



# Le coin du prescripteur



## Médicaments utilisés en anesthésiologie (2<sup>ème</sup> partie)

### Les curarisants

Ils sont utilisés pour induire une myorelaxation. Ce 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.

Une étude a suivi 4 mères qui ont reçu du **rocuronium** (Esmeron<sup>®</sup>, demi-vie : 66 à 130 min) pour une anesthésie générale (Stuttman). Leurs enfants ont repris le sein 1,5 à 5 heures après la fin de l'acte chirurgical. Aucun d'entre eux n'a présenté un quelconque effet secondaire. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'**atracurium** (Tracrium<sup>®</sup>, demi-vie : 17 à 21 min), du **cisatracurium** (Nimbex<sup>®</sup>, demi-vie : 20 à 29 min) du **mivacurium** (Mivacron<sup>®</sup>, demi-vie : environ 2 min), du **pancuronium** (Pavulon<sup>®</sup>, demi-vie : 1,5 à 2,7 heures), du **suxaméthonium** (ou succinylcholine - Célocurine<sup>®</sup>, demi-vie : quelques min), ou du **vécuronium** (Norcuron<sup>®</sup>, demi-vie : 50 à 80 min). Préférer éventuellement le mivacurium ou le suxaméthonium (demi-vie est particulièrement courte).

Une curarisation résiduelle est fréquente, et des décurarisants pourront être utilisés à titre préventif ou curatif. La **néostigmine** (Prostigmine<sup>®</sup> injectable) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Une étude ancienne a suivi 12 patientes souffrant de myasthénie à l'occasion de leurs 21 grossesses (Fraser). Les auteurs n'ont pas retrouvé la néostigmine dans le lait maternel, mais aucune précision n'est donnée sur les doses de néostigmine prises par ces mères, ou sur les modalités de son dosage dans le lait. 6 enfants ont été allaités. Un nourrisson a présenté des douleurs abdominales après chaque tétée, mais la néostigmine n'était pas détectable dans le lait maternel. Elle est utilisée en pédiatrie. La néostigmine semble utilisable pendant l'allaitement, en particulier en cas d'utilisation ponctuelle en post-opératoire. Par ailleurs, sa demi-vie est de 50 à 90 mn, et une suspension de l'allaitement pendant quelques heures pourra être envisagée en cas de survenue de douleurs abdominales chez le nourrisson allaité. Le **sugammadex** (Bridion<sup>®</sup>) est une gamma-cyclodextrine, et son mode d'action évite les effets indésirables de la néostigmine liés à son action sur l'acétylcholinestérase. Il est utilisé en pédiatrie. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Sa demi-vie est d'environ 2 heures.

### Les anesthésiques gazeux

Les halogénés 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 l'excrétion lactée du **desflurane** (Suprane<sup>®</sup>), de l'**halothane** (Halotane Belmon<sup>®</sup>), de l'**isoflurane** (Aerrane<sup>®</sup>, Forène<sup>®</sup>, Isofluorane Belamont<sup>®</sup>), ou du **sévoflurane** (Sevofluorane Baxter<sup>®</sup>, Sevorange<sup>®</sup>). 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 très probablement pas nécessaire.

Le **protoxyde d'azote** (Antonox<sup>®</sup>, Antasol<sup>®</sup>, Kalinox<sup>®</sup>, Oxynox<sup>®</sup>) est un bon analgésique, mais un mauvais anesthésique, 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 (Hale ; Rooks).

Le **xénon** (Lenoxe<sup>®</sup>) est un gaz inerte, qui n'a pas été retrouvé dans le lait après utilisation lors d'une anesthésie générale (Dalal) ; les auteurs estimaient que la mère pouvait remettre son bébé au sein dès qu'elle était réveillée. Une étude a suivi 4 mères qui ont reçu entre autres du xénon à l'occasion d'une anesthésie générale (Stuttman). Leurs enfants ont repris le sein 1,5 à 5 heures après la fin de l'acte chirurgical. Aucun d'entre eux n'a présenté un quelconque effet secondaire.

### Les anesthésiques locaux et régionaux

Ce sont des bases faibles qui passent peu dans le lait et dont la biodisponibilité orale est faible. On dispose de données limitées sur leur passage dans le lait. Ces produits présentent toutefois des caractéristiques qui rendent fort improbable un quelconque impact chez l'enfant allaité, et ils sont considérés comme compatibles avec l'allaitement.

**Bupivacaïne** (Bupiforan<sup>®</sup>, Bupivacaïne Aguetant<sup>®</sup>, Marcaïne<sup>®</sup>, associée ou non à l'adrénaline)  
**Lévobupivacaïne** (Chirocaïne<sup>®</sup>)

La lévobupivacaïne est l'énantiomère lévogyre de la bupivacaïne. Le taux lacté de bupivacaïne a été mesuré chez 5 femmes qui en avaient reçu pour une péridurale (Naulty) ; il était indétectable (< 20 µg/l) dans tous les échantillons prélevés entre 2 et 48 heures post-partum. Une femme en a reçu une dose intrapleurale de 50 mg, suivie par l'administration en IV continue de 25 mg/h pendant 5 jours (Baker). Le taux lacté de bupivacaïne était de 400 µg/l 6 heures après la dose initiale, et d'environ 200 µg/l dans les 3 échantillons collectés entre 24 et 72 heures après cette dose. Le taux sérique de bupivacaïne était indétectable dans les 3 échantillons de sang prélevés chez son bébé allaité de 10 mois. Chez 27 femmes qui ont reçu de la bupivacaïne et de la lidocaïne à l'occasion d'une césarienne sous péridurale, le taux colostral de bupivacaïne était d'en moyenne respectivement 90 µg/l, 60 µg/l et 40 µg/l 2, 6 et 12 heures après l'accouchement (Ortega). Chez 20 femmes ayant accouché par césarienne sous péridurale, randomisées pour recevoir de la bupivacaïne (en moyenne 82,5 mg) ou de la lévobupivacaïne, des échantillons de sang et de colostrum ont été prélevés avant administration, puis 0,5, 1, 2, 6, 12 et 24 heures après administration (Bolat). La bupivacaïne était détectable dans le colostrum au bout de 30 min, le taux lacté étant le plus élevé après environ 2 heures (0,2 mg/l) ; il était indétectable au bout

de 24 heures. Le rapport lait/plasma était d'en moyenne 0,37. La lévobupivacaïne était détectée dès le premier échantillon de colostrum, le pic survenant après environ 2 heures (0,25 mg/l) ; son taux était indétectable au bout de 24 heures. Le rapport lait/plasma était d'en moyenne 0,34. Aucun effet secondaire chez les enfants n'a été rapporté dans ces études.

Des études ont recherché l'impact d'une analgésie pendant l'accouchement sur le démarrage de l'allaitement. Une étude randomisée (*Kutlucan*) a comparé l'impact d'un accouchement par césarienne sous divers types d'anesthésie à celui d'un accouchement par voie basse sans analgésie. 21 femmes ont reçu une anesthésie spinale (10-11 mg de bupivacaïne), et 21 une anesthésie péridurale (50 mg de bupivacaïne). Le délai entre l'accouchement et la montée de lait était plus important dans le groupe anesthésie générale, mais il était similaire dans les autres groupes. Une étude a fait état d'une production lactée plus abondante à J3 et J11 chez 15 femmes césarisées qui avaient reçu de la bupivacaïne en post-partum : bolus de 12,5 mg, puis perfusion continue de 17,5 mg/jour pendant 3 jours (*Hirose*). Les auteurs estimaient que cela était probablement en rapport avec un meilleur soulagement de la douleur chez les femmes. Une étude a constaté un délai plus court entre la naissance et la première mise au sein chez les mères ayant subi une césarienne sous péridurale par rapport aux mères ayant subi une anesthésie générale (*Sener*). Une étude randomisée a suivi 100 femmes qui avaient accouché par césarienne sous péridurale seule (100 mg de bupivacaïne, puis 25 mg/h en perfusion continue) ou sous analgésie spinale (15-20 mg de bupivacaïne) plus administration IV de fentanyl (*Goma*). Aucune mère n'avait de problème sérieux de démarrage de l'allaitement à 24 heures post-partum. Aucun impact sur l'allaitement n'était constaté par 2 autres études comparant elles aussi l'impact d'une analgésie par bupivacaïne seule ou associée à du fentanyl (*Wieczorek ; Wilson*). Toutefois, une étude a fait état d'une montée de lait plus tardive chez les femmes qui avaient reçu une analgésie par rapport à celles qui n'en avaient pas reçu (*Lind*).

### Lidocaïne

La lidocaïne (Bidocaïne, Mésocaïne®, Xylocaïne®, Zicaïne®... et très nombreuses spécialités pour usage local) a une demie-vie de moins de 2 heures. 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 800 µg/l 7 heures plus tard, soit environ 40% du taux plasmatique 2 heures plus tôt ; on pouvait estimer à 0,2 mg/kg/jour la quantité maximale absorbée par l'enfant si le taux lacté se maintenait à ce niveau (*Zeisler*). Chez 27 femmes qui ont reçu de la bupivacaïne et de la lidocaïne (60 à 500 mg, 183 mg en moyenne) à l'occasion d'une césarienne sous péridurale, le taux colostrale de lidocaïne était d'en moyenne 860 µg/l 2 heures après la naissance, 460 µg/l après 6 heures, et 220 µg/l après 12 heures (*Ortega*). Une femme a reçu une injection locale de 4,2 g pour une liposuction (*Dryden*). 17 heures après l'intervention, le taux lacté de lidocaïne était de 550 µg/l. Une femme a reçu une injection de 20 mg de lidocaïne pour un soin dentaire à J3. Le taux lacté 2 heures après l'injection était de 66 µg/l, et il était de 44 µg/l après 6,5 heures (*Lebedevs*), le taux de MEGX (un métabolite actif) étant de respectivement 35 et 41 µg/l. Les auteurs estimaient que le nourrisson allaité recevait moins de 10 µg/kg/jour, soit un taux très faible. Le taux lacté de lidocaïne et de MEGX a également été suivi chez 7 femmes qui ont reçu 3,6 à 7,2 ml de lidocaïne 2% pour des soins dentaires (*Giuliani*). 3 et 6 heures après l'injection, les taux lactés de lidocaïne et de MEGX étaient respectivement d'en moyenne 120,5 et 58,3 µg/l, et 97,5 et 52,7 µg/l. Les auteurs estimaient que le nourrisson allaité recevrait respectivement 0,9 et 0,8% de

la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités.

### Ropivacaïne (Naropéine®)

25 femmes ayant accouché par césarienne sous péridurale ont reçu une dose initiale de 9 mg/h de ropivacaïne, puis 6 mg toutes les 20 min si souhaité par la femme, pour l'analgésie du post-partum. Les femmes avaient reçu au total 69 à 296 mg (188 mg en moyenne) 18 heures après la naissance, et 131 à 378 mg (248 mg en moyenne) au bout de 24 heures (*Matsota*). À ces 2 moments, le taux colostrale de ropivacaïne était respectivement de 246 et 301 µg/l, avec un rapport lait/plasma de 0,25 et 0,23 en moyenne. Les auteurs estimaient que le nourrisson qui recevait en moyenne 40 ml de colostrum pendant les premières 24 heures recevait 10 à 12 µg de ropivacaïne. Aucun effet secondaire n'a été constaté chez les nouveau-nés.

Une étude a comparé 2 groupes : des femmes qui ont reçu une analgésie péridurale par injection continue pendant leur accouchement (et uniquement ce type d'analgésie), et des femmes n'ayant reçu aucun traitement analgésique (*Chang*). Les produits utilisés pour la péridurale étaient la bupivacaïne ou la ropivacaïne, le fentanyl, et l'adrénaline. Il n'existait pas de différence significative entre les nouveau-nés des mères qui avaient accouché sous péridurale et ceux des mères qui avaient accouché sans analgésie sur le plan du comportement au sein, ou sur le plan de la prévalence de l'allaitement à 8-12 heures post-partum, ou à 4 semaines. Une autre étude randomisée a inclus 124 femmes ayant accouché par voie basse sans analgésie, ou sous péridurale de ropivacaïne (*Chen*). Si le taux sérique de prolactine était plus bas 2 et 24 heures après la naissance dans le groupe péridurale, il n'existait aucune différence significative entre les 2 groupes sur le plan du délai avant la montée de lait, de l'abondance de la production lactée, ou de l'évolution du poids du nouveau-né.

### Autres

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'**articaïne** (associée à l'adrénaline dans Alphacaïne®, Artica-dent®, Artinibs®, Deltazine®, Primacaïne®, Septanest®, Ubite-sin®), de la **mépivacaïne** (Carbocaïne®, Scandonest®, associée à l'adrénaline ou la noradrénaline dans Scandonest adrénaliné® ou noradrénaliné®), de la **prilocaïne** (Baritekal® en injection, associée à la lidocaïne dans des génériques, ainsi que dans des crèmes : Emla®, Anesderm®, Orafix®), ou de la **procaïne** (Lavoisier, et divers génériques). Ces produits présentent les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que les autres produits de cette classe, à savoir un faible passage lacté et une faible absorption orale ; il est donc très improbable qu'ils puissent induire un effet secondaire chez l'enfant allaité (essentiellement allergie) ; on privilégiera toutefois les produits sur lesquels on dispose de données.

### Les vasoconstricteurs

La durée et la qualité de l'analgésie peuvent être significativement augmentées par l'adjonction d'un agent vasoconstricteur, l'**adrénaline** (Anapen®, Epipen®, Jext®, et en association avec de la xylocaïne) ou **noradrénaline** (seule ou en association avec la mépivacaïne dans Scandonest noradrénaliné®). La noradrénaline est le précurseur de l'adrénaline. Cette dernière réduit fortement le flux sanguin dans la zone anesthésiée, et permet donc une pénétration plus importante de l'anesthésique tout en limitant sa diffusion générale. Elle est utilisée en bolus de 1 à 5 mg. Ces molécules sont administrées en injection. Leur pas-

sage dans le lait est possible, mais elles seront détruites dans le tractus digestif de l'enfant avant de pouvoir être absorbées.

On a constaté que l'adrénaline pouvait abaisser le taux sérique d'ocytocine, et la production lactée chez des vaches (Gorewit). Toutefois, les doses utilisées en anesthésie ne semblent pas avoir un impact sur l'allaitement chez la femme (Chang).

## Divers

Les anesthésiques gazeux peuvent induire une irritation de l'arbre respiratoire, avec une augmentation des sécrétions pulmonaires et bronchiques. Les anticholinergiques se sont avérés efficaces pour contrer cet effet. L'**atropine** (Atropine Aguetant®, Atropine Renaudin®, 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 ont été remis en question, et on considère maintenant qu'elle peut être utilisée pendant l'allaitement, l'administration ponctuelle étant peu susceptible d'avoir un impact sur la lactation ou le bébé allaité. En cas d'utilisation à plus long terme, on recherchera des signes de baisse de la production lactée.

Les nausées et les vomissements ne sont pas rares en post-opératoire, et des antiémétiques pourront alors être utilisés en injections. L'**ondansetron** (Zophren®) est un antagoniste des récepteurs de la sérotonine. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il est toutefois couramment utilisé en pédiatrie, et il est considéré comme à faible risque, et compatible avec l'allaitement. Le **dropéridol** (Droleptan®) est un neuroleptique antiémétisant. Sa demi-vie est d'environ 2,2 heures. Il est parfois également utilisé en pédiatrie. Une étude a suivi des mères ayant accouché par césarienne, suivant qu'elles avaient ou non reçu du dropéridol en plus de la morphine en post-opératoire, dans un protocole d'analgésie contrôlée par la patiente (Bonhomme). Pendant les 2 premiers jours, les enfants du groupe dropéridol avaient un moins bon statut neurologique que ceux dont les mères avaient reçu uniquement de la morphine. Il est toutefois peu probable qu'une administration ponctuelle puisse avoir un impact négatif sur l'enfant allaité, en particulier s'il a plus de 2 mois. Si la mère en reçoit à plusieurs reprises, il sera nécessaire de surveiller l'état d'éveil du nourrisson.

L'hyperthermie maligne anesthésique survient chez des personnes génétiquement prédisposées lorsqu'elles sont exposées aux halogénés et aux curarisants. Elle est traitée par administration de **dantrolène** (Dantrium®). Il n'existe qu'une étude, portant sur une mère qui en a reçu en IV pendant les 3 premiers jours post-partum : 560 mg le 1<sup>er</sup> jour, 320 mg le 2<sup>ème</sup> jour, et 80 mg le 3<sup>ème</sup> jour (Fricker). Le taux lacté le 2<sup>ème</sup> jour était de 1,2 mg/l, et il était de 0,050 mg/l le 4<sup>ème</sup> jour, environ 35 heures après la dernière dose. Le pic lacté était constaté 36 heures après la première dose. La demi-vie lactée du dantrolène était de 9,2 heures, et on pouvait estimer que l'enfant aurait reçu 7,9% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Les auteurs recommandaient de suspendre l'allaitement jusqu'à 24 à 48 heures après la dernière dose.

## Références – Bibliographie

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia : Lippincott, Williams, 2011.
  - de Schuiteneer B, de Coninck B (Centre antipoison de Bruxelles). *Médicaments et allaitement*. Paris : Arnette Blackwell, 1996.
  - Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. Amarillo ; Hale Publishing, 2012.
  - Hale TW. *Anesthetic medications in breastfeeding mothers*. *J Hum Lact* 1999 ; 15 : 185-94.
  - Montgomery A, Hale TW, and The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. *Protocole clinique n°15. Analgésie et anesthésie chez la mère allaitante*. *Breastfeed Med* 2012 ; 7(6) : 547-53. Téléchargeable à : <http://www.llfrance.org/Textes-de-l-Academy-of-Breastfeeding-Medicine/Analgésie-et-anesthésie-chez-la-mère-allaitante.html>
  - Spigset O. *Anaesthetic agents and excretion in breast milk*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 94-103.
- ### Ainsi que
- Baker PA, Schroeder D. *Interpleural bupivacaine for postoperative pain during lactation*. *Anesth Analg* 1989 ; 69 : 400-2.
  - Bolat E et al. *Evaluation of levobupivacaine passage to breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery*. *Int J Obstet Anesth* 2014 ; 23 : 217-21.
  - Bonhomme V et al. *Droperidol reduces nausea after caesarean sections but alters neurological status of the breastfed infants*. *Anesthesiology*. 2002;96:A1044.
  - Chang ZM, Heaman MI. *Epidural analgesia during labor and delivery : effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding*. *J Hum Lact* 2005 ; 21 : 305-14.
  - Chen YM et al. *Effect of labor analgesia with ropivacaine on the lactation of parturients*. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2008 ; 43 : 502-5.
  - Dalal PG et al. *Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia*. *Paediatr Anaesth* 2014 ; 24 : 359-71.
  - Dryden RM, Lo MW. *Breast milk lidocaine levels in tumescent liposuction*. *Plast Reconstr Surg* 2000 ; 105 : 2267-8.
  - Fraser D, Turner JW. *Myasthenia gravis and pregnancy*. *Proc R Soc Med* 1963 ; 56 : 379-81.
  - Fricker RM et al. *Secretion of dantrolene into breast milk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section*. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1023-5.
  - Giuliani M et al. *Could local anesthesia while breast-feeding be harmful to infants ?* *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2001 ; 32 : 142-4.
  - Goma HM et al. *Study of the newborn feeding behaviors and fentanyl concentration in colostrum after an analgesic dose of epidural and intravenous fentanyl in cesarean section*. *Saudi Med J* 2008 ; 29 : 678-82.
  - Gorewit RC, Aromando MC. *Mechanisms involved in the adrenalin-induced blockade of milk ejection in dairy cattle*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985 ; 180 : 340-7.
  - Hirose M et al. *The effect of postoperative analgesia with continuous epidural bupivacaine after cesarean section on the amount of breast feeding and infant weight gain*. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 1166-9.
  - Kutlucan L et al. *Effects of different anesthesia protocols on lactation in the postpartum period*. *J Turkish German Gynecol Assoc Artemis* 2014 ; 15 : 233-8.
  - Lebedevs TH et al. *Excretion of lignocaine and its metabolite monoethylglycinexylidide in breast milk following its use in a dental procedure. A case report*. *J Clin Periodontol* 1993 ; 20 : 606-8.
  - Lind JN et al. *Relationship between use of labor pain medications and delayed onset of lactation*. *J Hum Lact*. 2014 ; 30 : 167-73.
  - Matsota PK et al. *Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery*. *Reg Anesth Pain Med* 2009 ; 34 : 126-9.
  - Naulty JS et al. *Bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for vaginal delivery*. *Reg Anesth* 1983 ; 8 : 44-5.
  - Ortega D et al. *Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 394-7.
  - Rooks JP. *Safety and risks of nitrous oxide labor analgesia : a review*. *J Midwifery Womens Health* 2011 ; 56 : 557-65.
  - Sener EB et al. *Comparison of neonatal effects of epidural and general anesthesia for cesarean section*. *Gynecol Obstet Investig* 2003 ; 55 : 41-55.
  - Stuttmann R et al. *The breast feeding mother and xenon anaesthesia : four case reports. Breast feeding and xenon anaesthesia*. *BMC Anesthesiol* 2010 ; 10 : 1.
  - Wiecek PM et al. *Breastfeeding success rate after vaginal delivery can be high despite the use of epidural fentanyl : an observational cohort study*. *Int J Obstet Anesth* 2010 ; 19 : 273-7.
  - Wilson MJ et al. *Epidural analgesia and breastfeeding : a randomised controlled trial of epidural techniques with and without fentanyl and a non-epidural comparison group*. *Anaesthesia* 2010 ; 65 : 145-53.
  - Zeisler JA et al. *Lidocaine excretion in breast milk*. *Drug Intell Clin Pharm* 1986 ; 20 : 691-3.