



Le coin du prescripteur



Médicaments utilisés en anesthésiologie (2^{ème} partie)

Les opioïdes

Les opiacés utilisés en anesthésie péridurale

Ils sont de plus en plus utilisés, mais cette utilisation reste très controversée. Des études ont montré qu'ils ont un impact sur l'enfant, et qu'ils rendent plus difficile le démarrage de l'allaitement. La raison pour laquelle ils sont utilisés en conjonction avec un anesthésique pour les péridurales et les intrathécales est que cela permet d'abaisser la dose d'anesthésique utilisée, ce qui réduira le risque de réactions iatrogènes à ces anesthésiques, tout en permettant une analgésie beaucoup plus durable ; ils abaissent aussi la prévalence des frissons. Leur capacité à avoir une action analgésique est liée à leur aptitude à pénétrer la laminae superficielle de la moelle dorsale pour atteindre les récepteurs spécifiques, ce qui nécessite un faible pKa et une liposolubilité élevée.

L'alfentanyl (Rapifen[®])

Après une injection IV d'au moins 50 µg/kg, le taux d'alfentanyl dans le colostrum au bout de 4 heures allait de 0,21 à 1,56 µg/l ; il était en moyenne de 0,88 µg/l 4 heures après la prise, et de 0,05 µg/l 28 heures après la prise. Ces taux semblent trop bas pour avoir un effet chez l'enfant allaité. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Surveiller l'apparition éventuelle d'une hypotension chez le petit nourrisson.

Le fentanyl

(Fentanyl Dakota Pharm[®], Fentanyl-Janssen[®])

Il est couramment utilisé pour les péridurales et comme analgésique. Il est très fortement liposoluble, et induit une analgésie puissante et rapide. Les études semblent montrer que le nourrisson élimine mal le fentanyl, probablement en raison de l'immaturation hépatique et du volume de distribution plus élevé chez eux. Dans la mesure où le fentanyl passe très peu de temps dans le compartiment plasmatique, le taux et la demi-vie plasmatiques ne reflètent que très imparfaitement le taux de fentanyl présent dans d'autres compartiments (tout particulièrement le système nerveux central) et la demi-vie périphérique.

Le passage lacté du fentanyl est faible, souvent inférieur au seuil de détection. Chez des femmes ayant reçu entre 50 et 400 µg de fentanyl en IV pendant l'accouchement, le taux lacté maximum était indétectable, ou de 0,15 µg/l au maximum 4 à 7 heures après la dernière injection, ce qui correspond à moins de 3% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Dans une autre étude, effectuée sur des femmes ayant reçu en IV 2 µg/kg de fentanyl, le taux lacté maximal était de 0,97 µg/l 45 mn après l'injection, et le fentanyl était indétectable 10 heures après l'injection. Sa biodisponibilité orale est de 49%. Il est très

improbable qu'il puisse induire un effet secondaire chez l'enfant allaité.

La morphine

Son utilisation en période périnatale est controversée. Sa biodisponibilité orale est faible, et elle passe peu dans le lait. Lorsqu'elle est administrée par voie IV ou IM, elle peut induire une dépression marquée chez le fœtus ; pour cette raison, elle n'est plus utilisée en chirurgie obstétricale. Lorsque la morphine est injectée en faible dose dans l'espace subarachnoïdien, elle induit une analgésie profonde et de longue durée, accompagnée de prurit et de nausée. Injectée dans l'espace épidural, elle induit une analgésie lente à apparaître, sporadique, et fortement dose dépendante. Elle est donc considérée comme un mauvais choix en anesthésie obstétricale.

Son passage a été étudié après injection épidurale, IV et IM. Le taux lacté maximum de morphine était de 82 µg/l 30 minutes après injection de 2 doses de 4 mg en épidurale. Le taux lacté maximum était de 500 µg/l après injection IV ou IM de 15 mg. Ce taux lacté baissait rapidement dans les 6 heures suivantes. L'enfant absorbait moins de 6% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Une étude a suivi des femmes ayant reçu de la morphine ou de la péthidine par le biais d'une pompe pendant les 24 à 48 heures suivant l'accouchement. Le taux lacté de morphine allait de 50 à 60 µg/l. Les enfants dont la mère recevaient de la morphine avaient de meilleurs scores aux tests neurocomportementaux à J3 que ceux dont la mère recevait de la péthidine.

Dans l'ensemble, on peut conclure des études existantes que la morphine ne présente guère de risque pour le nourrisson allaité en cas d'utilisation ponctuelle. Toutefois, la sensibilité à la morphine est très variable suivant les individus, et certains enfants pourront être plus affectés.

La péthidine (Dolosal[®], Péthidine Renaudin[®])

Elle reste fréquemment utilisée comme analgésique post-chirurgical, à des posologies de 50 à 100 mg en IM, ou de 25 à 50 mg en IV. Après injection IM de 50 mg de péthidine chez 9 femmes, le taux lacté était de 0,13 mg/l après 2 heures. Dans une autre étude, la prise de 75 ou de 150 mg de péthidine induisait au bout de 8 à 12 heures des taux lactés de 0,209 et de 0,275 mg/l respectivement. La norpéthidine (son métabolite très actif) est retrouvée dans le lait jusqu'à 56 heures après administration d'une dose unique de 50 mg de péthidine. Bien que le taux lacté reste faible, la péthidine a démontré qu'elle avait un impact négatif plus important sur l'enfant que la morphine. Il est donc préférable d'utiliser un autre produit.

La phénopéridine (R1406[®])

Elle semble exercer une action sédative plus marquée que le fentanyl, et elle est 4 fois plus puissante que la morphine. Administrée en IV, elle est active après 2 à 3 mn, et sa durée d'action est de 30 à 60 mn. Sa demi-vie est d'environ 3 heures. Elle est de moins en moins préconisée en raison d'effets secondaires importants (vomissements, dépression respiratoire, bradycardie, hypotension...). Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il est utilisé en pédiatrie.

Le rémifentanyl (Ultiva[®])

La demi-vie de ce nouvel opioïde est particulièrement courte (3 à 10 mn). Aucune donnée n'existe sur son excrétion lactée, mais il est utilisé en pédiatrie et sa biodisponibilité orale est très basse. Etant donné ses propriétés pharmacocinétiques, il est très improbable que son excrétion lactée puisse constituer un problème pour l'enfant allaité.

Le sufentanyl (Sufenta[®])

Il n'existe qu'une seule étude sur son passage lacté après une péridurale. Le fentanyl y était indétectable. Il est fréquemment utilisé dans les péridurales, pour les césariennes, et comme anesthésique chez les jeunes enfants.

Les anesthésiques locaux et régionaux

On dispose de données limitées sur leur passage dans le lait. Seules, la lidocaïne et la bupivacaïne ont été mieux étudiées.

La bupivacaïne (Bupivacaïne[®], Marcaïne[®]) passe très peu dans le lait. Dans une étude portant sur 5 femmes, le taux lacté de bupivacaïne était inférieur au seuil de détection ou très bas lorsqu'il a été recherché dans le lait 2 et 48 heures après l'utilisation de cette molécule pour une péridurale. Les auteurs concluent qu'elle peut être utilisée pendant l'allaitement.

La lidocaïne (Xylocaïne[®]) sous diverses formes) passe peu dans le lait. Une étude portant sur une mère allaitante qui a reçu de la lidocaïne en IV pour une arythmie ventriculaire (965 mg au total sur 7 heures) a retrouvé un taux lacté de lidocaïne de 0,8 mg/l, soit environ 40% du taux plasmatique au même moment ; on pouvait estimer à 0,25 mg/kg/jour la quantité maximale absorbée par l'enfant si le taux lacté se maintenait à ce niveau, quantité très faible et d'autant moins susceptible de poser un problème que la biodisponibilité orale de la lidocaïne est faible. La lidocaïne est rapidement métabolisée. Les auteurs concluent qu'une mère recevant de la lidocaïne par voie parentérale, ou comme anesthésique local pour des soins dentaires, peut continuer à allaiter.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'aptocaïne (Pradicaïne[®]), de l'articaïne (Alphacaïne[®]...), de la butacaïne (Butacaïne opocalcium[®]), de l'étidocaïne (Duranest[®]), de la mépivacaïne (Carbocaïne[®] Scandicaïne[®]), de la pradicaïne (Carbadrine[®]), de la prilocaïne (Emla[®] en association), de la procaïne (Procaïne[®]), de la ropivacaïne (Naropeine[®]), ou de la tétracaïne (Oromédine[®]). Ces molécules ont des propriétés similaires à celles de la lidocaïne et de la bupivacaïne, une biodisponibilité orale faible, et il est très

improbable qu'elles puissent induire un effet secondaire chez l'enfant (essentiellement allergie). Il est cependant préférable de choisir une molécule sur laquelle des données sont disponibles.

Les vasoconstricteurs

La durée et la qualité de l'analgésie peuvent être significativement augmentées par l'adjonction d'un agent vasoconstricteur, essentiellement **l'épinéphrine (Adrénaline[®])**. Cette dernière réduit fortement le flux sanguin dans la zone anesthésiée, et permet donc une pénétration plus importante de l'anesthésique. Elle est utilisée en bolus de 1 à 5 mg. Son passage dans le lait est possible, mais elle sera détruite dans le tractus digestif de l'enfant avant de pouvoir être absorbée.

Les anesthésiques gazeux

Leur utilisation est beaucoup moins fréquente actuellement en obstétrique, mais ils sont encore parfois utilisés lors des accouchements, et plus souvent dans des actes chirurgicaux non obstétricaux. Les risques liés à ces gaz sont essentiellement les nausées, les vomissements, et l'irritation de l'arbre bronchique. Ils induisent aussi une dépression respiratoire plus importante que les autres anesthésiques, et demandent un suivi étroit pendant toute la durée de l'anesthésie.

Les halogénés (Aerrane[®], Alyrane[®], Ethane[®], Fluothane[®], Forène[®], Halothane Belamont[®], Halothane Trofield[®], Isoflurane Belamont[®], Sevorane[®], Suprane[®]...) passent de façon infime dans le lait, bien qu'ils persistent longtemps dans l'organisme. Ils sont probablement stockés dans le tissu adipeux, relâchés progressivement et éliminés presque immédiatement. Il n'existe aucune donnée sur leur biodisponibilité orale, mais il est très improbable qu'ils puissent induire un quelconque effet chez l'enfant allaité. Certains recommandent de tirer le lait et de le jeter une fois après la chirurgie, mais ce n'est probablement pas nécessaire.

Le protoxyde d'azote est un bon analgésique, mais un mauvais anesthésique. Il est généralement utilisé en conjonction avec les gaz halogénés, ce qui permet d'en abaisser la concentration tout en induisant une bonne analgésie. Il est peu toxique, peu soluble, et sa demi-vie est extrêmement brève (moins de 3 minutes) ; il est donc hautement improbable qu'il puisse pénétrer dans le lait et encore moins y rester et être absorbé par l'enfant.

Les anticholinergiques

Autrefois, l'un des problèmes les plus importants avec les anesthésiques gazeux était l'irritation de l'arbre respiratoire, ce qui induisait une augmentation massive des sécrétions pulmonaires et bronchiques. Les anticholinergiques se sont avérés efficaces pour contrer cet effet. Les gaz anesthésiants utilisés actuellement sont nettement moins irritants, mais l'utilisation d'anticholinergiques reste encore parfois préconisée.

L'atropine (Atropine Aguetant[®], Atropine Cooper[®], Atropine Lavoisier[®]) a un impact important sur le tonus musculaire cardiaque et bronchique. Son passage lacté reste controversé. Elle a longtemps été contre-indiquée pendant l'allaitement car on pensait qu'elle pouvait avoir un effet

anticholinergique chez l'enfant, et qu'elle pouvait abaisser la sécrétion lactée. Ces deux faits sont actuellement remis en question, et on considère maintenant qu'elle peut éventuellement être utilisée pendant l'allaitement à condition que la dose prise par la mère reste limitée. Toutefois, les enfants sont plus sensibles que les adultes aux anticholinergiques, et il reste préférable de l'éviter.

En conclusion

Trop souvent encore, on dit aux mères qu'elles doivent interrompre l'allaitement pendant un temps plus ou moins long lorsqu'elles ont subi une anesthésie générale, voire même locale, sans se préoccuper de l'impact qu'aura cette mesure sur la mère et son enfant. Dans la mesure où l'utilisation d'anesthésiques est un événement ponctuel, la quantité qui passera dans le lait sera généralement très faible. De plus, les anesthésiques qui ne séjournent que très brièvement dans le compartiment plasmatique sont peu susceptibles de passer dans le lait de façon significative. La reprise rapide de l'allaitement après la chirurgie (en pratique dès que la mère est réveillée) ne présente donc que des avantages.

Parmi les anesthésiques, les seuls qui soient éventuellement susceptibles de poser un problème sont ceux qui ont des métabolites actifs et de longues demi-vie (diazépam, péthidine, phénopéthidine). Toutefois, dans la mesure où l'exposition est ponctuelle, il est fort improbable que leur taux lacté puisse

induire un effet iatrogène chez l'enfant allaité. Les prématurés qui présentent des troubles respiratoires seront plus susceptibles de présenter des effets secondaires (sédation) ; **cela ne signifie pas que l'allaitement soit contre-indiqué aux mères de ces enfants lorsqu'elles ont subi une anesthésie, mais que l'enfant devra être suivi étroitement.**

Enfin, étant donné que de plus en plus d'études rapportent les effets secondaires observés chez les nouveau-nés de mères ayant accouché sous opioïdes administrés par péridurale (sédation, succion inefficace), il serait bon de s'interroger sur l'intérêt de ces molécules dans l'analgésie obstétricale par péridurale.

Références – Bibliographie

- *Anesthetic medications in breastfeeding mothers.* TW Hale. *JHL* 1999 ; 15(3) : 185-94.
- *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.
- *Anaesthetic agents and excretion in breast milk.* O Spigset. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 ; 94-103.