharmaJournal* s'attachera au traitement de la douleur chez les nourrissons et les petits enfants.

Douleurs pendant la grossesse et l'allaitement

Traiter la douleur au cours de la grossesse n'est pas chose aisée. De nombreuses femmes enceintes désirent d'ailleurs renoncer aux thérapies pharmacologiques afin de ne pas nuire à leur enfant et se tournent donc vers la médecine complémentaire. En raison de l'expérience empirique, celle-ci offre d'ailleurs toute une série de solutions, bien que la plupart des approches thérapeutiques ne soient pas basées sur des preuves (ainsi l'acupuncture agit tout aussi bien lorsque la piqûre est placée au mauvais endroit...).

Des douleurs de l'appareil locomoteur, particulièrement des douleurs dorsales (voir Tableau 1), peuvent être soulagées par des mesures simples comme faire de la gymnastique, changer de posture ou encore éviter l'épuisement et la monotonie.

La physiothérapie peut avoir un effet de soutien, entre autres par la stabilisation de la ceinture pelvienne, la correction de la posture, la stimulation de l'inhibition de la douleur endogène ou par la réduction de l'input périphérique dans le pool douloureux.

Un traitement analgésique médicamenteux ne doit et ne peut pas être exclu par principe chez la femme enceinte; en effet, certains médicaments peuvent tout de même être recommandés pendant la grossesse et l'allaitement. En cas de douleurs légères à modérées, le paracétamol est le médicament de premier choix lors

d'une grossesse. En respectant strictement les indications et à faible dose, des AINS peuvent aussi être utilisés, mais pendant une courte période et jusqu'à la 32^e semaine.

Le paracétamol est également le premier choix pendant l'allaitement. L'ibuprofène doit être préféré en cas de douleurs postopératoires (épisiotomie, césarienne) (voir Tableau 2). Si des opioïdes sont indiqués pendant l'allaitement en raison de douleurs fortes et persistantes, du tramadol ou de la morphine peuvent être prescrits peu de temps après l'accouchement au cours du post-partum, ainsi que de la nalbuphine ou du fentanyl au cours de l'allaitement. Pour des raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, un traitement par opioïdes impose de renoncer à l'allaitement.

Conférence de E. Alon, H. P. Ogal et M. Egan Moog

Migraine

Pendant l'allaitement, il est important de différencier migraine et céphalées qui indiquent des complications dues à l'allaitement (p.ex. pré-éclampsie, thrombose des veines sinusales), particulièrement lorsqu'une crise dure plus de 72 heures.

Le traitement de la migraine est difficile: l'augmentation du nombre de malformations après l'administration de triptans n'est pas statistiquement significative, mais inquiétante malgré tout. L'administration de triptans n'est donc pas recommandée. Le paracétamol (jusqu'à 4 g/jour; adaptation individuelle de la dose) ou l'ibuprofène (jusqu'à 1600 mg/jour) sont à préférer.

La phytothérapie offre l'utilisation externe d'huile essentielle de menthe poivrée (comparable à 1 g de paracétamol). Le magnésium (p.ex. aspartate de magnésium 25 mmol/jour), la riboflavine (400 mg le matin) et la coenzyme Q10 (300 mg/jour) sont des alternatives. Ces principes actifs agissent tous sur le métabolisme mitochondrial et peuvent donc avoir un effet positif. L'utilisation pendant la grossesse n'est toutefois pas prouvée. La société allemande pour l'étude des céphalées (Deutsche Kopfwehgesellschaft) autorise également le propranolol et le métoprolol en prophylaxie.

Les recommandations pour l'allaitement sont les mêmes que celles pour la grossesse. Bien que les neurologues soient réticents, les rhumatologues autorisent

Tableau 1: Localisation caractéristique et nature de la douleur en cas de douleurs dorsales pendant la grossesse

	Localisation de la douleur	Nature de la douleur
Articulation sacro-iliaque (ASI)	Au début, colonne lombaire, ensuite surtout au niveau des fesses; souvent unilatérale, év. irradiation vers cuisse et mollet	Renforcée lorsque la jambe est soulevée ou après une longue station assise
Hernie discale	Colonne lombaire vers jambes	Vive, brûlante Important: les problèmes dus à une hernie discale peuvent augmenter pendant la grossesse
Spondylyolyse/ Spondylolisthésis	Bas du dos, arrière de la cuisse	Diffuse, selon la mise en charge
Douleur de mise en charge	Bas du dos, fesses, arrière de la cuisse	Diffuse, de type crampe, rarement radiculaire; s'accroît avec l'augmentation de la tension musculaire

des AINS à courte demi-vie (pris au moment de l'allaitement) chez l'enfant né à terme.

Conférence de P. Sandor

Règle générale pour les doses de magnésium (p.ex. aspartate de magnésium) pendant la grossesse

→ 15 mmol en cas de constipation

→ 20 mmol en cas de crampes des mollets

→ 25 mmol en cas de migraine

→ 30 mmol en cas de contractions précoces

Traitement de la douleur périnatale

L'analgésie péridurale ou épidurale (APD) est la méthode la plus efficace de l'analgésie périnatale. Différentes études ont pu montrer que le nombre de césariennes et de douleurs dorsales post-partum n'augmente pas; la phase d'expulsion peut toutefois être prolongée (15 min.) et le nombre de naissances assistées (vacuum) peut augmenter. Ceci est probablement lié au blocage moteur dont la probabilité augmente avec la durée de l'APD. Des nouveaux schémas d'application, où des bolus réguliers sont injectés au lieu d'une perfusion continue (programmed intermittend epidural bolus), peuvent fortement minimiser ce risque.

Si une APD n'est pas possible, certains opioïdes peuvent être utilisés. Toutefois, ils présentent tous des risques potentiels pour la mère et/ou l'enfant (voir Tableau 3), comme des effets indésirables trop importants, des métabolites actifs ou des temps de demi-vie trop longs.

Un opioïde très puissant a été trouvé avec le rémifentanyl (Ultiva®): il est éli-

miné en quelques minutes par des estérases non-spécifiques, ne possède pas de métabolites et ne représente donc pas de charge pour la circulation fœtale. La substance peut être appliquée par la parturiente elle-même à l'aide d'une pompe PCA, agit en 40 secondes environ et la satisfaction des femmes après l'accouchement est significativement plus élevée que celle pour les accouchements avec APD, bien que la réduction de la douleur soit moins efficace. L'accouchement sans douleur et sûr semble tout proche, si ce n'est que le rémifentanyl entraîne rapidement une dépression respiratoire chez la mère. Il ne peut donc être utilisé que lorsque un suivi des soins par une sage-femme expérimentée est garanti et qu'une équipe d'anesthésie peut être rapidement sur place.

Conférence de T. Girard et A. Heck

A retenir

Le rémifentanyl est particulièrement sûr pour le bébé. Il faut juste s'assurer que la maman respire correctement!

Analgésie chez le nouveau-né

Il y a encore 30 ans, on croyait que le nouveau-né ne pouvait pas percevoir de douleurs en raison du faible développement de son cerveau et qu'il n'avait pas de mémoire de la douleur. Aujourd'hui encore, de nombreux nouveaux-nés ne reçoivent pas de traitement analgésique lors d'épisodes douloureux (plus de 20/jour chez les nouveaux-nés!) par crainte des effets indésirables. A court terme, ceci entraîne une augmentation des réactions

de stress, une réduction de l'irrigation sanguine du cerveau et finalement une réduction de l'expression de la douleur. Les suites à long terme peuvent être une limitation du développement cognitif et moteur, une sensibilité aux troubles dus au stress et une modification de la sensibilité à la douleur.

Nous sommes encore toujours confrontés à de nombreuses questions ouvertes dans le traitement médicamenteux des douleurs. Ainsi, le paracétamol n'a pas d'effet analgésique peu après la naissance, ni d'effet positif sur le développement de la mémoire de la douleur. Dans l'étude du Dr Tinner, les enfants ont même réagi

plus fortement au stimulus douloureux consécutif après l'administration de paracétamol.

Les méthodes non-pharmacologiques sont donc d'autant plus importantes; celles-ci peuvent dissiper la douleur chez le nouveau-né, entraîner la libération d'endomorphines et réduire l'état

Tableau 2: Options actuelles de thérapie médicamenteuse en cas de douleurs chez les femmes enceintes et allaitantes [1]

Substance	1 ^{er} trimestre	2 ^e + 3 ^e trimestres	Allaitement	Remarques
Non-opioides				
Paracétamol	max. 4 × 1000 mg	max. 4 × 1000 mg	Analgésique de 1 ^{er} choix max. 4 × 1000 mg	Réduction de la dose max. si menace de naissance prématurée en raison de l'immaturité du foie chez le nouveau-né
AAS	3 ^e choix/doses uniques 500–1000 mg	Non recommandé	Doses uniques 500–1000 mg	3 ^e choix en cas de migraine: 1 ^{er} trimestre + allaitement, doses uniques acceptables
Ibuprofène	AINS de 1 ^{er} choix 3 × 400 (-800) mg	AINS de 1 ^{er} choix 3 × 400 (-800) mg	AINS de 1 ^{er} choix 3 × 400 (-800) mg	Jusqu'à 30/32 ^e sem. grossesse max. (inhibition prostaglandines et agrégation des thrombocytes)
Diclofénac	AINS de 2 ^e choix 3 × 50/2 × 75 mg	AINS de 2 ^e choix 3 × 50/2 × 75 mg	AINS de 2 ^e choix 3 × 50/2 × 75 mg	ATTENTION: oligohydramnios, retard de croissance et fermeture prématurée du ductus en cas d'AINS
Métamizole	Non recommandé	Non recommandé	Analgésique de 2 ^e choix 500–1000 mg	Doses uniques: pas d'interruption de l'allaitement Traitement continu: interruption de l'allaitement pendant 48 h
Acide méfénamique	Non recommandé	Non recommandé	AINS de 3 ^e choix/3 × 500 mg	Données insuffisantes
Indométacine	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Obsolète en tant qu'AINS Très rare: tocolytique pendant 48 h après chirurgie foetale
Opioides légers				
Tramadol	4 × 50 (-100) mg	4 × 50 (-100) mg	Au besoin 50–100 mg en cas de douleurs post-accouchement	ATTENTION: interactions ISRS, inhibiteurs CYP-2D6 avec accumulation de métabolite M1 dans le lait maternel
Codéine	4 × 25 (-50) mg comme antitussif	4 × 25 (-50) mg comme antitussif	Non recommandé	ATTENTION: polymorphisme CYP, insuffisance rénale, hépatique et respiratoire
Opioides puissants				
Nalbuphine	–	Au besoin 0,15–0,3 mg/kg PC toutes les 4–6 h pendant accouchement	–	κ-agoniste (ATTENTION: dépendance aux opioides) μ-antagoniste (dose μ-agonistes ↑↑ après nalbuphine)
Péthidine	2 ^e choix 50–100 mg	50–100 mg Arrêter 4 h avant la naissance	Au besoin 50–100 mg en cas de douleurs post-accouchement	ATTENTION: modifications de l'EEG chez le nouveau-né Seuil épiléptogène abaissé ↓ (risque de crises d'épilepsie), dépression respiratoire
Morphine	1 ^{er} choix / au besoin 10–30 mg	Au besoin 10–30 mg	Au besoin 10–30 mg en cas de douleurs post-accouchement	ATTENTION: insuffisance rénale, hépatique et respiratoire
Oxycodone	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Données insuffisantes
Hydromorphone	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Données insuffisantes
Méthadone	–	–	–	Traitement de substitution de référence
Buprénorphine	–	–	–	Traitement de substitution de référence
Fentanyl	Au besoin 0,025 mg i.v./0,1 mg sublingual	Au besoin 0,025 mg i.v./0,1 mg sublingual	Au besoin 0,025 mg i.v./0,1 mg sublingual En cas de fortes douleurs post-accouchement	ATTENTION: en cas d'allaitement si prématuré et/ou acidose Standard pour l'analgésie péridurale (fentanyl + bupivacaïne/ropivacaïne)
Rémifentanyl	–	1 ^{er} choix pour l'accouchement Dosage individuel	–	Alternative efficace à l'analgésie péridurale ATTENTION: risque de forte dépression respiratoire (monitoring)

[1] adapté de Rogger J. et al., données provenant de PubMed, de la banque de données Cochrane et des sociétés et organisations spécialisées. Tableau complet publié sur www.sappinfo.ch

d'excitation. De très bons résultats ont été obtenus avec l'administration orale d'une solution de glucose (0,1–0,5 ml) sur une tétine ou un coton-tige. Allaitement, tétagé non nutritif, «Facilitated Tucking» (technique spéciale de maintien en position de grenouille) ou «soins kangourou» peuvent également calmer l'enfant et sont donc utilisables par les parents. Ces méthodes sont sûres et efficaces en cas de douleurs modérées à modérément fortes. En cas de douleurs très fortes ou conti-

nues, elles ne peuvent pas remplacer un traitement pharmacologique, mais bien y être associées.

Conférence de E. M. Tinner et L. Stoffel

Adresse de correspondance

D^r sc. nat. Barbara Lardi-Studler

Apothekerstr. 16

8610 Uster

E-mail: barbara.lardi@gmail.com

Prochaine conférence annuelle de la SAPP le 29 novembre 2012

La prochaine conférence annuelle (toute la journée) de l'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP) aura pour thème Gender Specificity (Approches pharmacologiques thérapeutiques différentes chez l'homme, la femme et la femme enceinte). Elle aura lieu le 29 novembre 2012 à l'hôpital universitaire de Zurich. Informations supplémentaires sous www.sappinfo.ch.

Tableau 3: Utilisation d'opioïdes au cours de l'accouchement

Principe actif	Effets indésirables (EI) après exposition post-partum	Allaitement	Métabolisme	Remarques
Péthidine	M: dose-dépendants spécifiques à l'opioïde, libération histaminique fréquente, dépression respiratoire, analgésie insuffisante, dysphorie F/NN: dépression respiratoire dose-dépendante, troubles d'adaptation, acidose métabolique chez le nourrisson	Passage dans LM, DU acceptables	Métabolites actifs → TDV particulièrement longs (jusqu'à 60 h chez l'enfant)	Plutôt inadapté. Devrait être arrêté 3–4 h avant l'accouchement en raison de TDV longs
Nalbuphine	M: EI spécifiques à l'opioïde, mais moins de dépression respiratoire et de nausées que pour la péthidine et la morphine, réactions de sevrage immédiates chez les opiodépendantes F/NN: dépression respiratoire dose-dépendante, troubles d'adaptation, moins de sédation chez le NN			Antagoniste des récepteurs μ κ -agoniste → moins de dépression respiratoire Si d'autres opioïdes sont utilisés ensuite, ceux-ci sont moins efficaces
Fentanyl	M: dose-dépendants spécifiques à l'opioïde, peur, rigidité thoracique, accouchement prolongé F/NN: sevrage, dépression respiratoire, rigidité thoracique	Faible passage dans LM, considéré comme compatible avec l'allaitement	TDV relativement longs (jusqu'à 40 h chez le NN!) Substance basique, donc concentration libre du principe actif augmente si acidose	Ne pas utiliser chez prématurés! Appartient aux analgésiques opioïdes de choix dans l'obstétrique et l'allaitement
Tramadol	M: dose-dépendants spécifiques à l'opioïde F/NN: sevrage après exposition plus longue pendant la grossesse, convulsions, mortinatalité	Passage dans LM, exposition probable mais minimale du nourrisson	Métabolite actif	Souvent utilisé dans l'obstétrique, légèrement inférieur à la péthidine, mais effet de dépression respiratoire moins important sur le NN Activité sérotoninergique la plus élevée (ATTENTION: ISRS)
Morphine	M: dose-dépendants spécifiques à l'opioïde, démangeaisons F/NN: dépression respiratoire plus prononcée que pour la péthidine	Passage dans LM, concentrations thérapeutiques peuvent être atteintes, compatible avec l'allaitement en cas d'utilisation rationnelle	Métabolites actifs s'accumulent aussi chez le bébé	Ne convient pas vraiment; ne devrait être utilisé qu'en cas d'indication stricte
Buprénorphine	M: dose-dépendants spécifiques à l'opioïde, hépatotoxicité en cas d'abus F/NN: symptômes de sevrage néonataux et dépression respiratoire retardée possible aussi (40–72 h post partum)	Allaitement possible Dans l'expérimentation animale: inhibition de la lactation	Métabolite faiblement actif Circulation entérohépatique → longue phase d'élimination terminale (20–25 h)	Non utilisé en CH En raison de l'affinité μ -récepteurs plus élevée, doses de naloxone nettement plus élevées nécessaires comme antidote
Rémifentanyl	M: sédation, dépression respiratoire, arythmies, hypotension, prurit, nausées, céphalées, vertiges, frissons F/NN: pas d'EI; dose-dépendants analogues à la mère	Sans problème en raison des TDV plus courts	Métabolisé par estérases non-spécifiques → TDV très courts	μ -agoniste à action ultra-courte bien contrôlable Utilisation off-label

M: mère ; F/NN: fœtus/nouveau-né; LM: lait maternel; DU: doses uniques; TDV: temps de demi-vie