

CARO 2012
Clermont Ferrand



Analgésie foetale

V Houfflin Debarge

CHRU de Lille

EA 4489

EA 4489 : L Storme, E Aubry, S Bresson, A Delelis, E Delarue,
B Pusniak, V Emmanuelli, V Bot Robin, J Demetz, I Dutriez



ANALGESIE FOETALE ?

Multiplication des gestes invasifs diagnostiques ou thérapeutiques en médecine fœtale

Meilleure connaissance de la douleur et de ses conséquences chez le prématuré



D Subtil, CHRU de Lille

Développement du système nerveux

C. Thalamo-corticales

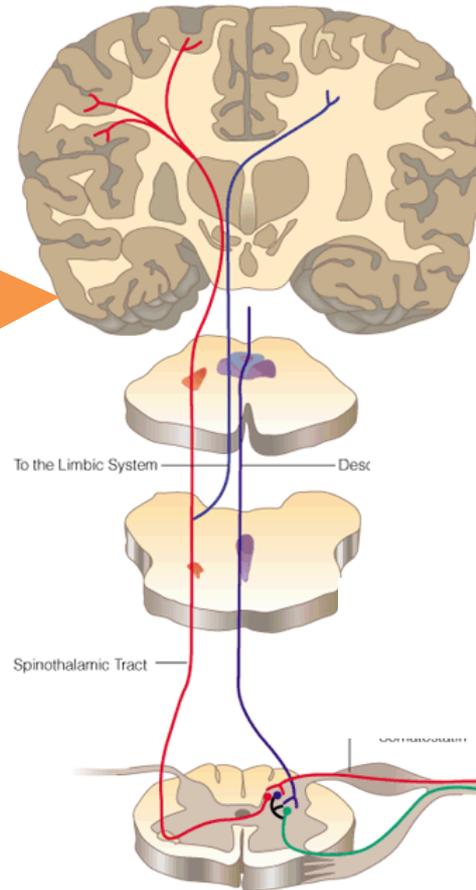
- > 23 sem
- 26 Sem : similaire à l'adulte

C. Spino-thalamiques

20 Sem

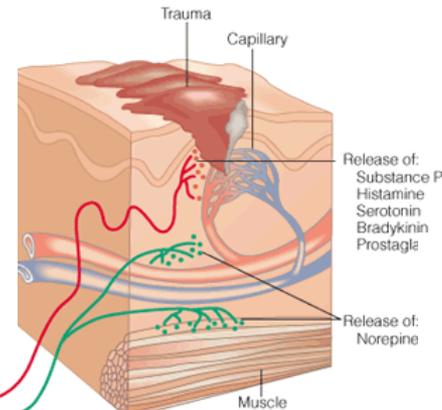
Nociception : à partir de 20 Sem → 26 Sem

Perception of Pain



Voies descendantes inhibitrices

après la naissance



Récepteurs cutanés

7 - 20 Sem



Stimulation
nociceptive

Conséquences
immédiates

Conséquences à
long terme

Réflexe
nociceptif

Réponse au
stress

Réponse
émotionnelle

Mémorisation

Hormonale

Hémodynamique



Stimulation
nociceptive

Conséquences
immédiates

Conséquences à
long terme

Réflexe
nociceptif

Réponse au
stress

~~Réponse
émotionnelle~~

Mémorisation

Hormonale

Hémodynamique



Stimulation
nociceptive

Conséquences
immédiates

Conséquences à
long terme

Réflexe
nociceptif

Réponse au
stress

Réponse
émotionnelle

Mémorisation

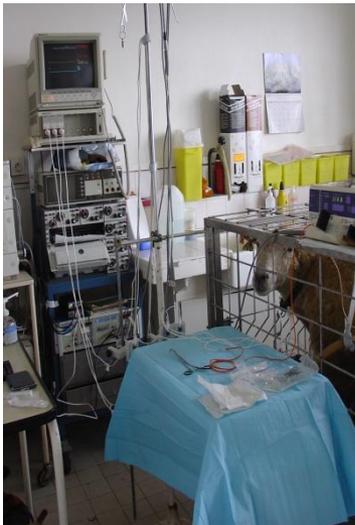
Hormonale

Hémodynamique

Modèles d'étude de la douleur foetale

Expérimentation animale

- Foetus d'agneau



Ponction de sang foetal ou Transfusion

Veine ombilicale

Non innervée

**Pas de stimulation
nociceptive**

Veine hépatique

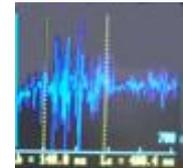
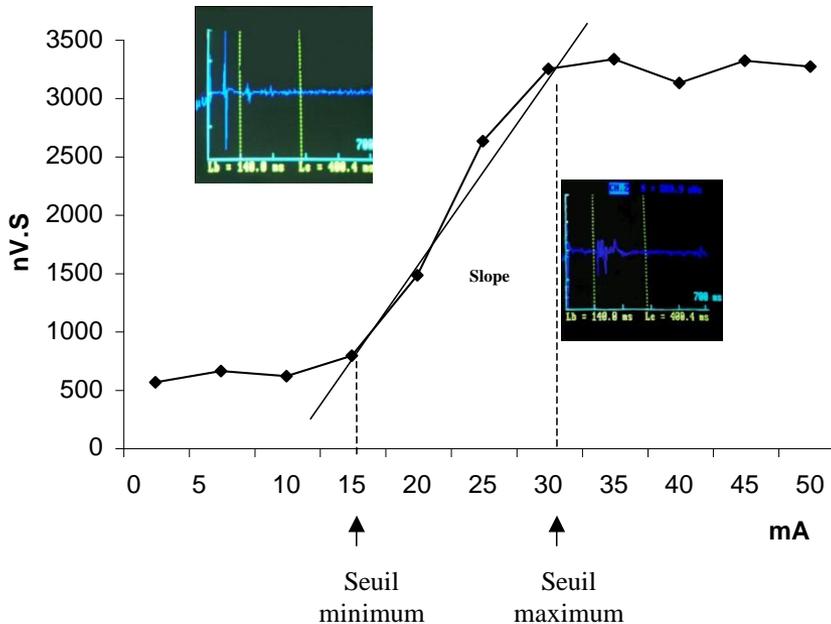
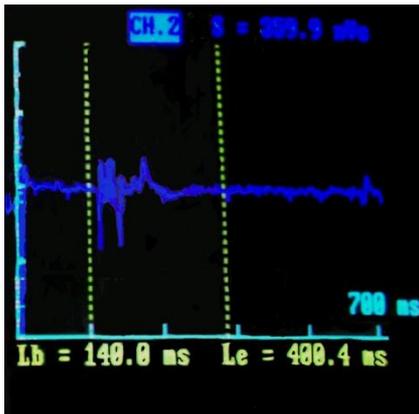
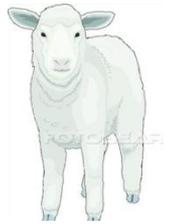
Ponction de l'abdomen foetal

stimulation nociceptive



- Raton nouveau-né

Réflexe Nociceptif

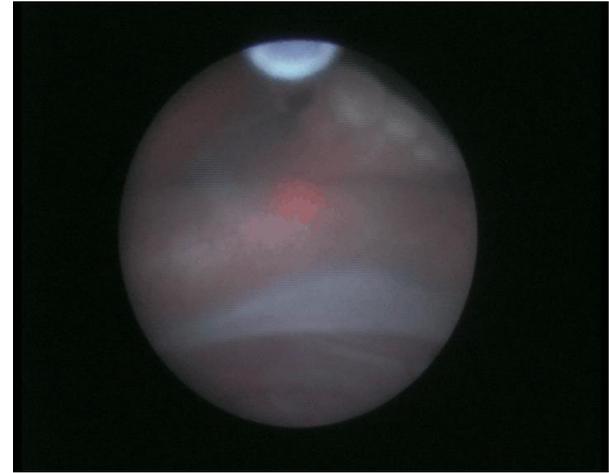


- Présent au moins au dernier 1/3 de la gestation chez le fœtus d'agneau
- Mêmes caractéristiques que chez l'adulte

Réponse réflexe

Données fœtus humain

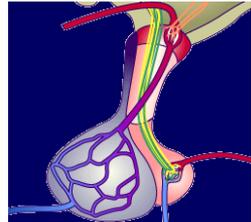
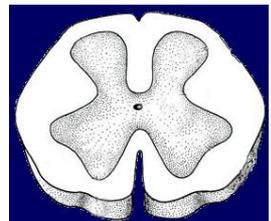
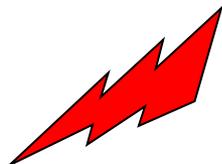
**Mouvement de retrait lors
des stimulations**



Stimulation nociceptive

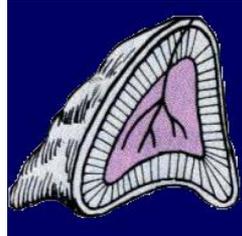
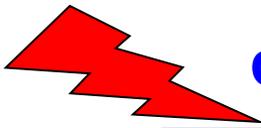


**Influx
nerveux**

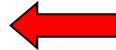
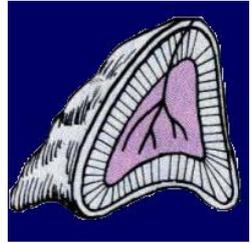


Hypothalamus

**Axe
corticotrope**



Corticosurrénale

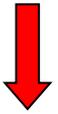


Glucocorticoïdes

Minéralocorticoïdes



Médullosurrénale



Catécholamines



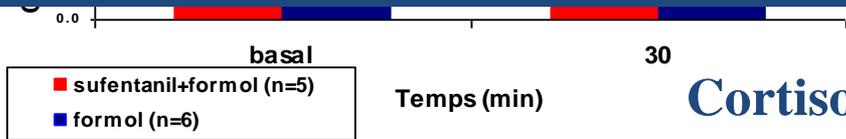
**En place dès le
Réponse hémodynamique
seconda trimestre**

Réponse hormonale



Pas de modification si ponction cordonale

↗ H stress si ponction abdominale



Cortisolémie

20 SA

➤ Augmentation de la cortisolémie après une stimulation nociceptive

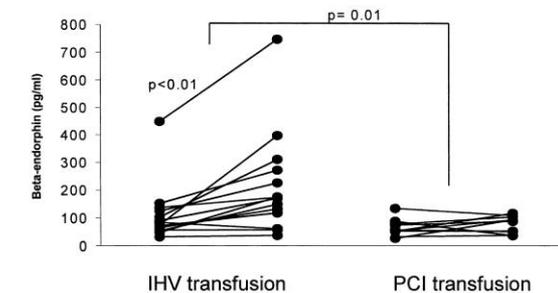
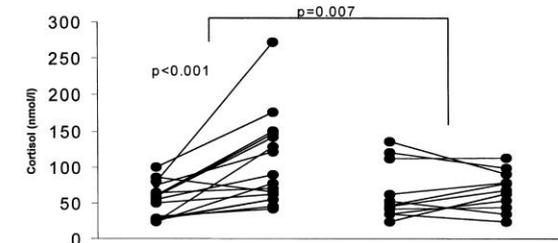
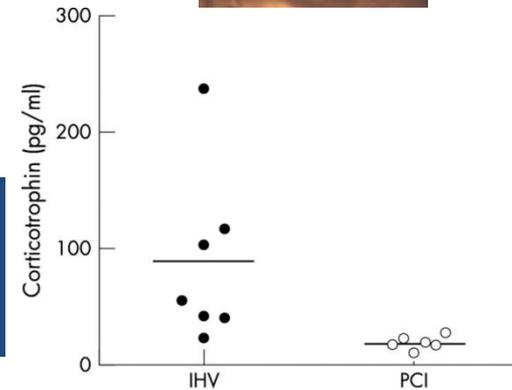
($p < 0.05$)

Variable / AG

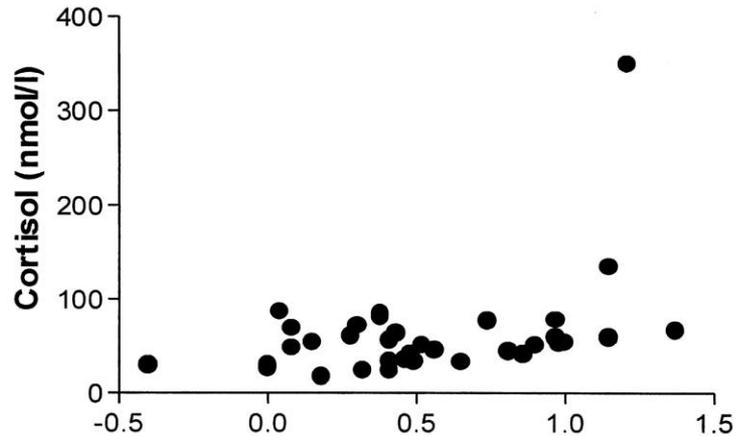
β endorphines

18 SA

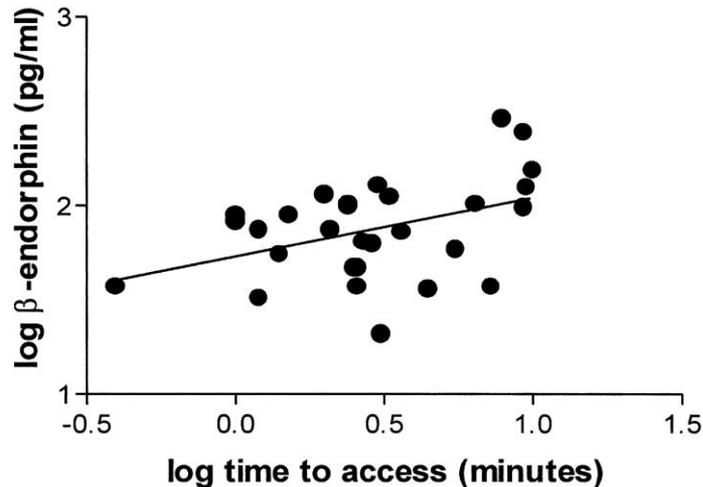
Non variable / AG



Réponse hormonale et durée du geste



Pas de corrélation entre le taux de cortisol et le temps d'accès à la veine hépatique

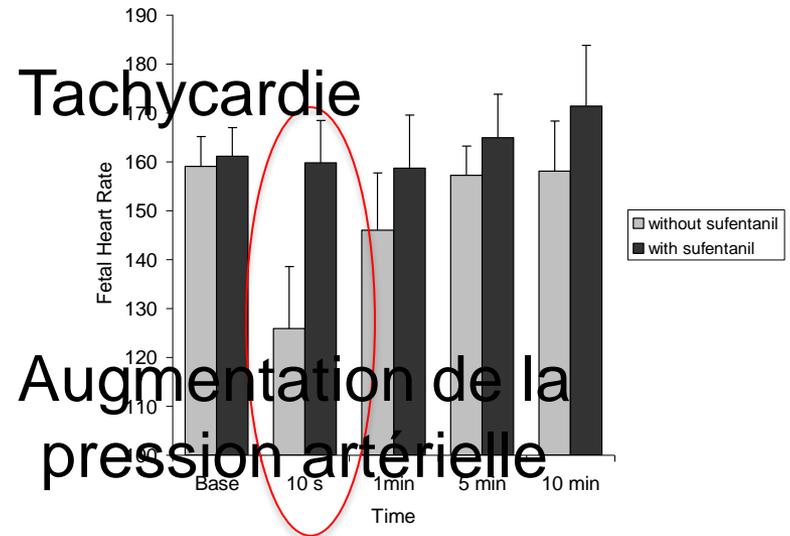
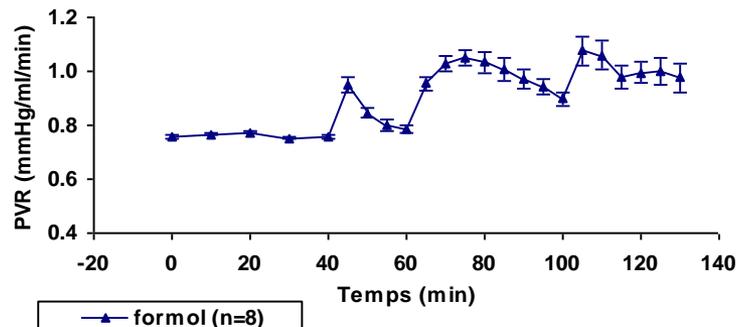
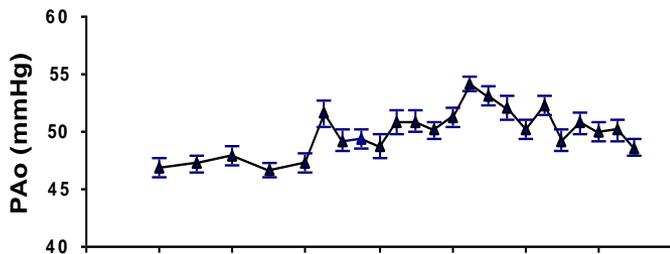
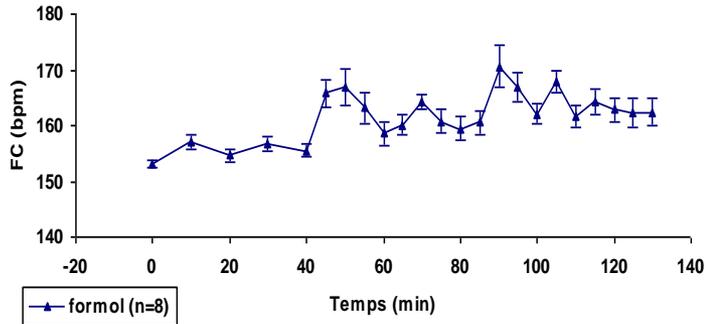


Corrélation entre le taux de β endorphines et le temps d'accès à la veine hépatique (P=0,001)

Gitau, R. et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:104-109

Réponse hémodynamique

Expérimentation animale



Tachycardie

Augmentation de la pression artérielle

↘ fréquence cardiaque

10 secondes après stimulation de forte intensité des résistances pulmonaires

→ malaise vagal



CONSEQUENCES IMMEDIATES

Fœtus humain

Réponse hémodynamique

- Tachycardie fœtale
- Modification du flux sanguin cérébral

→ Immédiate

→ Dès 16 SA

→ Non liée à l'âge gestationnel

CONSEQUENCES IMMEDIATES

Stimulation nociceptive

Réponse adaptée au stress dès T2



Hémodynamique

Hormonale

TC/BC

↗ TA

VC pulmonaire

**Conséquences sur
foetus fragilisé**

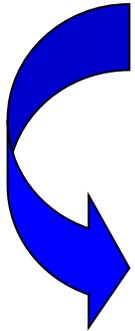
Analgesie foetale +++



CONSEQUENCES A LONG TERME ?

Exposition chronique du fœtus
à un STRESS

Corticoïdes



Catécholamines

➤ Pathologies à l'âge adulte :

Syndrome X

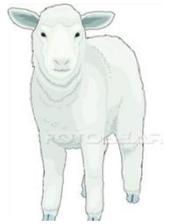
(HTA, cardiopathie ischémique,
diabète de type 2, insulino-résistance, dyslipidémie)



D
O
U
T
E
R
?

CONSEQUENCES à long terme

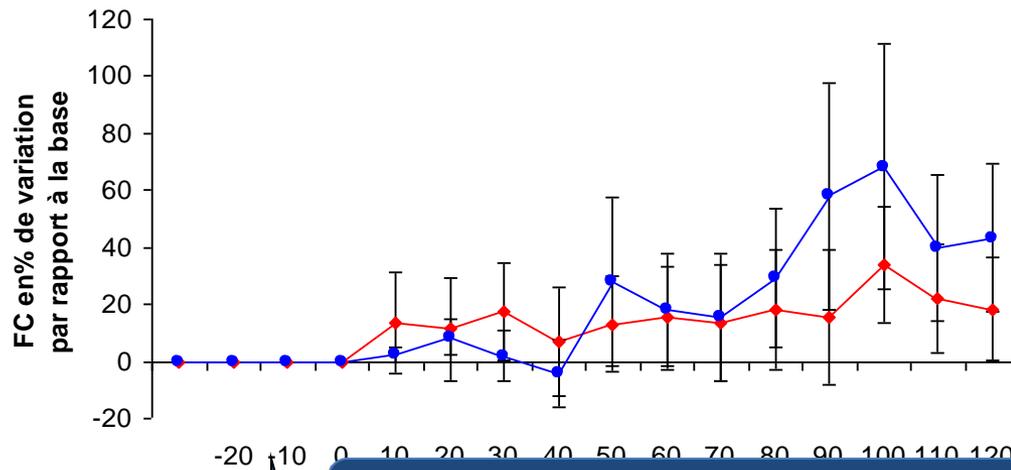
Expérimentation animale



Stimulation
nociceptive

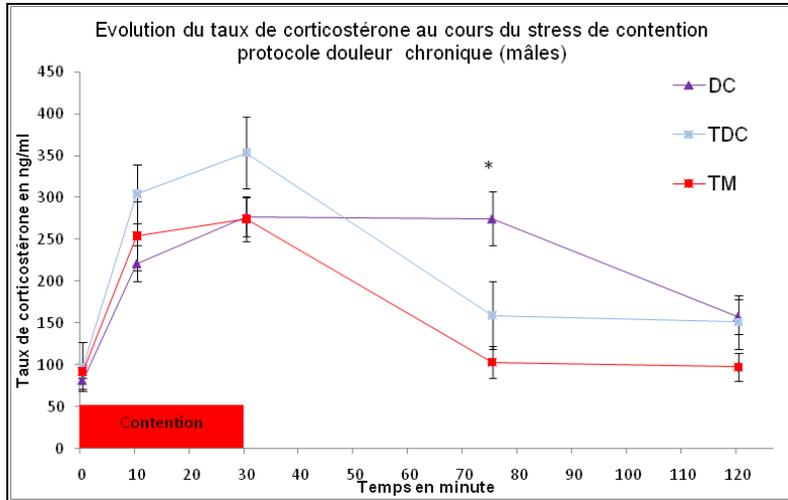
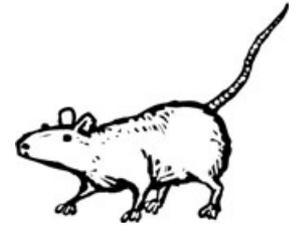
~~Aiguë~~

Chronique



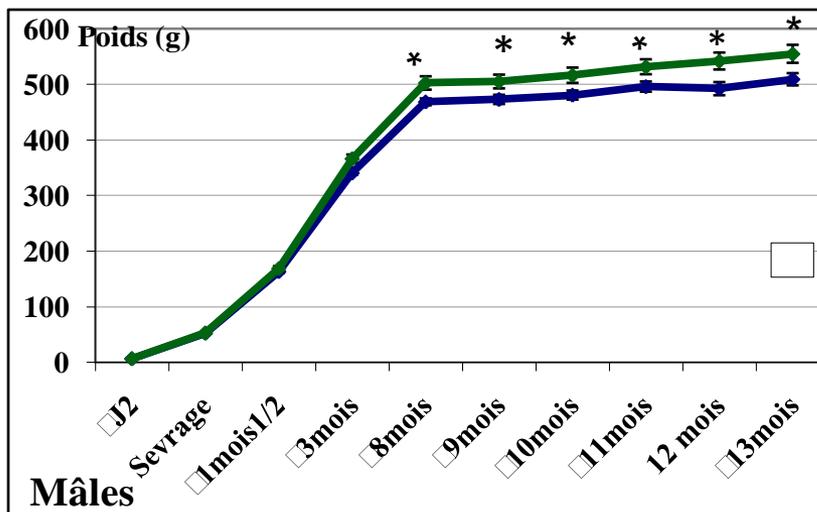
Conséquences à long terme

Conséquences à l'âge adulte

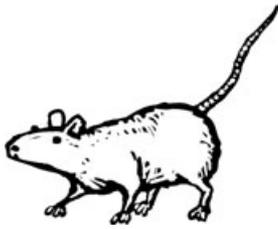


3 mois

Modification de la
réponse de l'axe
corticotrope au stress



Excès de poids



CONSEQUENCES à long terme **Expérimentation animale**

Stress nociceptif

Raton nouveau-né



Modification structurale de la
moelle épinière, SNC



Modification du comportement
à l'âge adulte



CONSEQUENCES à long terme

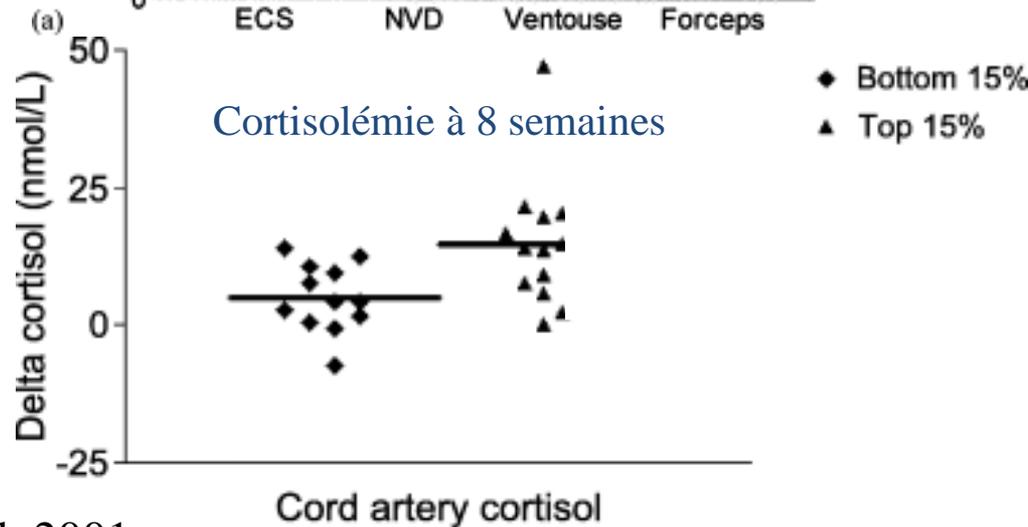
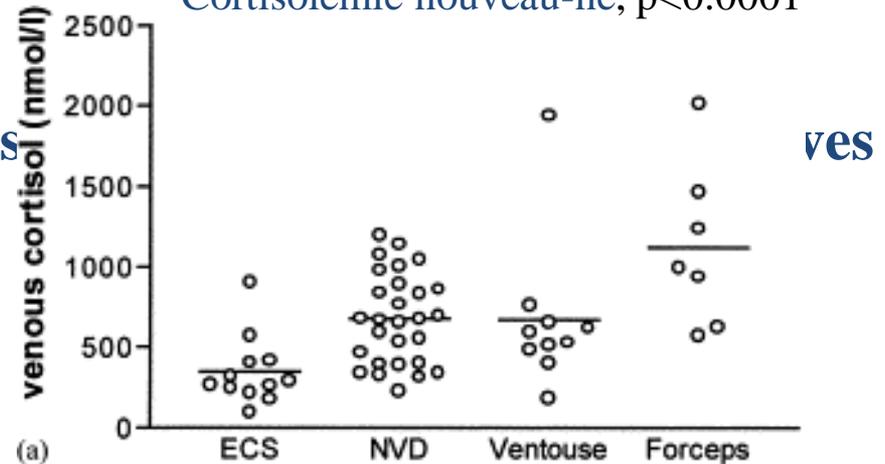
Fœtus humain

– Mémorisation des stimulations



- Modifications des réactions ultérieures à la douleur en fonction du type de naissance

Cortisolémie nouveau-né, $p < 0.0001$



Gitau R, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001

Miller, N.M., *BJOG*.

DOULEUR FŒTALE

- Réponse au stress
- Conséquences immédiates
- Probables conséquences à long terme



Prise en charge ?

Indications ?

Efficacité ?

Innocuité ?

→ **Pour la mère**

→ **Pour le fœtus** : risques liés au produit
ou à la voie d'administration

Analgésie-Anesthésie foetales

Indications

- **Gestes in utero**

- Pose de cathéter de dérivation

- Transfusions in utero par la veine hépatique



- **Interruption de grossesse**

- Ethique : Ne pas induire une souffrance inutile

- A partir de 24 SA ⇒ analgésie profonde avant geste foeticide

- **Pathologies foétales douloureuses ?**

- Occlusion, Laparoschisis, Fracture.....



	AFBE > 10 µg/L (Group A, n = 4)	AFBE < 5 µg/L (Group B, n = 9)	P Value
Intestinal transit (d)	27.0 (3-87)	5.4 (2-17)	.35
Parenteral feeding (d)	77.0 (22-131)	18.7 (5-30)	.04
Ventilation (d)	15.2 (4-41)	3 (2-7)	.01
Hospitalization (d)	84.5 (32-136)	32.2 (22-56)	.04



Analgésie foetale



Type de drogue :
morphiniques

- **Expérimentation animale**
- **Etude chez le fœtus humain**

Voie d'administration

- **Maternelle**

transplacentaire

- **Fœtale**

Intra amniotique

Intra musculaire

Intra cordonale

Analgésie

Voie d'administration

Maternelle

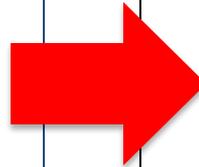
transplacentaire

Fœtale

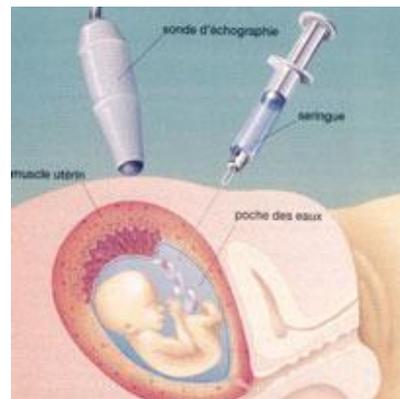
Intracordonale

Intra amniotique

Intra musculaire



- Risque lié au geste
 - 0,5 à 1% pour la voie intra amniotique et IM
 - 1 à 9% pour la voie intra cordonale
- Efficacité ?





Effacité de l'analgésie foetale

Expérimentation animale



Sufentanil, voie intra amniotique

- Injection intra amniotique de 25 ou 50 μg de fentanyl

- Cinétique des taux sériques

- Modifications hémodynamiques et gazométriques maternelles et foetales

- Taux sériques stables après

- 10 min à 25 μg

- 15 min après 50 μg

} Foetus

- 15 min à 25 μg

- 30 min après 50 μg

} Mère

- Taux sériques foetus > Mère

- Aucune conséquence à 25 μg

- Tachycardie foetale à 50 μg

Effacité de l'analgésie fœtale ?

Voie intra musculaire

IM : Vencuronium 0,2 mg/kg
ou Pancuronium 0,025 mg/kg

+ Fentanyl 15 microg/kg

+ Atropin 20 microg/kg

(J Deprest)

→ Aucune donnée

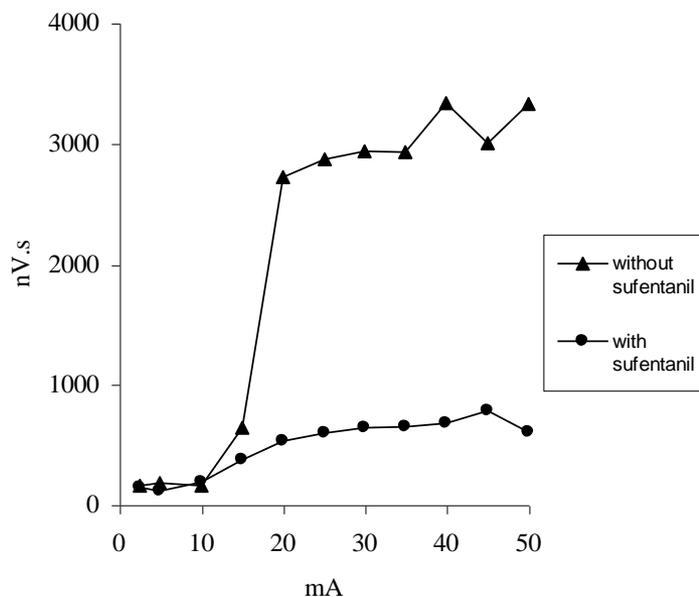


Effacité de l'analgésie fœtale

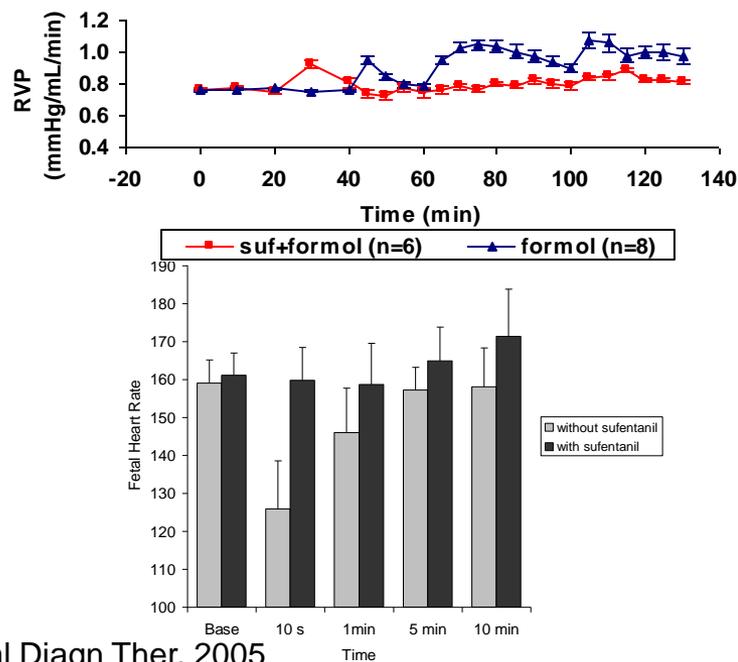
Expérimentation animale

Sufentanil, voie intra cordonale

Diminution de l'intensité du réflexe nociceptif



Diminution de la réponse hémodynamique

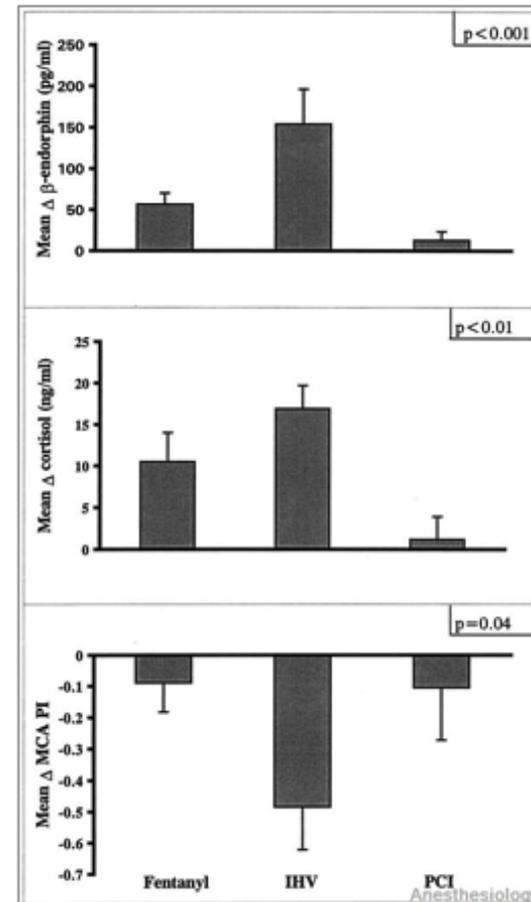


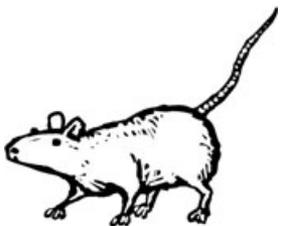


Effacité de l'analgésie fœtale fœtus humain

Fentanyl, voie intracordale

- Transfusion intra
cordonale ou dans la
veine hépatique
- Avec ou sans Fentanyl:
10 µg/kg en intra veineux
- Etude :
 - Cortisol
 - βendorphines
 - Doppler cérébral





Effacité de l'analgésie

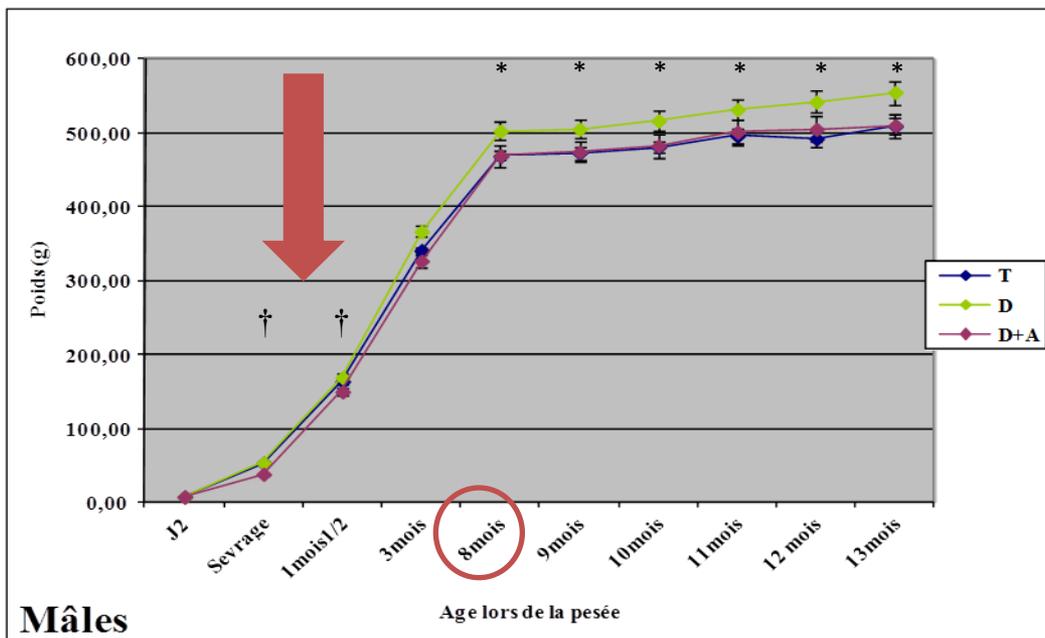
Expérimentation animale

Apparition d'un excès de poids du groupe D > groupe T

Effet corrigé en cas d'analgésie par morphiniques

* p < 0,05

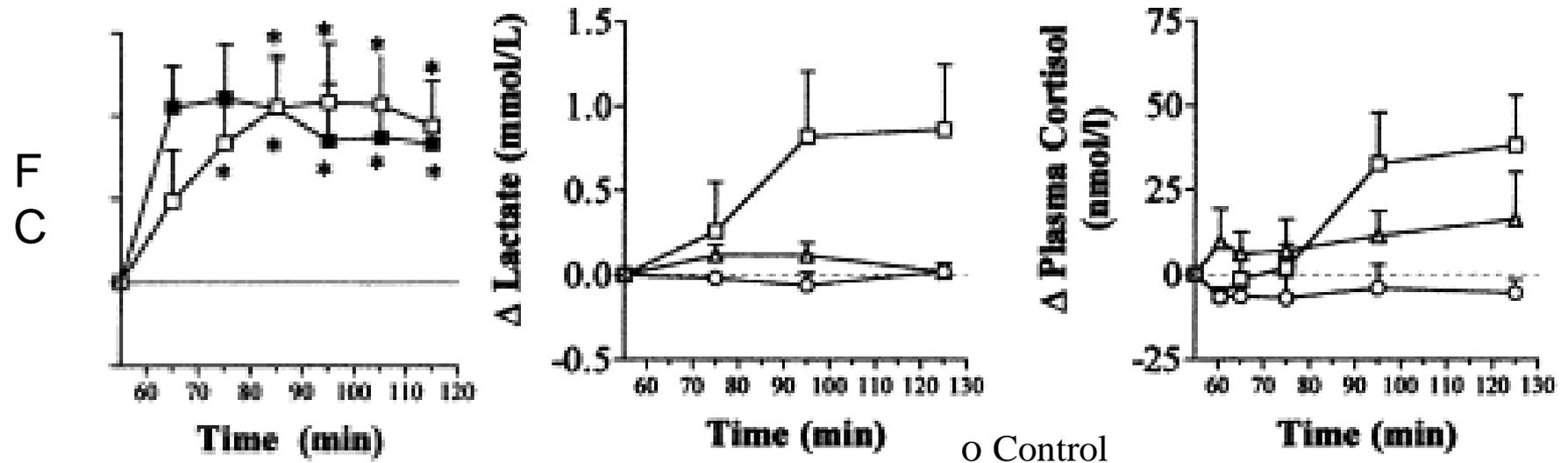
† p < 0,05





Effets secondaires des Morphiniques

Expérimentation animale



□ 150 μg fentanyl sans stimulation
■ 150 μg fentanyl avec stimulation

○ Control
△ 30 μg fentanyl
□ 150 μg fentanyl



Prudence dans l'utilisation ?

Conclusion



- Douleur foétale
 - Conséquences immédiates
 - Probables conséquences à long terme si stimulation prolongée
 - Efficacité de l'analgésie mais effets secondaires possibles



Nécessité de poursuivre les travaux de recherche

Absence de conflit d'intérêt

Travaux financés par la SFMP, la Fondation de France et la Fondation de l'Avenir

Remerciements aux nombreux étudiants en Master 2