



Le coin du prescripteur



Médicaments utilisés en anesthésiologie (1^{ère} partie)

Les molécules utilisées en anesthésiologie sont très nombreuses, depuis les anesthésiques locaux comme la lidocaïne ou la bupivacaïne, jusqu'aux anesthésiques généraux comme certaines benzodiazépines, les opioïdes ou les anesthésiques gazeux. Il existe peu de données sur l'excrétion lactée de bon nombre de ces produits.

Les anesthésiques proprement dits sont généralement rapidement éliminés, et ils passent très peu de temps dans le compartiment plasmatique en raison de leur redistribution très rapide dans les autres compartiments (muscle et graisse essentiellement). En conséquence, leur passage lacté est généralement faible. Dans la mesure où le taux lacté est fonction du taux plasmatique, l'anesthésique aura tendance à quitter le lait pour repasser dans le plasma au fur et à mesure que la mère élimine le produit. On peut donc en déduire que la dose excrétée dans le lait sera trop faible pour induire un quelconque effet chez le nourrisson allaité.

Les benzodiazépines et autres sédatifs

Elles sont couramment utilisées en pré-anesthésie et en induction d'anesthésie. On dispose maintenant, dans cette famille, de molécules à demi-vie plus courte, sans métabolites actifs, plus efficaces, et induisant peu d'effets secondaires cardiaques et respiratoires. Ces molécules ne sont pas des anesthésiques, et induisent rarement des troubles digestifs.

Le clorazépate dipotassique (Tranxène injectable[®])

Il est métabolisé en desméthyl diazépam, qui est son métabolite actif. Ces deux molécules sont très fortement liées aux protéines plasmatiques (97%). La demi-vie du clorazépate est de 2 heures, mais celle de son métabolite est très longue (30 à 150 heures). Il a été étudié chez des femmes qui ont reçu une injection IM de 20 mg de clorazépate. Son passage lacté était faible, avec un taux lacté maximal de produit actif respectivement de 16 µg/l et 12 µg/l, 2 et 4 jours après administration. On considère qu'une prise ponctuelle de clorazépate par une mère allaitante est sans danger pour l'enfant.

Le diazépam (Valium[®])

C'est l'une des plus anciennes benzodiazépines. Le diazépam a une longue demi-vie et un métabolite actif dont la demi-vie est plus longue encore. Après une seule prise, il est détectable dans le plasma pendant plus de 10 jours. Sa durée de vie chez l'enfant est encore plus longue. Chez des mères ayant reçu 30 mg/jour de diazépam entre J4 et J6, le rapport lait/plasma était d'environ 0,1 pour le diazépam, et de 0,08 à 0,13 pour son métabolite, le desméthyl diazépam. Aucun effet secondaire n'a été observé chez les enfants allaités après une

utilisation ponctuelle. Toutefois, une utilisation au long cours peut provoquer chez l'enfant des troubles tels que somnolence et succion faible. Dans les études où le taux plasmatique de diazépam a été mesuré chez l'enfant allaité, ce taux était bas, et restait bas même après 7 jours de traitement chez la mère. Si la situation pourra être différente en cas d'usage au long cours, l'ensemble des études suggère qu'il est peu probable d'observer un quelconque effet secondaire chez un enfant allaité après la prise par la mère d'une dose unique de diazépam, comme ce sera le cas pour une chirurgie.

Le flunitrazépam (Narcozep[®])

Il induit une sédation rapide et durable. Il a de nombreux métabolites, et deux d'entre eux sont faiblement actifs. Il est lié à 78% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est longue (environ 19 heures), et celle de ses deux principaux métabolites est plus longue encore (23 et 31 heures). Les études évaluant son passage lacté ont été effectuées sur des femmes qui avaient reçu une dose unique de 1 à 2 mg de flunitrazépam. Le rapport lait/plasma allait de 0,26 à 0,67. On pouvait estimer la dose reçue par l'enfant à 1,8 µg/kg de flunitrazépam. Aucun effet n'a été constaté chez les enfants. Il est donc utilisable chez une mère allaitante. Il faut noter que son excrétion lactée en cas d'utilisation répétée n'a pas été étudiée.

Le midazolam (Hypnovel[®])

Cette molécule est devenue la plus populaire en raison de son action très rapide, de son efficacité, et de son élimination rapide. Avec une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures, c'est la benzodiazépine de premier choix pour l'induction et le maintien de l'anesthésie. Avec des posologies orales de 15 mg/jour pendant les 6 premiers jours post-partum, le rapport lait/plasma était de 0,15, et le taux lacté maximum était de 9 µg/l. Tant le midazolam que son métabolite étaient indétectables dans le lait 4 heures après la prise. Donc, la quantité de midazolam que peut absorber un enfant allaité est particulièrement faible.

Le méprobamate (Equanil injectable[®])

Il est peu lié aux protéines plasmatiques, et une étude a constaté que son taux lacté était 2 à 4 fois plus élevé que son taux sérique. Une utilisation ponctuelle ne pose pas les mêmes problèmes qu'une utilisation au long cours (comme anxiolytique), mais une sédation chez l'enfant allaité ne peut pas être exclue ; ce dernier sera donc à surveiller.

Les antihistaminiques sédatifs

L'**hydroxyzine** (Atarax[®]) est dotée de propriétés sédatives et anticholinergiques. Il n'existe aucune donnée sur son passage lacté. Elle est métabolisée essentiellement en cétérizine, qui a

peu d'effets secondaires, et dont le passage lacté est théoriquement faible. L'exposition à l'occasion d'une anesthésie étant ponctuelle, l'excrétion lactée globale doit être faible. La posologie pédiatrique est de 1 mg/kg/jour. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant allaité ; surveiller la survenue éventuelle d'une sédation ou d'une tachycardie. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'**alimémazine** (Théralène[®]) ; cette molécule est souvent utilisée en pédiatrie comme sédatif, et en prémédication anesthésique (1 à 2 mg/kg).

Les anesthésiques intraveineux

L'étomidate (Hypnomidate[®])

C'est un hypnotique sans effet antalgique, de courte durée d'action. Son passage lacté est inconnu. Il est très lipophile, et sa redistribution est très rapide. Il est utilisé en pédiatrie à partir de 2 ans, et en chirurgie obstétricale.

Le propofol (Diprivan[®])

Cette molécule est utilisée pour l'induction et pour le maintien de l'anesthésie. Elle est très utilisée en raison de son élimination rapide ; elle est redistribuée en 2 à 8 minutes dans les compartiments périphériques. Le propofol induit une dépression respiratoire profonde. Bien qu'il agisse très rapidement, le propofol a une demi-vie très longue (63 heures), ce qui suggère une redistribution très lente depuis les compartiments périphériques jusqu'au compartiment plasmatisque où il sera éliminé.

Dans une étude portant sur 3 femmes qui ont reçu 2,5 mg/kg en IV comme dose d'induction, suivie d'une perfusion continue, le taux lacté de propofol allait de 0,04 à 0,74 mg/l. L'échantillon de lait prélevé 24 heures plus tard ne contenait plus que 6% du taux retrouvé 4 heures après la prise. Des taux similaires (0,12 à 0,97 mg/l) ont été retrouvés à l'occasion d'une autre étude, dans des échantillons de colostrum exprimés 4 à 8 heures après l'induction. L'exposition de l'enfant allaité est négligeable, surtout si on la compare à celle qu'il subit lorsque cette molécule est utilisée pour une césarienne.

Le thiopental (Nesdonal[®], Penthotal[®])

Tous les barbituriques passent rapidement la barrière placentaire, mais leur redistribution très rapide implique qu'ils n'exposent pas à une dépression respiratoire chez le fœtus. Ils restent souvent utilisés pour la chirurgie non obstétricale, surtout le thiopental. Ce dernier est très fortement liposoluble, et il est peu ionisé, ce qui lui permet de pénétrer dans le système nerveux central dans les 30 secondes qui suivent l'injection. Son action est très courte, essentiellement en raison de sa redistribution très rapide vers les compartiments périphériques. Son taux plasmatisque baisse de 85% dans les minutes qui suivent l'injection, et il est redistribué dans le tissu musculaire et adipeux dans les 10 minutes qui suivent. Sa pharmacocinétique est similaire chez les enfants.

Le thiopental passe peu dans le lait. Une étude effectuée sur 16 femmes qui ont reçu entre 5 et 5,4 mg/kg de thiopental, le taux lacté maximum était de 0,9 mg/l dans le lait mature, et de 0,34 mg/l dans le colostrum. Le rapport lait/plasma était de 0,3

pour le colostrum, et de 0,4 pour le lait mature. La quantité maximale de thiopental absorbée par l'enfant était estimée à 0,135 mg/kg, soit environ 3% de la dose utilisée pour une induction.

La kétamine (Kétalar[®], Kétamine panpharma[®])

Cet anesthésique est très lipophile, et sa redistribution est rapide. Il est surtout utilisé pour des chirurgies mineures nécessitant une intervention de courte durée. Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures, et semble plus courte chez les enfants (1 à 2 heures). Les effets secondaires possibles sont psychomimétiques (hallucinations, délire...), cardiovasculaires, musculaires, oculaires... Son passage dans le lait maternel est inconnu.

L'hydroxybutyrate de sodium (Gamma-OH[®])

C'est un anesthésique exclusif, sans action antalgique. Il est utilisé comme adjuvant d'autres anesthésiques en chirurgie générale et en obstétrique, à la dose de 60 mg/kg chez les adultes. Son effet persiste pendant 90 à 120 minutes. Il n'existe pas de donnée sur son excrétion lactée. Il est utilisé en chirurgie pédiatrique à la dose de 100 mg/kg. Il est considéré comme ne nécessitant pas d'interruption de l'allaitement.

Les curarisants

Atracurium (Tracrium[®])
 Cisatracurium (Nimbex[®])
 Mivacurium (Mivacron[®])
 Pancuronium (Pavulon[®])
 Rocuronium (Esmeron[®])
 Suxaméthonium (Célocurine[®])
 Vécuronium (Norcuron[®])

Ils sont utilisés pour induire une myorelaxation. Tous ces produits sont des ammoniums quaternaires, qui sont totalement ionisés au pH sérique. Leur demi-vie est très variable suivant les produits. Leur passage dans le lait est très improbable, car il nécessite que la molécule soit sous une forme non ionisée. De plus, ils ont une biodisponibilité orale très basse. Le risque d'effet secondaire chez l'enfant allaité est donc hautement improbable. Préférer éventuellement le suxaméthonium, un curarisant dépolarisant dont la demi-vie est particulièrement courte.

Références – Bibliographie

- *Anesthetic medications in breastfeeding mothers.* TW Hale. *JHL* 1999 ; 15(3) : 185-94.
- *Anaesthetic agents and excretion in breast milk.* O Spigset. *Acta Anesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 94-103.
- *Médicaments et allaitement.* B de Schuiteneer, B de Coninck. *Centre anti-poison de Bruxelles, 1996.* Ed Arnette Blackwell.
- *Drugs in pregnancy and lactation.* Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
- *Medications and mothers' milk.* T Hale, Pharmasoft Medical Publishing, 2000.