

REFLUX GASRO-OESOPHAGIEN ET GROSSESSE

***VII ème Journées de la Clinique Médicale
30 Avril 2009***

AF BOUTALEB , Pr M Nakmouche CHU Bab El Oued

INTRODUCTION

- *Le RGO est assez commun chez la femme enceinte.*
- *40 à 80 % selon les cas (1)*
- *Prévalence : 22 % au T1, 39 % au T2 , 72 % au T3 (2)*
- *Peu sévère (complications rares)*
- *Du à des altérations structurelles et fonctionnelles de la barrière anti-reflux*
- *Particularités: prise en charge thérapeutique (efficace et innocuité)*
- *Etudes restreintes (raisons éthiques) , prudence dans la prescription*

(1)Rey E et al Am J Gastroenterol 2007;102:2395-2400

(2)Marrero JM et al Br J Obstet Gynecol 1992;99:731-4

PATHOGENIE

AUGMENTATION du taux circulant de PROGESTERONE



BAISSE de la pression du SPHINCTERE INFERIEUR DE L'ŒSOPHAGE (1)

T1: P° du SIO est normale mais il existe une baisse du seuil de la réponse aux stimuli physiologiques(2)

T2 et T3: baisse de la P° du SIO de 33 à 50 % (3) , qui revient aux valeurs normales 1 à 4 semaines du post partum (4)

HYPERPRESSION ABDOMINALE (prise de poids, utérus gravide)

(1) Al Amri SM EU J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;102(2):127-30

(2) Richter JE Gastroenterol Clin North Am 2003;32:235-61

(3) Richter JE APT 2005;22:749-757

(4) Van Thiel DH et al Gastroenterology 1997;72:666-668

CLINIQUE

Pyrosis, Régurgitations +++ (1)
(post prandial, au coucher)

Débute le plus souvent à la fin du T1 et au T2 , plus fréquent et plus important à T3(2)

Rarement sévère ou compliqué (antécédent de RGO)(3)

Facteurs de risque de Pyrosis (4)

Age de la grossesse
Antécédents de pyrosis avant la grossesse
Multiparité

Facteurs favorisant

Gain pondéral pendant la grossesse
BMI avant la grossesse
Race

Pas d'influence

(1)Jutta Keller et al Nat Clin Pract 2008;5:430-443

(2)Richter JE APT 2005;22:749-757

(3)De Castro LP Am J Obstet Gynecol 1967;98:1-10

(4)Marrero JM et al Br J Obstet Gynecol 1992;99:731-4

DIAGNOSTIC POSITIF

Diagnostic clinique : Symptômes du RGO en dehors des signes d'alarme (dysphagie, vomissements fréquents, saignement digestif, perte de poids).

Plus rarement :(RGO atypique, sévère)

Phmétrie

Manométrie

Fibroscopie digestive haute (monitoring materno-foetal GHR, T3)

EVOLUTION

Régresse après la grossesse (retour progressif des pressions du SIO aux valeurs antérieures) (1)

Sa persistance ; RGO antérieur à la grossesse (2)

Etude de Bor et col (3) : **Grossesse = Facteur de risque de RGO**

(indépendamment de l'obésité et de l'âge)

1180 femmes ayant eu au moins une grossesse

Pyrosis gravidique:

Absent : 5,5 % RGO

Présent: 17,7 % (1 Gsse).....36,1 % (2 Gsses)

Pyrosis de la Gsse n'est pas aussi bénin qu'on le pense (persistance des altérations structurelles et fonctionnelle de la barrière anti-reflux ?)

(1) Van Thiel DH et al Gastroenterology 1997;72:666-668

(3) Bor S et al Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ;5:1035-1039

MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE

Une drogue est recommandée ou non durant la grossesse selon les résultats de cas cliniques , de cohortes d'études de médecins, de compagnies pharmaceutiques ,ou de la FDA

Les paramètres étudiés sont:

le passage systémique du médicament

cas rapportes de malformations foetales chez l'animal et l'Homme

Le taux de malformations majeures foetales dans la population générale : 1 à 3 %

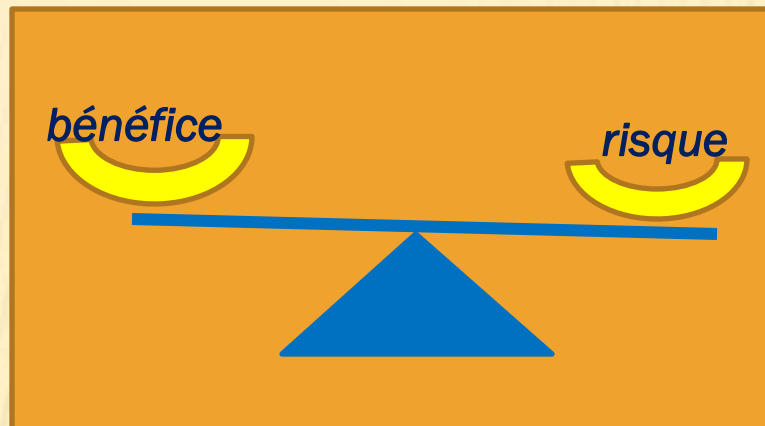
La période de tératogénicité est comprise entre J31 et J71 du cycle (cycle de 28 j)

CLASSIFICATION DE LA FDA POUR LES MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE

FDA classification	Definition
Category A	Well controlled studies in humans show no fetal risk
Category B	Animal studies show no risks, but human studies inadequate or animal studies show some risk not supported by human studies
Category C	Animal studies show risk but human studies are inadequate or lacking or no studies in humans or animals
Category D	Definite fetal abnormalities in human studies but potential benefits may outweigh the risks
Category X	Contraindicated in pregnancy, fetal abnormalities in animals or humans. Risks outweigh benefits



PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE



PRINCIPES GENERAUX

- Choisir d'abord les règles hygiéno – diététiques
- La spécialité médicale contenant un seul principe actif, bien évalué chez la femme enceinte, et ayant fait la preuve de son efficacité.
- Eviter les principes actifs récents , et les spécialités pour lesquelles il n'existe pas de rubrique grossesse dans le Vidal.

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

- *Rassurer et Expliquer*
- *Soulager les symptômes*
- *Prévenir la récurrence et les complications*

MOYENS THERAPEUTIQUES

- *Règles hygiéno-diététiques*
- *Antiacides et Alginates*
- *Anti-H₂*
- *Inhibiteurs de la pompe à proton*

REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

Dietary avoidance

Foods that are acidic or otherwise irritative

- Citrus fruits

- Tomatoes

- Onions

- Carbonated beverages

- Spicy foods

Foods that can cause gastric reflux

- Fatty or fried foods

- Coffee, tea, and caffeinated beverages

- Chocolate

- Mint

Lifestyle

Smoking cessation

Weight reduction for patients who are overweight (BMI, 25.0–29.9) or obese (BMI, ≥ 30.0) or whose onset of symptoms was concurrent with weight gain within the normal range (BMI, 18.5–24.9)

Reduction in alcohol consumption

Nighttime symptoms

- Avoidance of eating within 3 hr before bedtime

- Elevation of head of bed

Postprandial symptoms

- Consumption of smaller and more frequent meals

- Avoidance of lying down after meals

Abdominal obesity

- Avoidance of tight garments



***RGO
minime***

ANTIACIDES ET ALGINATES(I)

- *Efficacité et action immédiate*
- *30 à 50 % des femmes enceintes prennent uniquement des antiacides pour leur RGO (1)*
- *Pas d'effets tératogènes chez l'animal (2)*
- *Réputés inoffensifs chez la femme enceinte ; recommandé en première ligne (3) (prudence!)*
- *A prendre à distance de la prise de fer*

(1) Richter JE APT 2005;22:749-757

(2) Mahadevan U et al Gastroenterology 2006;131:283-311

Lindow SW et al Int J Clin Pract 2003;57(3):175-9

(3) Broussard CN et al Drugs Saf 1998;19:325-37

ANTIACIDES ET ALGINATES(II)

Attention!

Eviter les antiacides à base de bicarbonate de sodium; risque d'alcalose métabolique ,surcharge hydrique(1)

Le trisilicate de magnésium ne doit pas être pris au long cours et à de fortes doses; risque de nephrolithiase, d'hypotonie, et de détresse respiratoire chez le fœtus(1)

De fortes doses d'Al peut être à l'origine de neurotoxicité, et ostéodystrophie.(2)

Privilégier

Les antiacides qui contiennent du Ca et Mg (3); la consommation de Ca augmente pendant la grossesse, et le Ca prévient de l'HTA et de la pré éclampsie(3,4). Le Mg réduirait le risque de pré éclampsie de 50 % et la mortalité maternelle(4),améliore la constipation de la femme enceinte

Posologie : habituelle après les repas et au coucher

(1) Mahadevan U et al Gastroentology 2006;131:283-311

(2) Hodsman AB et col J Clin Endocrin Metab 1982;54:539-46

(3) Tytgat GN et al APT 2003;18:291-301

(4) Tomas M et al Am J Obstet GynEcol 2006;194(4):937-45

ANTIACIDES ET ALGINATES(III)

ALGINATES

Associe souvent un alginat (propriété de se transformer en gel; barrière physique à l'acide)

à un antiacide (à base de Ca , Mg, ou Al) selon la préparation(1)

*Gaviscon +++ : Innocuité et efficacité chez la femme enceinte
(2,3)*

(1) Mandel K G APT 2000;14:669-690

(2)Uzan M et al Rev Fr Gynecol Obstet 1988;83:569-72

(3)Lindow SW et al Int J Clin Pract 2003;57(3):175-9

ANTIACIDES	COMPOSITION	ALGINATES	COMPOSITION
Maalox Susp buv	Oxyde d'aluminium Hydroxyde de Mg	Gaviscon Susp buv	Acide alginique Alginate de Na Bicarbonate de Na
Contracid Susp buv	Oxyde d'aluminium Trisilicate de Mg	Gelox Susp buv	Montmorillonte berdellicique Hydroxyde d'Al Hydroxyde de Mg
Phosphalugel sachet	Phosphate d'aluminium	Topaal Susp buv	Acide alginique Hydroxyde d'Al Carbonate de Mg
Rocgel sachet	Oxyde d'aluminium		

SUCRALFATE

- *Disaccharide sulfaté de sel d'aluminium*
 - *Innocuité en raison de sa faible absorption (catégorie B)*
 - *Ecrits rares chez la femme enceinte*
 - *Etude Italienne: Sucralfate/ RHD réduit considérablement les symptômes de RGO chez la femme enceinte (Pyrosis : 90 % Vs 43 % et Régurgitations: 83 % Vs 27 %) .*
- Sans aucun effet adverse*

PROKINETIQUES

Très peu utilisées dans le RGO (plutôt pour les nausées et vomissements)

Metoclopramide : catégorie B (1)

Cisapride : catégorie C

Précautions à prendre en dehors de la grossesse (2)

Pas de malformations fœtales par rapport au contrôle (3)

(1) Berkovich M et al NEJM 2000;343:445-6

(2) Wysowski DK et al Am J Gastroenterol 2001;96:1689-703

(3) Bailey B et al Dig Dis Sci 1997;42:1848-52

Wilton LV et al Br J Obstet Gynecol 1998;105:882-9

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2 DE L'HISTAMINE (I)

Utilisés en cas d'échec des RHD , des antiacides et sucralfate

Ranitidine- Cimetidine- Famotidine- Nizatidine : Catégorie B

Ranitidine et Cimetidine largement utilisés durant ces 30 dernières années chez la femme enceinte.

Ranitidine : Efficacité+++ étude en double aveugle contre placebo et cela sans effets secondaires.(1)

Cimetidine : pour certains à éviter en raison de son effet anti androgénique chez l'animal (2)

Posologies: habituelles

(1) Larson JD et al Obstet Gynecol 1997;90:83-7

(2) Finkelstein W et al NEJM 1978;229:992-6

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2 DE L'HISTAMINE (II)

Moins d'études concernant les anti-H2 les plus récents

Famotidine : pas de toxicité animale (1)

chez l'Homme 2 NNE parmi 33 femmes exposées au T1 sont nés
avec des malformations majeures (2)

Nizatidine : toxique chez le lapin mais pas chez le rat (3)

1 cas de femme exposée pendant T1 a eu un bébé normal (2)

(1) Savarino V et al Gastroenterol Clin Biol 1988;12:19-22

(2) Briggs GG et al Reference guide to fetal and neonatal risque Baltimore USA 2002

(3) Morton DM Scand J Gastroenterol 1987;22(S136):1-8
Neubaeur BL et al Toxicol Appl Pharmacol 1990;102:219-32

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON (I)

Réservé aux formes rebelles aux antiacides et anti-H₂, et compliquées

Les études ont surtout concerné l'omeprazole

Tous les IPP sont classés catégorie B sauf l'omeprazole classé C (toxicité foétale chez le rat et le lapin) (1)

La FDA a reçu des cas d'anencephalie et d'hydrocephalie (femmes exposées à l'omeprazole) (2).

Par ailleurs d'autres cas de femmes exposées (3) et de petites séries de femmes enceintes exposées pendant le T1 à des doses de 20 – 60 mg/j n'ont pas eu de bébé malformés (4).

(1) *Prisolec (product information) Wilmington DE USA Astra Zeneca 2004*

(2) *Briggs GG et al Reference guide to fetal and neonatal risk Baltimore USA 2002*

(3) *Harper MA et al Am J Obstet Gynecol; 1995;173:863-4*

(4) *Wilton LV et al Br J Obstet Gynecol 1998;105:882-9*

Brunner G et al digestion 1998;59:651-4

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON (II)

Etude	Type	Nbre de cas exposés	Risque d'anomalies
Kallen (1)	prospective	295	OR 0,91 (95 % CI 0,45-1,85)
Lalkin et al (2)	prospective	101	RR 1,68 (95 % CI 0,39 – 7,27)
Nielsen et al (3)	rétrospective	38	RR 1,55 (95 % CI 0,48 – 5,06)
Ruigomez et al (4)	rétrospective	139	RR 0,9 (95 % CI 0,3 – 2,2)
Kallen (5)	prospective	863	0,82 (95 % CI 0,50 – 1,34)
Nifkar et al (6)	Meta-analyse (5 cohortes)	593	RR 1,18 (95 % CI 0,72 – 1,94)

(1) Kallen B Br J Obstet Gynecol 1998;105:877-81

(2) Lalkin A Am J Obstet Gynecol 1998;179:727-30

(3) Nielsen CL APT 1999;13:1085

(4) Ruigomez A Am J Epidemiol 1999;150:476-81

(5) Kallen B Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:63-8

(6) Nifkar S Dig Dis Sci 2002;47:1526

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON (III)

Table 3. Pregnancy outcome in the proton pump inhibitor exposed and European Network of Teratology Information Services control groups

	OPZ	LPZ	PPZ	Control	P ₁ , P ₂ , P ₃ values
Live-births	247§	50¶	48	787**	
Delivery (%)	243/296†† (82.1)*	49/62 (79.0)*	48/53 (90.6)	780/868 (89.9)	<0.001, 0.008, 0.869
Miscarriage (%)	24/296†† (8.1)	6/62 (9.7)	1/53 (1.9)	58/868 (6.7)	0.408, 0.430, 0.247
ETOP (%)	26/296†† (8.8)*	7/62 (11.3)*	3/53 (5.7)	27/868 (3.1)	<0.001, 0.005, 0.246
Ectopic pregnancy (%)	0/296†† (0.0)	0/62 (0.0)	0/53 (0.0)	1/868 (0.1)	1.000, 1.000, 1.000
Stillbirth (%)	3/296†† (1.0)	0/62 (0.0)	1/53 (1.9)	2/868 (0.2)	0.108, 1.000, 0.163
Major anomalies (all trimesters)† (%)	9/249 (3.6)	2/51 (3.9)	1/48 (2.1)	30/792 (3.8)	0.900, 1.000, 1.000
Major anomalies (first trimester)† (%)	8/194 (4.1)	2/44 (4.6)	1/42 (2.4)	30/792 (3.8)	0.828, 0.683, 1.000
Major anomalies (first trimester) without genetic, cytogenetic, or infectious‡ (%)	6/193 (3.1)	1/44 (2.3)	0/42 (0.0)	21/788 (2.7)	0.736, 1.000, 0.619
Median GA at delivery, weeks (interquartile range)	39 (38–41)	40 (38–41)	40 (38–41)	40 (38–41)	0.101, 0.698, 0.881
Median birthweight, g (interquartile range)	3280 (2900–3600)*	3300 (2845–3615)	3280 (3020–3680)	3340 (3030–3679)	0.020, 0.452, 0.908
Preterm birth (≤ 37 weeks) (%)	35/228 (15.4)	7/48 (14.6)	7/48 (14.6)	86/741 (11.6)	0.135, 0.535, 0.535

ETOP, elective termination of pregnancy; GA, gestational age; OPZ, omeprazole; LPZ, lansoprazole; PPZ, pantoprazole; P₁, comparison between the OPZ and control groups; P₂, comparison between the LPZ and control groups; P₃, comparison between the PPZ and control groups.

* Significant ($P < 0.05$) difference in comparison with the control group.

† Including elective terminations of pregnancy because of prenatal diagnosis of defects.

‡ Including elective terminations of pregnancy because of prenatal diagnosis of non-genetic/non-cytogenetic/non-infectious defects.

§ Three sets of twins, one set of triplets two live-births.

¶ One set of twins.

** Seven sets of twins.

†† One triplet pregnancy considered twice (one foetus was stillborn and the others were delivered).

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON (IV)

Nouveaux IPP (Rabeprazole, Oesoprazole)

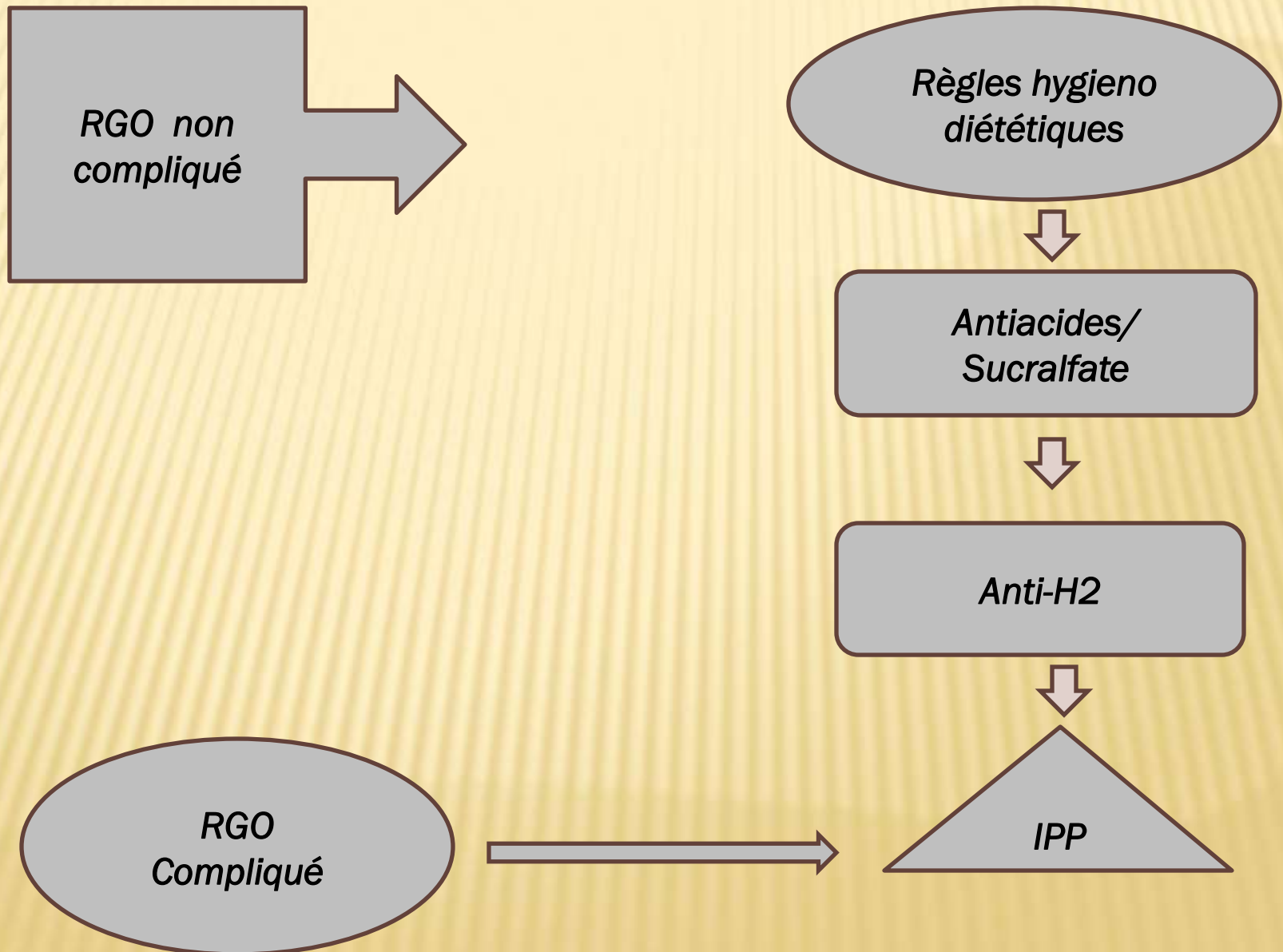
Classés catégorie B

Pas d'études contrôlées publiées

Non prescrits chez la femme enceinte

*Si on prescrit un IPP : molécules anciennes aux doses
habituelles*

CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT



CONCLUSION

- *Les signes cliniques du RGO de la femme enceinte sont ceux de la population générale*
- *Peu sévère , souvent non compliqué*
- *Du essentiellement à l'augmentation du taux circulant de progestérone*
- *Traitement repose sur une stratégie Step up*
- *Régresse souvent après la grossesse, quoique certain pensent que les altérations de la barrière anti-reflux peuvent persister ,constituant un facteur de risque de RGO.*