

**Thèse**  
**pour le diplôme d'état de docteur**  
**en médecine spécialité médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement par Cécile CASTELLANI

Le 5 Juillet 2016

Utilisation des antalgiques chez la femme enceinte sur une douleur  
aigüe résistante au palier I en cabinet de médecine générale :  
revue systématique de la littérature

**Directeur de Thèse**

Professeur Pierre MESTHE

**Jury**

Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC — Président

Monsieur le Professeur Marc VIDAL — Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE — Assesseur

Madame le Docteur Julie DUPOUY — Assesseur

**Thèse**  
**pour le diplôme d'état de docteur**  
**en médecine spécialité médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement par Cécile CASTELLANI

Le 5 Juillet 2016

Utilisation des antalgiques chez la femme enceinte sur une douleur  
aigüe résistante au palier I en cabinet de médecine générale :  
revue systématique de la littérature

**Directeur de Thèse**

Professeur Pierre MESTHE

**Jury**

Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC — Président

Monsieur le Professeur Marc VIDAL — Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE — Assesseur

Madame le Docteur Julie DUPOUY — Assesseur

## **Remerciements**

### **Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur Stéphane Oustric, vous me faites l'honneur d'être président du jury de ma thèse. Je vous en remercie. Merci également pour votre investissement dans la formation des internes en médecine générale.

A Monsieur le Professeur Marc Vidal, je vous remercie de siéger à ce jury de thèse. Vous m'avez donnée le goût de la médecine générale. Vos enseignements et conseils me servent tous les jours.

A Monsieur le Professeur Pierre Mesthé, mon Directeur de thèse. Je vous remercie pour votre soutien et vos précieux conseils tout au long de cette préparation.

A Madame le Docteur Julie Dupouy, je vous remercie de siéger à ce jury de thèse. Grâce à vous, la méthodologie d'une revue de la littérature m'a parue plus claire et limpide !

### **Aux professionnels de santé,**

Merci à tous mes maîtres de stage, Marc Vidal, Virginie, Ioana, Patrick De Chiree, Christine, Monsieur Fanjaud, aux équipes des urgences du CHU de Purpan, des soins palliatifs de Auch, de neurologie de Castres, de pneumologie de Rodez qui m'ont transmis leurs compétences médicales et humaines et m'ont fait grandir dans mon parcours.

Merci aux équipes para-médicales qui m'ont fait partager leur savoir.

Merci aux enseignants du DUMG de Toulouse pour leur formation de qualité auprès des internes de médecine générale.

## **A ma famille,**

A mes parents, Gilles et Marie-Hélène, merci pour votre soutien et votre amour depuis toutes ces années. Je n'en serais pas là sans vous.

A toi Sophie, merci d'être une sœur au top ! Et bim ! Toujours à l'écoute et d'un soutien sans faille dans les moments difficiles.

A mes grand-mères, Marie Thérèse et Françoise, merci pour votre présence et votre affection.

A ma marraine, Elisabeth, tu m'as toujours soutenue et je suis ravie que tu sois à mes côtés pour ce moment important.

A Samuel et Nathalie, Lilou et Quentin, merci la famille Plan d'avoir été là pour moi depuis mes débuts d'internat.

A Monique, Philippe, Caro, Olivier, Julie merci pour vos encouragements et votre affection.

A mon Papi, André, tu veilles sur moi depuis ma première année de médecine.

A toi mon Nico, grâce à toi j'ai pu réaliser ce travail ; tu m'as beaucoup aidée surtout dans les moments de doute. Merci pour ton amour et ton optimisme !

**A mes amis,**

A Anne-Sophie, merci pour tous les moments passés ensemble depuis notre première année de médecine ; pour tes conseils et ton écoute qui me font toujours du bien. Merci pour cette amitié fidèle.

A Magali, merci pour ton aide précieuse ces derniers mois et puis pour tous les moments passés ensemble à rigoler ou à se lamenter !! « si tous nos soucis étaient là...»!! Merci pour cette belle amitié.

A Camille, merci pour ton amitié ; tes conseils sont toujours précieux , tu es une fille « hors pair » !!

A Vincent, merci pour ton amitié et ta bienveillance depuis le lycée !! Terminé !!

A Caro, merci pour ton amitié et les moments de voyage passés ensemble.

A Camille, merci pour ton amitié fidèle depuis nos stages d'externe.

A Chris, et oui la famiiiiine !!, tu as été là tout au long de cette préparation. Merci pour ton amitié.

A Mathou, Elo, merci pour votre amitié qui dure depuis notre enfance !!

A Mathilde, Yasmine, merci pour votre amitié et pour toutes ces soirées toulousaines inoubliables !!!

A Anne, Marie, mes cointernes de Auch sans qui les 6 mois auraient été plus rudes !

Aux mendois, aux ruthénois, aux castrais, aux toulousains...

## ***Serment d'Hippocrate***

*« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçus à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »*

## Table des matières

Liste des figures.....	2
Liste des tableaux.....	2
Liste des abréviations.....	3
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>6</b>
2.1. Critères d'inclusion.....	6
2.2. Sources d'information et stratégie de recherche.....	7
2.3. Sélection des études.....	8
2.4. Processus de recueil de données et données recherchées.....	8
2.5. Evaluation des études.....	9
2.6. Analyse des données.....	10
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>11</b>
3.1. Sélection des articles :.....	11
3.2 Articles inclus dans la revue et principaux résultats :.....	13
3.3 Présentation du guide.....	17
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>19</b>
4.1 Forces et limites de la revue.....	19
4.2 Discussion des résultats.....	20
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>22</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>24</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>28</b>
Annexe 1 : échelles d'évaluation de la douleur aigüe : auto-évaluation.....	28
Annexe 2 : Questionnaire pour les douleurs neuropathiques.....	29
Annexe 3 : Checklist PRISMA.....	30
Annexe 4 : Grille R-AMSTAR.....	31
Annexe 5 : Echelle de Newcastle-Ottawa.....	34
Annexe 6 : FDA classification.....	36

## **Liste des figures**

Figure 1 : Diagramme de sélection et inclusion des articles

Figure 2 : Guide de prescription des antalgiques chez la femme enceinte pour une douleur résistante au palier I

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Bases de données utilisées et équations de recherche

Tableau 2 : Caractéristiques et principaux résultats des revues systématiques concernant les antalgiques utilisés dans la douleur modérée à sévère chez la femme enceinte

Tableau 3 : Caractéristiques et principaux résultats des études de cohorte concernant les antalgiques utilisés dans la douleur modérée à sévère chez la femme enceinte

## Liste des abréviations

IASP : Association Internationale pour l'Etude de la Douleur

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

R-AMSTAR : Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

FDA : Food and Drug Administration

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

TGA : Therapeutic Goods Administration

FCS : Fausse Couche Spontanée

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

## 1. INTRODUCTION

Selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». Elle est donc subjective et repose avant tout sur le ressenti du patient, ce qui la rend difficile à quantifier et à qualifier.(1)

Il n'y a pas une douleur, mais des douleurs que l'on peut classer selon la durée d'évolution ou le mécanisme physiopathologique.

La douleur peut donc être aiguë. Sa principale caractéristique, inhérente à sa définition, est la place qu'elle occupe dans le temps. Elle est récente, transitoire et disparaît rapidement. En général, elle est ressentie comme intense. Elle est secondaire, dans la grande majorité des cas à l'activation du système de transmission du message douloureux. Elle est provoquée par des agressions telles que la brûlure, la piqûre, les pincements. Elle persiste jusqu'à la fin du processus de cicatrisation. Un traitement étiologique va, en général, la faire disparaître. Cette sensation douloureuse est un signal d'alarme, elle va participer au diagnostic, témoigner de la présence d'une lésion, et c'est elle qui va amener le patient à consulter. La douleur aiguë va entraîner des modifications neuro-endocriniennes : augmentation de sécrétion des hormones cataboliques, une inhibition des hormones anaboliques et des modifications cardiovasculaires : tachycardie, hypertension artérielle et élévation du débit cardiaque. (2) Lorsque cette douleur se prolonge et qu'elle n'est pas rapidement traitée, elle perd sa fonction utile et devient préjudiciable. Elle donne naissance à une douleur chronique.

Selon leur mécanisme physiopathologique les douleurs peuvent être par excès de nociception (somatique, viscérale) ; neuropathiques (périphériques, centrales) ; entretenues par le système sympathique (causalgie, algodystrophie) ; sine materia (douleurs myofasciales, fibromyalgie, céphalées de tension) ou mixtes.

Les femmes enceintes souffrent de douleurs diverses communes à tous. De plus, la grossesse induit des modifications physiques et physiologiques avec des conséquences sur le système musculosquelettique à l'origine de douleurs.(3)

Une enquête menée en Haute Garonne en 2000 dans un service de consultations prénatales du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse montre la forte proportion de femmes exposées aux médicaments pendant la grossesse. Sur deux cent cinquante femmes interrogées à l'aide d'un questionnaire évaluant leurs caractéristiques socio-économiques, leur mode de vie, leurs antécédents médicaux et obstétricaux, 84 % des femmes ont utilisé au moins un médicament dans la semaine précédent l'interrogatoire (soit deux médicaments par femme en moyenne). Sur les cent soixante quinze spécialités répertoriées, 15 % ont été prescrites par des généralistes et les antalgiques sont une partie des classes les plus consommées. (4)

Une autre étude, rétrospective, menée au Canada, entre 2001 et 2006, a montré que pendant la période de 6 mois avant, pendant et 6 mois après la grossesse 63,5 % des femmes ont reçu une prescription médicamenteuse.(5)

Lorsque les méthodes non médicamenteuses et le paracétamol ne suffisent pas, le médecin de premier recours est confronté à la question de l'antalgie à proposer chez une femme enceinte.(6)

Traiter la douleur d'intensité modérée à sévère représente un défi. En effet, la prise d'un médicament expose simultanément la patiente et l'enfant à naître à des effets indésirables. (7) Même si la femme en âge de procréer est souvent en bonne santé, elle peut présenter au cours de sa grossesse une pathologie nécessitant une prise en charge antalgique. (8)

Ce qui nous amène à nous poser plusieurs questions : quel est le meilleur choix d'antalgique à proposer ? Peut-on soulager la femme enceinte sans prendre de risque de malformation pour l'embryon et d'atteinte pour le fœtus ?

L'objectif principal de ce travail de recherche est de décrire et d'analyser le choix des différents antalgiques utilisés dans la douleur aiguë résistante au palier I chez la femme enceinte grâce à une revue de la littérature.

## 2. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, selon les critères édités par les recommandations internationales *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. (9)

Le travail de recherche a été réalisé par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse.

### 2.1. Critères d'inclusion

#### Critères de sélection :

- Types d'articles : Revues, étude analytique (cohorte...)
- Date de publication : du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 17 mars 2016 ;
- Langue : français ou anglais ;
- Population : femme enceinte consultant en médecine générale ;
- Médicament : antalgiques ;
- Diagnostic conduisant à la prescription : douleur d'intensité modérée à sévère.
- Critères d'analyse : choix de l'antalgique utilisé dans les douleurs d'intensité modérée à sévère sans risque malformatif pour le fœtus.

#### Critères d'exclusion :

- Types d'articles :
  - Articles abordant la douleur pendant l'accouchement et la douleur chronique exclusivement (douleur chronique préexistante à la grossesse : cancer, maladie métabolique, maladie rhumatismale, neurologique...)
  - Tous les articles d'avis d'experts.
- Médicaments utilisés : antalgiques de palier I ; spécialités n'ayant pas l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France.

- Diagnostic conduisant à la prescription : articles abordant uniquement la douleur aiguë de faible intensité soulagée par le palier 1 concernant les petits maux de la grossesse ( notamment la lombalgie) .

## 2.2. Sources d'information et stratégie de recherche

Les recherches ont été effectuées sur trois bases de données : Pubmed, Cochrane et ISI Web of sciences.

Le tableau 1 résume les équations de recherche utilisées pour les trois bases de données :

Base de données	Equation de recherche
<b>Pubmed</b>	((("analgesics"[Pharmacological Action] OR "analgesics"[MeSH Terms] OR "analgesics"[All Fields]) OR ("antidepressive agents"[Pharmacological Action] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR ("antidepressive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antidepressive agents"[All Fields] OR "antidepressive"[All Fields])) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields])) AND ("female"[MeSH Terms] OR "female"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])) AND "pain/drug therapy"[Mesh Terms]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])
<b>Web of science</b> ( ressource SCI expanded)	(pregnan* AND pain* AND (analges* or antidepres* or antiepi* or anticonvulsiv*) NOT labour NOT abortion NOT cesarean)
<b>Cochrane</b> (Cochrane DSR, ACP journal club, DARE et EBM Health Technology Assessment)	pregnan* AND pain* AND (analges* or antidepres* or antiepi* or anticonvulsiv*) NOT labour NOT abortion in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'

Les bases de données *Pubmed, Web of science et Cochrane* ont été explorées le 17 mars 2016. Une veille bibliographique a été réalisée jusqu'à la date du 17 avril 2016.

La recherche manuelle a été effectuée par exploration de la littérature grise sur Google Scholar, sur les sites des sociétés savantes du domaine concerné à savoir celui de la Société d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) (10) et du Conseil National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) (11). Pour cette recherche, les mots clés utilisés étaient : douleur, grossesse et antalgiques. Les critères d'inclusion pour cette recherche manuelle ont été les mêmes que ceux cités précédemment.

### **2.3. Sélection des études**

La sélection des articles s'est faite en deux étapes :

- première analyse des résultats par lecture des titres puis des résumés des articles
- deuxième analyse par lecture du texte de l'article et sélection des articles correspondants aux critères d'inclusion.

### **2.4. Processus de recueil de données et données recherchées**

Les articles ont été ensuite lus et analysés, pour rechercher les données concernant le choix et la description des antalgiques utilisés pour une douleur d'intensité modérée à sévère chez la femme enceinte. Nous avons extrait les données dans une grille de lecture, construite à priori. Les données extraites recherchées ont été classées en différentes catégories :

- les indications des antalgiques
- les pathologies/indications dans lesquelles les antalgiques ne doivent pas être prescrits
- les médicaments indiqués
- les modalités pratiques de prescription
- les données à rechercher avant la prescription / comorbidités à prendre en compte
- les informations à délivrer à la patiente
- le suivi du patient.

## 2.5. Evaluation des études

Pour chaque article sélectionné, nous avons procédé à une évaluation méthodologique ainsi qu'à une évaluation de la qualité de l'étude.

Pour les revues systématiques, nous avons choisi d'évaluer la qualité du rapport selon la checklist PRISMA (9), et la qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

La checklist PRISMA est un outil pour la rédaction de revues systématiques et méta-analyses, et pour l'évaluation du rapport de ce type d'articles. Cet outil est composé de 27 items, répartis en six domaines. Nous avons calculé pour chaque évaluation un pourcentage par rapport au score maximal possible.

La grille R-AMSTAR est une version adaptée de la grille AMSTAR et permet d'évaluer de manière quantitative la qualité méthodologique de revues systématiques et méta-analyses. Cette grille comprend onze items, cotés entre 1 et 4 selon la présence ou non de critères définis. Les onze scores sont ensuite additionnés ce qui permet d'évaluer l'étude. Les résultats ont été exprimés en pourcentage par rapport au score maximal possible. (12) Pour les études de type cohorte, nous avons choisi d'évaluer la qualité du rapport selon l'échelle STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (13) et la qualité méthodologique selon la grille Newcastle-Ottawa.

L'échelle STROBE qui contient 22 points clés, regroupe les paramètres essentiels que doit inclure une étude observationnelle. L'échelle de Newcastle-Ottawa comprend un maximum de 9 points attribuables et a été appliquée pour les études de cohorte. Le score obtenu a ainsi été reporté aux résultats afin de comparer la valeur méthodologique de chaque étude.

## **2.6. Analyse des données**

Une synthèse par comparaison et rapprochement des données a été ensuite effectuée. En cas de discordance, nous avons privilégié les données issues des articles les mieux évalués. Nous avons présenté cette synthèse sous la forme d'un guide sur la prescription des antalgiques chez la femme enceinte sur une douleur résistante au palier I.

### **3. RESULTATS**

#### **3.1. Sélection des articles :**

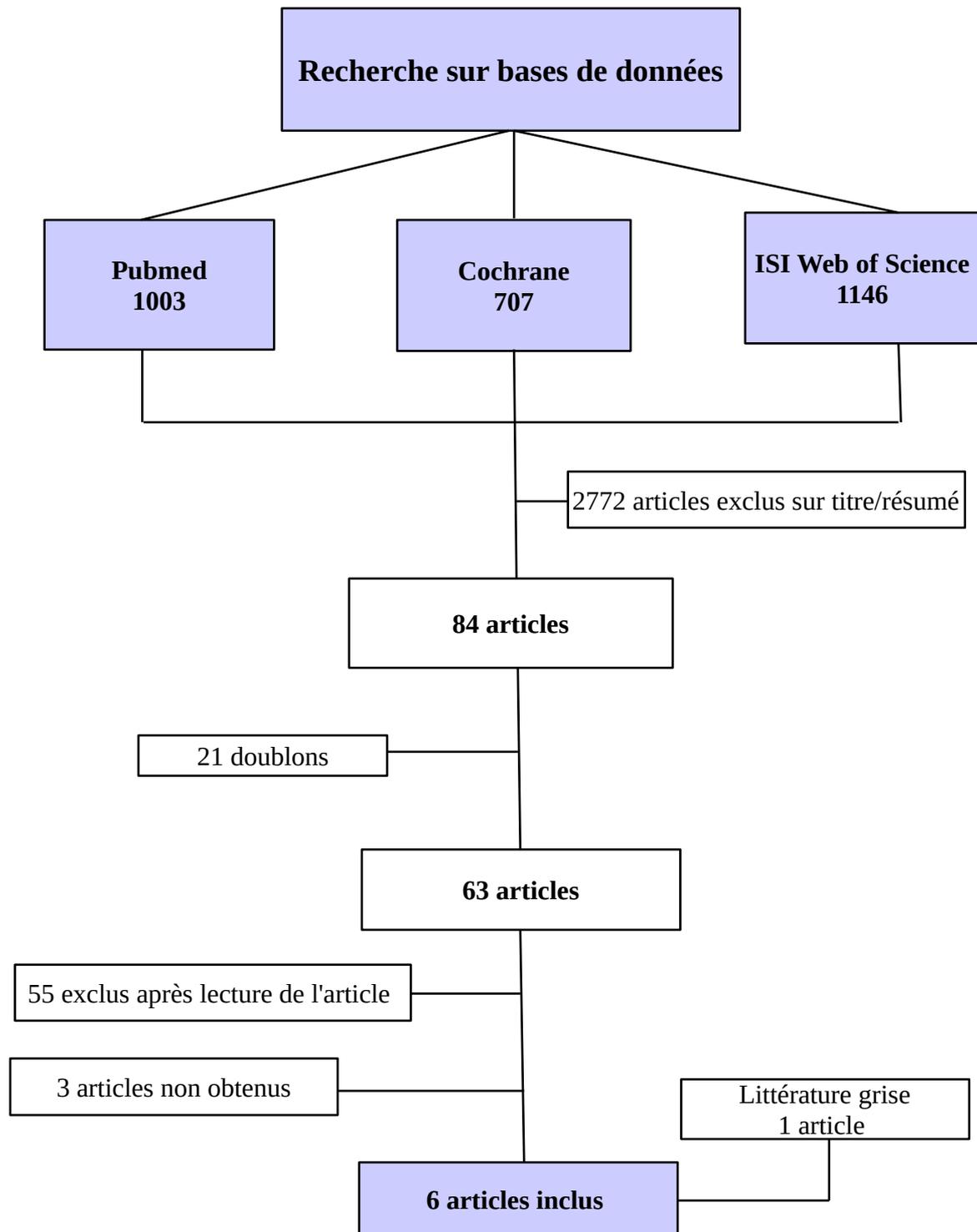
Un total de 2856 articles a été obtenu par l'interrogation des bases de données. Un article répondant aux critères d'inclusion a été retenu par recherche dans la littérature grise. La figure 1 décrit la procédure d'évaluation et de sélection des articles.

Il faut noter que nous n'avons pas pu obtenir 3 articles en version intégrale ; ils n'ont donc pas pu être inclus dans notre revue.

De nombreux articles d'avis d'experts ont été exclus.

Au total, six articles ont été inclus dans la revue de la littérature dont 3 revues systématiques et 3 études de type cohorte.

Figure 1 : Diagramme de flux de sélection et inclusion des articles



### **3.2 Articles inclus dans la revue et principaux résultats :**

Les tableaux 2 et 3 résument les principales caractéristiques des articles, leurs évaluations, ainsi que les principaux résultats.

Nous avons décidé de partager les données en deux tableaux : d'un côté les revues systématiques et de l'autre les études de type cohorte.

Nous avons hiérarchisé les articles dans ces tableaux suivant leur évaluation, en présentant les articles les mieux évalués en tête de tableau.

- *Treatment of pain during pregnancy (14)*
- *Tramadol in pregnancy and lactation(15)*
- *Managment of non obstetric pain during pregnancy(16)*
- *Increase in prescription opioid use during pregnancy(17)*
- *Patterns of opioid utilization in pregnancy(18)*
- *Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during and after pregnancy (19)*

**Tableau 2 :** Caractéristiques et principaux résultats des revues systématiques concernant les antalgiques utilisés dans la douleur modérée à sévère chez la femme enceinte :

Titre de l'article	Auteur Année de parution	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	-Financement -Conflits d'intérêts	Evaluation	Principaux résultats
<b>Treatment of pain during pregnancy</b>	Martha J.Wunsch Valérie Stanard Sidney H.Schnoll 2003	Revue systématique de la littérature	Femme enceinte	Utilisation des antalgiques en fonction du terme	-NS	PRISMA 62,9% (17/27) R-AMSTAR 43% (19/44)	- peu de données concernant les non-opioïdes - utilisation possible des opioïdes pendant la grossesse (aucune preuve de nocivité)
<b>Tramadol in pregnancy and lactation</b>	M.Bloor M.J. Paech R.Kaye 2012	Revue systématique de la littérature	Femme enceinte et allaitante	Utilisation du tramadol en fonction du terme et lors de l'allaitement	- NS - Pas de conflits d'intérêts	PRISMA 59% (16/27) R-AMSTAR 47% (21/44)	- fortement déconseillé : période de conception et premier trimestre -peu de recul concernant le reste de la grossesse
<b>Managment of non obstetric pain during pregnancy</b>	Roberto Rivera Diaz Adriana Lopera Rivera 2012	Revue de la littérature	Femme enceinte	Prise en charge d'une douleur intercurrente (hors travail)	-financement personnel -Pas de conflits d'intérêts	PRISMA33% (9/22) R-AMSTAR 44% (16/36)	-approche multidisciplinaire (mère /foetus) - pas d'essais contrôlés

**Tableau 3 :**Caractéristiques et principaux résultats des études de cohorte concernant les antalgiques utilisés dans la douleur modérée à sévère chez la femme enceinte :

Titre de l'article	Auteur Année de parution, pays	Objectif principal	Durée population étudiée	Type d'étude niveau de preuve	Mesures et méthodes de mesures	Evaluation	Principaux résultats
<b>Increase in prescription opioid use during pregnancy</b>	Rishi J.Desai Sonia Hernandez-Diaz Brian T.Bateman Krista F.Huybrechts  2014 Boston (Etats-Unis)	Evaluation de la prescription des opioïdes	7 ans ( 2000-2007) femme enceinte faible niveau socio-économique	Etude de cohorte rétrospective (niveau de preuve 2)	- base de données d'assurance d'aide pour des personnes à faible niveau socio-économique ayant reçu des opioïdes  - classification par type d'opiacés et indication de prescription	NewCastle Ottawa  8  STROBE 17/22	- 20 % des femmes ont reçu au moins un opiacé  - Codéine et Hydrocodone sont les plus prescrits  - augmentation de prescription entre 2000 et 2007
<b>Patterns of opioid utilization in pregnancy</b>	Brian T.Bateman Sonia Hernandez Diaz James P.Rathmell John D.Seeger Michael Doherty Michael A.Fischer Krista F.Huybrechts  2014 Etats-Unis	Prévalence et modèle d'utilisation des opioïdes chez la femme enceinte	6 ans (2005-2011) femme enceinte	Etude de cohorte rétrospective (niveau de preuve 2)	- 534 500 Femmes enceintes appartenant à une base de données d'assurance	NewCastle Ottawa  8  STROBE 17/22	-14,4 % des femmes ont utilisé un opioïde pendant leur grossesse (6 % pour chaque trimestre)  -l'Hydrocodone, la codéine et l'oxycodone sont les plus utilisés
<b>Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during and after pregnancy</b>	Marte Handal Anders Engeland Marit Ronning Svetlana Skurtveit Kari Furu  2011 Norway	Utilisation des opiacés pour les douleurs non cancéreuses en co médication avec les benzodiazépines	5 ans ( 03.2004 – fin 01.2009)  Grossesse unique	Etude de cohorte rétrospective (niveau de preuve 2)	-analyse croisée de deux bases de données : prescription de médicaments et registre des naissances -Période prise en compte : de 3 mois avant à 3 mois après grossesse	NewCastle Ottawa  8  STROBE 17/22	- 6 % des femmes ont utilisé un opioïde sur cette période  - le plus utilisé est la codéine sur une période courte  - en fin de grossesse éviter les opioïdes car risque de syndrome de sevrage

Dans un souci de lisibilité nous avons préféré ne pas surcharger les tableaux. Quelques précisions supplémentaires concernant les résultats :

- Toutes les études sélectionnées concluent à un manque de données scientifiques concernant l'étude des antalgiques chez la femme enceinte. Une étude randomisée à grande échelle semble peu réalisable chez cette population. Beaucoup d'antalgiques sont donc testés chez les animaux (modèles animaux identifiés dans la littérature pour : la méthadone, la morphine, la buprénorphine et la mépéridine.) (14)
- L'hydrocodone ou Vicodine (nom commercial) et le dextropropoxyphène ou Di-Antalvic (nom commercial) sont retrouvés dans plusieurs études anglo-saxonnes (17) (18) Ils ont été retirés du marché en France car considérés comme stupéfiants par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).(20)
- Les Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont à éviter tout au long de la grossesse.
- La Food and Drug Administration (FDA) (21) est utilisée dans la plupart des études à ce sujet. Elle sert de référence pour beaucoup d'articles. C'est également une base de données importante pour le CRAT.(22) Le site FDA est un organisme du ministère de la santé et des services sociaux des Etats-Unis. Elle a pour vocation, entre autre, d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments à visée humaine ou vétérinaire. Elle propose une classification basée sur les études disponibles concernant le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse. Chaque médicament est classé dans l'une des cinq catégories, en fonction des résultats des études animales ou humaines.(Annexe 7) L'équivalent australien est la Therapeutic Goods Administration (TGA).(23)
- Nous trouvons peu de conclusion concernant les douleurs neuropathiques (syndrome du canal carpien, paresthésies, névralgie intercostale souvent retrouvés chez la femme enceinte); l'infiltration locale ou la prise de cortisone à faible dose sont à privilégier. (16)
- Une étude prospective concernant le tramadol utilisé lors du 1<sup>er</sup> trimestre a été réalisée en France. Elle n'a pas montré de différence significative sur le risque malformatif mais par contre une augmentation importante du risque de Fausse Couche Spontanée (FCS).(24)
- Un ouvrage ressort dans tous les articles sélectionnés : Drugs in pregnancy and lactation. (25)

- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- A propos des neuroleptiques : phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital, sont connus pour être tératogènes au premier trimestre. Les nouveaux neuroleptiques stabilisateurs de membrane : gabapentine, topiramide, ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte tant qu'il n'y a pas eu plus d'études.
- L'embryogenèse est la période la plus tératogène.

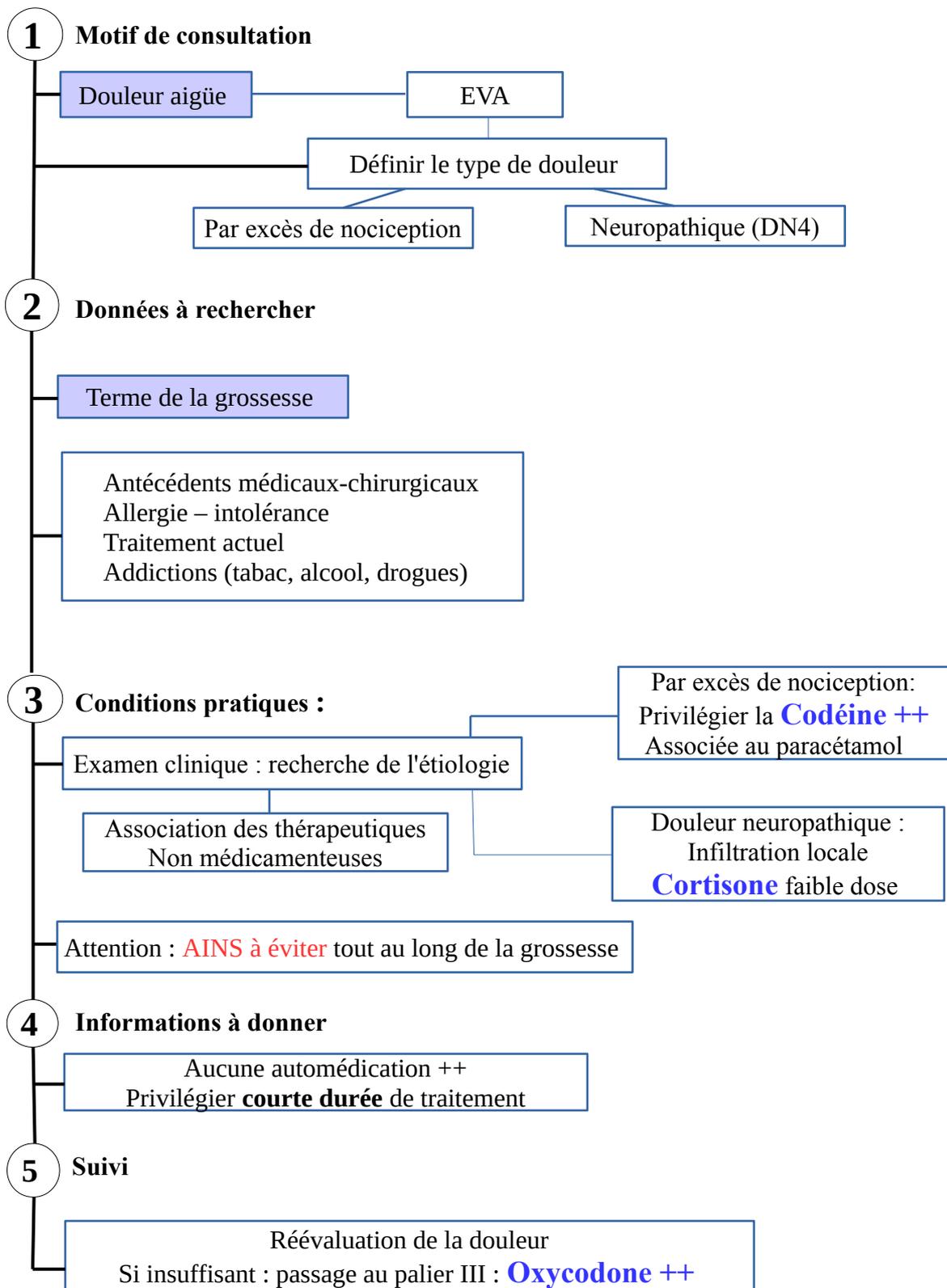
### **3.3 Présentation du guide**

Nous allons présenter ici le guide pratique réalisé grâce à la synthèse des données issues de la revue systématique.

Nous avons créé un guide de prescription des antalgiques chez la femme enceinte pour une douleur aiguë résistante au palier I.

Les douleurs de type sine materia, entretenues par le système sympathique ou mixtes ne sont pas représentées sur le guide car il n'y a aucune donnée retrouvée pour le choix de l'antalgique dans ces cas là.

Figure 2 : Guide de prescription des **antalgiques chez la femme enceinte** pour une **douleur aigüe résistante au palier I**



## 4. DISCUSSION

### 4.1 Forces et limites de la revue

Nous avons utilisé les recommandations du PRISMA *Statement(9)* concernant les revues systématiques dans le but de réaliser ce travail selon une démarche scientifique rigoureuse. Ainsi, le processus de réalisation de cette revue est clair et transparent. La recherche a été effectuée sur une longue période (de 2002 à 2016).

Les articles sélectionnés par la revue ont tous été évalués sur le plan méthodologique et qualitatif, ce qui constitue également une force de cette revue. Il n'y a pas à proprement parler de consensus sur le choix des grilles d'évaluation des revues systématiques et des études de cohorte. Pour faire ce choix, nous avons exploré la littérature internationale, et sélectionné des échelles utilisées par d'autres auteurs et validées. Grâce à cette évaluation, nous avons pu hiérarchiser les articles d'une manière objective. Nous nous sommes servis de cette évaluation pour construire le guide pratique. De plus, beaucoup de résultats étaient des avis d'experts que nous avons éliminés car ils n'ont aucune valeur scientifique. Ceci représente une force de notre étude.

Trois articles n'ont pas pu être récupérés en entier : 2 articles provenaient de revues allemandes anciennes (date de publication 1988 et 1986) (26) (27) et le dernier d'une revue anglaise (date de publication 1988). (28) Au vu de l'ancienneté de ces articles, nous pensons que les résultats n'ont que peu ou pas été perturbés par l'absence de ces trois articles.

Cependant, ce travail comporte certaines faiblesses. Le travail a été réalisé par un seul chercheur, ce qui entraîne un biais dans la sélection et l'inclusion des articles. L'équation de recherche a par contre été réalisée en binôme afin d'obtenir un maximum de données correspondant aux critères d'inclusion.

Tous les antalgiques ne sont pas répertoriés car dans les critères d'exclusion nous avons éliminé les articles traitant des douleurs chroniques, ce qui peut être un biais de sélection de cette étude.

Le protocole des études incluses est d'un niveau de preuve 2, donc globalement faible, selon les recommandations de l'HAS, qui comporte 4 niveaux. (29) La recherche a été exhaustive menant par contre à une sélection peu élevée d' études et de revues, principalement à cause du faible nombre d'études réalisées répondant à la problématique. De plus, la revue systématique de la littérature, en elle-même, peut comporter certains biais. Les mots clés choisis, bien qu'utilisés en français, en anglais, et appartenant au thesaurus Mesh , ont pu ne pas couvrir l'ensemble des études échappant ainsi à la recherche. Le nombre important de bases de données interrogées, ainsi que la recherche combinée à partir des références bibliographiques a permis d'atténuer ce biais d'indexation et de publication. Il existe bien entendu un biais de sélection lié à la langue utilisée (français et anglais seulement).

## **4.2 Discussion des résultats**

Plusieurs remarques sont à faire concernant les données obtenues par cette revue systématique.

Tout d'abord, la réalisation d'études de haut niveau de preuve à ce sujet est difficile à réaliser en pratique. Pour des raisons éthiques, les essais contrôlés randomisés n'ont jamais été réalisés. En l'absence de standardisation des études portant sur la grossesse et d'essai comparatif, il est donc difficile de comparer les antalgiques entre eux. (30)

Ce qui se dégage de cette revue est l'utilisation de la codéine comme premier choix pour les antalgiques de palier II et l'oxycodone pour les antalgiques de palier III. Une courte durée de traitement et une surveillance étroite à l'approche du terme sont à privilégier. Il est important de toujours évaluer le bénéfice risque d'un traitement pour le fœtus et la mère.

Internet et les nouvelles technologies ont une place de plus en plus conséquente en consultation de médecine générale comme outil d'aide à la décision. Il semble de ce fait incontournable de mentionner le CRAT (22) dans notre travail, site utilisé par une grande partie des praticiens.

En effet, ce site dédié aux professionnels de santé a pour vocation de nous aider dans notre démarche thérapeutique. Il a été fondé en 1975 et a été le premier organisme national et international consacré spécifiquement aux médicaments chez la femme enceinte. (31)

Nous y trouvons, pour la douleur modérée à sévère ,la codéine ou la morphine tout au long de la grossesse comme référence mais aussi le tramadol si la codéine s'avère inefficace. A contrario,notre étude semble montrer que le tramadol est déconseillé pendant la conception et le premier trimestre et à éviter pendant le reste de la grossesse.

Le CRAT se base sur des données prospectives : très nombreuses, nombreuses ou peu nombreuses selon le nombre effectif de grossesses exposées. L'approche de notre travail est donc complémentaire de celle du CRAT. En effet, les études sélectionnées dans notre revue sont toutes rétrospectives.

Beaucoup trop de médicaments sont encore prescrits chez la femme enceinte. La part de l'automédication, difficilement évaluable et non prise en compte dans notre étude, semble malheureusement occuper une place importante. (32)

Plusieurs articles, d'avis d'experts, pertinents, tirés de quotidiens(revue precrire,revue médicale suisse) délivrent les mêmes informations.

(3) (7) (30)

## 5. CONCLUSION

La prise en charge de la douleur chez la femme enceinte reste un défi pour le médecin généraliste et ce d'autant plus lorsqu'elle résiste au palier I.

Cette revue systématique nous a permis de faire le point sur la meilleure molécule à envisager pour une douleur modérée à sévère pendant la grossesse et celles à écarter. Bien que non discutées ici, car ne rentrant pas dans les critères d'inclusion, les mesures antalgiques non pharmacologiques (relaxations, massage...) constituent des ressources utiles qui doivent être proposées en traitement adjuvant d'une antalgie médicamenteuse.

Le choix du médecin de premier recours doit se baser sur une molécule indiquée dans le contexte clinique, prescrite si possible à la plus faible dose efficace avec une réévaluation régulière de la prescription et réunissant les caractéristiques de profil de risque le plus bas pour le fœtus. Ces caractéristiques doivent se baser sur les évidences scientifiques à disposition et doivent également être adaptées à la période de la grossesse comme cette revue nous le montre. Ce choix doit obligatoirement se faire en partenariat avec la patiente, informée des bénéfices et des risques attendus.

Grâce aux données issues de cette revue, un guide d'aide à la décision pour les praticiens sur le choix de l'antalgique à proposer chez la femme enceinte pour une douleur résistante au palier I, a pu être établi.

Il se dégage de notre travail que la codéine semble la molécule à privilégier quelque soit le terme de la grossesse, en tenant compte du risque de syndrome de sevrage au troisième trimestre.

Le tramadol est fortement déconseillé en début de grossesse et peu indiqué en général du fait d'un manque de données sur cette molécule.

Il ressort que l'oxycodone est l'antalgique de choix de palier III.

Peu de données ressortent de notre étude concernant les douleurs neuropathiques . La cortisone à faible dose semble une alternative possible dans le traitement des syndromes canaux aigus .

Les AINS restent formellement contre indiqués tout au long de la grossesse dans le cadre d'une douleur aiguë.

Ce travail met en évidence le rôle essentiel du médecin généraliste dans le parcours de soins. Il reste le professionnel de santé de premier recours pour la prise en charge des douleurs aiguës chez la femme enceinte.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Douleur <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>
2. Alain Serrie, Hervé Ganry. Douleurs évaluation-diagnostic-traitement le guide des 70 premières ordonnances dans la douleur. Technic Imprim. Paris: Chantal Gamby; 2010. (Elsevier Masson; vol. 11).
3. Revue Prescrire. Patientes enceintes souhaitant un antalgique non spécifique. Août 2013. (TOME 33 N°358):601-7.
4. C. Damase-Michel(1), , M. Lapeyre-Mestre(1), , C. Moly(1), , A. Fournié(2), , , J.-L. Montastruc(1). Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. [Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues036823150029000177](https://www-em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues036823150029000177)
5. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther.* janv 2012;34(1):239-249.e2.
6. Prise en charge de la douleur au cours de la grossesse et de l'accouchement [Internet]. [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA\\_T\\_2003\\_ALTIERI\\_CHRISTELLE.pdf](http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2003_ALTIERI_CHRISTELLE.pdf)
7. Pereira MAC, Senhaji S, Rollason GV, Jungo NC, Luthy C, Piguet V. [Pain medication during pregnancy]. *Rev Médicale Suisse.* 27 juin 2012;8(347):1389-92, 1394.
8. Haute Autorité de Santé - Comment mieux informer les femmes enceintes ? [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes)

9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. . The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. <http://www.prisma-statement.org/>
10. SFETD | Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur <http://www.sfetd-douleur.org/>
11. CNGOF <http://www.cngof.fr/>
12. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). Gagnier J, éditeur. PLoS ONE. 26 déc 2007;2(12):e1350.
13. OMS | Déclaration de l'Initiative STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) : recommandations pour l'élaboration des rapports d'études observationnelles <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/11/07-045120-ab/fr/>
14. Wunsch MJ, Stanard V, Schnoll SH. Treatment of pain in pregnancy. Clin J Pain. juin 2003;19(3):148-55.
15. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. Int J Obstet Anesth. avr 2012;21(2):163-7.
16. Rivera Díaz R, Lopera Rivera A. Management of non-obstetric pain during pregnancy. Review article. Colomb J Anesthesiol. août 2012;40(3):213-23.
17. Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Huybrechts KF. Increase in prescription opioid use during pregnancy among Medicaid-enrolled women. Obstet Gynecol. mai 2014;123(5):997-1002.

18. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Rathmell JP, Seeger JD, Doherty M, Fischer MA, et al. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology*. mai 2014;120(5):1216-24.
19. Handal M, Engeland A, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during, and after pregnancy: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2011;67(9):953-60.
20. Liste des substances classees comme stupefiants -  
e9188f8171d76f130756518f7c7ce5cb.pdf  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e9188f8171d76f130756518f7c7ce5cb.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9188f8171d76f130756518f7c7ce5cb.pdf)
21. Foods <http://www.fda.gov/Food/default.htm>
22. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte  
<http://lecrat.fr/>
23. Administration AGD of HTG. Therapeutic Goods Administration (TGA) Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/>
24. Gouraud A, Beyens MN, Boyer M, et al. First trimester exposure to tramadol: a prospective comparative study. *Fundamental and clinical pharmacology*. 2010;
25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia;; 2005.
26. *Der Gynäkologe*. Drug therapy of pain. mars 1988;21(1).
27. Grospietsch G. [Analgesics in pregnancy]. *Med Monatsschrift Für Pharm*. avr 1986;28(4):131-4.
28. Brucker M. Management of common minor discomforts in pregnancy Part II: Managing minor pain in pregnancy. *J Nurse Midwifery*. janv 1988;33(1):25-30.

29. Etat\_des\_lieux\_Niveau\_Preuve\_Gradation -  
etat\_des\_lieux\_niveau\_preuve\_gradation.pdf  
[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
30. Revue Prescrire. Antalgiques et grossesse. févr 2000;136.
31. Elefant E, Vauzelle C, Beghin D. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : une structure pionnière. Thérapie. janv 2014;69(1):39-45.
32. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. Eur J Clin Pharmacol. 14 avr 2009;65(8):839-46.

# Annexes

## Annexe 1 : échelles d'évaluation de la douleur aiguë : auto-évaluation

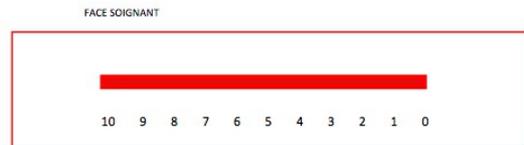
### EN Echelle Numérique



Echelle téléchargée sur le site [www.sfetd-douleur.org](http://www.sfetd-douleur.org)



### EVA Echelle Visuelle Analogique



Echelle téléchargée sur le site [www.sfetd-douleur.org](http://www.sfetd-douleur.org)



### EVS Schéma Verbal Simple

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

<b>Douleur</b> Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
<b>Douleur habituelle</b> Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
<b>Douleur la plus Intense</b> Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Echelle téléchargée sur le site [www.sfetd-douleur.org](http://www.sfetd-douleur.org)



## Annexe 2 : Questionnaire pour les douleurs neuropathiques

### Questionnaire DN4

#### Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

#### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site [www.sfetd-douleur.org](http://www.sfetd-douleur.org)



## Annexe 3 : Checklist PRISMA

Section/Topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

## Annexe 4 : Grille R-AMSTAR

AMSTAR items	Criteria
<p>1. Was an “a priori” design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p>1. A A clearly focused (PICO-based) question 2. B Description of inclusion criteria 3. C Study protocol is published and/or registered in advance 3 criteria :4, 2 :3, 1 :2, 0 :1</p>
<p>Explanation: A. It should be explicitly mentioned that a protocol was published or registered, for example in PROSPERO an online international prospective register of systematic reviews. C. The question contains <b>P</b>opulation, <b>I</b>ntervention/exposure, <b>C</b>omparator/control and <b>O</b>utcome.</p>	
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two persons who independently extracted data and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p>1. A At least two persons independently extracted the data, explicitly stated 2. B Statement of consensus procedure for disagreements 3. C Disagreements among extractors resolved properly as stated or implied 3 criteria : 4, 2 :3, 1 :2, 0 :1</p>
<p>3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated, and where feasible, the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p>1. A At least two electronic sources are searched 2. B Years and databases used are mentioned 3. C Key words and/or MESH terms are stated and where feasible the search strategy outline is provided 4. D Searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, registers and by reviewing the references in the studies found  5. E Journals are hand-searched or manual searched 4 or 5 criteria :4, 3 :3, 2 :2, 1 or 0 :1</p>
<p>Explanation: E. hand-searched means identifying highly relevant journals and conducting a manual, page-by-page search of their contents looking for potentially eligible studies.</p>	
<p>4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p>1. A The authors state that they searched for reports regardless of their publication type. 2. B The authors state whether or not they excluded any reports based on their publication status, language etc. 3. C “Non-English papers were translated” or readers sufficiently trained in foreign language 4. D No language restriction or recognition of non-English</p>
<p>4 criteria : 4, 3:3, 2:2, 1 or 0 : 1</p>	

<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b> A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A Table/list/figure of <b>included</b> studies, a reference list does not suffice</li> <li>2. B Table/list/figure of <b>excluded</b> studies either in the article or in a supplemental source</li> <li>3. C Satisfactory/sufficient statement of the reason for exclusion of the seriously considered studies</li> <li>4. D Reader is able to retrace the included and the excluded studies anywhere in the article bibliography, reference or supplemental source</li> </ol> <p>4 criteria :4, 3 :3, 2 :2, 1 :1</p>
<p>Explanation: “Excluded studies” refers to those studies seriously considered on the basis of title and/or abstract, but rejected after reading the body of the text.</p>	
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b> In an aggregated form, such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions/exposure, and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed, e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A In an aggregated form such as a table, data from the original studies are provided on the participants, interventions/exposure and outcomes</li> <li>2. B Ranges are provided of the <b>relevant</b> characteristics in the studies analyzed</li> <li>3. C The information provided appears to be complete and accurate</li> </ol> <p>3 criteria :4, 2 :3, 1 :2, 0 :1</p>
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b> “A priori” methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo-controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies, alternative items will be relevant.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A ‘A priori’ methods are provided</li> <li>2. B The scientific quality of the included studies appears to be meaningful</li> <li>3. C Discussion/recognition/awareness of level of evidence is present</li> <li>4. D Quality of evidence is rated/ranked base on characterized instruments</li> </ol> <p>4 criteria :4, 3 :3, 2 :2, 1 or 0 :1</p>

<p>Explanation: D. A characterized instrument is a created instrument that ranks the level of evidence, e.g. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation].</p>	
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b> The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A The scientific quality is considered in the analysis and the conclusions of the review</li> <li>2. B The scientific quality is explicitly stated in formulating recommendations</li> <li>3. C Conclusions integrated/drives towards practice guidelines</li> <li>4. D Clinical consensus statement drives toward revision or confirmation of practice guidelines</li> </ol> <p>4 criteria :4, 3 :3, 2 :2, 1 or 0 :1</p>
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity. If heterogeneity exists, a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A Statement of criteria that were used to decide that the studies analyzed were similar enough to be pooled</li> <li>2. B For the pooled results, a test is done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity</li> <li>3. C a recognition of heterogeneity or lack of thereof is present</li> <li>4. D If heterogeneity exists a ‘random effects model’ is used and/or the rationale of combining is taken into consideration E</li> <li>5. If homogeneity exists, author state a rationale or a statistical test</li> </ol> <p>4 or 5 criteria :4, 3 :3, 2 :2, 1 or 0 :1</p>

<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b> An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A Recognition of publication bias or file-drawer effect</li> <li>2. B Graphical aids (e.g. funnel plot)</li> <li>3. C Statistical tests (e.g. Egger regression test)</li> </ol> <p>3 criteria:4, 2:3, 1:2, 0:1</p>
<p><b>11. Was the conflict of interest included?</b> Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A Statement of sources of support</li> <li>2. B No conflict of interest. This is subjective and may require some deduction or searching.</li> <li>3. C An awareness/statement of support or conflict of interest in the <b>primary</b> inclusion studies</li> </ol> <p>3 criteria:4, 2:3, 1:2, 0:1</p>

## **Annexe 5 : Echelle de Newcastle-Ottawa**

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### Selection

##### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community\*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

##### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

##### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) \*
- b) structured interview \*
- c) written self report
- d) no description

##### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study a) yes \*b) no

#### Comparability

##### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
- b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Outcome

##### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment \* b) record linkage \*
- c) self report
- d) no description

##### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \* b) no

##### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for \*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
- c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost d) no statement

## Annexe 6 : FDA classification

Category	Definition
A	Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

CASTELLANI Cécile

**Utilisation des antalgiques chez la femme enceinte pour une douleur aiguë résistante au palier I en cabinet de médecine générale.**

Soutenue publiquement le 5 Juillet à Toulouse

---

**Résumé :**

Traiter la douleur modérée à sévère chez la femme enceinte est un défi pour le médecin de premier recours. En effet, la prise d'un médicament expose simultanément la patiente et l'enfant à naître à des effets indésirables.

L'objectif principal de ce travail était de décrire et d'analyser le choix des différents antalgiques utilisés dans la douleur aiguë résistante au palier I chez la femme enceinte grâce à une revue systématique de la littérature. 6 articles ont été retenus et analysés. La synthèse des données a permis la réalisation d'un guide d'aide à la décision des médecins généralistes.

Il résulte que la codéine est la molécule à privilégier en première intention. L'oxycodone est l'antalgique de choix de palier III. Les AINS restent formellement contre indiqués tout au long de la grossesse. Le choix de la molécule doit être adaptée à la période de la grossesse et en partenariat avec la mère, informée des bénéfices et des risques attendus. D'autres études seraient nécessaires dans ce domaine.

Le médecin généraliste a un rôle essentiel dans le parcours de soins. Il reste le professionnel de santé de premier recours pour la prise en charge des douleurs aiguës chez la femme enceinte.

**Mots clés :** Douleur, Grossesse, Antalgiques

---

**Pain medication to pregnant women for acute pain resistant to level 1 in general medicine practices.**

**Abstract :**

Treating a pregnant woman's mild to severe pain is a challenge for a primary care physician. Taking medicine indeed exposes both patient and the unborn child to unwanted effects.

The main objective of the present work is to describe and analyse the various analgesic choices used to treat acute pain which resists to level 1 for a pregnant woman thanks to a systematic review of medical literature. Six articles have been selected and analysed. The summary of the combined information has allowed for the creation of a guide with the purpose of assisting the physicians in their prescribing decisions.

This shows that codeine shall be privileged as the first-line medication. The Oxycodone will be selected when an analgesic of level 3 is requested. The NSAID remain ill-advised throughout the pregnancy. The molecule has to be chosen according to the specific time in the period of pregnancy, and always together with the mother, who shall be clearly informed as well of the expected positive effects, and the potential risks. Research efforts in this domain remain weak, and further investigation would be needed.

The physician has an essential role in the standard care pathway. He remains the principal primary care physician for treating acute pain symptoms in pregnant women.

Keywords : Pain, pregnant, Analgesics

---

**Discipline administrative ;** médecine générale

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :** Faculté de médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 Toulouse Cedex 04 – France

---

**Directeur de thèse :** Professeur Pierre MESTHE

CASTELLANI Cécile

**Utilisation des antalgiques chez la femme enceinte pour une douleur aiguë résistante au palier I en cabinet de médecine générale.**

Soutenue publiquement le 5 Juillet à Toulouse

---

**Résumé :**

Traiter la douleur modérée à sévère chez la femme enceinte est un défi pour le médecin de premier recours. En effet, la prise d'un médicament expose simultanément la patiente et l'enfant à naître à des effets indésirables.

L'objectif principal de ce travail était de décrire et d'analyser le choix des différents antalgiques utilisés dans la douleur aiguë résistante au palier I chez la femme enceinte grâce à une revue systématique de la littérature. 6 articles ont été retenus et analysés. La synthèse des données a permis la réalisation d'un guide d'aide à la décision des médecins généralistes.

Il résulte que la codéine est la molécule à privilégier en première intention. L'oxycodone est l'antalgique de choix de palier III. Les AINS restent formellement contre indiqués tout au long de la grossesse. Le choix de la molécule doit être adaptée à la période de la grossesse et en partenariat avec la mère, informée des bénéfices et des risques attendus. D'autres études seraient nécessaires dans ce domaine.

Le médecin généraliste a un rôle essentiel dans le parcours de soins. Il reste le professionnel de santé de premier recours pour la prise en charge des douleurs aiguës chez la femme enceinte.

**Mots clés :** Douleur, Grossesse, Antalgiques

---

**Pain medication to pregnant women for acute pain resistant to level 1 in general medicine practices.**

**Abstract :**

Treating a pregnant woman's mild to severe pain is a challenge for a primary care physician. Taking medicine indeed exposes both patient and the unborn child to unwanted effects.

The main objective of the present work is to describe and analyse the various analgesic choices used to treat acute pain which resists to level 1 for a pregnant woman thanks to a systematic review of medical literature. Six articles have been selected and analysed. The summary of the combined information has allowed for the creation of a guide with the purpose of assisting the physicians in their prescribing decisions.

This shows that codeine shall be privileged as the first-line medication. The Oxycodone will be selected when an analgesic of level 3 is requested. The NSAID remain ill-advised throughout the pregnancy. The molecule has to be chosen according to the specific time in the period of pregnancy, and always together with the mother, who shall be clearly informed as well of the expected positive effects, and the potential risks. Research efforts in this domain remain weak, and further investigation would be needed.

The physician has an essential role in the standard care pathway. He remains the principal primary care physician for treating acute pain symptoms in pregnant women.

Keywords : Pain, pregnant, Analgesics

---

**Discipline administrative ;** médecine générale

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :** Faculté de médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 Toulouse Cedex 04 – France

---

**Directeur de thèse :** Professeur Pierre MESTHE