

UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Médecine
Département d'Anesthésie-Réanimation

**Contribution à l'étude des adjuvants
pour l'analgésie péridurale obstétricale :
opiacés ou α_2 -agonistes ?**

Pierre-Yves Dewandre

Chef de Clinique

Thèse de Doctorat en Sciences Médicales

2008

A mes parents

A mon épouse, Pascale

A nos filles, Sophie et Valentine

***On paye mal un maître en ne restant
toujours que l'élève.***

Friedrich Nietzsche

***Ne tenez pour certain que ce qui est
démonstré.***

Isaac Newton

Remerciements

Arrivé au terme de la rédaction de ce travail, il serait d'usage d'adresser mes remerciements à tous ceux et celles qui, de près ou de loin, ont contribué à sa réalisation.

Plus que de sacrifier à un usage ou de satisfaire à une quelconque obligation, je voudrais saisir cette opportunité pour exprimer ma gratitude envers tous ceux qui m'ont permis de croire en moi et qui m'ont donné le goût du travail bien fait.

Ma première pensée va vers mes parents, trop tôt disparus, le Docteur Marcel Dewandre et le Docteur Arlette Paulus. Nul doute que leur exemple et les valeurs qu'ils m'ont transmises ont influencé mes choix professionnels. Qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Je voudrais remercier tous les enseignants, maîtres et professeurs qui depuis l'enfance jusqu'aux études universitaires ont façonné mon esprit, ma culture et m'ont inculqué le goût de l'excellence.

Dans ces remerciements, une place privilégiée doit être réservée au Professeur Maurice Lamy. C'est lui qui, en m'acceptant dans son service au terme de mes études de médecine, m'a permis d'accomplir ma formation d'anesthésiste-réanimateur. C'est lui qui m'a fait embrasser une carrière universitaire que je n'imaginai pas taillée pour moi. C'est lui enfin qui, par ses encouragements et son leadership sans faille, m'a convaincu d'entreprendre la réalisation de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

Le Professeur Jean François Brichant a guidé mes pas dans la pratique de l'anesthésie obstétricale. Ses projets de recherches cliniques dans ce domaine et sa volonté de me transmettre ses connaissances dans l'exercice de cet art ont rendu son rôle déterminant, non seulement dans la réalisation de cette thèse, mais plus globalement dans l'orientation de ma carrière. Avec lui, la notion de promoteur a pris toute sa signification. Je tiens à lui exprimer ici mes plus sincères remerciements.

Depuis quinze ans, le contact quotidien avec le Professeur Pol Hans a aiguisé mon sens clinique et ma curiosité scientifique. Outre son indéfectible attrait pour la recherche clinique, son humanisme, son exemple, ses conseils précieux, ses encouragements et sa collaboration dans l'écriture des divers articles ont été pour moi d'une inestimable importance.

Le Professeur Vincent Bonhomme partage mon quotidien depuis plus de dix ans. Son acuité scientifique, ses compétences mathématiques, ses critiques avisées et ses relectures constructives m'ont été d'une aide primordiale. Je tiens à saluer cet homme pour son soutien, toujours discret mais pourtant tellement perceptible. Je tiens à remercier les Docteurs Murielle Kirsch et Valérie Decurninge pour leur implication sans faille dans la réalisation des divers protocoles de recherche clinique

qui ont permis la réalisation de cette thèse. Qu'elles trouvent ici l'expression de toute ma sympathie.

Je tiens aussi à exprimer toute par gratitude envers le Professeur Gordon Lyons et le Professeur Malachy Columb pour m'avoir fait bénéficier de leur expertise dans le domaine d'investigation qui m'a occupé de même que pour leur contribution active à la rédaction des deux manuscrits qui en sont le fruit.

Le Professeur Jean-Michel Foidart a présidé avec efficacité et bienveillance le comité et le jury de cette de thèse, mais au-delà de ce rôle je voudrais saluer la qualité de la collaboration que nous entretenons quotidiennement dans la prise en charge des patientes en gynécologie et en obstétrique. Je tiens à lui exprimer ici tout mon respect et ma considération.

Je tiens également à adresser un vif merci à tous mes confrères anesthésistes du CHR de la Citadelle pour leur compréhension au cours de ces derniers mois durant lesquels ils ont assumé un surplus de travail, dû à mes absences liées à la rédaction de ce travail. Leur sympathie et leur soutien m'ont été d'une aide précieuse.

Merci aussi à notre secrétaire, Madame Carine Vauchel, pour sa bonne humeur quotidienne, son aide efficace et son soutien constant.

Enfin, pour conclure, comment ne pas rendre hommage à mon épouse le Docteur Pascale Latour et à nos filles Sophie et Valentine. La réalisation de cette thèse les a privées de nombreuses heures et de nombreux jours que nous aurions pu consacrer à des fins moins futiles. Sans leur présence, leur amour, leur soutien et leur compréhension, jamais je n'aurais trouvé l'énergie de mener à bien cette tâche.

Table des matières

Abréviations	11
Chapitre 1. Introduction	13
1.1. La douleur du travail et de l'accouchement.....	13
1.1.1. Prévalence et caractéristiques de la douleur au cours du travail	13
1.1.2. Mécanismes et voies de la douleur du travail et de l'accouchement	13
1.2. L'analgésie périmédullaire en obstétrique (annexes 1, 2, 3).....	18
1.2.1. Historique.....	18
1.2.2. Molécules pour l'analgésie périmédullaire obstétricale.....	20
1.2.2.1. Les anesthésiques locaux	20
1.2.2.1.1. Structure chimique.....	20
1.2.2.1.2. Electrophysiologie des canaux sodiques	20
1.2.2.1.3. Pharmacodynamique.....	22
1.2.2.1.3.1. Puissance, délai et durée d'action	22
1.2.2.1.4. Toxicité des anesthésiques locaux.....	22
1.2.2.1.4.1. Toxicité neurologique centrale.....	23
1.2.2.1.4.2. Toxicité cardiovasculaire	24
1.2.2.1.4.3. Toxicité neuronale	24
1.2.2.1.5. Effets secondaires des anesthésiques locaux en analgésie périmédullaire obstétricale.....	24
1.2.2.1.5.1. Hypotension.....	24
1.2.2.1.5.2. Bloc moteur	25
1.2.2.1.6. Choix de l'anesthésique local	25
1.2.2.1.7. Volumes et concentrations	26
1.2.2.2. Les adjuvants	27
1.2.2.2.1. Les opiacés (Riley E et al. 1999, Gutstein H et al. 2001).....	27
1.2.2.2.1.1. Mode d'action des opiacés	28
1.2.2.2.1.2. Administration périmédullaire d'opiacés	32
1.2.2.2.1.2.1. Administration intrathécale d'opiacés	34
1.2.2.2.1.2.2. Administration périurale d'opiacés.....	35
1.2.2.2.1.2.3. Effets secondaires des opiacés	37
1.2.2.2.2. L'adrénaline	39

1.2.2.2.1. Mode d'action de l'adrénaline	40
1.2.2.2.2. Administration intrathécale d'adrénaline	40
1.2.2.2.3. Administration péridurale d'adrénaline.....	40
1.2.2.2.3. La clonidine (Eisenach JC et al. 1996, Roelants F 2006)	41
1.2.2.2.3.1. Mode d'action de la clonidine	41
1.2.2.2.3.1.1. Propriétés analgésiques	41
1.2.2.2.3.1.2. Effets hémodynamiques	43
1.2.2.2.3.1.3. Sédation	45
1.2.2.2.3.2. Administration intrathécale de clonidine	46
1.2.2.2.3.3. Administration péridurale de clonidine	46
1.2.2.2.4. La néostigmine	48
1.2.2.2.4.1. Mode d'action de la néostigmine	48
1.2.2.2.4.2. Administration intrathécale de néostigmine	48
1.2.2.2.4.3. Administration péridurale de néostigmine	48
1.2.3. Modalités d'administration de l'analgésie périmédullaire en obstétrique	49
1.2.3.1 Péridurale ou rachi-péridurale combinée ?	49
1.2.3.2. Modalités d'entretien.....	50
1.2.4. Le modèle MLAC (minimum local analgesic concentration)	50
1.3. Buts de notre travail.....	53
Chapitre 2. Présentation des travaux	55
2.1. Comparaison de l'impact de l'addition de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine sur la concentration analgésique minimale (MLAC) de la ropivacaïne administrée pour l'analgésie péridurale au cours du travail (annexe 4)	57
2.1.1. Introduction	57
2.1.2. Méthodes	58
2.1.2.1. Analyse statistique.....	60
2.1.3. Résultats	61
2.1.4. Discussion	64
2.1.4.1. MLAC de la ropivacaïne et effet d'épargne du sufentanil et de la clonidine	64
2.1.4.2. Doses de sufentanil et de clonidine étudiées	65
2.1.4.3. Le modèle MLAC.....	67
2.1.4.4. Effets secondaires des adjuvants	67
2.1.4.5. Conditions obstétricales	68

2.1.5. Conclusions	69
2.2. Comparaison des effets secondaires liés à l'adjonction de 75 µg de clonidine clonidine ou de 5 µg de sufentanil à la ropivacaïne 0.2% pour l'analgésie péridurale au cours du travail (annexe 5).....	70
2.2.1. Introduction	70
2.2.2. Méthodes	71
2.2.2.1. Analyse statistique.....	73
2.2.3. Résultats.....	73
2.2.4. Discussion	79
2.2.4.1. Propriétés analgésiques des deux solutions péridurales administrées..	80
2.2.4.2. Modifications hémodynamiques maternelles	80
2.2.4.3. Prurit.....	81
2.2.4.4. Sédation maternelle	81
2.2.4.5. Bloc moteur	82
2.2.4.6. Altérations du rythme cardiaque fœtal (ARCF) et bien-être néonatal	82
2.2.5. Conclusions	83
Chapitre 3. Discussion générale et perspectives	85
3.1. L'analgésie péridurale en obstétrique	87
3.2. Anesthésiques locaux et adjuvants.....	87
3.3. Puissance relative du sufentanil et de la clonidine administrés par voie péridurale comme adjuvants à la ropivacaïne pour l'analgésie obstétricale	89
3.4. Effets secondaires liés à l'administration péridurale de doses équipotentes sufentanil ou de clonidine comme adjuvants à la ropivacaïne pour l'analgésie obstétricale.....	89
3.5. Perspectives	90
Chapitre 4. Résumé	93
Bibliographie.....	97
Annexes.....	115

Abréviations

95% CI	intervalle de confiance à 95%
ACh	acétylcholine
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	adénosine monophosphate
ARCF	altération du rythme cardiaque foetal
BMI	<i>body mass index</i>
Bpm	battement par minute
CEI	<i>Continuous epidural infusion</i>
CSE	<i>Combined spinal epidural</i>
EC50	Concentration efficace pour 50% de la population
EC 95	Concentration efficace pour 95% de la population
ED 50	Dose efficace pour 50% de la population
EVA	Echelle visuelle analogique
GH	<i>Growth hormone</i>
GPCR	<i>G protein-coupled receptor</i>
IM	intramusculaire
IV	intraveineux
LCR	liquide céphalorachidien
MLAC	<i>minimum local analgesic concentration</i>
NA	noradrénaline
NACS	<i>neurological and adaptive capacity score</i>
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NO	Oxyde nitrique
PA	pression artérielle
PAS	pression artérielle systolique
PCEA	<i>patient controlled epidural analgesia</i>
PRL	prolactine
RCF	rythme cardiaque foetal
RPC	rachi-péridurale combinée
SAP	seringue auto-poussée
SD	écart-type (<i>standard deviation</i>)
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SNC	système nerveux central
SpO ₂	saturation mesurée par oxymétrie de pouls
TNS	<i>transient neurologic symptoms</i>
VAPS	<i>visual analogue pain score</i>
vs	<i>versus</i>

Chapitre 1

Introduction

En 1847, l'obstétricien Ecossais James Simpson administre pour la première fois de l'éther à une patiente pour la soulager des douleurs du travail. Il est impressionné par l'efficacité analgésique de cette drogue. Néanmoins, il exprime ses préoccupations à propos d'éventuels effets secondaires ou indésirables de l'anesthésie en ces termes : *«Il sera nécessaire d'évaluer les effets précis de l'anesthésie, tant sur le tonus utérin que sur les muscles abdominaux, son influence éventuelle sur l'enfant et sa propension à favoriser la survenue d'hémorragies ou d'autres complications»* (Simpson W 1871).

Au cours des décennies suivantes, de nombreuses recherches sont consacrées à l'amélioration des techniques d'analgésie obstétricale afin de permettre aux parturientes de vivre leur accouchement de façon confortable, épanouissante et en toute sécurité. L'introduction de l'analgésie péridurale au cours du travail représente sans nul doute le développement le plus marquant dans cette quête.

A l'aube du 21^{ème} siècle 60 à 80% des parturientes bénéficient de cette technique d'analgésie au cours du travail (Hawkins JL et al. 1999, Palot M et al. 2006, Van Houwe P et al. 2006), qui est à la fois la plus efficace et la plus sûre (Eltzschig HK et al. 2003, Anim-Somuah M et al. 2005).

Néanmoins, certaines questions restent posées au sujet des effets secondaires liés à l'analgésie périmédullaire au cours du travail. Dès lors, le choix des analgésiques utilisés et leur mode d'administration reposent sur la recherche d'un compromis optimal entre efficacité et effets secondaires.

Notre travail s'inscrit dans cette ligne de conduite et a pour but d'améliorer le rapport efficacité-effets secondaires au cours de la pratique de l'analgésie obstétricale.

1.3. La douleur du travail et de l'accouchement

1.3.1. Prévalence et caractéristiques de la douleur au cours du travail

Soixante à 75% des nullipares qualifient les douleurs de leur accouchement de sévères, très sévères ou intolérables. Cette proportion est de 35 à 40% chez les multipares. Moins de 5% des parturientes considèrent les douleurs de leur accouchement comme minimales (Melzack R et al. 1981, Melzack R 1984, Melzack R et al. 1984, Lowe NK 1987, Gaston-Johansson F et al. 1988).

Outre la parité, un certain nombre de conditions obstétricales sont susceptibles d'influencer l'intensité des douleurs ressenties. Une présentation occipitale postérieure, le travail induit et le travail dystocique sont associés à des douleurs plus intenses ou à des besoins accrus en analgésiques (Wuitchik M et al. 1990, Palmer S et al. 1996, Capogna G et al. 2001, Panni MK et al. 2003). Récemment, l'influence de facteurs chronobiologiques sur la perception douloureuse au cours du travail a également été mise en évidence (Aya AG et al. 2004).

1.3.2. Mécanismes et voies de la douleur du travail et de l'accouchement

La douleur du travail comporte à la fois une composante viscérale et une composante somatique.

La composante viscérale implique essentiellement le col et le segment inférieur de l'utérus mais peut également impliquer le corps utérin et les annexes. Au cours de la première phase du travail, la distension du col et du segment inférieur se traduit par une douleur de type viscéral consécutive à l'étirement de mécanorécepteurs. La contraction utérine peut également entraîner une ischémie du myomètre responsable de la libération de différents médiateurs (potassium, bradykinine, histamine et sérotonine) stimulant des chémorécepteurs. Ces afférences nociceptives sont transmises par les fibres A δ et C qui accompagnent les fibres sympathiques. Ces afférences passent au niveau du plexus paracervical et hypogastrique et cheminent dans les chaînes sympathiques paravertébrales. De ces chaînes sympathiques, les fibres nerveuses véhiculant les afférences nociceptives empruntent les rameaux blancs communicants qui sont associés aux nerfs rachidiens T10-T12 et L1, passent par leur racine postérieure et font synapse avec les interneurons au niveau de la corne dorsale de la moelle (figure 1.1).

La composante somatique de la douleur résulte de la distension du plancher pelvien, du vagin et du périnée. Ces afférences nociceptives sont transmises via le nerf honteux qui prend son origine au niveau des nerfs sacrés S2, S3 et S4. La composante somatique de la douleur n'est pas présente en début de travail. Elle apparaît à la fin de la première phase du travail, lorsque la présentation commence à descendre et persiste durant toute la seconde phase du travail.

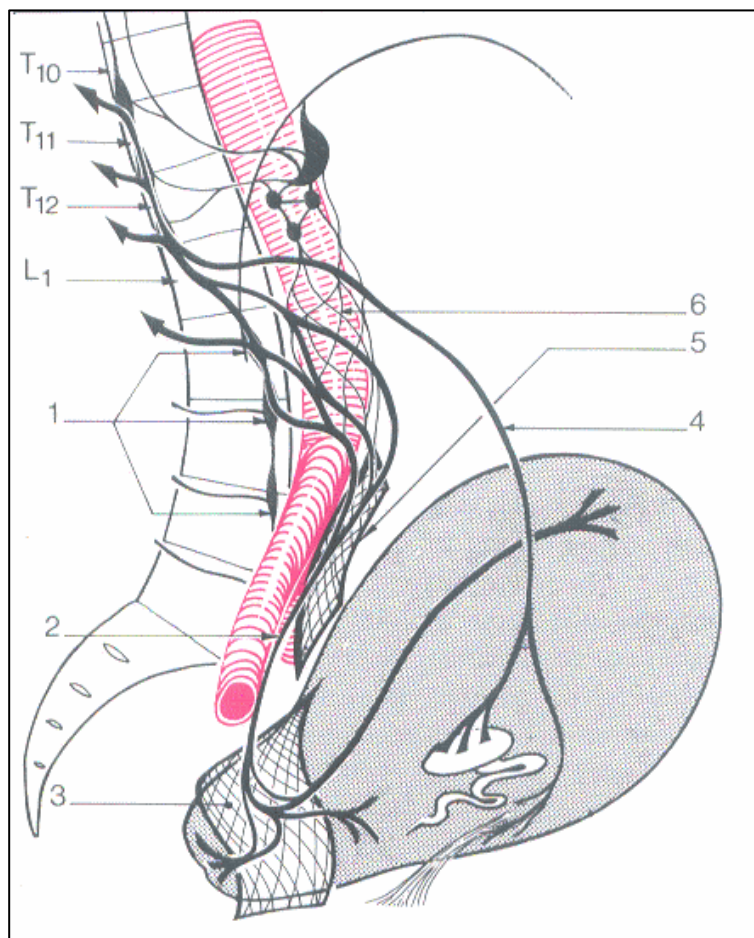


Fig. 1.1. Voies de la douleur au cours du travail et de l'accouchement.

Les afférences douloureuses du col et du corps utérins sont véhiculées par les fibres nerveuses accompagnant les fibres sympathiques et rejoignent les nerfs rachidiens T10-L1.

1. Chaîne sympathique lombaire; 2. Nerf hypogastrique; 3. Plexus hypogastrique inférieur; 4. Nerf ovarien; 5. Plexus hypogastrique supérieur; 6. Plexus aortique (d'après Haberer JP. In : Précis d'anesthésie locorégionale. P. Gauthier-Lafaye, 2^{ème} édition, Masson 1988).

La douleur viscérale associée aux contractions utérines et à la dilatation cervicale peut être complètement abolie par la réalisation d'un des blocs suivants : bloc paracervical bilatéral; bloc sympathique lombaire bilatéral en L2; bloc somatique paravertébral bilatéral en T10, T11, T12, et L1; bloc péridural T10-L1 et injection périmédullaire d'opiacés. Par contre, aucun de ces blocs ne peut supprimer les douleurs d'origine pelvienne, vaginale ou périnéale. La composante somatique de la douleur peut être abolie par la réalisation d'un bloc bilatéral des nerfs honteux, d'un bloc bilatéral des racines sacrées S2-S4, d'une anesthésie intrathécale «en selle» ou d'un bloc péridural par voie caudale s'étendant de S2 à S4 (figure 1.2).

La technique d'analgésie la plus appropriée pour obtenir une analgésie continue durant toute la durée du travail et permettant l'abolition de la composante viscérale (T10-L1) et somatique (S2-S4) de la douleur est la réalisation d'un bloc péridural par voie lombaire et s'étendant de T10 à S4.

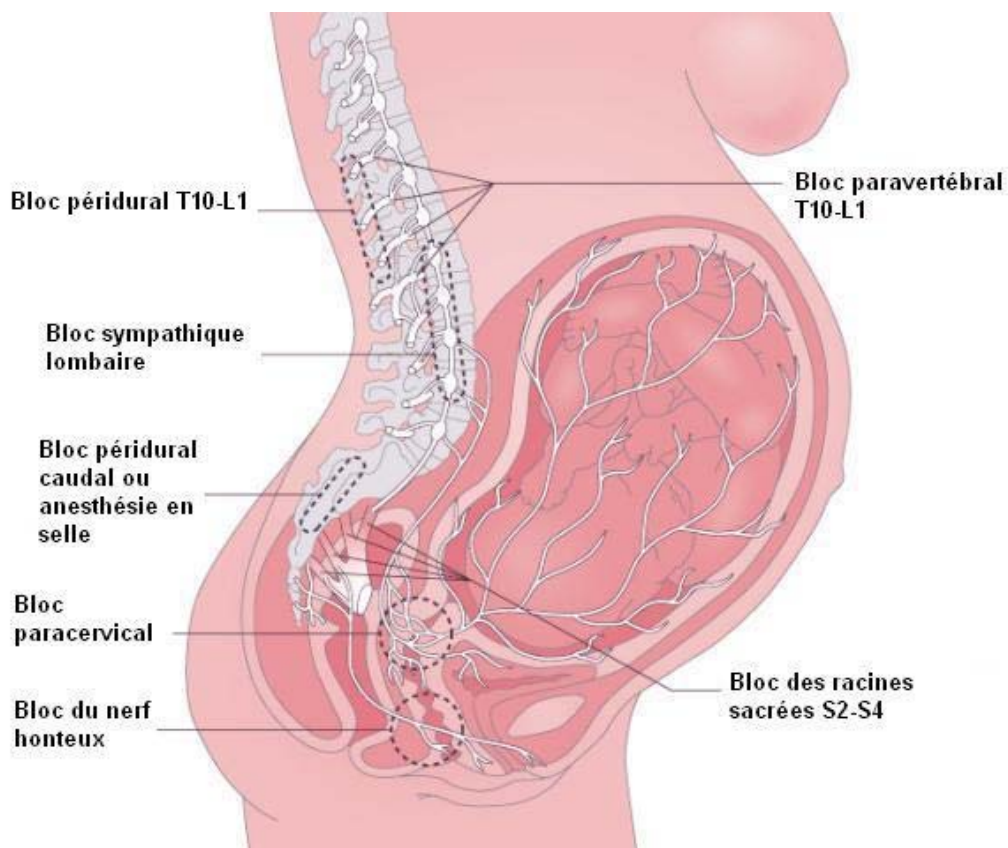


Fig.1.2. Voies de la douleur lors des différents stade du travail et techniques d'analgésie pouvant bloquer la transmission nerveuse des influx nociceptifs (d'après *Eltzschig 2003*)(*Eltzschig HK et al. 2003*).

1.4. L'analgésie périmédullaire en obstétrique (annexes 1, 2, 3)

1.4.1. Historique

Décrite pour la première fois en 1885, l'injection d'un anesthésique local dans l'espace péri-dural n'est envisagée comme technique d'analgésie obstétricale qu'au cours des années 1940. A cette époque, c'est l'approche caudale qui est utilisée mais la difficulté d'obtenir une analgésie adéquate au cours du premier stade du travail en limite l'usage. Pour améliorer la qualité de l'analgésie, l'approche lombaire est privilégiée dès la fin des années 1940. Dès lors, la technique gagne en popularité. Depuis les années 1960, c'est la technique d'analgésie obstétricale de référence (Tsen L 2007). Avant l'avènement des cathéters péri-duraux, cette technique est limitée à l'administration d'un bolus unique d'un anesthésique local à

une concentration relativement élevée pour assurer l'analgésie la plus longue possible. Depuis le milieu des années 1970, la disponibilité de cathéters périduraux permet l'administration répétée de doses plus faibles permettant d'assurer une analgésie efficace et continue au cours des premier et deuxième stades du travail.

L'adjonction d'adjuvants aux anesthésiques locaux, en particulier les opiacés liposolubles (fentanyl et sufentanil) se généralise au cours des années 1980. Cette pratique permet de réduire les concentrations d'anesthésiques locaux nécessaires à l'obtention d'une analgésie de qualité et de diminuer le bloc moteur qui leur est associé. Plus récemment, d'autres adjuvants sont proposés pour l'analgésie obstétricale. Citons un α_2 -agoniste, la clonidine, utilisée la première fois dans cette indication en 1993 et un inhibiteur des cholinestérases, la néostigmine, évaluée en analgésie obstétricale depuis le début des années 2000.

La dernière décennie est également marquée par l'apparition sur le marché de deux nouveaux anesthésiques locaux de longue durée d'action, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne, qui ont comme particularité d'être des isomères lévogyres. Leurs avantages seraient une moindre toxicité systémique et la production d'un bloc moteur moins important. Ces deux anesthésiques locaux concurrencent aujourd'hui la bupivacaïne qui a longtemps été la seule référence en matière d'anesthésiques locaux utilisables en analgésie obstétricale.

Parallèlement, les modalités d'administration des mélanges analgésiques progressent également. L'administration itérative de bolus à la demande est progressivement supplantée par l'administration péridurale continue (CEI : *Continuous Epidural Infusion*) puis par l'analgésie péridurale contrôlée par la patiente (PCEA : *Patient Controlled Epidural Analgesia*). Enfin, l'administration intrathécale d'un opiacé liposoluble seul ou en association avec un anesthésique local est utilisée pour initier l'analgésie péri-médullaire poursuivie ensuite par voie péridurale selon une des modalités décrites plus haut. Cette technique séquentielle est connue sous le nom de Rachi-Péridurale Combinée (RPC) ou *Combined Spinal Epidural* (CSE) chez les anglophones.

L'évolution de la pratique en analgésie péri-médullaire obstétricale est donc marquée par l'augmentation du nombre de molécules utilisables, qu'il s'agisse des anesthésiques locaux ou des adjuvants, ainsi que par l'apparition de nouvelles modalités d'administration des mélanges analgésiques.

L'obtention d'une analgésie optimale et dénuée d'effets secondaires repose sur un choix raisonné de l'anesthésique local, de sa concentration, de sa combinaison avec un adjuvant et du mode d'administration sélectionné.

1.4.2. Molécules pour l'analgésie périmédullaire obstétricale

Le choix d'un anesthésique local et d'un adjuvant pour l'analgésie périmédullaire obstétricale nécessite la connaissance du mode d'action de ces molécules ainsi que des effets secondaires qui leur sont associés. Les paragraphes 1.2.2.1. et 1.2.2.2. s'attacheront à résumer ces différents points.

1.4.2.1. *Les anesthésiques locaux*

Les anesthésiques locaux sont les composants essentiels de l'analgésie péridurale obstétricale. Cependant il est bien établi qu'une analgésie de bonne qualité et associée à un minimum d'effet secondaires, en particulier dénuée de bloc moteur, n'est obtenue qu'en réduisant de beaucoup les concentrations de ceux-ci.

1.4.2.1.1. *Structure chimique*

Tous les anesthésiques locaux contiennent un groupe aromatique lipophile et un groupe amine hydrophile séparés par une chaîne hydrocarbonée

Il existe deux familles d'anesthésiques locaux, esters ou amides, selon la nature de la liaison chimique entre le groupe aromatique et la chaîne hydrocarbonée.

Tous les anesthésiques locaux actuellement utilisés pour l'analgésie péridurale obstétricale, la bupivacaïne, la lévobupivacaïne, la ropivacaïne et la xylocaïne, sont des amides. La ropivacaïne et la lévobupivacaïne sont des isomères lévogyres. Les autres anesthésiques locaux sont soit des mélanges racémiques (bupivacaïne) soit ne possèdent pas de carbone asymétrique (lidocaïne).

1.4.2.1.2. *Electrophysiologie des canaux sodiques*

La conduction nerveuse représente la propagation d'une dépolarisation parcourant la fibre nerveuse. Les anesthésiques locaux se lient aux canaux sodiques voltage-dépendant et inhibent la perméabilité au Na^+ qui sous-tend le potentiel d'action. Le blocage de la transmission intéresse toutes les fibres nerveuses, sensibles, motrices ou autonomes. Ce sont les fibres fines et non myélinisées (fibres C) qui sont les plus

sensibles à l'action des anesthésiques locaux et les fibres larges et myélinisées qui sont les plus résistantes (tableau 1.1).

Tableau 1.1. Classification anatomique, physiologique et fonctionnelle des différents types de fibres nerveuses périphériques (d'après *Miller's Anesthesia 6^{ème} édition. Elsevier, Churchill Livingstone 2005. Modifié d'après Bonica JJ: Principles and Practice of Obstetric Anesthesia & Analgesia. Philadelphia*).

Classe	Sous-classe	Myéline	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/sec)	Localisation	Fonction
A	α	+	6 - 22	30 – 120	Efférences musculaires	Motricité
	β	+	6 - 22	30 – 120	Afférences cutanées & articulaires	Pression & proprioception
	γ	+	3 - 6	15 – 35	Efférences musculaires	Tonus musculaire
	δ	+	1 - 4	5 – 25	Afférences sensitives	Douleur, froid toucher
B		+	< 3	3 – 15	Sympathique préganglionnaire	SN autonome
C	SC	-	0.3 - 1.3	0.7 – 1.3	Sympathique postganglionnaire	SN autonome
	dγC	-	0.4 - 1.2	0.1 – 2	Afférences sensitives	SN autonome Douleur, chaud, toucher

Les canaux sodiques se composent d'une large sous-unité α et d'une ou deux sous-unités β plus petites. La sous-unité α est le site de la conduction ionique et de la liaison des anesthésiques locaux. Les canaux sodiques sont également responsables d'oscillations du potentiel de membrane des cellules myocardiques et cérébrales. Les anesthésiques locaux peuvent également y exercer leur action, ce qui explique en partie leurs effets toxiques potentiels au niveau du système nerveux central et du myocarde.

1.4.2.1.3. Pharmacodynamique

1.2.2.1.3.1. Puissance, délai et durée d'action

Les anesthésiques locaux fortement lipophiles et de haut poids moléculaire pénètrent plus facilement les membranes nerveuses et se lient aux canaux sodiques avec une forte affinité, ce qui augmente leur puissance, leur durée d'action et leur cardiotoxicité. Le délai d'action des anesthésiques locaux varie avec leur degré d'ionisation et donc leur pKa. Au pH physiologique, la lidocaïne dont le pKa est de 7.7 est moins ionisée et agit plus rapidement que la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne dont le pKa est de 8.1 (tableau 1.2).

Tableau 1.2. Caractéristiques physicochimiques des anesthésiques locaux utilisés en anesthésie obstétricale.

	Lidocaïne	Ropivacaïne	Bupivacaïne	L-Bupivacaïne
Poids Moléculaire	234	274	288	288
PKa	7.7	8.1	8.1	8.1
Liposolubilité	2.9	9	28	28
Liaison prot.(%)	65	94	95	95

1.4.2.1.4. Toxicité des anesthésiques locaux

En plus des canaux sodiques, les anesthésiques locaux peuvent se lier à d'autres récepteurs cibles, parmi lesquels on peut citer les canaux potassiques, les canaux calciques, divers enzymes, les récepteurs NMDA, les récepteurs β -adrénergiques et les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. La liaison à ces divers récepteurs pourrait contribuer à l'analgésie péridurale ou intrathécale et contribuer aux effets secondaires toxiques des anesthésiques locaux. Il serait erroné de considérer que tous les effets secondaires toxiques des anesthésiques locaux sont le résultat de leur liaison aux seuls canaux sodiques

1.2.2.1.4.1. Toxicité neurologique centrale

La toxicité des anesthésiques locaux au niveau du système nerveux central est le résultat de l'inhibition des voies excitatrices entraînant une séquence stéréotypée de

signes et symptômes apparaissant pour des concentrations plasmatiques croissantes d'anesthésiques locaux. Cette séquence comporte l'apparition successive de paresthésies péri-buccales, d'étourdissement, de myoclonies, d'une perte de conscience, de convulsions et d'un coma (figure 1.3).

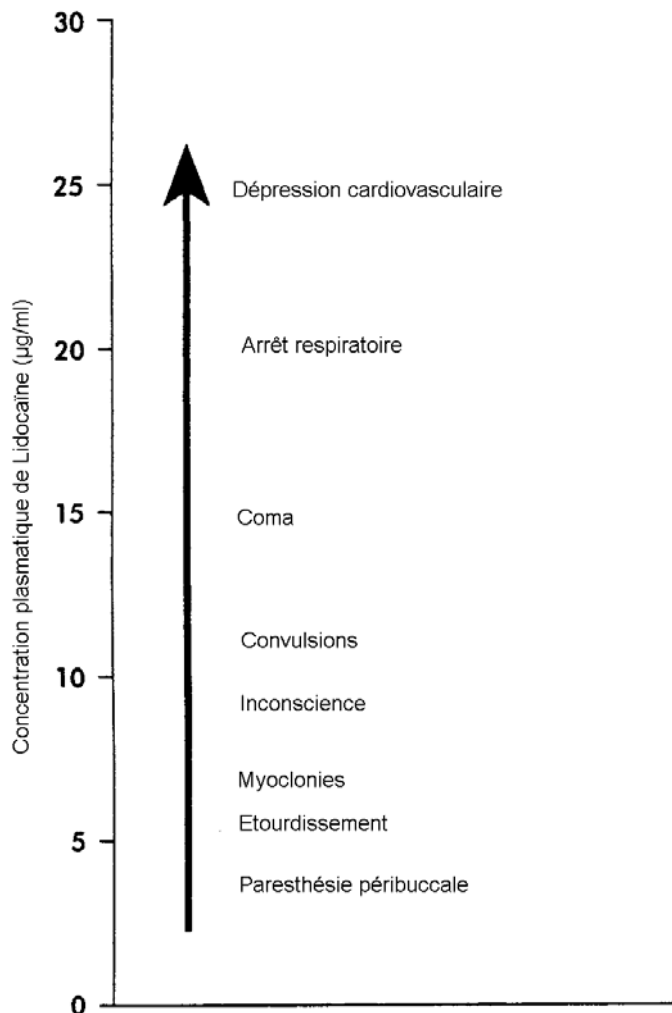


Fig. 1.3. Signes cliniques de la toxicité systémique de concentrations croissantes de lidocaïne (d'après Santos A. In : *Obstetric Anesthesia. Principles and practice*, 2^{ème} édition, Chestnut ed. 1999).

Les anesthésiques locaux plus puissants entraînent la survenue de convulsions pour des doses et des concentrations plasmatiques plus faibles que les anesthésiques locaux moins puissants.

1.2.2.1.4.2. Toxicité cardiovasculaire

Les anesthésiques locaux se fixent au niveau des canaux sodiques myocardiques et les inhibent. Les isomères dextrogyres se lient aux canaux sodiques avec une plus grande affinité que les isomères lévogyres comme la lévobupivacaïne et la

ropivacaïne. Les anesthésiques locaux inhibent la conduction myocardique avec le même ordre de puissance que pour les blocs nerveux. Ils produisent également une dépression myocardique dose-dépendante. Ils agissent au niveau des canaux calciques et potassiques et se fixent également au niveau des récepteurs β -adrénergiques, inhibant de la sorte la synthèse d'AMP cyclique.

Certains anesthésiques locaux ont une propension plus marquée à induire des troubles du rythme par rapport à leur pouvoir cardiodépresseur. Les anesthésiques locaux puissants, comme la bupivacaïne, sont plus susceptibles d'induire des troubles du rythme que les anesthésiques locaux moins puissants, comme la lidocaïne. Il semble donc que le mécanisme responsable de la toxicité cardiovasculaire dépende de l'anesthésique local administré.

1.2.2.1.4.3. Toxicité neuronale

Récemment est apparue une controverse suite à l'observation de symptômes neurologiques transitoires (TNS) et de déficits permanents dans les territoires sacrés consécutifs à l'administration de lidocaïne en intrathécal. In vitro, à l'inverse des autres anesthésiques locaux, la lidocaïne 5% bloque la conduction nerveuse de façon permanente. Ce phénomène pourrait être lié à une augmentation du calcium intracellulaire induit par la lidocaïne et serait indépendant de son action sur les canaux sodiques.

1.4.2.1.5. Effets secondaires des anesthésiques locaux en analgésie périmédullaire obstétricale

1.2.2.1.5.1. Hypotension

Les anesthésiques locaux bloquent la conduction des fibres B préganglionnaires sympathiques, provoquant ainsi une vasodilatation. S'y associe un phénomène de «pooling» veineux qui peut être à l'origine d'une diminution de débit cardiaque qui est aggravée par la compression de la veine cave inférieure.

Toute hypotension entraîne une diminution du débit utéroplacentaire qui, en fonction de sa durée et de son importance, peut être responsable de bradycardie et d'acidose fœtales. Cette hypotension est influencée par la vitesse d'installation du bloc sympathique et son étendue. Lors de la pratique de l'analgésie obstétricale moderne, l'utilisation de faibles doses d'anesthésiques locaux, rendue possible par l'adjonction

d'adjuvants, doit permettre de limiter l'incidence de ces hypotensions à un phénomène marginal n'excédant pas 10%.

1.2.2.1.5.2. Bloc moteur

Même si la ropivacaïne, la lévobupivacaïne, et dans une moindre mesure la bupivacaïne, présentent une certaine capacité à produire un bloc sensitivomoteur relativement différencié, les concentrations nécessaires de ces anesthésiques locaux pour obtenir une analgésie adéquate lorsqu'ils sont utilisés seuls produisent de façon plus ou moins marquée un bloc de conduction au niveau des fibres A α . Il en résulte un bloc moteur plus ou moins significatif. Ce bloc moteur est non seulement nuisible sur le plan de la satisfaction maternelle mais il a également un impact sur le mode d'accouchement. En effet, s'il n'a jamais été démontré que l'analgésie périmédullaire était responsable d'une incidence accrue de césariennes, le bloc moteur qui peut y être associé est par contre incriminé dans une augmentation du recours aux extractions instrumentales (forceps, ventouse). L'existence de ce bloc moteur et ses conséquences, tant sur la plan obstétrical que de la satisfaction maternelle, a motivé une évolution de la pratique de l'analgésie périmédullaire obstétricale visant à réduire les doses et les concentrations d'anesthésiques locaux administrés. L'adjonction d'adjuvants, parmi lesquels les opiacés liposolubles qui ont été les plus utilisés, a permis de réduire de façon significative le bloc moteur et les extractions instrumentales tout en améliorant la qualité de l'analgésie et la satisfaction maternelle (Van Steenberge A. et al. 1987, Chestnut DH et al. 1988, Phillips G 1988, Vertommen JD et al. 1991, COMET Study Group 2001, COMET Study Group : Wilson MJ et al. 2002).

1.4.2.1.6. *Choix de l'anesthésique local*

De nombreuses études in vitro, animales et cliniques démontrent la moindre toxicité de la ropivacaïne et de la lévobupivacaïne par rapport à la bupivacaïne. Un autre avantage proposé pour promouvoir l'usage de la ropivacaïne est un bloc moteur réduit par rapport à l'administration de bupivacaïne. La question de savoir si, dans la pratique de l'analgésie obstétricale, la bupivacaïne doit être remplacée par un des «nouveaux» anesthésiques locaux reste largement débattue. La démonstration d'une toxicité réduite et d'un bloc moteur moindre avec les nouveaux isomères lévogyres (ropivacaïne et lévobupivacaïne) n'est pertinente que si ces agents sont équipotents

à la bupivacaïne. Or, les études qui ont abordé ce problème mettent en évidence un rapport de puissance de 0.7 : 0.9 : 1.0 pour respectivement la ropivacaïne : lévobupivacaïne : bupivacaïne administrées par voie péridurale, tant d'un point de vue analgésique (Columb M 2002) que d'un point de vue du bloc moteur (Lacassie HJ et al. 2002, Lacassie HJ et al. 2003). Le recours aux adjuvants lors de la pratique de l'analgésie péridurale moderne permet l'usage de solutions diluées d'anesthésiques locaux. L'usage de solution diluées de bupivacaïne combinée soit à du fentanyl soit à du sufentanil procure une excellente analgésie avec une bonne discrimination sensitivo-motrice, une toxicité minime et un coût réduit. Les avantages de la ropivacaïne et de la lévobupivacaïne en termes de toxicité et de bloc moteur ne sont pas cliniquement significatifs aux faibles concentrations utilisées en analgésie obstétricale (Panni M et al. 2003).

1.4.2.1.7. Volumes et concentrations

Pour une même dose, l'administration d'un anesthésique local à faible concentration dans un grand volume est plus efficace que l'administration d'une concentration élevée dans un petit volume. Ce bénéfice est démontré tant pour l'injection en bolus (Christiaens F et al. 1998) que pour l'administration à la seringue auto-poussée (SAP) (Ewen A et al. 1986). La comparaison de l'administration de bupivacaïne 0.25% et 0.125% avec le modèle MLAC (Minimum Local Anesthetic Concentration = EC50) (voir paragraphe 1.2.4) confirme ce concept en démontrant une réduction de 26% des besoins en anesthésique local lors de l'utilisation de plus faibles concentrations dans un plus grand volume (Lyons GR et al. 2007).

Ces résultats confirment les données anatomiques étudiant la diffusion des solutions injectées dans l'espace péridural qui suggèrent que la diffusion est plus uniforme pour des volumes injectés et des pressions d'injection plus élevées (Hogan Q 2002). En plus d'une analgésie de meilleure qualité, l'utilisation de grands volumes et de faibles concentrations permettrait de réduire le bloc moteur et le risque de toxicité (Lyons GR et al. 2007).

La fourchette des concentrations utilisées en analgésie obstétricale est de 0.1% à 0.2% pour la ropivacaïne, de 0.0625% à 0.25% pour la bupivacaïne et la lévobupivacaïne (Tsen L 2007).

1.4.2.2. **Les adjuvants**

Afin de diminuer les complications liées aux anesthésiques locaux et d'améliorer la qualité de l'analgésie, la pratique la plus courante en analgésie obstétricale est d'associer de faibles doses d'anesthésiques locaux à un adjuvant.

En effet, les molécules administrées par voie périmédullaire peuvent avoir des effets additifs ou synergiques et le résultat clinique optimal résulte de la combinaison de différentes molécules permettant d'améliorer l'efficacité par une interaction favorable sur le plan analgésique, tout en réduisant les effets secondaires résultant de l'administration de doses élevées d'une seule drogue (Roelants F 2006).

La réduction des doses administrées d'anesthésiques locaux doit permettre de réduire, voire d'éliminer, le bloc moteur et son impact sur le mode d'accouchement et la satisfaction maternelle. De même, l'utilisation de solutions diluées d'anesthésiques locaux réduit le risque de toxicité systémique en cas d'injection intravasculaire et le risque de bloc anormalement étendu et de collapsus cardiovasculaire en cas d'injection intrathécale. Dans cette indication, la place des différents adjuvants varie et est parfois controversée.

Les opiacés liposolubles sont les adjuvants les plus fréquemment utilisés en analgésie obstétricale et leur usage est devenu routinier dans cette indication (Burnstein R et al. 1999). L'adrénaline a également été utilisée chez des millions de parturientes. Plus récemment, d'autres molécules ont été utilisées et évaluées comme adjuvant aux anesthésiques locaux, aux opiacés ou comme agent analgésique unique. Parmi ces adjuvants, citons un α_2 -agoniste, la clonidine, et un inhibiteur des cholinestérases, la néostigmine.

Ce paragraphe aura pour but de passer en revue les différents adjuvants utilisés en analgésie obstétricale.

1.2.2.2.1. *Les opiacés* (Riley E et al. 1999, Gutstein H et al. 2001)

Il existe au niveau de la corne dorsale de la moelle une concentration élevée de récepteurs morphiniques. L'administration d'opiacés à faibles doses au niveau périmédullaire, à proximité de ces récepteurs, permet d'obtenir un effet analgésique spécifique par opposition à l'administration systémique d'opiacés qui va affecter de nombreux récepteurs responsables non seulement de l'effet analgésique mais également de nombreux effets indésirables.

1.2.2.2.1.1. **Mode d'action des opiacés**

Pour comprendre le système des opiacés, il convient non seulement de connaître le fonctionnement des récepteurs aux opiacés sur le plan cellulaire et moléculaire, mais également de les replacer dans leur contexte anatomique et physiologique.

Toutes les fibres de la somesthésie rejoignent le système nerveux central par les racines dorsales des nerfs rachidiens (ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens). A leur entrée dans la moelle, les afférences se terminent au niveau des différentes couches individualisées par Rexed au niveau de la substance grise de la corne postérieure. Les fibres C ne semblent pas aller au-delà de la couche 2. Les fibres A δ projettent sur les couches 1, 2 et 5. Les fibres A β abandonnent des collatérales aux couches 3, 4 et 5.

Les récepteurs aux opiacés sont localisés au niveau des couches 1 et 2 de Rexed. Il est bien établi que l'effet analgésique des opiacés résulte de leur capacité à inhiber directement la transmission ascendante des informations nociceptives à partir de la corne dorsale de la moelle et à activer les circuits de contrôle de la douleur qui descendent du mésencéphale vers les cornes dorsales via les faisceaux spinothalamique et spinoréticulaire. Des récepteurs aux opiacés sont retrouvés tout au long de ce circuit descendant de contrôle de la douleur. Ainsi des récepteurs μ sont mis en évidence au niveau de la substance grise péri-aqueducale, la formation réticulaire du pont, le raphé médian, le noyau raphé magnus et le noyau réticulaire magnocellulaire (figure 1.4).

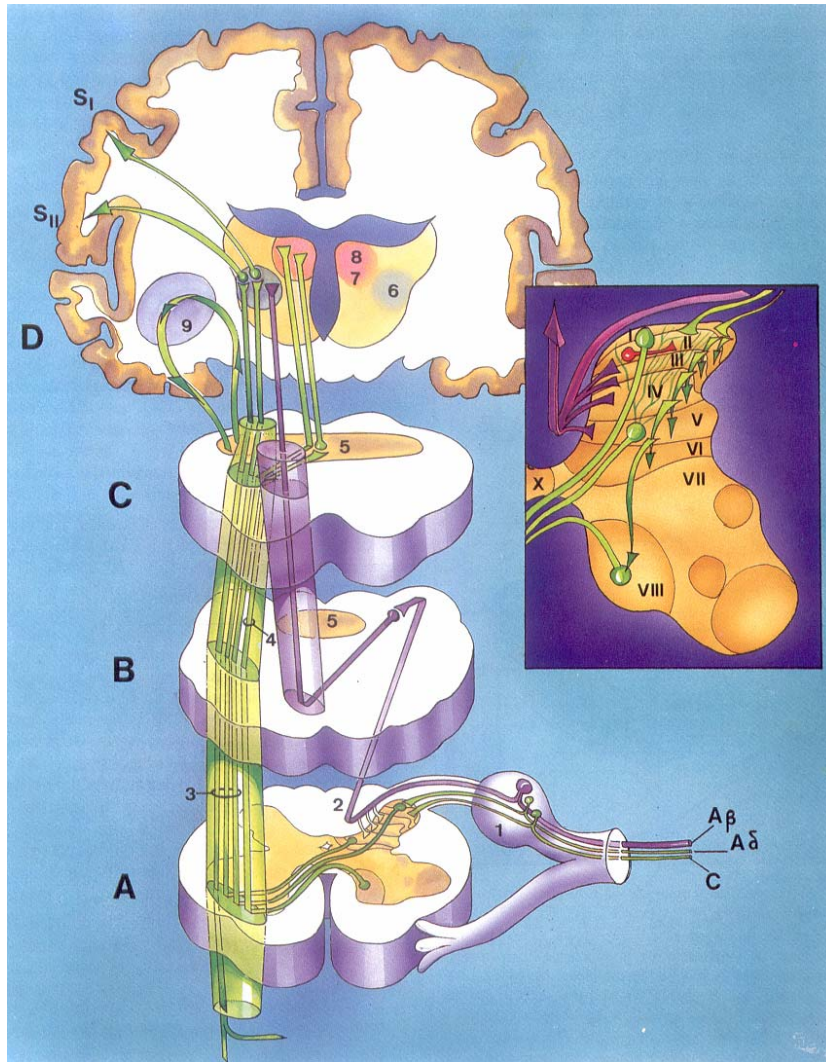


Fig. 1.4. Schéma des voies nociceptives (d'après A. Muller. *Administration périmédullaire de morphiniques*. In : *Précis d'anesthésie loco-régionale*. P. Gauthier-Lafaye. 2^{ème} édition. Masson. 1988).

Encadré : Destinée des afférences sur les couches de Rexed. Neurones d'origine du faisceau spinothalamique dans les couches 1 et 5. Neurones d'origine du faisceau spinoréticulaire dans la couche 8.

A : Etage médullaire

Aβ : Fibres myélinisées de gros diamètre ; Aδ : Fibres myélinisées de petit diamètre

C : Fibres amyélinisées

1 : Ganglion rachidien, 2 : Cordon postérieur, 3 : Faisceau spinothalamique,

4 : Faisceau spinoréticulaire.

B : Etage bulbaire inférieur

5 : Substance réticulée

C : Etage mésencéphalique

D : Niveau central

6 : Noyau ventropostérolatéral du thalamus, 7 : Thalamus diffus, 8: Thalamus médian,

9 : Système limbique, S1 et S2 : Aires somesthésiques.

Récepteurs morphiniques

On décrit classiquement trois types de récepteurs morphiniques : μ , δ et κ . Le récepteur N/OFQ fut découvert plus récemment. Chaque récepteur a une distribution anatomique propre au niveau cérébral, médullaire et périphérique. La morphine et la plupart des opiacés utilisés en clinique sont relativement sélectifs pour les récepteurs μ et exercent leurs actions via ce récepteur. Ils procurent l'analgésie, modifient l'humeur et le comportement et affectent les fonctions respiratoires, cardiovasculaires, gastrointestinales et neuroendocriniennes (tableaux 1.3 et 1.4).

Tableau 1.3. Actions et sélectivité de quelques opiacés au niveau des différents types de récepteurs aux opiacés. + : agoniste, - : antagoniste, P : agoniste partiel (d'après H.B. Gustein. In : Goodman & Gilman's, *The pharmacological basis of therapeutics*. 10^{ème} édition. McGraw-Hill 2001).

	μ	δ	κ
Drogues			
Morphine	+++		+
Fentanyl	+++		
Sufentanil	+++	+	+
Méthadone	+++		
Naloxone	---	-	--
Buprenorphine	P		--
Pentazocine	P		++
Nalbuphine	--		++
Peptides endogènes			
Met-enképhaline	++	+++	
Leu-enképhaline	++	+++	
β -endorphine	+++	+++	
Dynorphine A	++		+++
Dynorphine B	+	+	+++
α -néoendorphine	+	+	+++

Tableau 1.4. Classification et action des différents types de récepteurs aux opiacés (d'après H.B. Gutstein. In : Goodman & Gilman's, *The pharmacological basis of therapeutics*. 10^{ème} édition. McGraw-Hill 2001).

	Récepteur	Effet d'un agoniste	Effet d'un antagoniste
Analgésie			
Supraspinale	μ, κ, δ	Analgésique	0
Spinale	μ, κ, δ	Analgésique	0
Respiration	μ	Dépression	0
Tractus GI	μ, κ	Transit diminué	0
Psychotomimesis	κ	Augmentation	0
Sédation	μ, κ	Augmentation	0
Diurèse	κ	Augmentation	
Régulation hormonale			
PRL	μ	Augmentation	Diminution
GH	μ et/ou δ	Augmentation	Diminution
Libération neurotransm.			
ACh	μ	Inhibition	
Dopamine	μ, δ	Inhibition	

Couplage du récepteur morphinique au second messager

Les quatre types de récepteurs morphiniques sont des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR : *G protein-coupled receptor*).

Tous les opiacés utilisés en clinique produisent leur effet analgésique via le même mécanisme moléculaire consistant en une liaison au récepteur morphinique couplé à la protéine G (GPCR) qui entraîne une inhibition de l'adényl-cyclase (Herz A 1993), une activation des canaux potassiques et une inhibition des canaux calciques (Duggan AW et al. 1983); tous ces phénomènes aboutissant à une hyperpolarisation du potentiel de membrane et à une diminution de l'excitabilité neuronale pouvant rendre compte du blocage, par les opiacés, de la libération de neurotransmetteur et de la transmission douloureuse au niveau de différents circuits neuronaux.

1.2.2.2.1.2. **Administration périmédullaire d'opiacés**

C'est en 1979 que sont décrites pour la première fois les propriétés analgésiques de l'administration périurale et intrathécale d'opiacés chez l'homme (Wang JK et al. 1979, Behar M et al. 1979).

L'administration d'opiacés dans l'espace périurale ou intrathécal permet à ces molécules d'accéder plus directement au premier relais synaptique impliqué dans la transmission douloureuse au niveau de la corne dorsale de la moelle. Les différences pharmacologiques entre les opiacés résultent de leur capacité à atteindre les récepteurs morphiniques. L'effet analgésique net d'un opiacé représente le résultat d'un certain nombre de processus survenant avant l'activation de la protéine G. Ceci est particulièrement vrai dans le contexte d'une administration périmédullaire intrathécale ou périurale. Ainsi un opiacé administré par voie périurale doit traverser la dure-mère et l'arachnoïde, diffuser dans le liquide céphalorachidien (LCR), traverser la pie-mère pour atteindre la surface de la moelle, diffuser à travers la substance blanche et enfin la substance grise pour atteindre les récepteurs aux opiacés situés au niveau de la corne dorsale.

A cette diffusion vers les récepteurs s'opposent d'autres mécanismes, comme une captation par la graisse périurale et une diffusion vers la circulation sanguine, principal mécanisme de clearance de l'espace périurale.

L'arachnoïde est responsable de 95% de la résistance à la diffusion à travers les méninges. En plus d'être une barrière mécanique, l'arachnoïde est également le siège d'un certain nombre de systèmes enzymatiques responsables d'un certain métabolisme des opiacés. Elle joue donc également un rôle de barrière métabolique. La dure-mère, richement vascularisée, représente un site important de diffusion vers la circulation sanguine.

La proportion d'un opiacé atteignant les récepteurs de la corne dorsale et la vitesse à laquelle ce transfert se réalise sont fortement dépendantes de ses propriétés physicochimiques.

La liposolubilité des opiacés est le facteur déterminant de leur effet. Une liposolubilité accrue permet une diffusion rapide de la molécule vers son site d'action, ce qui entraîne un délai d'action court. Ainsi, le fentanyl, qui est 600 fois plus liposoluble que la morphine, agit plus rapidement que la morphine (Justins 1982)(Justins DM et al. 1982). Cependant cette liposolubilité accrue est une arme à double tranchant car

le fentanyl est éliminé de son site d'action plus rapidement également, ce qui explique une durée d'action plus courte que celle de la morphine (tableau 1.5).

Il faut également garder à l'esprit que n'importe quel opiacé administré par voie périmédullaire va, dans une certaine proportion, subir une absorption systémique et être redistribué au niveau cérébral où il pourra exercer un effet analgésique. Dès lors, le fait qu'un opiacé administré par voie périmédullaire produise un effet analgésique n'implique pas que le site de cet effet analgésique soit situé au niveau médullaire.

Tableau 1.5. Opiacés utilisés en analgésie péridurale obstétricale (Riley E et al. 1999).

Opiacés	Liposolubilité*	Dose	Délai (min)	Durée (h)
Morphine	1.4	3-5 mg	30-60	4-12
Mépidine	39	25-50 mg	5-10	2-4
Fentanyl	816	50-10 µg	5-10	1-2
Sufentanil	1727	5-10 µg	5-10	1-3

* Coefficient de partition octanol-eau.

Le délai d'action, la puissance et la durée d'action sont également influencés par d'autres propriétés physicochimiques parmi lesquelles on retiendra le poids moléculaire, le pKa et la liaison aux protéines. Plus le pKa est bas, plus élevé est le pourcentage de l'opiacé sous une forme non ionisée au pH 7.4. Cette forme non ionisée traverse la dure-mère et pénètre la corne dorsale plus facilement, ce qui entraîne un délai d'action plus court.

Ces propriétés physicochimiques des opiacés déterminent également leur migration dans le LCR. La rapidité et l'étendue de la migration céphalique d'un opiacé dans le LCR déterminent l'incidence et la sévérité des effets secondaires. Les agents hydrophiles (peu liposolubles) demeurent dans le LCR et peuvent migrer à distance dans l'espace sous-arachnoïdien avant de diffuser dans les tissus lipidiques de la moelle. Il en résulte que des quantités relativement importantes d'un morphinique hydrosoluble, comme la morphine, circulent librement dans le LCR et peuvent atteindre les centres respiratoires supérieurs et provoquer une dépression respiratoire. Inversement, les molécules plus liposolubles, comme le fentanyl et le sufentanil, pénètrent rapidement dans les tissus ce qui, d'une part, réduit la quantité

capable de migrer vers les centres supraspinaux et, d'autre part, accélère la clearance de la molécule et son élimination du LCR (Gourlay GK et al. 1987).

En résumé, les effets bénéfiques et néfastes de l'administration périmédullaire de morphiniques dépendent du type de récepteur activé, de la quantité administrée, de la liposolubilité et de la vitesse de diffusion et d'élimination de l'opiacé au niveau du LCR.

1.2.2.2.1.2.1. Administration intrathécale d'opiacés

Si la technique d'analgésie idéale est celle qui procure une analgésie rapide, de longue durée, dépourvue d'effets secondaires, comme la survenue d'un bloc moteur ou d'une hypotension, préservant la proprioception et dépourvue d'effets fœtaux, l'administration intrathécale d'opiacé semble approcher ce but.

L'administration intrathécale de morphine aux doses de 0.5 à 2 mg procure une analgésie correcte durant le premier stade du travail, mais entraîne une incidence élevée d'effets secondaires incluant somnolence, nausées, vomissements, prurit et dépression respiratoire potentiellement létale (Baraka A et al. 1981, Abboud TK et al. 1984, Abouleish E 1988).

Même à des doses plus faibles et en raison d'un délai d'action prolongé, la morphine ne semble plus pouvoir être considérée comme une alternative envisageable pour l'analgésie intrathécale en obstétrique.

Les opiacés liposolubles présentent un délai d'action plus court et une incidence moindre d'effets secondaires. Cependant, leur durée d'action est limitée dans le temps. L'administration de doses subséquentes nécessite la répétition de ponctions dure-mériennes ou la présence d'un cathéter intrarachidien, ce qui dans les deux cas risque de produire un taux excessif de céphalées post-ponction dure-mérienne. De plus, les opiacés administrés seuls sont incapables de prodiguer une analgésie de qualité au cours du deuxième stade du travail.

La courte durée d'action des opiacés liposolubles et le retrait du marché des microcathéters spinaux limitent leur usage intrathécal à la technique séquentielle ou de rachi-péri combinée où l'analgésie est initiée par voie intrathécale et entretenue de façon subséquente par voie péri-durale de façon «classique».

La ED50 du sufentanil administré par voie intrathécale dans cette indication varie de 2 à 4 µg. Sa ED95 varie entre 9 et 15 µg (Herman NL et al. 1997, Arkoosh VA et al.

1998). Une combinaison possible consiste en l'association de 1.5 à 5 µg de sufentanil avec 2.5 mg de bupivacaïne (Van de Velde M 2004, Vernis L et al. 2004). Les doses de fentanyl les plus fréquemment utilisées pour l'administration intrathécale varient de 15 µg en association avec un anesthésique local à 25 µg lorsqu'il est utilisé seul (Chua SM et al. 2004, Lim Y et al. 2005, Wong CA et al. 2006, Rofaeel A et al. 2007).

1.2.2.2.1.2.2. Administration péridurale d'opiacés

Les anesthésiques locaux procurent une analgésie somatique de qualité sans être capables de procurer une analgésie viscérale sélective. De plus, lorsqu'ils sont utilisés seuls, les doses d'anesthésiques locaux nécessaires pour obtenir une analgésie efficace tout au long du travail s'accompagnent de la survenue d'un bloc moteur significatif.

A l'inverse, un opiacé administré seul au niveau péridural permet d'obtenir une analgésie viscérale suffisante au cours de la première phase du travail, mais est incapable de soulager la douleur de type somatique présente dès la fin du premier stade et au cours du deuxième stade du travail et de procurer une analgésie adéquate pour les extractions instrumentales (Hughes SC et al. 1984).

La morphine administrée par voie péridurale à des doses de 2.5, 5 et 7.5 mg n'est efficace qu'à la dose la plus élevée. Celle-ci est associée à d'importants effets secondaires (Hughes SC et al. 1984). En plus, le délai d'action de la morphine, qui reflète sa faible liposolubilité, est de 30 à 60 min ce qui en fait une molécule peu attractive pour l'analgésie obstétricale.

Par contre les opiacés liposolubles, comme le fentanyl et le sufentanil, ont un délai d'action et une durée d'action plus courts. Leur utilisation, qui est devenue habituelle depuis les années 1980, permet de réduire de façon significative les consommations d'anesthésiques locaux. Cette diminution des besoins en anesthésiques locaux entraîne un certain nombre de bénéfices tels qu'une diminution de l'incidence et de la densité du bloc moteur et des extractions instrumentales, tout en améliorant la qualité de l'analgésie et la satisfaction maternelle (Van Steenberge A. et al. 1987, Chestnut DH et al. 1988, Phillips G 1988, Vertommen JD et al. 1991, COMET Study Group 2001, COMET Study Group : Wilson MJ et al. 2002), une diminution des concentrations plasmatiques d'anesthésique local chez le fœtus et le nouveau-né, une diminution du risque de bloc péri-médullaire étendu, voire total en cas d'injection

intrathécale, et une diminution du risque de toxicité systémique en cas d'injection intravasculaire. En dépit d'une absorption systémique significative des opiacés liposolubles, leur site d'action se situe bien au niveau médullaire (Reynolds F et al. 1989, D'Angelo R et al. 1998).

Les études ayant comparé le fentanyl et le sufentanil dans cette indication sont favorables à l'utilisation du sufentanil en raison de concentrations plasmatiques maternelles et néonatales moindres, ainsi que de scores neurocomportementaux (NACS) meilleurs chez les nouveau-nés (Loftus JR et al. 1995).

Les premières études ayant évalué l'association des opiacés liposolubles avec les anesthésiques locaux ont démontré une amélioration de l'analgésie et une diminution des consommations d'anesthésiques locaux et de l'importance du bloc moteur avec des doses de sufentanil variant entre 7.5 et 30 µg (Van Steenberge A. et al. 1987, Phillips G 1988, Vertommen JD et al. 1991)

Le caractère dose-dépendant de l'efficacité des opiacés liposolubles a été établi par diverses études ayant utilisé le modèle MLAC. Ce modèle permet d'établir la concentration efficace d'un anesthésique local chez 50% des parturientes (EC50) et de quantifier l'effet d'épargne d'un adjuvant sur les besoins en anesthésiques locaux par la réduction de la MLAC qu'il produit.

Une réduction de 54% à 91% de la MLAC de la bupivacaïne est notée pour des doses de sufentanil variant de 10 à 30 µg (Polley LS et al. 1998). De même, une réduction de la MLAC de la bupivacaïne variant de 18% à 78% est observée suite à la co-administration de fentanyl à des doses variant de 20 à 80 µg. Cependant, cette réduction dose-dépendante de la MLAC s'accompagne d'une augmentation également dose-dépendante de l'incidence de prurit (Lyons G et al. 1997).

D'un point de vue clinique, le but de l'utilisation d'un adjuvant est de réduire suffisamment les besoins en anesthésiques locaux pour éviter le bloc des fibres A α et l'atteinte motrice qui en résulte, plutôt que de réduire au maximum les concentrations des anesthésiques locaux au prix d'effets secondaires propres aux adjuvants eux-mêmes.

Un certain nombre d'études dose-réponse comparent l'administration péridurale de doses croissantes de sufentanil en association avec une concentration fixe, cliniquement utilisable, d'anesthésique local. De toutes ces études, il résulte que, d'un point de vue clinique, augmenter la dose initiale de sufentanil au-delà de 4 à 5 µg en association avec des concentrations cliniquement utilisables d'anesthésique

local, n'améliore ni la qualité de l'analgésie ni sa durée, mais augmente significativement l'incidence d'effets secondaires, en particulier le prurit (Vertommen JD et al. 1994, Eriksson SL et al. 2000, Debon R et al. 2001).

Pour l'entretien de l'analgésie en mode PCEA, en association avec de la bupivacaïne 0.125%, des concentrations de sufentanil supérieures à 0.156 µg/ml n'améliorent pas la qualité de l'analgésie mais augmentent l'incidence de prurit (Bernard JM et al. 2001). Concernant le fentanyl, un bolus initial de 25 à 50 µg et une concentration de 2 µg/ml lors de l'entretien de l'analgésie sont les posologies les plus fréquemment rapportées lors de son utilisation comme adjuvant aux anesthésiques locaux en analgésie obstétricale.

1.2.2.2.1.2.3. Effets secondaires des opiacés

– Nausées et vomissements

Le mécanisme responsable de la survenue de nausées suite à l'administration périmédullaire d'opiacés semble lié à la modulation des afférences vers la zone trigger de l'area postrema ou du nucleus du tractus solitarius, qui représente un relai important dans la transmission de la sensibilité viscérale (Bromage PR et al. 1982). Il est intéressant de noter que les nausées et vomissements ont une incidence relativement faible (< 3%) (Norris MC et al. 1994) et sont accessibles au traitement par le métoclopramide, l'ondansetron, voire le dropéridol, même si les effets secondaires de ce dernier (dysphorie, crise oculogyre, akathisie) plus fréquents chez la parturiente (Thorpe SJ et al. 1996), en limitent quelque peu l'usage.

– Prurit

Le prurit est l'effet secondaire le plus fréquent de l'administration périmédullaire d'opiacés (Steinberg RB et al. 1989, Cohen SE et al. 1993). Son incidence est plus élevée après administration intrathécale que périurale (Norris MC et al. 1994). L'incidence et la sévérité du prurit semblent dose-dépendantes lors de l'administration périurale (Lyons G et al. 1997), alors que même de faibles doses d'opiacés administrées par voie intrathécale peuvent générer un prurit significatif (Norris MC et al. 1998). Ce prurit n'est pas lié à une libération d'histamine mais bien à la migration céphalique de l'opiacé dans le LCR vers le noyau trigéminé et le subnucleus caudalis. Il est rarement nécessaire de traiter ce prurit qui est le plus souvent d'intensité faible ou modérée et qui, en cas de besoin, répond très

bien à l'administration de naloxone (0.1-0.4 mg IV). Ce prurit modéré ne semble pas altérer la satisfaction maternelle et n'est pas nécessairement perçu comme un événement désagréable (Bernard JM et al. 2001).

– Dépression respiratoire

Quelle que soit la voie d'administration, les morphiniques sont susceptibles de causer une dépression respiratoire. Ce risque dépend du choix de la molécule et de ses propriétés pharmacocinétiques, de la dose et des interactions avec d'autres substances pouvant déprimer le système nerveux central (SNC). Lors de l'administration périmédullaire d'opiacés, la liposolubilité de la molécule joue un rôle déterminant (Chaney MA 1995). On considère qu'après l'injection d'un opiacé liposoluble, comme le fentanyl ou le sufentanil, une dépression respiratoire, si elle doit survenir, surviendra dans un délai de 1 à 2 heures. Cette cinétique est liée à la diffusion rapide de ces opiacés dans les tissus, l'élimination et la clearance subséquentes s'apparentant à celle de la même drogue administrée par voie intraveineuse. A l'inverse, avec un opiacé hydrosoluble comme la morphine, qui tend à persister dans le LCR, la migration céphalique et la diffusion vers les centres respiratoires nécessitent plusieurs heures et une dépression respiratoire peut survenir 12 à 24 heures après l'administration de la drogue. Il semble opportun de ne pas dépasser la dose de 10 µg de sufentanil pour une administration intrathécale, car l'efficacité analgésique de doses supérieures n'est pas démontrée (Herman NL et al. 1997, Arkoosh VA et al. 1998) et le risque de dépression respiratoire augmente significativement pour des doses de l'ordre de 15 µg (Greenhalgh CA 1996, Katsiris S et al. 1998).

– Rétention urinaire

Ce phénomène pourrait être lié à une action des opiacés au niveau de la moelle sacrée et entraînant un relâchement du detrusor (Rawal N et al. 1983). L'importance de ce problème au cours du travail est mal définie car de nombreuses parturientes nécessitent un recours au sondage vésical pour d'autres raisons.

– Retard de vidange gastrique.

Le travail en lui-même est une cause de vidange gastrique retardée qui peut être majorée par l'administration d'opiacés par voie IV ou IM. Par contre, les doses cliniquement recommandées de fentanyl pour l'administration péridurale n'ont pas, ou peu, d'effets sur la vidange gastrique, à l'inverse de l'administration

intrathécale qui, elle aussi, ralentit la vidange gastrique (Zimmermann DL et al. 1996, Kelly MC et al. 1997, Porter JS et al. 1997).

– Effets secondaires fœtaux

L'administration périmédullaire d'opiacés peut théoriquement affecter le fœtus de deux manières différentes : soit un effet direct lié à l'absorption systémique et au passage transplacentaire, soit un effet indirect via les effets des opiacés sur la parturiente. La survenue d'une dépression respiratoire néonatale après administration d'opiacés par voie péridurale est moins fréquente qu'après administration systémique. Aux doses cliniquement recommandées, l'administration péridurale d'opiacés liposolubles ne produit pas d'accumulation significative chez le fœtus ni d'effets secondaires néonataux (Bader AM et al. 1995). Le score neuro-comportemental des nouveau-nés après administration péridurale de fentanyl n'est que modestement réduit, ce phénomène est encore moins important après administration de sufentanil (Loftus JR et al. 1995). L'administration intrathécale d'un opiacé est encore moins susceptible d'avoir un effet direct, compte tenu des plus faibles doses utilisées, et donc d'une absorption systémique réduite. Les effets indirects de l'administration périmédullaire d'opiacés peuvent être plus significatifs. Une dépression respiratoire et une hypoxie maternelle provoquent évidemment une hypoxie fœtale. Mais ce qui est le plus fréquemment observé est la survenue d'une bradycardie fœtale après l'administration intrathécale d'un opiacé liposoluble. Ce phénomène est rapporté après l'administration intrathécale de fentanyl et de sufentanil (Van de Velde M et al. 2004, Van de Velde M 2005, Rofaeel A et al. 2007) et son mécanisme physiopathologique reste mal compris. Une hypothèse repose sur le rôle possible de l'installation rapide de l'analgésie, qui produirait une chute brutale des catécholamines endogènes qui exercent une action tocolytique via leur action sur les récepteurs β_2 -adrénergiques. Il en résulterait une hypertonie utérine entraînant une diminution de la perfusion utéroplacentaire et une hypoxie fœtale.

1.2.2.2.2 *L'adrénaline*

Au début du 20^{ème} siècle l'effet analgésique de l'adrénaline par voie spinale est démontré chez l'animal. En 1950, cette propriété est démontrée en clinique humaine (PRIDDLE HD et al. 1950). Son administration périmédullaire est capable de produire une analgésie segmentaire (Curatolo M et al. 1997), mais c'est plus souvent

en association avec les anesthésiques locaux et les opiacés que cette propriété est exploitée.

1.2.2.2.1. **Mode d'action de l'adrénaline**

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet analgésique de l'administration neuraxiale d'adrénaline. Premièrement, par son effet vasoconstricteur, l'adrénaline diminue le débit sanguin au niveau de la dure-mère qui représente le mécanisme principal de clearance des drogues administrées par voie péridurale (Bernards CM et al. 2003, Neal JM 2003). Il en résulte une augmentation de la quantité d'agent analgésique pouvant diffuser vers le SNC. Deuxièmement, un effet direct peut également être invoqué. L'adrénaline agit alors comme un α_2 -agoniste au niveau de la corne dorsale de la moelle (Collins JG et al. 1984). La réduction de l'absorption vasculaire des anesthésiques locaux réduit également leur concentration plasmatique maternelle et leur passage transplacentaire. L'adjonction d'adrénaline aux solutions d'anesthésiques locaux est par ailleurs largement utilisée pour détecter l'injection intravasculaire accidentelle de ces solutions et ce, malgré toutes les limites de la méthode.

1.2.2.2.2. **Administration intrathécale d'adrénaline**

L'adrénaline administrée par voie intrathécale à des doses variant de 2,25 à 200 μg prolonge de façon significative la durée de l'analgésie obtenue avec une combinaison bupivacaïne + opiacé liposoluble, sans modification des effets secondaires ni du mode d'accouchement (Campbell DC et al. 1997, Vercauteren MP et al. 2001), mais l'efficacité ne semble pas dose-dépendante puisque des doses de 25, 50 et 100 μg ne sont pas plus efficaces qu'une dose de 12.5 μg (Gurbet A et al. 2005).

1.2.2.2.3. **Administration péridurale d'adrénaline**

L'adrénaline administrée par voie péridurale à des concentrations variant de 1 à 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1:1.000.000 - 1:200.000) diminue les besoins en anesthésiques locaux et réduit les concentrations plasmatiques des anesthésiques locaux (Dahl V et al. 1999, Leonard SA et al. 2002, Polley LS et al. 2002b). Cependant, l'intérêt de l'adjonction d'adrénaline aux anesthésiques locaux et aux opiacés administrés pour l'analgésie péridurale obstétricale reste largement débattu. D'une part, son effet potentiateur de

l'analgésie semble modeste par rapport aux opiacés et, d'autre part, ses effets secondaires potentiels en limitent l'usage. Parmi ceux-ci on retiendra un effet tocolytique incriminé dans la prolongation du travail rapporté par certains auteurs, une majoration du bloc moteur ainsi que des modifications du score d'Apgar et de l'équilibre acide-base fœtal (Okutomi T et al. 2000a, Okutomi T et al. 2000b, Soetens FM et al. 2006). Enfin, les anesthésiques locaux les plus récents possèdent des propriétés vasoconstrictrices intrinsèques rendant moins opportune encore l'adjonction d'adrénaline.

1.2.2.2.3. *La clonidine* (Eisenach JC et al. 1996, Roelants F 2006)

1.2.2.2.3.1. **Mode d'action de la clonidine**

Les mécanismes analgésiques des agonistes α_2 -adrénergiques ont été exploités depuis plus d'un siècle. Ainsi, la cocaïne, le premier anesthésique administré par voie périmédullaire, produit son effet analgésique principalement par ses propriétés anesthésiques locales, mais elle inhibe également la recapture de la noradrénaline et dès lors produit une partie de son effet analgésique en augmentant la stimulation noradrénergique de récepteurs α_2 -adrénergiques (Misra AL et al. 1987). Les α_2 -agonistes (xylazine, détomidine, dexmédétomidine) ont été utilisés de longue date en médecine vétérinaire pour la réalisation d'anesthésies locorégionales, mais l'utilisation de la clonidine par voie périmédullaire en clinique humaine remonte à 1984, dans le cadre du traitement de douleurs chroniques (Tamsen A et al. 1984).

1.2.2.2.3.1.1. **Propriétés analgésiques**

Les récepteurs α_2 -adrénergiques sont localisés au niveau des terminaisons périphériques et spinales des afférences primaires, sur les neurones des couches superficielles de la corne dorsale de la moelle et dans certains noyaux du tronc cérébral impliqués dans l'analgésie (Unnerstall 1984). Ces localisations rendent possible un mode d'action analgésique aux niveaux périphérique, spinal et du tronc cérébral. Ces trois sites d'action potentiels ont été confirmés par différents travaux d'expérimentation animale. Toutefois, l'importance relative de ces sites d'actions reste controversée. On notera également l'absence de récepteurs α_2 -adrénergiques au niveau des axones des nerfs périphériques. Cependant, la clonidine à haute

concentration peut exercer un faible effet de bloc de conduction nerveuse de façon plus marquée sur les fibres C (Gaumann DM et al. 1992, Butterworth JF et al. 1993, Gaumann DM et al. 1994). Ce phénomène pourrait expliquer le renforcement du bloc nerveux périphérique lorsque la clonidine est ajoutée à un anesthésique local. De même qu'avec les opiacés liposolubles, il est possible d'obtenir un effet analgésique suite à l'administration systémique, péridurale ou intrathécale de clonidine. Cependant l'effet analgésique est plus marqué après administration périmédullaire qu'après administration systémique ce qui indique un mode d'action spinal et favorise un mode d'administration neuraxial (Bonnet F et al. 1990, Filos KS et al. 1992, De Kock M et al. 1993, Bernard JM et al. 1995).

La clonidine exerce son effet analgésique par son action sur les récepteurs α_2 -adrénergiques situés au niveau de la corne dorsale de la moelle et en inhibant la libération de substance P. Cet effet au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques est démontré par la réversibilité de l'effet analgésique et sédatif de la clonidine administrée par voie péridurale par l'administration d'un antagoniste α_2 -adrénergique, la yohimbine (Liu N et al. 1993).

Des données expérimentales animales et humaines ont permis de déterminer que l'effet analgésique des α_2 -agonistes est également le résultat, au moins en partie, d'une activation cholinergique au niveau spinal. En effet, la clonidine administrée par voie péridurale entraîne une augmentation de la concentration d'acétylcholine (ACh) mesurée dans le LCR (Eisenach J et al. 1993, Eisenach JC et al. 1995) consécutive à la libération d'ACh dans la corne dorsale de la moelle (Klimscha W et al. 1995).

De plus, l'effet analgésique de la clonidine administrée par voie péridurale est majoré par l'injection intrathécale d'un inhibiteur des cholinestérases, la néostigmine (Hood D et al. 1995) (figure 1.5).

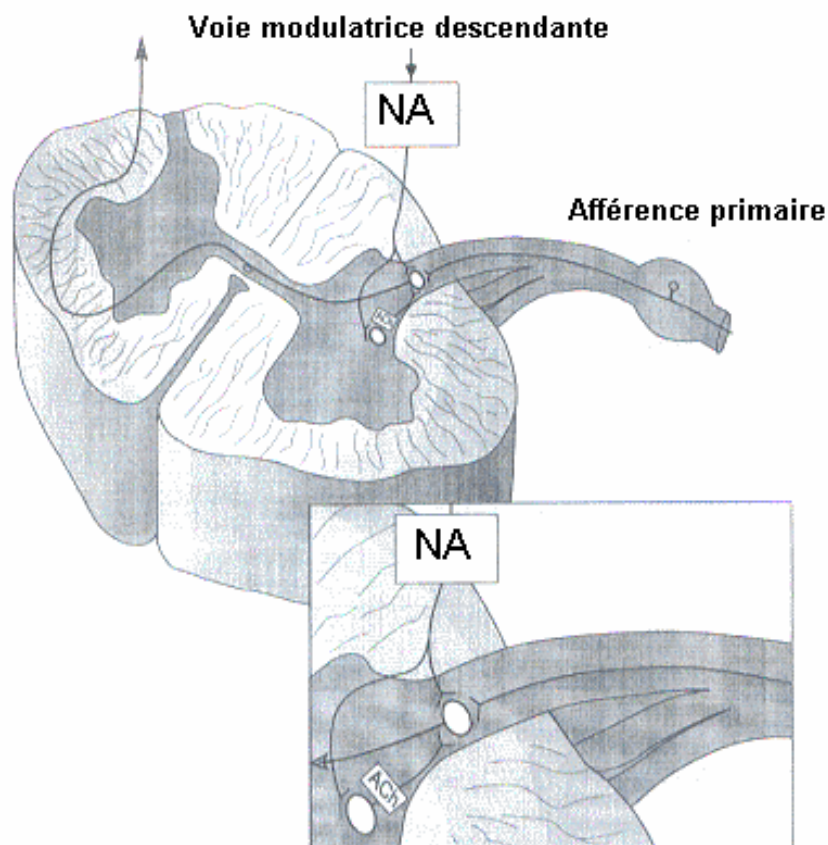


Fig. 1.5. Interaction cholinergique dans l'analgésie médiée par les récepteurs α_2 au niveau spinal. Les voies descendantes noradrénergiques libèrent la noradrénaline (NA) qui exerce un effet analgésique direct et indirect, via la libération d'ACh, également impliquée dans l'analgésie (Eisenach JC et al. 1996).

1.2.2.2.3.1.2. Effets hémodynamiques

La clonidine est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de la prééclampsie (Horvath JS et al. 1985). En France, elle fait partie des quatre molécules ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication avec la nicardipine, le labétalol et l'hydralazine. Elle est proposée dans l'algorithme du traitement de la prééclampsie sévère par la conférence d'experts de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en 2000 (SFAR 2000). Dans cette indication, elle se positionne en association avec la nicardipine lorsqu'il est nécessaire d'instaurer une bithérapie ou, lorsque les effets secondaires de la nicardipine, comme la tachycardie maternelle (Aya AG et al. 1999), imposent une réduction de la posologie. Lors de son administration périmédullaire, il existe une absorption systémique significative qui explique en partie les effets hémodynamiques observés, par une action au niveau central et périphérique. La clonidine influence la pression artérielle de façon complexe en raison d'effets

opposés au niveau de différents sites d'action (Reid JL et al. 1980, Jarrott B et al. 1987). Au niveau du nucleus solitarius et du locus coeruleus du tronc cérébral, l'activation d' α_2 -adrenorécepteurs post-synaptiques réduit le tonus sympathique. La clonidine n'est pas un α -agoniste pur, elle agit également au niveau de sites de liaison imidazoline non adrénérgiques au niveau du noyau réticulé latéral, produisant de la sorte un effet hypotenseur et antiarythmique (Hamilton CA 1992, De Vos H et al. 1994). Classiquement, l'effet hypotenseur de la clonidine, après administration systémique ou péridurale, est plus marqué chez le patient hypertendu que normotendu (Eisenach JC et al. 1989). Au niveau périphérique, l'activation de récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques au niveau des terminaisons sympathiques réduit la libération de norépinéphrine à ce niveau, ce qui pourrait la stimulation de récepteurs α_2 -adrénergiques situés au niveau du tronc cérébral et au niveau périphérique, sont contrebalancés par une vasoconstriction périphérique directe causée par les concentrations circulantes de clonidine agissant comme un α_2/α_1 agoniste (Langer SZ et al. 1985).

En conséquence, la courbe dose-réponse de la clonidine administrée par voie périmédullaire ou systémique a une forme de U avec un effet vasoconstricteur périphérique pour des concentrations circulantes élevées, s'opposant à l'effet de sympatholyse d'origine centrale (figure 1.6).

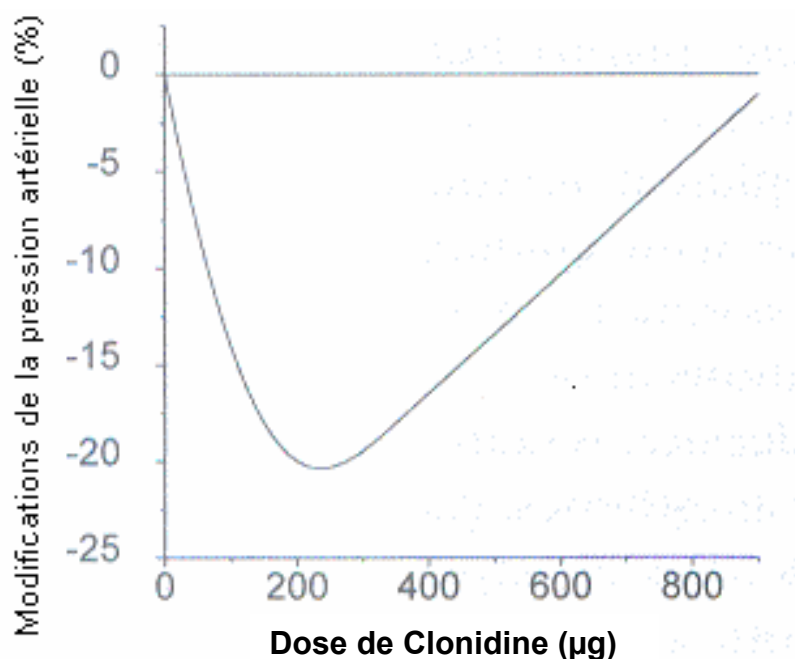


Fig. 1.6. Courbe dose-réponse en forme de «U» de la clonidine sur la pression artérielle et la vasoconstriction causée par des concentrations plasmatiques élevées de clonidine s'opposant à l'effet hypotenseur central (Eisenach JC et al. 1996).

L'administration neuraxiale de clonidine s'accompagne également d'un effet inhibiteur direct sur les neurones sympathiques pré-ganglionnaires de la moelle (Guyenet PG et al. 1981). Il en résulte un effet hypotenseur variable avec le niveau d'injection. Pour une injection réalisée au niveau thoracique bas ou lombaire, l'effet hypotenseur n'est pas plus marqué que pour une administration intraveineuse (De Kock M et al. 1993). Par contre, l'administration au niveau thoracique plus élevé s'accompagne d'hypotension plus profonde (De Kock M 1991, Rauck RL et al. 1993). L'atteinte du système sympathique cardiaque pourrait participer à ce phénomène. L'administration périmédullaire de néostigmine contrecarre l'effet hypotenseur de la clonidine (Williams JS et al. 1993), probablement via une augmentation de l'activité du système sympathique pré-ganglionnaire médiée par l'ACh (Takahashi H et al. 1991). La néostigmine majore également l'effet analgésique de la clonidine. Dès lors, cette combinaison clonidine-néostigmine peut s'avérer cliniquement intéressante (Hood D et al. 1995).

1.2.2.2.3.1.3. Sédation

On observe fréquemment un certain degré de sédation lors de l'utilisation de la clonidine en anesthésie locorégionale. Cette observation est en accord avec les propriétés bien démontrées de sédation et d'épargne sur les agents de l'anesthésie générale liées à l'action de la clonidine au niveau du locus coeruleus (Maze M et al. 1991), ce noyau du tronc cérébral impliqué dans la régulation sommeil-veille et inhibé par les α_2 -agonistes.

La sédation observée après administration périurale de clonidine est probablement liée à son absorption systémique et à sa redistribution vasculaire vers les centres supérieurs. Cependant il est concevable qu'une migration céphalique de la clonidine dans le LCR puisse entraîner un phénomène de sédation différée.

Cette sédation est le reflet d'un effet α_2 -adrénergique comme en témoigne sa réversibilité par la yohimbine (Liu N et al. 1993).

Quelle que soit la voie d'administration, la sédation rapidement observée (20 min) avec la clonidine est dose-dépendante dans une fourchette allant de 50 à 900 μg (Eisenach JC et al. 1996).

1.2.2.2.3.2. **Administration intrathécale de clonidine**

L'administration de clonidine en intrathécal comme seul agent analgésique à des doses comprises entre 50 et 200 µg produit une analgésie dont l'efficacité et la durée sont dose-dépendantes, mais elle est associée à une incidence élevée de sédation et d'hypotension maternelle potentiellement sévère, ainsi qu'à des altérations du rythme cardiaque fœtal (Chiari A et al. 1999).

Des doses de clonidine variant de 15 à 50 µg combinées à un anesthésique local et/ou un opiacé liposoluble potentialisent l'analgésie, mais entraînent également une augmentation de l'incidence d'hypotension maternelle pouvant atteindre 60% (Mercier FJ et al. 1998, Gautier PE et al. 1998, D'Angelo R et al. 1999). A cette hypotension s'ajoute une augmentation de l'administration d'éphédrine et de l'incidence d'altérations du rythme cardiaque fœtal (Sia AT 2000, Belhadj Amor M et al. 2007). On observe également une incidence accrue de sédation (Sia AT 2000, Belhadj Amor M et al. 2007). Dès lors, en dépit de son efficacité, l'administration de clonidine par voie intrathécale ne semble pas pouvoir être recommandée en routine en analgésie obstétricale en raison des effets secondaires démontrés pour des doses aussi faibles que 15 à 30 µg (Van de Velde M 2005, Dewandre PY 2006, Belhadj Amor M et al. 2007). Toute utilisation à faible dose en combinaison avec un anesthésique local et un opiacé liposoluble impose un monitoring strict de la pression artérielle et une correction rapide de toute hypotension à l'aide d'éphédrine (Roelants F 2006).

1.2.2.2.3.3. **Administration péridurale de clonidine**

La clonidine administrée par voie péridurale comme adjuvant aux anesthésiques locaux présente une efficacité et des effets secondaires dose-dépendants.

Dans ce contexte, des doses de l'ordre de 60 à 75 µg sont proposées comme les plus appropriées pour l'analgésie péridurale obstétricale (Brichant JF et al. 1994, Eisenach JC et al. 1996).

En effet l'efficacité analgésique est démontrée lors de l'administration en bolus pour des doses comprises entre 60 et 150 µg (O'Meara ME et al. 1993, Cigarini I et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Kizilarlan S et al. 2000, Landau R et al. 2002). Cette efficacité analgésique s'accompagne d'un effet d'épargne sur la consommation d'anesthésique local (Kizilarlan S et al. 2000, Landau R et al. 2002) et d'une réduction du bloc moteur (Landau R et al. 2002).

Par contre, l'administration péridurale en bolus de 30 µg de clonidine n'améliore pas l'analgésie au cours du travail (Le Polain B et al. 1993) et celle de 50 µg n'est efficace qu'en association avec un opiacé liposoluble (Claes B et al. 1998).

Cette efficacité dose-dépendante est confirmée par une étude récente utilisant le modèle MLAC et dans laquelle une dose de 30 µg de clonidine ne modifie pas la MLAC de la ropivacaïne (0.081% vs 0.097%), alors qu'une dose de 60 µg entraîne une réduction de celle-ci de 64% (0.035% vs 0.097%) (Aveline C et al. 2002).

A côté de cette efficacité dose-dépendante, un certain nombre d'effets secondaires sont également rapportés lors de l'administration péridurale de clonidine. Parmi ceux-ci, citons une incidence accrue d'hypotension, de bradycardie et de sédation maternelle, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des altérations du rythme cardiaque fœtal. Ces effets secondaires semblent eux aussi liés à la dose administrée. En effet, une dose inefficace de 30 µg de clonidine, n'est associée à aucune majoration de la fréquence de survenue d'hypotension ni de sédation (Le Polain B et al. 1993, Aveline C et al. 2002). Des doses de 50 µg et 60 µg sont associées à une augmentation de l'hypotension et de la sédation (Claes B et al. 1998, Aveline C et al. 2002).

Après administration péridurale de 75 µg de clonidine, certains auteurs ne rapportent aucun effet secondaire (Kizilarlan S et al. 2000), d'autres décrivent une augmentation de la sédation maternelle et une diminution de la fréquence cardiaque fœtale sans majoration de l'incidence de l'hypotension maternelle (Cigarini I et al. 1995). Enfin, à la même dose de 75 µg, une étude rapporte une augmentation non significative du recours à l'éphédrine pour traiter des hypotensions pouvant survenir jusqu'à 120 minutes après l'administration et pouvant être associées à des épisodes de bradycardies fœtales. Ces épisodes hypotensifs corrigés rapidement n'altèrent ni le score d'Apgar, ni l'équilibre acido-basique des nouveau-nés (Landau R et al. 2002). L'administration péridurale de doses plus élevées de clonidine (100 µg, 120 µg et 150 µg) s'accompagne d'effets secondaires maternels et fœtaux (O'Meara ME et al. 1993, Brichant JF et al. 1994, Chassard D et al. 1996).

Ces incertitudes quant aux effets secondaires amènent certains auteurs à s'interroger sur l'opportunité d'utiliser cette molécule au cours de l'analgésie obstétricale (D'Angelo R 2000).

1.2.2.2.4. *La néostigmine*

1.2.2.2.4.1. **Mode d'action de la néostigmine**

La néostigmine inhibe les cholinestérases et donc la dégradation de l'acétylcholine au niveau médullaire. L'acétylcholine exerce son effet analgésique en se fixant aux récepteurs muscariniques et nicotiniques de la moelle et en stimulant la synthèse d'oxyde nitrique (NO). La clonidine et la néostigmine possèdent donc un mécanisme d'action commun via l'augmentation de l'acétylcholine et leur interaction pourrait se révéler bénéfique.

Outre une interaction analgésique intéressante, la néostigmine possède un intérêt sur le plan hémodynamique. En effet, si la clonidine diminue le tonus sympathique dans le tronc intermédiolatéral de la moelle, la néostigmine, pour sa part, augmente le tonus sympathique via une augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau des neurones préganglionnaires sympathiques (Roelants F 2006).

1.2.2.2.4.2. **Administration intrathécale de néostigmine**

La néostigmine produit une analgésie spinale chez l'animal, chez les volontaires (Hood D et al. 1995) et en analgésie postopératoire (Lauretti GR et al. 1996, Lauretti GR et al. 1998a, Lauretti GR et al. 1998b) mais ses effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée) empêchent son utilisation.

En analgésie obstétricale, une dose de 10 µg administrée seule est inefficace mais, en association avec du sufentanil, réduit la ED50 de celui-ci de 25% (Nelson KE et al. 1999). La même dose de 10 µg de néostigmine en association avec une combinaison bupivacaïne-sufentanil-clonidine donne des résultats divergents quant à son efficacité analgésique (Owen MD et al. 2000, D'Angelo R et al. 2001). Néanmoins, dans toutes ces études, l'administration intrathécale de néostigmine à des doses aussi faibles que 10 µg a été associée à une incidence élevée de nausées sévères et rebelles au traitement. Ces effets digestifs majeurs contre-indiquent l'administration de néostigmine par voie intrathécale pour l'analgésie obstétricale.

1.2.2.2.4.3. **Administration péridurale de néostigmine**

Différents auteurs rapportent l'absence d'effets secondaires lors de l'administration péridurale de néostigmine à des doses variant de 1 à 10 µg/kg en association aux anesthésiques locaux pour l'analgésie postopératoire (Lauretti GR et al. 1999,

Nakayama M et al. 2001). En analgésie obstétricale, la néostigmine administrée à la dose de 250 µg potentialise l'effet analgésique de la ropivacaïne (Roelants F et al. 2003). Une dose de 500 µg potentialise l'effet du sufentanil (Roelants F et al. 2004). Enfin, l'association de 750 µg de néostigmine et de 75 µg de clonidine est efficace pour initier une analgésie sélective par voie péridurale et est dénuée d'effets secondaires (Roelants F et al. 2005).

1.2.3. Modalités d'administration de l'analgésie périmédullaire en obstétrique

Après avoir revu dans les paragraphes précédents les molécules pouvant être utilisées pour l'analgésie périmédullaire en obstétrique, nous allons aborder l'importance du mode d'administration de ces solutions analgésiques, tant sur le plan de l'efficacité que de la genèse des effets secondaires.

1.2.3.1 Péridurale ou rachi-péridurale combinée ?

L'utilisation de la voie intrathécale pour initier l'analgésie périmédullaire en obstétrique a été décrite au début des années 1990 et est devenue de plus en plus populaire (Camann WR et al. 1993, Collis RE et al. 1995). La rachianalgésie continue à l'aide d'un cathéter n'étant pas applicable en routine en raison d'un risque accru de céphalées post-brèche dure-mérienne et de syndrome de queue de cheval, cette injection intrathécale est relayée par une analgésie péridurale «classique». Cette technique séquentielle est appelée rachi-péridurale combinée (RPC) ou *combined spinal epidural* (CSE) chez les anglophones.

Généralement, pour la composante intrathécale, un anesthésique local est associé à un opiacé liposoluble même s'il est possible d'obtenir une analgésie de qualité avec un opiacé liposoluble seul au cours du premier stade du travail.

L'avantage principal de la rachi-péridurale combinée est une réduction significative du délai d'obtention d'une analgésie efficace (Bucklin BA et al. 2002) de l'ordre de 10 à 15 minutes. Outre ce délai d'action raccourci, d'autres avantages ont été décrits: moindre consommation totale d'anesthésiques locaux, réduction du bloc moteur et meilleure qualité d'analgésie initiale, quel que soit l'état d'avancement du travail. Parmi les effets secondaires propres à la rachi-péridurale combinée, on retiendra essentiellement une incidence accrue de prurit. On décrit également un risque accru de bradycardie fœtale liée en partie à un phénomène d'hypertonie utérine dont la physiopathologie reste mal comprise (Van de Velde M 2005).

La question de savoir si cette technique doit être proposée à toutes les parturientes ou réservée à des situations où le bénéfice est sans équivoque reste posée.

Parmi les situations où ce bénéfice est évident, on retiendra le contrôle des douleurs intenses lorsque l'analgésie périmédullaire est instaurée en fin de travail.

1.2.3.2. Modalités d'entretien

La modalité d'entretien de l'analgésie péridurale la plus ancienne et la plus simple consiste en l'administration manuelle de bolus à la demande. Le critère d'administration de ces bolus est la réapparition de la douleur qui peut rapidement devenir intolérable si un délai existe entre la demande et l'administration du bolus. Cette méthode est donc fréquemment associée à des périodes d'analgésie insuffisante ou «hiatus analgésiques» (The Lancet 1987).

L'administration péridurale continue à la seringue auto-poussée (SAP) se popularise au cours des années 1980. Elle permet de remédier, au moins partiellement, à ce problème d'«hiatus analgésique». Cependant cette amélioration de la qualité de l'analgésie est obtenue au prix d'une augmentation des doses administrées et d'une majoration du bloc moteur (Smedstad KG et al. 1988).

L'analgésie péridurale contrôlée par la patiente (PCEA) est introduite il y a 20 ans (Gambling DR et al. 1988, Gambling DR et al. 1990). Cette technique a pour objectif de répondre aux imperfections de la technique d'administration à la SAP. Il est actuellement bien établi que la PCEA est la technique de référence pour l'entretien de l'analgésie péridurale en obstétrique. Elle permet de réduire la consommation d'anesthésiques locaux et l'importance du bloc moteur, et elle augmente la satisfaction maternelle. Néanmoins, cette technique d'entretien de l'analgésie n'est pas encore parfaite. Le recours aux bolus complémentaires par l'anesthésiste pour cause d'analgésie insuffisante, bien que réduit, n'est pas supprimé et la satisfaction maternelle peut elle aussi être encore améliorée. Les multiples protocoles d'administration proposés pour le mode PCEA témoignent de cette difficulté d'obtenir l'analgésie optimale.

1.2.4. Le modèle MLAC (*minimum local analgesic concentration*)

Avant l'avènement du modèle MLAC, la majorité des recherches menées dans le domaine des doses requises d'anesthésiques locaux ainsi que des effets de l'administrations d'autres analgésiques comme les opiacés, sont menées sur le

mode de comparaisons d'associations empiriques de différents analgésiques administrés à une dose déterminée. Il est clair aujourd'hui que beaucoup de ces études ont utilisé des doses ou des concentrations supérieures au percentile 95 d'efficacité (ED95), situées au sommet de la courbe dose-réponse, là où des différences ténues peuvent passer inaperçues. Une méthodologie faisant varier la dose permet d'obtenir des informations utiles sur la relation dose-réponse. Le modèle MLAC est conçu pour évaluer la relation concentration-effet des anesthésiques locaux dans le contexte particulier de l'analgésie péridurale pour le travail (Columb MO et al. 1995). Cette méthode robuste et fiable repose sur le principe de l'allocation séquentielle *up & down* et permet de déterminer la dose ou la concentration médiane efficace (ED50 ou EC50). Dans cette méthode d'allocation séquentielle, la concentration d'anesthésique local reçue par un sujet est conditionnée par la réponse du sujet précédent. Un résultat binaire (efficace-inefficace) est défini; une définition typique d'une analgésie efficace étant un score visuel analogique de la douleur ou *visual analogue pain score* (VAPS) $\leq 10/100$ mm endéans les 30 minutes suivant l'administration d'une concentration déterminée dans un volume de 20 ml. En cas de résultat «efficace», la dose est diminuée chez le patient suivant, alors qu'en cas de résultat «inefficace» la dose est augmentée chez le patient suivant. En utilisant cette approche, le test est finalement centré autour de la ED50 ou de la EC50 (Columb MO et al. 2006) (figure 1.7).

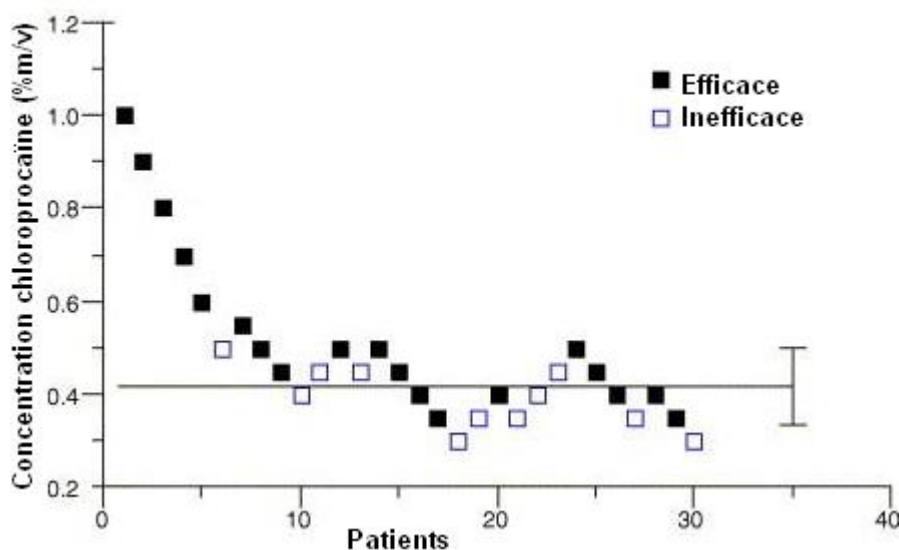


Fig. 1.7. Exemple type d'allocation séquentielle "up-down" lors de l'utilisation de chloroprocaine pour l'analgésie péridurale au cours du travail avec représentation de la EC50 et de l'intervalle de confiance à 95% (Columb MO et al. 2006).

La relation dose-réponse est définie avec la plus grande précision au niveau de la ED50, qui est le point au niveau duquel est définie la puissance pharmacologique.

La détermination de cette ED50 selon la méthodologie MLAC permet de quantifier la puissance relative des différents anesthésiques locaux, en particulier la bupivacaïne, la ropivacaïne et la lévobupivacaïne (Columb MO et al. 1995, Lyons G et al. 1998, Capogna G et al. 1999, Polley LS et al. 1999, Benhamou D et al. 2003, Polley LS et al. 2003a, Polley LS et al. 2003b). Elle permet également de quantifier l'effet d'épargne sur les besoins en anesthésiques locaux obtenu par l'administration de divers adjuvants comme les opiacés liposolubles (Lyons G et al. 1997, Polley LS et al. 1998, Palm S et al. 2001, Buyse I et al. 2007), la clonidine (Aveline C et al. 2002) et l'adrénaline (Polley LS et al. 2002a). De même, elle permet d'évaluer l'impact de différents facteurs non pharmacologiques, comme l'obésité (Panni MK et al. 2006), ou obstétricaux, comme la progression du travail (Capogna G et al. 1998), la parité (Polley LS et al. 2002a, Rafati J et al. 2004), l'induction du travail (Capogna G et al. 2001) et la dystocie (Panni MK et al. 2003), sur les besoins en analgésiques.

Cependant, une controverse apparaît quant à la pertinence clinique des études utilisant le calcul de la MLAC. Le modèle MLAC est critiqué en raison du fait qu'il ne décrit qu'un seul point de la courbe dose-réponse représentant la concentration efficace pour 50% de la population (EC50) et dès lors il pourrait ne pas être représentatif des besoins en anesthésiques locaux dans des situations cliniques, qui seraient plus fidèlement reflétés par la EC95.

De fait, certaines études comparant la ropivacaïne et la bupivacaïne et utilisant des concentrations d'anesthésiques locaux supérieures à la EC50 rapportent une analgésie similaire pour des concentrations similaires en dépit de différences de puissance significatives démontrées par les études utilisant le modèle MLAC (Owen MD et al. 1998, Gogarten W et al. 2004).

Néanmoins, les résultats concernant les différences de puissance entre la bupivacaïne et la ropivacaïne obtenus sur base des études MLAC sont confirmés dans une étude dose-réponse traditionnelle au niveau de la ED95 (Van de Velde M et al. 2007).

Dès lors, il apparaît que le modèle MLAC est une méthode fiable de quantification de la puissance relative des différents anesthésiques locaux et de l'effet d'épargne des adjuvants sur les besoins en anesthésiques locaux.

1.3. Buts de notre travail

Ce chapitre nous a rappelé que l'analgésie périmédullaire obstétricale se doit non seulement de procurer un confort maternel optimal mais également d'être dénuée d'effets secondaires indésirables, tant maternels que fœtaux.

Parmi l'arsenal thérapeutique utilisable dans cette indication, les anesthésiques locaux constituent la pierre angulaire de l'analgésie péridurale.

Ces anesthésiques locaux présentent une efficacité qui dépend de la dose et de la concentration administrées et les doses requises lorsqu'ils sont utilisés seuls s'accompagnent de la survenue d'un bloc moteur préjudiciable, tant sur le plan de la satisfaction maternelle que sur l'incidence des extractions instrumentales.

Dès lors, il est opportun de les associer à un ou plusieurs adjuvants permettant, grâce à leurs effets additifs ou synergiques, de réduire les doses nécessaires d'anesthésiques locaux et les effets secondaires qui y sont associés (bloc moteur, hypotension et toxicité systémique), tout en préservant, voire en améliorant, la qualité de l'analgésie.

Parmi les adjuvants les plus couramment utilisés, on retient les opiacés liposolubles (fentanyl et sufentanil), l'adrénaline, la clonidine et, plus récemment, la néostigmine.

A l'instar des anesthésiques locaux, ces adjuvants présentent une efficacité dose-dépendante mais ils sont également responsables d'effets secondaires qui leur sont propres et sont également dose-dépendants.

L'association d'un adjuvant à des doses réduites d'un anesthésique local ne se justifie que si elle s'accompagne d'une réduction significative de l'incidence et de la sévérité des effets secondaires liés à l'administration d'une solution équipotente ou équianalgésique composée d'un anesthésique local seul.

Concernant le choix de l'adjuvant le plus approprié, il conviendrait de pouvoir déterminer quel adjuvant produit, pour une efficacité analgésique donnée, les effets secondaires les moins délétères.

L'utilisation de solutions analgésiques combinant différentes drogues aux propriétés pharmacodynamiques différentes rend difficile l'évaluation de la contribution des différentes drogues constituant ces mélanges dans l'effet analgésique global et dans la survenue d'effets secondaires.

De même il est difficile de comparer les effets secondaires générés par divers adjuvants puisque, jusqu'à présent, aucune étude n'a eu comme objectif de déterminer des doses équipotentes des divers adjuvants.

La détermination du modèle MLAC, correspondant à la EC50 d'un anesthésique local administré pour l'analgésie au cours du travail, a fourni un modèle clinique utilisable non seulement pour évaluer la puissance relative des différents anesthésiques locaux, mais également pour évaluer l'effet d'épargne de divers adjuvants sur les besoins en anesthésiques locaux en déterminant leur effet sur la MLAC.

Le premier objectif de ce travail est d'évaluer et de quantifier la puissance analgésique relative du sufentanil et de la clonidine administrés par voie péridurale en déterminant l'effet d'épargne sur la MLAC de la ropivacaine, de doses cliniquement utilisables de ces deux adjuvants.

Le deuxième objectif est d'évaluer, sur base des résultats de la première étude, l'incidence et la sévérité des effets secondaires liés à l'administration péridurale de solutions équianalgésiques combinant la ropivacaine au sufentanil ou à la clonidine.

Sur base de ces deux études, nous devrions pouvoir déterminer quel adjuvant, du sufentanil ou de la clonidine, présente le profil efficacité vs effets secondaires le plus approprié pour l'analgésie péridurale obstétricale.

Chapitre 2

Présentation des travaux

2.2. Comparaison de l'impact de l'addition de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine sur la concentration analgésique minimale (MLAC) de la ropivacaïne administrée pour l'analgésie péridurale au cours du travail (annexe 4)

2.2.6. Introduction

L'administration péridurale de solutions pures d'anesthésiques locaux à des concentrations relativement élevées, comme la bupivacaïne 0.25%, permet d'obtenir une analgésie efficace au cours du travail. Cependant, s'y associent certains effets secondaires, parmi lesquels un certain degré de bloc moteur, un risque accru d'accouchements instrumentés (forceps ou ventouse) et une diminution de la satisfaction maternelle (Murphy JD et al. 1991, Olofsson C et al. 1998). Une analgésie adéquate avec une réduction du bloc moteur et une amélioration du pronostic obstétrical peut être obtenue en utilisant des solutions plus diluées d'anesthésiques locaux, comme la bupivacaïne à des concentrations variant de 0.0625% à 0.125%, et en y adjoignant un adjuvant (Chestnut DH et al. 1988, Vertommen JD et al. 1991, COMET Study Group 2001, COMET Study Group : Wilson MJ et al. 2002). L'utilisation de ropivacaïne à des concentrations inférieures à 0.2% rendue possible par l'addition d'un adjuvant démontre des bénéfices similaires (Landau R et al. 2002, Gogarten W et al. 2004)

Parmi les adjuvants qui peuvent être combinés aux anesthésiques locaux, les opiacés liposolubles, sufentanil et fentanyl, ont été largement étudiés. Lorsqu'ils sont associés à une solution d'anesthésique local, ils améliorent la qualité de l'analgésie et réduisent les besoins en anesthésique local, l'importance du bloc moteur et l'incidence des extractions instrumentales (Chestnut DH et al. 1988, Murphy JD et al. 1991, Vertommen JD et al. 1991, Olofsson C et al. 1998, COMET Study Group 2001, COMET Study Group : Wilson MJ et al. 2002, Gogarten W et al. 2004). Ce sont les agents adjuvants qui sont le plus fréquemment associés aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale au cours du travail (Burnstein R et al. 1999).

La clonidine, un agoniste α_2 -adrénergique, a aussi été associée avec succès aux anesthésiques locaux dans cette indication (O'Meara ME et al. 1993, Brichant JF et al. 1994, Cigarini I et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Eisenach JC et al. 1996, Tremlett MR et al. 1999, Landau R et al. 2002, Aveline C et al. 2002). Son emploi en

analgésie obstétricale reste cependant plus limitée en raison d'une controverse persistante quant aux effets secondaires qui lui sont associés et donc quant à sa sécurité d'emploi dans cette indication (D'Angelo R 2000).

L'efficacité et les effets secondaires de ces adjuvants sont dose-dépendants (Brichant JF et al. 1994, Cigarini I et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Eisenach JC et al. 1996, Lyons G et al. 1997, Polley LS et al. 1998, Aveline C et al. 2002). Les résultats d'études antérieures suggèrent que des doses de l'ordre de 4 à 5 µg de sufentanil (Vertommen JD et al. 1994, Eriksson SL et al. 2000, Debon R et al. 2001) ou de 75 µg de clonidine (Brichant JF et al. 1994, Eisenach JC et al. 1996) seraient adéquates pour initier une analgésie péridurale en combinaison avec un anesthésique local.

Cependant, jusqu'à présent, il n'existe pas de données comparatives quant à la puissance analgésique respective de ces deux adjuvants ni quant à l'épargne en anesthésiques locaux qui découle de leur administration au cours de l'analgésie péridurale pour le travail. Cette absence de données rend difficile toute comparaison et conclusion quant à leur profil d'efficacité et d'effets secondaires.

La concentration analgésique minimale (MLAC) est définie comme la médiane des concentrations efficaces d'un anesthésique local (EC50) au cours de l'analgésie péridurale pour le travail. Ce modèle permet d'évaluer la puissance relative des différents anesthésiques locaux et d'évaluer la contribution analgésique de différents adjuvants en quantifiant leur effet d'épargne sur les besoins en anesthésiques locaux par la réduction de MLAC qu'ils induisent (Columb MO et al. 1995, Lyons G et al. 1997, Polley LS et al. 1998, Capogna G et al. 1999, Palm S et al. 2001, Aveline C et al. 2002, Polley LS et al. 2002a, Polley LS et al. 2003a, Buyse I et al. 2007).

Le but de notre étude est d'évaluer et de comparer les propriétés d'épargne en anesthésiques locaux de doses cliniquement utilisables de sufentanil et de clonidine en utilisant le modèle MLAC

Nous comparons donc l'effet d'épargne, sur la MLAC de la ropivacaïne, de 5 µg de sufentanil et de 75 µg de clonidine administrés pour l'analgésie péridurale au cours du travail.

2.2.7. Méthodes

Après approbation par le comité d'éthique de notre institution, des patientes souhaitant une analgésie péridurale au cours du premier stade du travail, de classe

ASA 1 ou 2, et ayant donné leur consentement éclairé sont enrôlées dans cette étude prospective randomisée et réalisée en double aveugle.

Toutes les patientes présentent une grossesse non compliquée de plus de 36 semaines d'âge gestationnel avec une présentation céphalique. Les critères d'exclusion comportent une dilatation cervicale supérieure à 5 cm, un score de douleur inférieur à 30 mm sur une échelle visuelle analogique de la douleur (EVA) sur laquelle 0 mm représente l'absence totale de douleur et 100 mm la douleur la plus intense imaginable, la présence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal et les patientes ayant reçu préalablement des opiacés ou des sédatifs.

Après la mise en place d'une perfusion périphérique, l'espace péridural est repéré au niveau L3-L4 ou L4-L5 avec une aiguille de Tuohy 18G par un abord médian et en utilisant la technique du mandrin liquide. Le volume de NaCl 0.9% injecté lors de l'identification de l'espace péridural est limité à 2 ml afin d'éviter toute dilution intempestive de la solution analgésique testée. Ensuite, un cathéter péridural multiperforé 20G (Péfix® 420B/ Braun, Melsungen, Germany) est introduit de 3 à 4 cm dans l'espace péridural. Après la mise en place du cathéter péridural, les patientes sont installées en décubitus avec un déplacement de l'utérus vers la gauche et une élévation de 30° de la tête du lit. Après la mise en place d'un monitoring maternel permettant une mesure non invasive de la pression artérielle et de la SpO₂ et une surveillance cardiotocographique, la solution péridurale testée est injectée sur une période de 3 minutes. Pour les besoins de l'étude, aucune dose test n'est utilisée. Les parturientes incluses dans l'étude sont réparties de façon randomisée en trois groupes correspondant chacun à une solution analgésique péridurale testée. Les parturientes du premier groupe reçoivent un bolus de 20 ml de ropivacaïne pure (groupe R). Les parturientes du deuxième groupe reçoivent un bolus de 20ml de ropivacaïne avec 5 µg de sufentanil (groupe RS). Les parturientes du troisième groupe reçoivent un bolus de 20ml de ropivacaïne avec 75 µg de clonidine (groupe RC). La première patiente de chaque groupe reçoit une concentration de ropivacaïne de 0.1% basée sur les estimations de la MLAC de la ropivacaïne rapportées dans d'autres études (Capogna G et al. 1999, Polley LS et al. 2003a).

Ensuite, la concentration de ropivacaïne administrée à chaque patiente est déterminée par la réponse de la patiente précédente dans le même groupe selon la technique d'allocation séquentielle. L'intervalle entre chaque concentration testée est de 0.01%. Chaque solution est préparée de façon extemporanée en utilisant du NaCl

0.9% pour obtenir la concentration souhaitée de ropivacaïne. Dans les groupes RS et RC, 1 ml de sufentanil (5 µg) ou 0.5 ml de clonidine (75 µg) remplace le volume équivalent de NaCl 0.9% pour obtenir la concentration voulue de ropivacaïne dans le même volume final de 20 ml. L'anesthésiste préparant le mélange analgésique péridural ne prend aucune autre part à l'étude. Celui réalisant l'observation des patientes ignore la nature de la solution injectée.

L'efficacité de la solution injectée est estimée par la mesure du score de douleur réalisée avant et 30 minutes après l'injection de la solution étudiée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) graduée de 0 à 100 mm.

Trois résultats possibles sont définis : efficace, inefficace ou échec technique.

L'efficacité de la solution injectée est définie par un score de douleur inférieur à 10 mm lors du pic de la contraction dans les 30 minutes suivant l'injection. Ce résultat entraîne une diminution de 0.01% de la concentration de ropivacaïne testée chez la patiente suivante appartenant au même groupe. L'inefficacité est définie par la persistance d'un score de douleur supérieur à 10 mm dans les 30 minutes suivant l'injection, résultant de la persistance d'une douleur qui répond à un bolus analgésique de rattrapage de 10 ml de bupivacaïne 0.125%. Cette inefficacité entraîne une augmentation de 0.01% de la concentration de ropivacaïne testée chez la patiente suivante appartenant au même groupe. Un échec technique est défini comme la persistance d'un score de douleur supérieur à 10 mm et ne répondant pas au même bolus analgésique de rattrapage. Cet échec entraîne l'exclusion de la patiente de l'analyse statistique et la même concentration de ropivacaïne est utilisée pour la patiente suivante appartenant au même groupe.

Pour chaque patiente, les éléments suivants sont également collectés : âge, taille, poids, âge gestationnel, parité, gestité, dilatation cervicale, utilisation d'ocytocine, et mode d'accouchement.

2.2.7.1. Analyse statistique

Les données sont exprimées en moyenne et écart-type (SD) ou médiane (intervalle interquartiles) pour les variables quantitatives, et en termes de fréquences (%) pour les variables catégorisées.

Les groupes sont comparés en utilisant une analyse de variance (ANOVA), un test de Kruskal-Wallis, et un test de Chi-carré. Les corrections de Bonferroni pour les comparaisons multiples sont appliquées lorsqu'elles s'imposent. Les résultats des

séquences d'allocation «*up-down*» sont analysés avec la formule de Dixon et Massey pour déterminer la valeur de la MLAC et son intervalle de confiance à 95% (Dixon WJ et al. 1983). Le résultat le moins fréquent (efficace vs inefficace) est utilisé pour le calcul de cette médiane. Les données sont également soumises à une régression de type «*probit* » dans un but de confirmation.

Les différences sont considérées comme statistiquement significatives au niveau d'incertitude de 5% ($P < 0.05$). Les données sont analysées avec Excel 2000 (Microsoft Inc , Redmond, VA) et Minitab 15 (Minitab Inc. State College, PA).

La taille requise de l'échantillon est basée sur les résultats d'une étude antérieure démontrant une réduction de la MLAC de la ropivacaïne de 0.13% à 0.09% lorsqu'elle est associée au sufentanil à la concentration de 0.75 µg/ml (Palm S et al. 2001). Un effectif de 11 sujets par groupe présentant le résultat le moins fréquent (efficace vs inefficace) est considéré comme nécessaire pour détecter une réduction minimum de 0.025% de la MLAC avec une puissance de 80% et un niveau d'incertitude de 1.7% (correction de Bonferroni appliquée). Ce nombre aboutit au recrutement de minimum 22 patientes par groupe. La taille de chaque groupe est arbitrairement augmentée à 26 patientes pour prendre en compte la survenue de l'autre résultat (efficace vs inefficace) et la survenue d'échecs techniques.

2.2.8. Résultats

Septante-huit patientes sont enrôlées dans l'étude. Cinq sont exclues par la suite (1 dans le groupe R, 1 dans le groupe RS et 3 dans le groupe RC). Les raisons de ces exclusions sont soit une violation du protocole ($n = 2$), soit la survenue d'un échec technique ($n = 3$) défini comme une EVA supérieure à 10 mm 30 min après l'injection de la solution étudiée et résistant à l'injection du bolus analgésique de rattrapage. Il reste donc 73 patientes pour l'analyse, 25 dans le groupe R, 25 dans le groupe RS et 23 dans le groupe RC.

Les caractéristiques maternelles et obstétricales sont similaires dans les 3 groupes (tableau 2.1). Les séquences des résultats efficaces et inefficaces sont présentées dans la figure 2.1.

Les résultats des calculs des valeurs de MLAC selon la formule de Dixon et Massey et celles obtenues par l'analyse «*probit regression*» sont présentés dans le tableau 2.2. Le résultat le moins fréquent est le résultat «inefficace». Celui-ci est donc choisi pour calculer la valeur de MLAC selon la formule de Dixon et Massey. La

MLAC de la ropivacaïne est calculée à 0.099% (95% CI : 0.090 – 0.109). La MLAC de la ropivacaïne associée à 5 µg de sufentanil est calculée à 0.036% (95% CI 0.024 – 0.049). Celle de la ropivacaïne associée à 75 µg de clonidine est calculée à 0.036% (95% CI : 0.027 – 0.046).

La différence entre les valeurs de MLAC est significative (ANOVA, $P < 0.0001$), et le test de Bonferroni pour les comparaisons multiples démontre que la réduction de MLAC est statistiquement significative ($P < 0.001$) pour le sufentanil et la clonidine, les effets d'épargne obtenus avec le sufentanil et la clonidine étant par ailleurs similaires.

Les courbes concentration-réponse sont exposées dans la figure 2.2. Le rapport de puissance entre la clonidine et le sufentanil pour leur effet d'épargne en anesthésique local est de 15.1 (95% CI : 10.3 – 23.4).

Tableau 2.1. Données démographiques, morphologiques et obstétricales.

	Groupe R (n=25)	Groupe RS (n=25)	Groupe RC (n=23)
Age (années)	28.4 (4.6)	27.3 (4.3)	28 (4.7)
Taille (cm)	165 (6)	166 (7)	166 (6)
Poids (kg)	81 (16)	82 (17)	78 (15)
Age gestationnel (sem)	39 [39-40]	39 [39-40]	40 [39-40]
Nullipares (n)	11	6	9
Dilatation cervicale (cm)	2 [2-3]	2 [1-3]	2 [1-3]
Ocytocine (n)	22	21	20
Travail induit (n)	17	19	19
EVA initiale	72 (15)	70 (12)	68 (17)
Accouchement spont. (n)	14	14	13
Accouchement instr.(n)	5	7	5
Césarienne (n)	6	4	5
Poids de naissance (g)	3465 (360)	3375 (412)	3570 (390)

Les résultats sont exprimés en Moyenne (SD), Médiane [intervalle interquartiles] ou Fréquence (nombre de sujets).

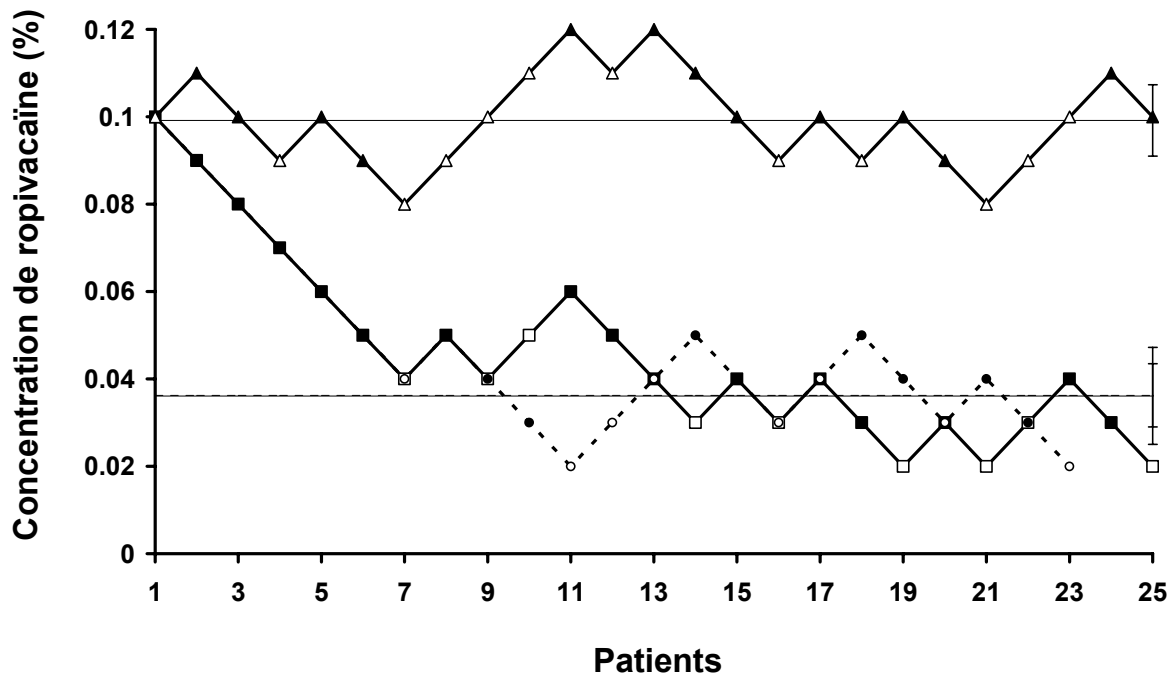


Fig. 2.1. Séquences “Up-down” pour la ropivacaïne (\blacktriangle = efficace, \triangle = inefficace), la ropivacaïne combinée à 5 μg de sufentanil (\blacksquare = efficace, \square = inefficace) et la ropivacaïne combinée à 75 μg de clonidine (\bullet = efficace, \circ = inefficace). MLAC de la ropivacaïne = 0.099%, MLAC de la ropivacaïne + sufentanil 5 μg = 0.036%. MLAC de la ropivacaïne + clonidine 75 μg = 0.036%. Les barres d’erreur représentent l’intervalle de confiance à 95%. L’intervalle des concentrations testées est de 0.01%.

Tableau 2.2. MLAC (%) et intervalles de confiance à 95% pour la ropivacaïne, la ropivacaïne associée à 5 μg de sufentanil et la ropivacaïne associée à 75 μg de clonidine.

Groupes	MLAC (95% CI)	
	Dixon & Massey	Probit regression
Ropivacaïne	0.099 (0.090 – 0.109)	0.097 (0.084 – 0.113)
Ropivacaïne + sufentanil 5 μg	0.036 (0.024 – 0.049) *	0.034 (0.028 – 0.041) *
Ropivacaïne + clonidine 75 μg	0.036 (0.027 – 0.046) *	0.034 (0.028 – 0.042) *

* P < 0.001 vs MLAC de la ropivacaïne.

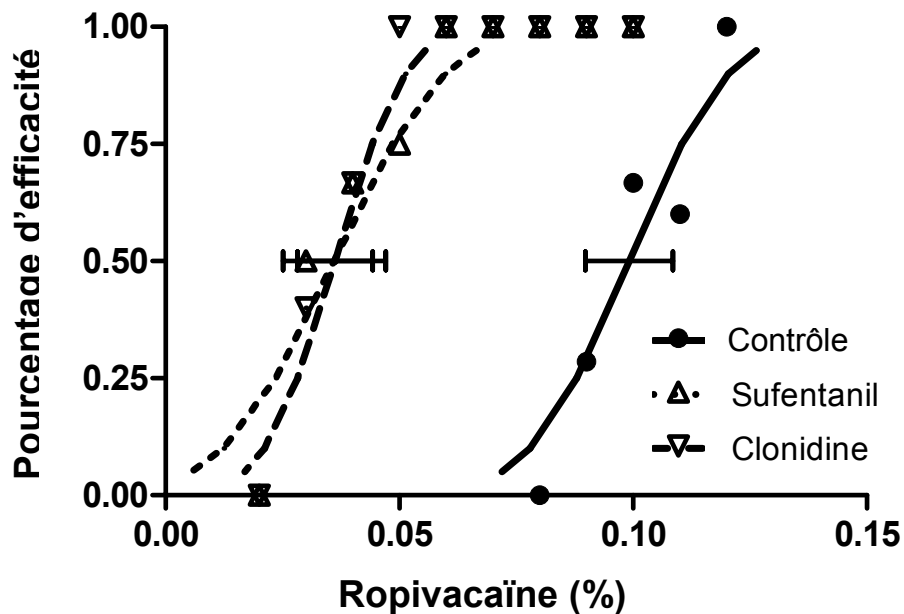


Fig. 2.2. EC50 et intervalles de confiance à 95% pour la ropivacaïne (●), la ropivacaïne + sufentanil 5 µg (Δ) et la ropivacaïne + clonidine 75 µg (▽). La relation concentration-réponse est illustrée par l'adjonction des estimations des points dérivés.

2.2.9. Discussion

Le résultat essentiel de cette étude est que l'addition, dans un volume fixe de 20ml, de 5 µg de sufentanil (0.25 µg/ml) ou de 75 µg de clonidine (3.75 µg/ml) entraîne une réduction similaire de 63% de la MLAC de la ropivacaïne administrée par voie péridurale pour l'analgésie au cours du premier stade du travail. Cet effet d'épargne similaire en anesthésique local permet de considérer ces deux adjuvants comme équipotents lorsqu'ils sont administrés aux doses étudiées dans cette étude.

2.2.9.1. MLAC de la ropivacaïne et effet d'épargne du sufentanil et de la clonidine

La MLAC de la ropivacaïne calculée dans cette étude (0.099%, 95%CI : 0.090-0.109%) se situe dans la fourchette des valeurs calculées dans des études précédentes et qui s'échelonnent de 0.089% à 0.156% (Capogna G et al. 1999, Polley LS et al. 2003a). Il est intéressant de constater que la valeur de MLAC que nous avons calculée correspond à une dose de ropivacaïne de 19.8 mg (95%CI : 18.2 – 21.6) qui est très proche de la ED50 de la ropivacaïne déterminée dans une

étude dose-réponse plus classique et égale à 18.4 mg (95% CI : 13.4 -25.4 mg) (Lee BB et al. 2001).

Une étude précédente a démontré que le sufentanil administré à des concentrations comprises entre 0.5 et 1.5 µg/ml dans un volume de 20 ml, ce qui correspond à des doses de 10 à 30 µg, entraîne une réduction dose-dépendante de la MLAC de la ropivacaïne comprise entre 54% et 91% (Polley LS et al. 1998). Une autre étude a rapporté une réduction de 78% de la MLAC de la ropivacaïne lors de l'administration péridurale concomitante de 7.5 µg de sufentanil dans un volume de 10 ml (Buyse I et al. 2007).

Il a également été démontré précédemment que l'administration péridurale de 60 µg de clonidine produit une réduction de 64% de la MLAC de la ropivacaïne (Aveline C et al. 2002). Dès lors, la réduction de 63% de la MLAC de la ropivacaïne démontrée dans notre étude suite à l'administration péridurale simultanée de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine est en accord avec la littérature existante. Cependant, notre étude est la première à démontrer avec le modèle MLAC un effet d'épargne d'une dose aussi faible que 5 µg de sufentanil. Elle est également la première à comparer directement l'effet d'épargne de deux adjuvants différents avec ce modèle.

La réduction similaire de la MLAC observée dans notre étude nous permet de considérer que les doses utilisées des deux adjuvants possèdent une efficacité analgésique similaire.

2.2.9.2. Doses de sufentanil et de clonidine étudiées

Différentes doses et concentrations de sufentanil et de clonidine ont été étudiées précédemment comme adjuvants au cours de l'analgésie péridurale obstétricale. A la fin des années 1980, les premières études ayant évalué l'association des opiacés liposolubles avec les anesthésiques locaux ont démontré une amélioration de la qualité de l'analgésie et une diminution des consommations d'anesthésiques locaux et de l'importance du bloc moteur avec des doses de sufentanil variant entre 7.5 et 30 µg (Van Steenberge A. et al. 1987, Phillips G 1988, Vertommen JD et al. 1991).

Le caractère dose-dépendant de l'efficacité du sufentanil a été établi par l'observation de la réduction de la MLAC de la bupivacaïne variant entre 54% et 91% pour des doses de sufentanil variant de 10 à 30 µg (Polley LS et al. 1998). Cependant, d'un point de vue clinique, le but de l'utilisation d'un adjuvant est de réduire suffisamment les besoins en anesthésiques locaux pour éviter le bloc de

fibres nerveuses A α et l'atteinte motrice qui en résulte, plutôt que de réduire au maximum les concentrations des anesthésiques locaux au prix d'effets secondaires propres aux adjuvants eux-mêmes.

Un certain nombre d'études dose-réponse ont comparé l'administration péridurale de doses croissantes de sufentanil en association avec une concentration fixe, cliniquement utilisable, d'anesthésique local. En association avec la bupivacaïne 0.125%, des bolus initiaux de 7.5 ou 10 μ g de sufentanil ne sont pas supérieurs à 5 μ g de sufentanil (Vertommen JD et al. 1994). En association avec la bupivacaïne 0.0625%, des doses de sufentanil de 4 μ g, 8 μ g et 12 μ g de sufentanil produisent la même analgésie, la même satisfaction maternelle et sont associées à une incidence dose-dépendante de prurit {Eriksson, 2000 56 /id}. En association avec la ropivacaïne 0.2%, la comparaison de 5 μ g, 10 μ g et 15 μ g de sufentanil démontre une amélioration similaire de la qualité de l'analgésie et une incidence dose-dépendante de prurit variant de 0 à 30% (Debon R et al. 2001). De toutes ces études, il résulte que d'un point de vue clinique, augmenter la dose initiale de sufentanil au-delà de 4 à 5 μ g en association avec des concentrations cliniquement utilisées d'anesthésique local n'améliore ni la qualité de l'analgésie, ni sa durée mais augmente significativement l'incidence d'effets secondaires, en particulier le prurit.

L'efficacité analgésique de la clonidine à des doses comprises entre 30 et 150 μ g a été évaluée lors d'études précédentes. De ces études, il ressort que l'administration péridurale de 30 μ g de clonidine ne permet pas de réduire les besoins en anesthésiques locaux, alors que la dose de 60 μ g de clonidine permet de réduire de façon significative la MLAC de la ropivacaïne (Aveline C et al. 2002).

De même, l'addition à la ropivacaïne de 75 μ g de clonidine prolonge la durée de l'analgésie et réduit le besoin en anesthésique local (Landau R et al. 2002). L'administration péridurale de doses plus élevées de clonidine (100 μ g, 120 μ g, 150 μ g et bolus répétés de 75 μ g) est à l'origine d'effets secondaires maternels et fœtaux (O'Meara ME et al. 1993, Brichant JF et al. 1994, Cigarini I et al. 1995, Chassard D et al. 1996). Dès lors, la dose de 75 μ g de clonidine a été proposée comme la plus appropriée comme adjuvant à une solution diluée d'anesthésique local pour l'analgésie obstétricale (Brichant JF et al. 1994, Eisenach JC et al. 1996). En conséquence, les doses de 5 μ g de sufentanil et de 75 μ g de clonidine comparées dans notre étude apparaissent comme les doses optimales de ces

adjuvants à associer avec une solution diluée d'anesthésique local pour instaurer l'analgésie péridurale au cours du travail.

2.2.9.3. Le modèle MLAC

Le modèle MLAC a été mis au point pour déterminer la puissance relative des différents anesthésiques locaux et également pour quantifier l'effet d'épargne sur les besoins en anesthésiques locaux de l'administration péridurale de différents adjuvants. Cependant, il persiste des controverses quant à la pertinence clinique des études utilisant le calcul de la MLAC (Graf BM et al. 2005). Le modèle MLAC a été critiqué en raison du fait qu'il ne décrit qu'un seul point de la courbe dose réponse représentant la concentration efficace pour 50% de la population (EC50) et dès lors il n'est peut-être pas représentatif des besoins en anesthésiques locaux dans des situations cliniques, qui seraient plus fidèlement reflétés par la EC95. Cependant, le but de notre étude n'est pas de définir des concentrations d'anesthésique local cliniquement utilisables mais bien de quantifier et de comparer l'effet d'épargne obtenu avec deux adjuvants, le sufentanil et la clonidine.

Le modèle MLAC a été choisi car il a été utilisé dans de nombreuses études qui ont évalué l'effet d'épargne sur les anesthésiques locaux des opiacés liposolubles (Lyons G et al. 1997, Polley LS et al. 1998, Palm S et al. 2001, Buyse I et al. 2007), de l'adrénaline (Polley LS et al. 2002b) et de la clonidine (Aveline C et al. 2002). Dès lors, la comparaison directe de l'effet d'épargne obtenu avec chaque adjuvant sur la MLAC de la ropivacaïne permet une évaluation valable de leur efficacité relative à ce point précis de la courbe dose-réponse. Cette observation n'implique pas que cet effet d'épargne relatif soit nécessairement identique au point de la courbe dose-réponse correspondant à la EC95.

2.2.9.4. Effets secondaires des adjuvants

Les effets secondaires des opiacés liposolubles et de la clonidine ajoutés aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale varient avec la dose administrée (Eisenach JC et al. 1996, Lyons G et al. 1997).

Lors de l'administration péridurale de 5 µg de sufentanil, un prurit d'intensité modérée est l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté. Son incidence peut atteindre 29% (Benhamou D et al. 2002). Lors de l'administration péridurale de 75 µg de clonidine, un certain degré de sédation maternelle (Cigarini I et al. 1995), une

hypotension maternelle avec une incidence pouvant atteindre 41% (Landau R et al. 2002) et des altérations du rythme cardiaque fœtal (Cigarini I et al. 1995, Landau R et al. 2002) ont été décrits. Ces effets secondaires peuvent survenir jusque 120 minutes après l'injection péridurale de clonidine. Il serait donc intéressant de comparer l'incidence et la sévérité des effets secondaires associés à l'administration péridurale de solutions analgésiques équipotentes combinant la ropivacaïne soit à 5 µg de sufentanil soit à 75 µg de clonidine. Cependant, lors de cette étude, la courte durée d'observation, les faibles concentrations de ropivacaïne utilisées, et le concept de l'étude ne nous ont pas permis de collecter des données pertinentes concernant les effets secondaires liés à l'administration péridurale des deux solutions analgésiques.

2.2.9.5. Conditions obstétricales

Un certain nombre de conditions obstétricales peuvent influencer la perception douloureuse, les besoins en analgésiques ou la détermination de la MLAC. La dystocie aboutissant à la réalisation d'une césarienne est associée à des besoins accrus en anesthésiques locaux en début de travail (Panni MK et al. 2003). De même, un travail plus avancé avec une dilatation cervicale plus importante augmente les besoins en anesthésiques locaux évalués par le calcul de la MLAC. Inversement, les patientes obèses ont des besoins réduits en anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale obstétricale (Panni MK et al. 2006).

Le travail induit par les prostaglandines multiplie par un facteur 1,3 la dose analgésique minimale de sufentanil administrée par voie péridurale par rapport au travail spontané (Melzack R et al. 1981, Capogna G et al. 2001). La parité est un autre facteur qui pourrait influencer les besoins en analgésiques. Les patientes nullipares sont classiquement considérées comme ressentant des douleurs plus intenses que les patientes multipares (Melzack R et al. 1981, Lowe NK 2002, Olayemi O et al. 2005). Cependant, les études qui ont évalué l'influence de la parité sur les besoins en anesthésiques locaux n'ont pu démontrer une augmentation de la MLAC chez les nullipares par rapport aux multipares (Polley LS et al. 2002a, Rafati J et al. 2004). Dans notre étude, la survenue d'un travail dystocique nécessitant le recours à une extraction instrumentale ou à une césarienne est évaluée par l'obstétricien présent. Aucune parturiente ne bénéficie d'une extraction instrumentale ou d'une césarienne pour une autre indication que la survenue d'un travail

dystocique. Dès lors, l'incidence similaire de dystocie reflétée par l'incidence similaire d'instrumentation (forceps et ventouse) et de césarienne dans les trois groupes ne peut pas affecter la validité de nos résultats. Les patientes présentant une dilatation cervicale supérieure à 5 cm au moment de l'inclusion dans l'étude sont exclues. La dilatation cervicale initiale, les caractéristiques morphologiques maternelles, la proportion de travail spontané ou induit et la parité sont similaires dans les 3 groupes, ce qui rend les comparaisons entre ces 3 groupes valides.

2.2.10. Conclusions

Comme cela a déjà été souligné par plusieurs auteurs, les études comparant l'efficacité et les effets secondaires des agents analgésiques administrés par voie péridurale ont toujours vu leur interprétation limitée par le manque de connaissance quant à la puissance relative des agents analgésiques concernés, qu'ils soient administrés seuls ou en combinaison (Polley LS et al. 1999, Aveline C et al. 2002). Notre étude est la première qui s'attache à comparer directement l'efficacité analgésique du sufentanil et de la clonidine au travers de l'effet d'épargne sur les besoins en anesthésique local que ces deux adjuvants procurent. Cette étude démontre que l'administration de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine, qui sont des doses recommandées pour l'usage clinique en analgésie obstétricale, produit une réduction similaire de la MLAC de la ropivacaïne administrée par voie péridurale pour l'analgésie au cours du premier stade du travail. Il résulte de cette démonstration que les doses de 5 µg de sufentanil et de 75 µg de clonidine peuvent être considérées comme équipotentes dans leur capacité à réduire la EC50 de la ropivacaïne.

Cette observation devrait permettre d'étudier et de comparer les effets secondaires de doses équipotentes de sufentanil et de clonidine lorsque ces deux adjuvants sont associés à des concentrations cliniquement utilisables d'anesthésiques locaux. Ceci contribuerait à la détermination de l'adjuvant le plus approprié pour l'analgésie péridurale en obstétrique.

2.3. Comparaison des effets secondaires liés à l'adjonction de 75 µg de clonidine ou de 5 µg de sufentanil à la ropivacaïne 0.2% pour l'analgésie péridurale au cours du travail (annexe 5)

2.3.1. Introduction

L'adjonction d'adjuvants permet d'utiliser des concentrations réduites d'anesthésiques locaux et de réduire l'incidence du bloc moteur ainsi que celle des extractions instrumentales, tout en préservant la qualité de l'analgésie (Chestnut DH et al. 1988, Vertommen JD et al. 1991, COMET Study Group 2001, COMET Study Group:Wilson MJ et al. 2002). Les opiacés liposolubles sont les adjuvants les plus fréquemment utilisés pour l'analgésie péridurale au cours du travail (Burnstein R et al. 1999). La clonidine, un α_2 -agoniste, a également été utilisée avec succès dans cette indication (O'Meara ME et al. 1993, Le Polain B et al. 1993, Brichant JF et al. 1994, Cigarini I et al. 1995, Celleno D et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Eisenach JC et al. 1996, Claes B et al. 1998, Tremlett MR et al. 1999, Paech MJ et al. 2000, Kizilarslan S et al. 2000, Landau R et al. 2002, Aveline C et al. 2002).

Ces deux catégories d'adjuvants présentent une efficacité et des effets secondaires qui varient avec la dose administrée (Brichant JF et al. 1994, Cigarini I et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Lyons G et al. 1997, Polley LS et al. 1998, Tremlett MR et al. 1999, Bernard JM et al. 2001, Aveline C et al. 2002). Les effets secondaires potentiels des opiacés liposolubles incluent la survenue de prurit, de nausées, de vomissements, de sédation et de dépression respiratoire. Les effets secondaires rencontrés avec la clonidine comprennent la survenue d'hypotension, de bradycardie et de sédation maternelles, ainsi que des altérations du rythme cardiaque fœtal (O'Meara ME et al. 1993, Cigarini I et al. 1995, Celleno D et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Claes B et al. 1998, Tremlett MR et al. 1999, Paech MJ et al. 2000, Aveline C et al. 2002).

Pour un effet analgésique similaire, le choix de l'adjuvant le plus approprié pour l'analgésie obstétricale doit se baser sur l'incidence et la sévérité des effets secondaires associés à son administration péridurale.

La première partie de notre travail démontre une réduction similaire de la concentration analgésique minimale (MLAC) de la ropivacaïne lors de l'adjonction de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine.

Cette étude a pour objectif de comparer les effets secondaires associés à l'administration péridurale de deux solutions équianalgésiques combinant la ropivacaïne 0.2% avec soit 5 µg de sufentanil, soit 75 µg de clonidine pour l'analgésie au cours du travail.

2.3.2. Méthodes

Après approbation du protocole de l'étude par le comité d'éthique de notre institution, des patientes consentantes souhaitant bénéficier d'une analgésie péridurale au cours du premier stade du travail sont enrôlées dans cette étude prospective, randomisée et réalisée en double aveugle. Les critères d'inclusion dans cette étude comprennent une grossesse unique, de plus de 36 semaines d'âge gestationnel, non compliquée et avec une présentation céphalique. Le score visuel analogique de la douleur (VAPS) initial lors de l'enrôlement doit être ≥ 70 sur une échelle de 100 mm où 0 représente l'absence de douleur et 100 représente la douleur la plus intense imaginable. La dilatation cervicale doit être ≤ 5 cm. Les critères d'exclusion comprennent l'hypertension artérielle maternelle, le diabète, l'obésité morbide définie par un index de masse corporelle (BMI) ≥ 40 , un antécédent d'allergie à l'un des composants de la solution analgésique et l'existence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal avant la réalisation de la péridurale. Les patientes ayant reçu des opiacés ou des sédatifs avant le placement de la péridurale sont également exclues de l'étude.

Après placement d'une perfusion périphérique, l'espace péridural est identifié en L2-L3 ou L3-L4 au moyen d'une aiguille de Tuohy 18G, en utilisant un abord médian et une recherche de la perte de résistance à l'aide d'un mandrin liquide. Un cathéter multiperforé est introduit de 3 à 4 cm dans l'espace péridural. Ensuite la patiente est placée en position couchée avec un déplacement vers la gauche de l'utérus et une élévation de 30° de la tête du lit. Avant d'injecter la solution analgésique dans le cathéter péridural, un remplissage vasculaire est réalisé au moyen de 500 ml de solution de Ringer Lactate. Les patientes sont monitorisées au moyen d'un tensiomètre automatique, d'un oxymètre de pouls et d'un cardiotocographe. Pour les besoins de l'étude, aucune dose test n'est utilisée. Les patientes sont réparties en deux groupes conformément à la randomisation obtenue, à l'aide d'une liste générée par ordinateur. Ces deux groupes diffèrent entre eux par la composition de la solution analgésique utilisée pour initier l'analgésie péridurale. Les patientes du

premier groupe reçoivent un bolus initial de 9 ml de ropivacaïne 0.2% + 5 µg (1 ml) de sufentanil (groupe RS). Les patientes du second groupe reçoivent un bolus initial de 9 ml de ropivacaïne 0.2% + 75 µg (0.5 ml) de clonidine + 0.5 ml de NaCl 0.9% (groupe RC). Chaque solution analgésique est préparée de façon extemporanée par un anesthésiste qui ne prend aucune autre part à l'étude, l'anesthésiste collectant les données ignorant la composition du mélange péridural injecté. Le moment de l'injection de la solution analgésique péridurale initiale est considéré comme le temps 0 (T0). La douleur ressentie par la parturiente est évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 mm immédiatement avant et 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 et 240 minutes après l'injection de la solution étudiée. L'efficacité du bolus initial est définie par une régression du score de douleur < 30 mm lors du pic de la contraction dans les 30 minutes suivant son injection péridurale (T30). Dans le cas d'un score de douleur \geq 30 mm à T30, un bolus supplémentaire est administré ou le cathéter péridural est repositionné en cas de besoin et la patiente est exclue de l'étude. Le délai d'installation de l'analgésie est défini comme le temps nécessaire pour obtenir un score de douleur < 30 mm. La durée de l'analgésie produite par le premier bolus est définie comme le temps écoulé entre T0 et le moment de réapparition des douleurs défini par un score visuel analogique de la douleur atteignant à nouveau 30 mm. Lors de la réapparition des douleurs, une analgésie péridurale contrôlée par la patiente (PCEA) est instaurée de façon identique dans les deux groupes avec de la ropivacaïne 0.2% sans adjuvant. Les réglages de la PCEA consistent un débit continu de 5 ml/heure, des bolus de 5 ml, des périodes d'interdiction de 20 minutes et un volume maximum administré par 4 heures de 30 ml.

Outre le score visuel analogique de la douleur, les paramètres maternels suivants sont recueillis aux mêmes intervalles de temps : pression artérielle systolique et diastolique, fréquence cardiaque, SpO₂, niveau sensitif au froid déterminé à l'aide d'une compresse imbibée d'éther, bloc moteur évalué avec l'échelle modifiée de Bromage (0 = absence de bloc moteur, 1 = incapacité d'élever la jambe tendue, 2 = incapacité de fléchir le genou, 3 = incapacité de fléchir la cheville), score de sédation (0 = absence de sédation, 1 = sédation légère avec patiente répondant à la stimulation verbale, 2 = sédation modérée avec patiente répondant à la stimulation tactile, 3 = sédation profonde avec patiente ne répondant pas à la stimulation tactile),

présence ou absence de nausées et de vomissements, prurit (0 = absence de prurit, 1 = prurit modéré ne nécessitant pas de traitement, 2 = prurit sévère nécessitant un traitement), frisson, utilisation d'ocytocine et consommation d'éphédrine.

Les anomalies du rythme cardiaque fœtal consistant en bradycardie, diminution ou perte de la variabilité et décélérations tardives sont également relevées aux mêmes intervalles de temps.

L'hypotension maternelle, définie par une pression artérielle systolique < 100 mmHg ou par une diminution de 30% par rapport aux valeurs de base, est traitée par une accentuation de la bascule de l'utérus vers la gauche, des bolus de 5 mg d'éphédrine et une augmentation du remplissage vasculaire.

Chaque mesure de pression artérielle correspondant aux critères précités est considérée comme un événement hypotensif.

Les valeurs de dilatation cervicale, de consommation de ropivacaïne, du volume de solution cristalloïde administrée par voie intraveineuse et de la température maternelle mesurée au niveau tympanique sont collectées aux temps T0, T60, T120, T180, T240.

Le mode d'accouchement et le score d'Apgar à la première et à la cinquième minutes de vie sont également collectés.

2.2.2.1. Analyse statistique

Sur la base des données d'études précédentes (Debon R et al. 2001, Landau R et al. 2002) et en considérant une augmentation de l'incidence d'hypotension de 10% à 40% dans le groupe RC par rapport au groupe RS, le calcul de puissance fixe la taille de l'échantillon nécessaire à 25 patientes par groupe pour obtenir une puissance de 80% au seuil α de 5%

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du test du Chi carré, du test exact de Fisher, du test t bilatéral pour les valeurs non appariées et d'une ANOVA mixte à deux critères selon les besoins. Une valeur de $P \leq 0.05$ est considérée comme statistiquement significative. Les données sont analysées avec Excel 2000 (Microsoft Inc., Redmond, VA).

2.3.3. Résultats

Soixante patientes sont enrôlées dans l'étude, 29 dans le groupe RS et 31 dans le groupe RC. Cinq patientes dans chaque groupe sont ultérieurement exclues, soit en

raison d'une violation du protocole (2 patientes dans chaque groupe), soit en raison d'une analgésie inadéquate définie par la persistance d'un score visuel analogique de la douleur > 30 mm à T30. Il reste donc 50 patientes pour l'analyse statistique, 24 dans le groupe RS et 26 dans le groupe RC.

Les caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales sont similaires dans les deux groupes (tableau 2.3). Les caractéristiques des 5 patientes qui ont accouché par césarienne sont présentées dans le tableau 2.4. Le délai d'installation et la durée de l'analgésie après l'injection de la solution étudiée sont similaires dans les deux groupes (tableau 2.5) de même que les scores de douleur (figure 2.3) le niveau sensitif maximum atteint (tableau 2.5) et la consommation de ropivacaïne au cours des 240 minutes d'observation (tableau 2.5, figure 2.4).

Tableau 2.3. Caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales.

	Groupe RS (n = 24)	Groupe RC (n = 26)
Caractéristiques maternelles		
Age (années)	27.8 (4.3)	26.3 (5.2)
Poids (kg)	77.9 (13.7)	71.5 (10.3)
Taille (cm)	167.3 (9.6)	166.1 (5.9)
Caractéristiques obstétricales		
Age gestationnel (sem)	39.3 (1.1)	39.8 (1.3)
Nullipares	14	15
Multipares	10	11
Travail spontané	7	7
Travail induit	17	19
Dilatation cervicale initiale (cm)	2.4 (1.2)	2.3 (0.9)
Type d'accouchement		
Spontané	18	19
Instrumenté	1	2
Césarienne	5	5
Caractéristiques néonatales		
Poids à la naissance (g)	3231.1 (444.7)	3332.8 (432.9)
Score d'Apgar à 1 min	8.7 ± 0.6	8.8 ± 0.6
Score d'Apgar à 5 min	9.5 ± 0.7	9.8 ± 0.4
Score d'Apgar < 7 à 5 min	0	0

Tableau 2.4. Caractéristiques obstétricales des patientes ayant accouché par césarienne.

	Groupe RS (n = 5)	Groupe RC (n = 5)
Primipares	1	5
Multipares	4	0
Travail spontané	2	1
Travail induit	3	4
Stagnation de dilatation	3	2
Non engagement	0	1
Disproportion foetopelvienne	0	2
ARCF + procidence du cordon	1	0
ARCF + circulaire du cordon	1	0

ARCF : altération du rythme cardiaque fœtal.

Tableau 2.5. Caractéristiques analgésiques.

	Groupe RS (n = 24)	Groupe RC (n = 26)
EVA initiale (mm)	79 (10.9)	82.6 (12)
Délai d'action (min)	18.9 (9.8)	19.1 (7.9)
Durée (min)	84.5 (39.8)	78.9 (27.6)
Niveau sensitif maximum	T8	T8
Ropivacaïne 0,2% à T 240 (ml)	31.8 (8.3)	32.5 (6.8)

Pas de différence significative entre les groupes.

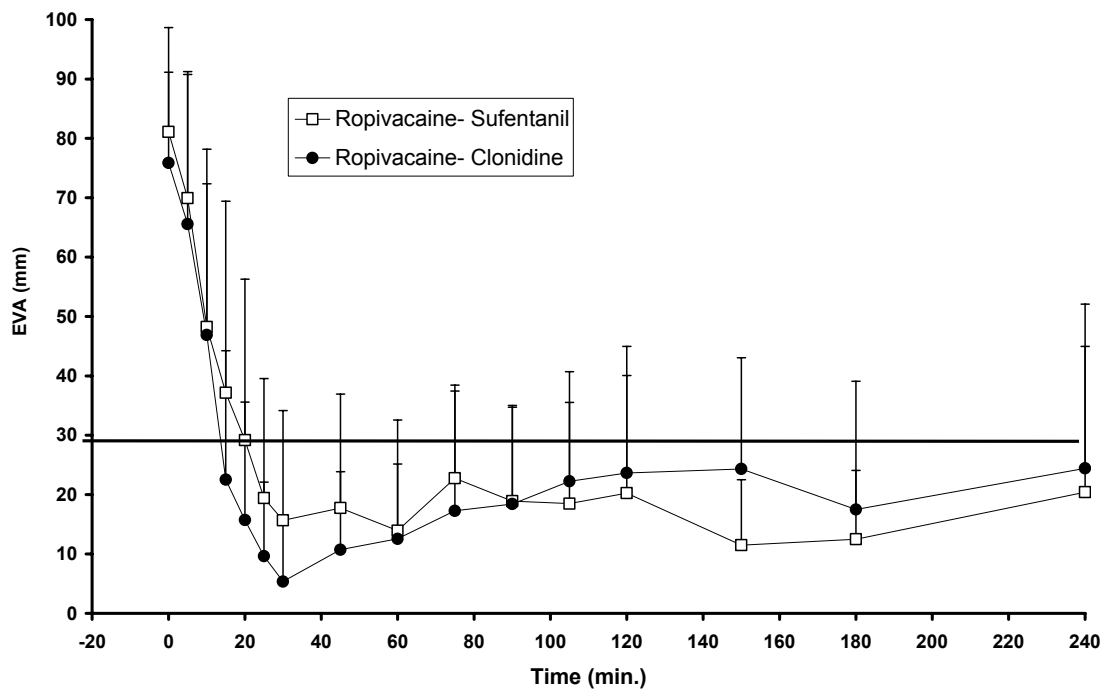


Fig. 2.3. Scores de douleur en fonction du temps sur une échelle visuelle analogique (EVA). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SD. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

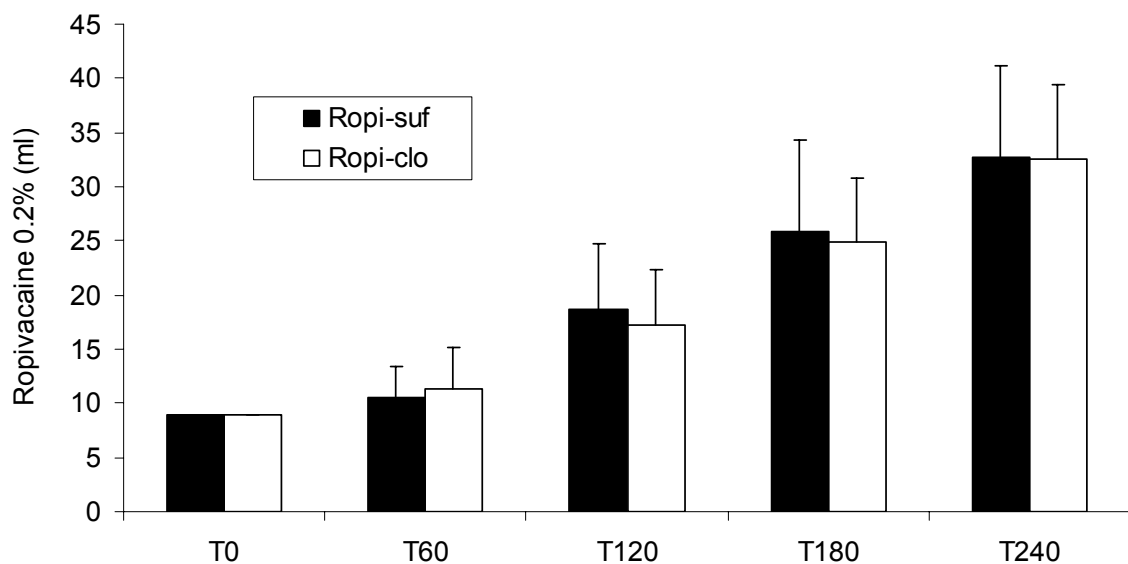


Fig. 2.4. Consommation cumulée de ropivacaine en fonction du temps. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Les effets secondaires sont présentés dans le tableau 2.6. L'incidence et la sévérité des épisodes hypotensifs sont significativement plus importantes dans le groupe RC que dans le groupe RS (PAS < 100 mmHg : 17/26 vs 6/24, P < 0,05. PAS < 90 mmHg : 5/26 vs 0/24, P < 0,05). L'administration d'éphédrine est également plus fréquente dans le groupe RC que dans le groupe RS (11/26 vs 2/24, P < 0,05). Le délai de survenue de l'hypotension est différent dans les deux groupes. Dans le groupe RS, 2 patientes présentent une hypotension nécessitant l'administration d'éphédrine avant T60 et aucune patiente ne présente d'hypotension ultérieurement. Dans le groupe RC, 2 patientes nécessitent le recours à l'éphédrine avant T60 et 9 patientes présentent des épisodes hypotensifs nécessitant l'administration d'éphédrine ultérieurement et aussi tard que T120 (n = 1), T150 (n = 1), T180 (n = 1) et T240 (n = 1). Dans le groupe RS aucune patiente ne présente plus d'un épisode hypotensif ni ne nécessite l'administration de plus d'un bolus de 5 mg d'éphédrine. Dans le groupe RC, 5 patientes nécessitent l'administration de plusieurs bolus de 5 mg d'éphédrine avec un maximum de 35 mg. Le volume de cristalloïdes administré est également plus élevé dans le groupe RC. Aucune césarienne ne doit être réalisée en urgence en raison d'une altération du rythme cardiaque fœtal consécutive à une hypotension.

Dans les deux groupes, la bradycardie maternelle est rare. Ces épisodes sont asymptomatiques et ne nécessitent aucun traitement.

Un prurit d'intensité modérée est observé plus fréquemment parmi les patientes du groupe RS par rapport au groupe RC. L'incidence de sédation légère est similaire (score de sédation = 1, patiente répondant à la stimulation verbale). Aucune patiente ne présente une sédation modérée ou profonde ni une désaturation significative ($SpO_2 < 90\%$). Les nausées sont observées avec la même fréquence dans les deux groupes et aucune patiente ne présente de vomissement. Aucune patiente ne présente de frisson ni d'hyperthermie. L'incidence et la sévérité du bloc moteur est comparable dans les deux groupes. Ce bloc moteur apparaît 2 à 4 heures après l'instauration de l'analgésie péridurale et aucune patiente ne présente un score de Bromage > 2.

Tableau 2.6. Effets secondaires.

	Groupe RS (n = 24)	Groupe RC (n = 26)
PA systolique < 100 mmHg		
Patientes	6	17 *
Evénements	10 / 357	43 / 386 *
PA systolique < 90 mmHg		
Patientes	0	5 *
Evénements	0 / 357	8 / 386 *
Bradycardie		
< 60 bpm	3	4
< 50 bpm	1	1
Administration d'éphédrine		
Patientes	2	11 *
Dose/patiente (mg)	0.4 (1.4)	4.8 (8.5) *
Cristalloïdes administrés (ml)	1264 (407)	1696 (583) *
Prurit		
score = 1	6 *	1
Score > 1	0	0
Sédation		
score = 1	7	8
Score > 1	0	0
SpO₂		
< 95%	2	5
< 90%	0	0
Nausées	7	8
Vomissements	0	0
Bloc moteur		
Score de Bromage = 1	9	11
Score de Bromage = 2	1	2
Score de Bromage > 2	0	0
ARCF	6	9

Les données sont exprimées en nombre, sauf pour l'éphédrine et les cristalloïdes moyenne (SD). * : P < 0,05. ARCF : Altération du rythme cardiaque foetal.

Une tendance non significative à une incidence plus élevée d'anomalies du rythme cardiaque foetal consécutives à une hypotension est observée dans le groupe RC (5/26) par rapport au groupe RS (1/24) mais cette tendance n'atteint pas la significativité statistique (P= 0.19, RR 0.32, CI 0.052-1.95). Les caractéristiques obstétricales et néonatales des patientes dont les fœtus présentèrent des anomalies du RCF sont présentées dans le tableau 2.7.

Tableau 2.7. Caractéristiques obstétricales et devenir néonatal parmi les patientes présentant une altération du rythme cardiaque fœtal (ARCF).

	Groupe RS (n = 24)	Groupe RC (n = 26)
ARCF	6	9
Hypotension artérielle	1	5
Administration d'éphédrine	0	5
Césarienne	3	3
RCF anormal	2	0
Stagnation de la dilatation	0	1
Disproportion foetopelvienne	1	1
Non engagement	0	1
Accouchement par voie basse	3	6
Score d'Apgar < 7	0	0
Admission en néonatalogie	0	0

2.3.4. Discussion

Notre étude démontre que, lors de l'administration péridurale de 75 µg de clonidine comme adjuvant à la ropivacaïne 0,2% pour l'analgésie au cours du travail, l'incidence d'hypotension maternelle et sa sévérité sont significativement plus importantes que lors de l'administration d'une solution équianalgésique composée de ropivacaïne 0,2% et de 5 µg de sufentanil. Cette incidence accrue d'hypotension entraîne une augmentation de l'administration d'éphédrine. Inversement, un prurit d'intensité modérée est plus fréquemment observé avec le sufentanil qu'avec la clonidine. Les autres effets secondaires, le mode d'accouchement, le bien être fœtal et le statut néonatal sont similaires dans les deux groupes.

A notre connaissance, notre étude est la première spécifiquement conçue pour comparer les effets secondaires de la clonidine et du sufentanil lorsqu'ils sont administrés à doses équianalgésiques comme adjuvants à un anesthésique local pour l'analgésie péridurale au cours du travail. Les résultats obtenus devraient pouvoir contribuer à déterminer, parmi les deux adjuvants étudiés, le plus approprié pour l'analgésie péridurale obstétricale.

2.3.4.1. Propriétés analgésiques des deux solutions péridurales administrées

L'effet équianalgésique de 5 µg de sufentanil et de 75 µg de clonidine est confirmé par les résultats de cette étude, bien qu'elle ne soit pas spécifiquement conçue dans ce but. Les solutions analgésiques administrées par voie péridurale combinant la ropivacaïne 0,2% avec soit 75 µg de clonidine, soit 5 µg de sufentanil, produisent une analgésie similaire. Le délai d'action ainsi que la durée de l'analgésie obtenue par le bolus initial sont similaires dans les deux groupes, de même que la consommation de ropivacaïne et les scores de douleurs au cours des 240 minutes d'observation de l'étude. Cette efficacité analgésique similaire démontrée en conditions cliniques confirme les résultats de la première étude de notre travail qui a démontré l'effet équianalgésique de 75 µg de clonidine et de 5 µg de sufentanil avec le modèle MLAC.

2.3.4.2. Modifications hémodynamiques maternelles

Certaines études rapportent que l'administration péridurale de clonidine est associée à un risque accru d'hypotension maternelle ou au moins à une tendance à une telle augmentation (Claes B et al. 1998, Landau R et al. 2002, Aveline C et al. 2002). D'autres études ne retrouvent pas cette majoration d'hypotension avec la clonidine par rapport à des solutions ne contenant qu'un anesthésique local ou combinant un anesthésique local et un opiacé liposoluble (Le Polain B et al. 1993, Celleno D et al. 1995, Chassard D et al. 1996, Tremlett MR et al. 1999, Paech MJ et al. 2000, Kizilarslan S et al. 2000). Cette contradiction apparente peut être liée à des différences dans les critères retenus pour définir l'hypotension ainsi qu'à des différences dans les intervalles de mesure et la durée d'observation de la pression artérielle, dans les doses de clonidine utilisées ainsi que dans son mode d'administration (bolus unique, bolus répétés, perfusion continue)

L'incidence rapportée d'hypotension après l'administration péridurale de clonidine comme adjuvant aux anesthésiques locaux au cours du travail varie de 0% (Tremlett MR et al. 1999, Paech MJ et al. 2000) à 41% (Landau R et al. 2002). Notre étude rapporte une incidence d'hypotension nécessitant l'administration d'éphédrine de 42% (11 patientes sur 26), similaire à celle rapportée dans une autre étude qui étudie les effets de la même combinaison de ropivacaïne 0,2% et de 75 µg de clonidine durant une période identique de 4 heures et qui utilise la même définition de l'hypotension et le même intervalle de mesure (Landau R et al. 2002).

Cette incidence de 42% est significativement plus élevée que celle de 8% (2 patientes sur 24) observée dans le groupe RS et qui est elle-même concordante avec l'incidence rapportée dans d'autres études évaluant une combinaison d'un anesthésique local avec un opiacé liposoluble et qui varie entre 0% (Claes B et al. 1998, Paech MJ et al. 2000) et 20% (Le Polain B et al. 1993).

Il a également été rapporté que l'administration péridurale de clonidine peut être associée à une diminution de la fréquence cardiaque (Le Polain B et al. 1993) et même à la survenue de bradycardie nécessitant l'administration d'atropine (Chassard D et al. 1996). Dans notre travail, l'incidence de bradycardie maternelle est identique dans les deux groupes. Aucun de ces épisodes n'est symptomatique ni associé à un épisode hypotensif. Dès lors, ces bradycardies n'ont nécessité aucun traitement et elles se sont résolues spontanément.

La stabilité hémodynamique maternelle risque donc d'être compromise lorsque de la clonidine est administrée à la place d'une dose équianalgésique de sufentanil pour l'analgésie péridurale obstétricale.

2.3.4.3. Prurit

Le prurit est l'effet secondaire le plus fréquemment associé à l'administration péridurale de sufentanil pendant le travail. Son incidence varie entre 0% (Chassard D et al. 1996) et 64% (Bernard JM et al. 2001) et son intensité est généralement qualifiée de modérée et ne nécessite aucun traitement particulier. De plus, certains auteurs ont décrit que ce prurit modéré n'altère pas la satisfaction maternelle et n'est pas nécessairement perçu comme un événement désagréable (Bernard JM et al. 2001). Dès lors, l'incidence de 25% de prurit modéré observé dans le groupe RS est en accord avec la littérature et peut être considérée comme un effet secondaire mineur.

2.3.4.4. Sédation maternelle

La sédation maternelle est décrite comme un effet secondaire associé à l'administration péridurale de clonidine (Brichant JF et al. 1994). L'incidence de sédation légère ou modérée associée à l'administration péridurale de clonidine varie entre 18% (Landau R et al. 2002) et 100% (Kizilarслан 2000)(Kizilarслан S et al. 2000). Cependant, une sédation qualifiée de légère ou modérée a également été observée avec les associations anesthésiques locaux + opiacés avec une incidence variant de 9% (Benhamou D et al. 2002) à 100% (Chassard D et al. 1996, Kizilarслан

S et al. 2000). Une incidence de 52% (Bernard JM et al. 2001) a également été observée lorsque les anesthésiques locaux sont utilisés seuls. Dès lors, l'incidence de 30% observée dans les deux groupes de notre travail est en accord avec la littérature existante et ne constitue pas un critère de choix entre 5 µg de sufentanil et 75 µg de clonidine.

2.3.4.5. Bloc moteur

Dans notre travail, un bloc moteur est observé chez 42% des patientes du groupe RS et 50% des patientes du groupe RC. Cette incidence de bloc moteur est en accord avec celle rapportée dans d'autres études utilisant la ropivacaïne 0,2% (Landau R et al. 2002). Ceci confirme que, même avec la ropivacaïne, réputée pour provoquer moins de bloc moteur que la bupivacaïne, l'utilisation d'une dilution appropriée en association avec un adjuvant est indispensable pour éviter la survenue d'un bloc moteur.

La concentration la plus faible de ropivacaïne pour obtenir une analgésie adéquate sans adjuvant est de 0.2% (Beilin Y et al. 1999). Cette concentration de 0.2% est utilisée dans notre étude afin de maintenir une qualité suffisante d'analgésie durant toute la durée du travail, tout en n'utilisant pas d'autre adjuvant que la dose initiale de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine. Ce choix est dicté par la volonté d'évaluer les effets secondaires liés à ce bolus initial avant d'envisager leur administration continue ou répétée.

Outre la concentration relativement élevée de ropivacaïne utilisée dans notre étude, il est possible que l'utilisation d'une perfusion continue associée aux bolus auto-administrés par les patientes contribue à cette incidence élevée de bloc moteur. Cependant, l'impact d'une perfusion continue sur la consommation d'anesthésiques locaux et sur l'incidence du bloc moteur est controversé dans la littérature (Paech MJ 1992, Boselli E et al. 2004, Bremerich DH et al. 2005, Missant C et al. 2005).

2.3.4.6. Altérations du rythme cardiaque foetal (ARCF) et bien-être néonatal

Dans le groupe RC, on observe une tendance non significative à une incidence accrue d'ARCF associées à des épisodes d'hypotension par rapport au groupe RS (5 patientes sur 26 = 19% vs 1 patiente sur 24 = 4%, P=0.19). Cependant, considérer qu'il n'y a pas de différence entre les 2 groupes équivaldrait à courir un risque de 63% d'erreur de type 2. Il faudrait inclure 60 patientes dans chaque groupe

pour détecter une différence de 15% dans l'incidence d'ARCF associées à des épisodes d'hypotension avec une puissance de 80% et un niveau d'incertitude de 5%. A condition que cette hypotension soit traitée sans délai par la mise en décubitus latéral gauche, l'administration d'éphédrine et le remplissage vasculaire, elle n'entraîne pas d'augmentation du recours à la césarienne ni de modification du score d'Apgar à la naissance.

Cette observation concorde avec les résultats d'études antérieures qui rapportent une augmentation de l'incidence de l'hypotension maternelle avec la clonidine mais qui n'observent pas de conséquences obstétricales ni néonatales à condition que cette hypotension soit corrigée immédiatement (Chassard D et al. 1996, Landau R et al. 2002, Aveline C et al. 2002). Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'éphédrine elle-même peut contribuer à l'altération de l'équilibre acido-basique fœtal. Des études démontrent que l'administration d'éphédrine, pour traiter une hypotension au cours d'une césarienne, est associée à des valeurs de pH au niveau de l'artère ombilicale inférieures à celles observées après administration de phényléphrine (Cooper DW et al. 2002). De même, l'administration intrathécale de clonidine lors d'une analgésie séquentielle pour le travail est associée à une incidence accrue d'hypotension maternelle et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, à une augmentation des besoins en éphédrine et à des valeurs inférieures du pH au niveau de l'artère ombilicale, sans que le score d'Apgar soit altéré (Missant C et al. 2004). Notre étude ne comprend pas de mesure des gaz sanguins et de l'équilibre acide-base au niveau ombilical car ces mesures ne sont pas réalisées en routine dans notre maternité au moment de l'étude. Dès lors, nous ne pouvons exclure que l'incidence accrue d'hypotension et l'administration plus importante d'éphédrine dans le groupe RC soient associées à des modifications du pH et de l'équilibre acide-base fœtal.

2.3.5. Conclusions

Cette étude confirme les propriétés équianalgésiques de solutions péridurales combinant la ropivacaïne avec soit 5 µg de sufentanil, soit 75 µg de clonidine.

La clonidine est associée à une augmentation de l'incidence d'hypotension maternelle qui peut survenir plusieurs heures après son administration et entraîne une augmentation des doses d'éphédrine et du volume de solutions cristalloïdes administrées. L'hypotension maternelle corrigée immédiatement n'entraîne pas

d'altération du bien-être néonatal dans les conditions de notre étude. L'administration péridurale de clonidine est également associée à une tendance non significative à une augmentation des ARCF.

Le sufentanil entraîne uniquement un prurit modéré qui ne nécessite aucun traitement spécifique.

Dès lors, en dépit de son efficacité, la clonidine n'apparaît pas comme une alternative valable au sufentanil comme adjuvant de premier choix à combiner avec un anesthésique local pour l'analgésie péridurale obstétricale. Elle ne peut être recommandée pour une administration en routine dans cette indication.

Chapitre 3

Discussion générale et perspectives

3.2. L'analgésie péridurale en obstétrique

L'analgésie péridurale s'est imposée depuis un demi-siècle comme la technique de référence en analgésie obstétricale. Il est bien établi que dans cette indication il s'agit de la technique la plus efficace et la plus sûre (Eltzschig HK et al. 2003, Anim-Somuah M et al. 2005). A l'aube du 21^{ème} siècle, on considère que, dans les pays occidentaux, 60% à 80% des parturientes bénéficient des avantages de cette technique (Hawkins JL et al. 1999, Palot M et al. 2006, Van Houwe P et al. 2006).

Au cours des 50 dernières années, la pratique de l'analgésie péridurale en obstétrique a considérablement évolué, tant sur le plan des modalités d'administration que des molécules utilisées. Les raisons de cette évolution résident dans un souci permanent d'améliorer l'efficacité de la technique et le confort des parturientes, tout en minimisant les effets secondaires maternels et/ou néonataux.

3.3. Anesthésiques locaux et adjuvants

Lorsque les anesthésiques locaux sont utilisés seuls, les doses et concentrations requises pour assurer une analgésie suffisante tout au long du travail sont associées à la survenue d'un certain nombre d'effets secondaires. Parmi les plus importants, citons le bloc moteur et son impact sur la satisfaction maternelle et sur l'incidence des extractions instrumentales.

L'intérêt de l'utilisation d'adjuvants au cours de l'analgésie périmédullaire obstétricale repose sur l'exploitation des effets synergiques ou additifs de ces molécules, permettant de préserver ou d'améliorer la qualité de l'analgésie, tout en réduisant les doses nécessaires d'anesthésiques locaux et les effets secondaires qui leur sont associés (COMET Study Group 2001, COMET Study Group:Wilson MJ et al. 2002).

Parmi les adjuvants qui peuvent être combinés aux anesthésiques locaux, les opiacés liposolubles, sufentanil et fentanyl, ont largement été étudiés. Lorsqu'ils sont associés à une solution d'anesthésique local, ils améliorent la qualité de l'analgésie et réduisent les besoins en anesthésique local, l'importance du bloc moteur et l'incidence des extractions instrumentales. Ces agents sont les adjuvants les plus fréquemment associés aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale au cours du travail (Burnstein R et al. 1999). La clonidine, un agoniste α_2 -adrénergique, a aussi été associée avec succès aux anesthésiques locaux dans cette indication. Son emploi en analgésie obstétricale reste cependant plus limité en raison d'une

controverse persistante quant aux effets secondaires qui lui sont associés et à sa sécurité d'emploi dans cette indication (D'Angelo R 2000). A l'instar des anesthésiques locaux, ces adjuvants présentent une efficacité dose-dépendante, mais ils sont également responsables d'effets secondaires dose-dépendants qui leurs sont propres.

Les effets secondaires potentiels des opiacés liposolubles comprennent le prurit, les nausées, les vomissements, la sédation et la dépression respiratoire. Ceux de la clonidine comprennent la survenue d'hypotension, de bradycardie et de sédation maternelles, ainsi que la survenue d'altérations du rythme cardiaque fœtal.

L'utilisation d'un adjuvant ne se justifie que si elle s'accompagne d'une réduction des effets secondaires imputables aux anesthésiques locaux, sans être elle-même à l'origine d'effets secondaires propres dépassant ce bénéfice (Eisenach JC 1998). L'adjuvant le plus approprié est donc celui qui, à efficacité analgésique équivalente, engendre les effets secondaires les moins délétères.

L'utilisation de solutions analgésiques combinant différentes drogues aux propriétés pharmacodynamiques diverses rend difficile l'évaluation de la contribution des différents constituants de ces mélanges dans l'effet analgésique global et dans la survenue d'effets secondaires (Columb MO et al. 1995). De même il est difficile de comparer l'efficacité et les effets secondaires générés par divers adjuvants, vu l'absence de données quant à leur puissance relative (Lyons G et al. 1997).

La détermination de la MLAC, correspondant à l'EC50 d'un anesthésique local administré par voie péridurale pour l'analgésie au cours du travail, a fourni un modèle clinique utilisable non seulement pour évaluer la puissance relative des différents anesthésiques locaux mais également pour évaluer l'effet d'épargne de divers adjuvants sur les besoins en anesthésiques locaux, en déterminant leur effet sur la MLAC (Lyons G et al. 1997).

L'objectif de notre travail a été de contribuer à déterminer quel adjuvant aux anesthésiques locaux, du sufentanil ou de la clonidine, est le plus approprié, dans le contexte de l'analgésie obstétricale.

Pour tenter de répondre à cette question, il a fallu, dans un premier temps, établir une puissance analgésique relative entre ces deux adjuvants afin de pouvoir comparer, dans un deuxième temps, les effets secondaires générés par des doses équipotentes de ces deux adjuvants.

3.6. Puissance relative du sufentanil et de la clonidine administrés par voie péridurale comme adjuvants à la ropivacaïne pour l'analgésie obstétricale

Afin d'établir la puissance analgésique relative du sufentanil et de la clonidine, nous avons, dans une première étude, déterminé l'effet d'épargne de doses cliniquement recommandées de ces deux adjuvants sur la MLAC de la ropivacaïne.

Cette étude a démontré une réduction similaire de 63% de la MLAC de la ropivacaïne par l'administration péridurale de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine. Cette observation a permis de considérer ces doses de sufentanil et de clonidine comme équipotentes. Cette première étude a jeté les bases nécessaires à la comparaison des effets secondaires de ces deux adjuvants lorsqu'ils sont administrés à doses équipotentes et combinés à des doses cliniquement utilisables d'anesthésiques locaux.

3.7. Effets secondaires liés à l'administration péridurale de doses équipotentes de sufentanil ou de clonidine comme adjuvants à la ropivacaïne pour l'analgésie obstétricale

Sur base des résultats de cette première étude, une deuxième étude a eu pour but d'évaluer spécifiquement les effets secondaires liés à l'administration péridurale de solutions équianalgésiques combinant la ropivacaïne au sufentanil ou à la clonidine. Nous avons donc évalué les effets secondaires de l'administration de ropivacaïne 0,2% combinée soit à 5 µg de sufentanil, soit à 75 µg de clonidine, pour l'analgésie péridurale au cours du premier stade du travail.

Cette étude a confirmé le caractère équianalgésique des deux solutions se traduisant par un délai et une durée d'analgésie ainsi que des scores de douleur et des consommations de ropivacaïne similaires dans les deux groupes.

L'adjonction de clonidine a été marquée par une incidence élevée d'hypotension et le recours plus fréquent à l'éphédrine, alors que l'adjonction de sufentanil a été responsable d'un prurit modéré ne nécessitant pas de traitement.

Les résultats de ces deux études confortent la position de «*gold standard*» du sufentanil comme adjuvant aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale obstétricale. En effet, à efficacité analgésique équivalente, l'administration péridurale

de sufentanil à des doses recommandées pour l'usage clinique s'accompagne d'effets secondaires mineurs par rapport à l'administration de clonidine.

3.8. Perspectives

Les modalités d'administration de l'analgésie périmédullaire en obstétrique reposent sur un choix raisonné des agents utilisés, qu'il s'agisse des anesthésiques locaux ou des adjuvants, des concentrations et des volumes administrés, et des techniques d'administration.

Le but recherché est toujours d'obtenir l'efficacité maximale associée aux effets secondaires minimaux. L'obtention d'une analgésie parfaite dénuée d'effets secondaires reste un objectif très ambitieux en dépit des progrès récents. D'une part, les phénomènes d'échappement douloureux ou «hiatus analgésiques» existent toujours malgré l'utilisation de techniques d'administration de plus en plus sophistiquées. D'autre part, il persiste un risque d'effets secondaires, qu'il s'agisse de bloc moteur, d'hypotension ou de modification du rythme cardiaque fœtal. La recherche continue à se focaliser sur les deux versants de la problématique que sont les molécules administrées et les techniques d'administration. Sur le plan des anesthésiques locaux, l'impact clinique des isomères lévogyres sur le bloc moteur reste discuté (Casati A et al. 2005, Vercauteren MP 2005). Les connaissances sur les adjuvants ne cessent de progresser et ouvrent de nouvelles perspectives comme en témoignent les travaux récents sur la néostigmine et ses interactions possibles avec la clonidine, les opiacés et les anesthésiques locaux (Roelants F et al. 2003, Roelants F et al. 2004, Roelants F et al. 2005, Roelants F 2006, Roelants F et al. 2006). La place de la clonidine semble limitée à un rôle d'adjuvant de second choix vu ses effets secondaires. Son association avec la néostigmine est susceptible de renforcer son efficacité analgésique et de réduire ses effets secondaires (Owen MD et al. 2000, Roelants F et al. 2005). La place de cette association dans la pratique clinique reste à définir. La place de l'adrénaline semble de plus en plus se limiter à une détection de l'injection intravasculaire lors de l'administration du bolus initial ou de la dose test. La physiopathologie des bradycardies fœtales observées lors de la rachi-péridurale combinée reste mal comprise et devra faire l'objet d'investigations spécifiques (Van de Velde M 2005).

Sur le plan technologique, il a été proposé de remplacer les perfusions de débits continus par l'administration de bolus à intervalle de temps fixe (Chua SM et al. 2004, Lim Y et al. 2005). Divers raffinements ont été proposés pour améliorer l'efficacité de l'administration en mode PCEA en adaptant, par feed-back, le débit de base aux besoins de la patiente (Lim Y et al. 2006) ou en remplaçant ce débit de base par l'administration de bolus à intervalle de temps déterminé (Wong CA et al. 2006). Enfin, très récemment, la sécurité de la rachianesthésie continue par administration de sufentanil via un microcathéter intrathécal a été réévaluée (Arkoosh VA et al. 2008).

C'est en combinant ces différentes avancées que nous parviendrons à améliorer encore le niveau d'efficacité et de fiabilité de l'analgésie périmédullaire et la satisfaction des parturientes qui en bénéficient.

Chapitre 4

Résumé

L'analgésie péridurale est la technique de référence en matière d'analgésie obstétricale et les anesthésiques locaux constituent la pierre angulaire des mélanges analgésiques utilisés. Cependant, utilisés seuls, ils requièrent l'utilisation de concentrations élevées responsables d'un bloc moteur préjudiciable sur le plan du mode d'accouchement et de la satisfaction maternelle. L'utilisation d'un adjuvant permet de réduire les besoins en anesthésiques locaux et le bloc moteur qui y est associé. Parmi les adjuvants ayant fait la preuve de leur efficacité, les opiacés liposolubles (fentanyl et sufentanil) sont les plus couramment utilisés. La clonidine est aussi proposée dans cette indication de même que l'adrénaline et plus récemment la néostigmine. Ces adjuvants présentent une efficacité dose-dépendante. Il en va de même de leurs effets secondaires. A efficacité analgésique équivalente, le choix d'un adjuvant devrait privilégier celui qui est responsable des effets secondaires maternels et/ou néonataux les moins délétères.

L'objectif de notre travail a été de contribuer à déterminer quel adjuvant aux anesthésiques locaux, du sufentanil ou de la clonidine, est le plus approprié, dans le contexte de l'analgésie obstétricale.

Dans une première étude, menée de façon prospective et en double aveugle, les effets de l'adjonction de 5 µg de sufentanil ou de 75 µg de clonidine sur la MLAC de la ropivacaïne sont évalués chez 78 parturientes en travail présentant une dilatation cervicale ≤ 5 cm. Ces patientes sont réparties de façon randomisée en trois groupes selon la nature du mélange analgésique administré par voie péridurale : ropivacaïne seule, ropivacaïne + 5 µg de sufentanil ou ropivacaïne + 75 µg de clonidine. La MLAC de la ropivacaïne administrée seule est calculée à 0,099% (95% CI : 0,090 – 0,109). En association avec 5 µg de sufentanil, la MLAC de la ropivacaïne est réduite à 0,036% (95% CI : 0,024 – 0,049) et avec 75 µg de clonidine, la MLAC de la ropivacaïne est réduite de façon équivalente à 0,036% (95% CI : 0,027 – 0,046) ($p < 0.001$). Le rapport de puissance entre la clonidine et le sufentanil sur le plan de l'épargne en anesthésique local est de 15.1 (95% CI : 10,3 – 23,4). Des doses de 5 µg de sufentanil et de 75 µg de clonidine produisent donc la même réduction de la MLAC de la ropivacaïne. Ce résultat doit permettre d'évaluer les effets secondaires de ces adjuvants administrés à des doses équipotentes. Cette évaluation est réalisée dans la deuxième partie de notre travail.

Dans cette deuxième étude, menée de façon prospective et en double aveugle, les effets secondaires résultant de l'administration péridurale de solutions

équianalgésiques composées de ropivacaïne 0,2% combinée soit, à 5 µg de sufentanil, soit à 75 µg de clonidine sont comparés chez 50 parturientes en travail, présentant une dilatation cervicale ≤ 5 cm. Ces patientes sont réparties de façon randomisée en deux groupes selon la nature du mélange analgésique administré pour instaurer l'analgésie péridurale : ropivacaïne 0,2% + sufentanil 5 µg (groupe RS) ou ropivacaïne 0,2% + clonidine 75 µg (groupe RC). Ultérieurement, l'analgésie est entretenue de façon similaire dans les 2 groupes à l'aide de ropivacaïne 0,2% sans adjuvant administrée selon le mode PCEA. La qualité de l'analgésie, la consommation de ropivacaïne, le mode d'accouchement et le bien-être néonatal sont également comparés. Le délai d'apparition et la durée de l'analgésie après l'administration péridurale du bolus initial sont similaires dans les deux groupes. La consommation de ropivacaïne, les scores de douleur et le niveau sensitif sont également identiques dans les deux groupes, de même que l'incidence de bloc moteur, le mode d'accouchement et les scores d'Apgar. Dans le groupe RC, 17 patientes sur 26 présentent une hypotension < 100 mmHg contre 6 sur 24 dans le groupe RS ($P < 0,05$). Cinq patientes dans le groupe RC présentent une hypotension < 90 mmHg contre aucune dans le groupe RS ($P < 0,05$). En conséquence, le nombre de patientes nécessitant l'administration d'éphédrine est significativement plus élevé dans le groupe RC que dans le groupe RS (11/26 vs 2/24, $P < 0,05$). L'administration intraveineuse de cristalloïdes est également plus élevée dans le groupe RC (1696 ± 583 ml vs 1264 ± 407 ml, $P < 0,05$). Dans le groupe RS l'incidence de prurit modéré et ne nécessitant aucun traitement est significativement plus élevée que dans le groupe RC (6/24 vs 1/26, $P < 0,05$). Cette étude confirme donc le caractère équipotent de solutions combinant la ropivacaïne 0,2% avec soit 5 µg de sufentanil, soit 75 µg de clonidine.

Administrée à dose équipotente, la clonidine ne procure aucun avantage par rapport au sufentanil lorsqu'on l'administre comme adjuvant à la ropivacaïne pour l'analgésie péridurale obstétricale. En revanche, la clonidine est associée à une incidence accrue d'hypotension et de recours à l'éphédrine. A l'inverse du sufentanil, la clonidine ne peut donc pas être considérée comme un adjuvant utilisable en première intention et en routine dans le cadre de l'analgésie pour le travail.

Sa place comme adjuvant de second choix, utilisable comme analgésique de secours, reste à préciser par des études appropriées.

Bibliographie

Abboud TK, Shnider SM, Dailey PA, Raya JA, Sarkis F, Grobler NM, Sadri S, Khoo SS, DeSousa B, Baysinger CL, .: Intrathecal administration of hyperbaric morphine for the relief of pain in labour. *Br.J.Anaesth* 1984; 56: 1351-60

Abouleish E: Apnoea associated with the intrathecal administration of morphine in obstetrics. A case report. *Br.J.Anaesth* 1988; 60: 592-4

Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C: Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005; CD000331

Arkoosh VA, Cooper M, Norris MC, Boxer L, Ferouz F, Silverman NS, Huffnagle HJ, Huffnagle S, Leighton BL: Intrathecal sufentanil dose response in nulliparous patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 364-70

Arkoosh VA, Palmer CM, Yun EM, Sharma SK, Bates JN, Wissler RN, Buxbaum JL, Nogami WM, Gracely EJ: A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor analgesia using a 28-gauge catheter versus continuous epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 2008; 108: 286-98

Aveline C, El MS, Masmoudi A, Boelle PY, Bonnet F: The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 735-40

Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ: Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia--effects of an acute treatment on mother and fetus. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 1277-81

Aya AG, Vialles N, Mangin R, Robert C, Ferrer JM, Ripart J, de La Coussaye JE: Chronobiology of labour pain perception: an observational study. *Br.J.Anaesth.* 2004; 93: 451-3

Bader AM, Fragneto R, Terui K, Arthur GR, Loferski B, Datta S: Maternal and neonatal fentanyl and bupivacaine concentrations after epidural infusion during labor. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 829-32

Baraka A, Noueihid R, Hajj S: Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 136-40

Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 1: 527-9

Beilin Y, Galea M, Zahn J, Bodian CA: Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study. *Anesth.Analg.* 1999; 88: 1340-5

Belhadj Amor M, Draief A, Ouezini R, Dhahri S, Jebali A, Lamine K, Ferjani M: [30 microg intrathecal clonidine prolongs labour analgesia, but increases the incidence of hypotension and abnormal foetal heart rate patterns]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2007; 26: 916-20

Benhamou D, Ghosh C, Mercier FJ: A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and

ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2003; 99: 1383-6

Benhamou D, Mercier FJ, Ben AM, Auroy Y: Continuous epidural analgesia with bupivacaine 0.125% or bupivacaine 0.0625% plus sufentanil 0.25 microg.mL(-1): a study in singleton breech presentation. *Int.J.Obstet.Anesth.* 2002; 11: 13-8

Bernard JM, Kick O, Bonnet F: Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 706-12

Bernard JM, Le RD, Barthe A, Jourdain O, Vizquel L, Michel C: The dose-range effects of sufentanil added to 0.125% bupivacaine on the quality of patient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 184-8

Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, Adkins JE, Risler L, Phillips B, Ummenhofer W: Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2): effect of epinephrine. *Anesthesiology* 2003; 99: 466-75

Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M: Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990; 72: 423-7

Boselli E, Debon R, Cimino Y, Rimmele T, Allaouchiche B, Chassard D: Background infusion is not beneficial during labor patient-controlled analgesia with 0.1% ropivacaine plus 0.5 microg/ml sufentanil. *Anesthesiology* 2004; 100: 968-72

Bremerich DH, Waibel HJ, Mierdl S, Meininger D, Byhahn C, Zwissler BC, Ackermann HH: Comparison of continuous background infusion plus demand dose and demand-only parturient-controlled epidural analgesia (PCEA) using ropivacaine combined with sufentanil for labor and delivery. *Int.J.Obstet.Anesth.* 2005; 14: 114-20

Brichant JF, Bonhomme V, Mikulski M, Lamy M, Hans P: Admixture of clonidine to epidural bupivacaine for analgesia during labor : effect of varying clonidine doses. *Anesthesiology* 1994; 81: A1136

Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH: Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth.Analg.* 1982; 61: 490-5

Bucklin BA, Chestnut DH, Hawkins JL: Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia: a meta-analysis. *Reg Anesth.Pain Med.* 2002; 27: 23-30

Burnstein R, Buckland R, Pickett JA: A survey of epidural analgesia for labour in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1999; 54: 634-40

Butterworth JF, Strichartz GR: The alpha 2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth.Analg.* 1993; 76: 295-301

Buyse I, Stockman W, Columb M, Vandermeersch E, Van d, V: Effect of sufentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour. *Int.J.Obstet.Anesth.* 2007; 16: 22-8

- Camann WR, Minzter BH, Denney RA, Datta S: Intrathecal sufentanil for labor analgesia. Effects of added epinephrine. *Anesthesiology* 1993; 78: 870-4
- Campbell DC, Banner R, Crone LA, Gore-Hickman W, Yip RW: Addition of epinephrine to intrathecal bupivacaine and sufentanil for ambulatory labor analgesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 525-31
- Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M: Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br.J.Anaesth.* 1999; 82: 371-3
- Capogna G, Celleno D, Lyons G, Columb M, Fusco P: Minimum local analgesic concentration of extradural bupivacaine increases with progression of labour. *Br.J.Anaesth.* 1998; 80: 11-3
- Capogna G, Parpaglioni R, Lyons G, Columb M, Celleno D: Minimum analgesic dose of epidural sufentanil for first-stage labor analgesia: a comparison between spontaneous and prostaglandin-induced labors in nulliparous women. *Anesthesiology* 2001; 94: 740-4
- Casati A, Putzu M: Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2005; 19: 247-68
- Celleno D, Capogna G, Costantino P, Zangrillo A: Comparison of fentanyl with clonidine as adjuvants for epidural analgesia with 0.125% bupivacaine in the first stage of labor: a preliminary report. *Int.J.Obstet.Anesth.* 1995; 4: 26-9
- Chaney MA: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can.J.Anaesth.* 1995; 42: 891-903
- Chassard D, Mathon L, Dailier F, Golfier F, Tournadre JP, Bouletreau P: Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour. *Br.J.Anaesth.* 1996; 77: 458-62
- Chestnut DH, Owen CL, Bates JN, Ostman LG, Choi WW, Geiger MW: Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized, double-blind comparison of 0.0625% bupivacaine/0.0002% fentanyl versus 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology* 1988; 68: 754-9
- Chiari A, Lorber C, Eisenach JC, Wildling E, Krenn C, Zavrsky A, Kainz C, Germann P, Klimscha W: Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor: a dose-response study. *Anesthesiology* 1999; 91: 388-96
- Christiaens F, Verborgh C, Dierick A, Camu F: Effects of diluent volume of a single dose of epidural bupivacaine in parturients during the first stage of labor. *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 134-41
- Chua SM, Sia AT: Automated intermittent epidural boluses improve analgesia induced by intrathecal fentanyl during labour. *Can.J.Anaesth.* 2004; 51: 581-5

Cigarini I, Kaba A, Bonnet F, Brohon E, Dutz F, Damas F, Hans P: Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor. Effects on mother and neonate. *Reg Anesth.* 1995; 20: 113-20

Claes B, Soetens M, Van ZA, Datta S: Clonidine added to bupivacaine-epinephrine-sufentanil improves epidural analgesia during childbirth. *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 540-7

Cohen SE, Cherry CM, Holbrook RH, Jr., el-Sayed YY, Gibson RN, Jaffe RA: Intrathecal sufentanil for labor analgesia--sensory changes, side effects, and fetal heart rate changes. *Anesth.Analg.* 1993; 77: 1155-60

Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homma E, Suzukawa M: Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1984; 60: 269-75

Collis RE, Davies DW, Aveling W: Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labour. *Lancet* 1995; 345: 1413-6

Columb M: Relative analgesia potencies of ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for epidural analgesia during labour. *Int.Monitor Reg Anaesth* 2002; 14: A167

Columb MO, D'Angelo R: Up-down studies: responding to dosing! *Int.J.Obstet.Anesth.* 2006; 15: 129-36

Columb MO, Lyons G: Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 833-7

COMET Study Group: Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 19-23

COMET Study Group : Wilson MJ, Cooper G, MacArthur C, Shennan A: Randomized controlled trial comparing traditional with two "mobile" epidural techniques: anesthetic and analgesic efficacy. *Anesthesiology* 2002; 97: 1567-75

Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS: Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002; 97: 1582-90

Curatolo M, Petersen-Felix S, rendt-Nielsen L, Zbinden AM: Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology* 1997; 87: 785-94

D'Angelo R: Should we administer epidural or spinal clonidine during labor? *Reg Anesth.Pain Med.* 2000; 25: 3-4

D'Angelo R, Dean LS, Meister GC, Nelson KE: Neostigmine combined with bupivacaine, clonidine, and sufentanil for spinal labor analgesia. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 1560-4

- D'Angelo R, Evans E, Dean LA, Gaver R, Eisenach JC: Spinal clonidine prolongs labor analgesia from spinal sufentanil and bupivacaine. *Anesth.Analg.* 1999; 88: 573-6
- D'Angelo R, Gerancher JC, Eisenach JC, Raphael BL: Epidural fentanyl produces labor analgesia by a spinal mechanism. *Anesthesiology* 1998; 88: 1519-23
- Dahl V, Hagen I, Koss KS, Nordentoft J, Raeder JC: Bupivacaine 2.5 mg/ml versus bupivacaine 0.625 mg/ml and sufentanil 1 microg/ml with or without epinephrine 1 microg/ml for epidural analgesia in labour. *Int.J.Obstet.Anesth.* 1999; 8: 155-60
- De Kock M: Site of hemodynamic effects of alpha 2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 1991; 75: 715-6
- De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 525-31
- De Vos H, Bricca G, De KJ, De Backer JP, Bousquet P, Vauquelin G: Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and alpha 2-adrenoceptors in the human central nervous system. *Neuroscience* 1994; 59: 589-98
- Debon R, Allaouchiche B, Duflo F, Boselli E, Chassard D: The analgesic effect of sufentanil combined with ropivacaine 0.2% for labor analgesia: a comparison of three sufentanil doses. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 180-3
- Dewandre PY: The right drug and dose for neuraxial labour analgesia. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2006; 57: 395-9
- Dixon WJ, Massey FJ: Introduction to statistical analysis., 4th edition. New York, Mc Graw-Hill, 1983,
- Duggan AW, North RA: Electrophysiology of opioids. *Pharmacol.Rev.* 1983; 35: 219-81
- Eisenach J, Detweiler D, Hood D: Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-87
- Eisenach JC: Additives for epidural analgesia for labor: why bother? *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 531-2
- Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, Rose JC: Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology* 1989; 70: 51-6
- Eisenach JC, De KM, Klimscha W: alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74
- Eisenach JC, Hood DD, Tuttle R, Shafer S, Smith T, Tong C: Computer-controlled epidural infusion to targeted cerebrospinal fluid concentrations in humans. *Clonidine. Anesthesiology* 1995; 83: 33-47

- Eltzschig HK, Lieberman ES, Camann WR: Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. *N.Engl.J.Med.* 2003; 348: 319-32
- Eriksson SL, Frykholm P, Stenlund PM, Olofsson C: A comparison of three doses of sufentanil in combination with bupivacaine-adrenaline in continuous epidural analgesia during labour. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2000; 44: 919-23
- Ewen A, McLeod DD, MacLeod DM, Campbell A, Tunstall ME: Continuous infusion epidural analgesia in obstetrics. A comparison of 0.08% and 0.25% bupivacaine. *Anaesthesia* 1986; 41: 143-7
- Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77: 267-74
- Gambling DR, McMorland GH, Yu P, Laszlo C: Comparison of patient-controlled epidural analgesia and conventional intermittent "top-up" injections during labor. *Anesth.Analg.* 1990; 70: 256-61
- Gambling DR, Yu P, Cole C, McMorland GH, Palmer L: A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. *Can.J.Anaesth.* 1988; 35: 249-54
- Gaston-Johansson F, Fridh G, Turner-Norwell K: Progression of labor pain in primiparas and multiparas. *Nurs Res.* 1988; 37: 86-90
- Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P: Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth.Analg.* 1992; 74: 719-25
- Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P: Hyperpolarizing afterpotentials in C fibers and local anesthetic effects of clonidine and lidocaine. *Pharmacology* 1994; 48: 21-9
- Gautier PE, De KM, Fanard L, Van SA, Hody JL: Intrathecal clonidine combined with sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 651-6
- Gogarten W, Van d, V, Soetens F, Van AH, Brodner G, Gramke HF, Soetens M, Marcus MA: A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2004; 21: 38-45
- Gourlay GK, Cherry DA, Plummer JL, Armstrong PJ, Cousins MJ: The influence of drug polarity on the absorption of opioid drugs into CSF and subsequent cephalad migration following lumbar epidural administration: application to morphine and pethidine. *Pain* 1987; 31: 297-305
- Graf BM, Zausig Y, Zink W: Current status and clinical relevance of studies of minimum local-anaesthetic concentration (MLAC). *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2005; 18: 241-5
- Greenhalgh CA: Respiratory arrest in a parturient following intrathecal injection of sufentanil and bupivacaine. *Anaesthesia* 1996; 51: 173-5

Gurbet A, Turker G, Kose DO, Uckunkaya N: Intrathecal epinephrine in combined spinal-epidural analgesia for labor: dose-response relationship for epinephrine added to a local anesthetic-opioid combination. *Int.J.Obstet.Anesth.* 2005; 14: 121-5

Gutstein H, Akil H: Opioid analgesics. *In* : Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Hardman J.and Limbird L.editors. 10th Edition. McGraw-Hill. 2001; pp. 569-619

Guyenet PG, Cabot JB: Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an alpha-adrenergic receptor. *J.Neurosci.* 1981; 1: 908-17

Hamilton CA: The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacol.Ther.* 1992; 54: 231-48

Hawkins JL, Beaty BR, Gibbs CP: Update on U.S. OB anesthesia practices [abstract]. *Anesthesiology* 1999; 91: A1060

Herman NL, Calicott R, Van Decar TK, Conlin G, Tilton J: Determination of the dose-response relationship for intrathecal sufentanil in laboring patients. *Anesth.Analg.* 1997; 84: 1256-61

Herz A: *In* : Opioids I. Handbook of Experimental Therapeutics. Berlin, 1993

Hogan Q: Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section. *Reg Anesth.Pain Med.* 2002; 27: 150-6

Hood D, Eisenach JC, Mallak K, Tuttle R: The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans. *Anesthesiology* 1995; 83: A883

Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ: Clonidine hydrochloride--a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 1985; 66: 634-8

Hughes SC, Rosen MA, Shnider SM, Abboud TK, Stefani SJ, Norton M: Maternal and neonatal effects of epidural morphine for labor and delivery. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 319-24

Jarrott B, Conway EL, Maccarrone C, Lewis SJ: Clonidine: understanding its disposition, sites and mechanism of action. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* 1987; 14: 471-9

Justins DM, Francis D, Houlton PG, Reynolds F: A controlled trial of extradural fentanyl in labour. *Br.J.Anaesth.* 1982; 54: 409-14

Katsiris S, Williams S, Leighton BL, Halpern S: Respiratory arrest following intrathecal injection of sufentanil and bupivacaine in a parturient. *Can.J.Anaesth* 1998; 45: 880-3

Kelly MC, Carabine UA, Hill DA, Mirakhur RK: A comparison of the effect of intrathecal and extradural fentanyl on gastric emptying in laboring women. *Anesth.Analg.* 1997; 85: 834-8

Kizilarlan S, Kuvaki B, Onat U, Sagiroglu E: Epidural fentanyl-bupivacaine compared with clonidine-bupivacaine for analgesia in labour. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2000; 17: 692-7

Klimscha W, Tong C, Tommasi F, Eisenach JC: Intrathecal clonidine and dexmedetomidine stimulate acetylcholine release from spinal cord dorsal horn in sheep : An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology* 1995; 83: A793

Lacassie HJ, Columb MO: The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 1509-13

Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA: The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 204-8

Landau R, Schiffer E, Morales M, Savoldelli G, Kern C: The dose-sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 728-34

Langer SZ, Duval N, Massingham R: Pharmacologic and therapeutic significance of alpha-adrenoceptor subtypes. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 1985; 7 Suppl 8: S1-S8

Lauretti GR, de OR, Reis MP, Juliao MC, Pereira NL: Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 1534-8

Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfeifer BL: A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 1998a; 89: 913-8

Lauretti GR, Lima IC: The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain: improvement by association with a peripheral anticholinergic. *Anesth.Analg.* 1996; 82: 617-20

Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Pereira NL: Combined intrathecal fentanyl and neostigmine: therapy for postoperative abdominal hysterectomy pain relief. *J.Clin.Anesth.* 1998b; 10: 291-6

Le Polain B, De Kock M, Scholtes JL, Van Lierde M.: Clonidine combined with sufentanil and bupivacaine with adrenaline for obstetric analgesia. *Br.J.Anaesth.* 1993; 71: 657-60

Lee BB, Ngan Kee WD, Wong EL, Liu JY: Dose-response study of epidural ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 767-72

Leonard SA, Flynn R, Kelleher N, Shorten GD: Addition of epinephrine to epidural ropivacaine during labour--effects on onset and duration of action, efficacy, and systemic absorption of ropivacaine. *Int.J.Obstet.Anesth.* 2002; 11: 180-4

- Lim Y, Sia AT, Ocampo C: Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int.J.Obstet.Anesth.* 2005; 14: 305-9
- Lim Y, Sia AT, Ocampo CE: Comparison of computer integrated patient controlled epidural analgesia vs. conventional patient controlled epidural analgesia for pain relief in labour. *Anaesthesia* 2006; 61: 339-44
- Liu N, Bonnet F, Delaunay L, Kermarec N, D'Honneur G: Partial reversal of the effects of extradural clonidine by oral yohimbine in postoperative patients. *Br.J.Anaesth.* 1993; 70: 515-8
- Loftus JR, Hill H, Cohen SE: Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology* 1995; 83: 300-8
- Lowe NK: Parity and pain during parturition. *J.Obstet.Gynecol.Neonatal Nurs* 1987; 16: 340-6
- Lowe NK: The nature of labor pain. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2002; 186: S16-S24
- Lyons G, Columb M, Hawthorne L, Dresner M: Extradural pain relief in labour: bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose dependent. *Br.J.Anaesth.* 1997; 78: 493-7
- Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV: Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br.J.Anaesth.* 1998; 81: 899-901
- Lyons GR, Kocarev MG, Wilson RC, Columb MO: A comparison of minimum local anesthetic volumes and doses of epidural bupivacaine (0.125% w/v and 0.25% w/v) for analgesia in labor. *Anesth.Analg.* 2007; 104: 412-5
- Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605
- Melzack R: The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). *Pain* 1984; 19: 321-37
- Melzack R, Kinch R, Dobkin P, Lebrun M, Taenzer P: Severity of labour pain: influence of physical as well as psychologic variables. *Can.Med.Assoc.J.* 1984; 130: 579-84
- Melzack R, Taenzer P, Feldman P, Kinch RA: Labour is still painful after prepared childbirth training. *Can.Med.Assoc.J.* 1981; 125: 357-63
- Mercier FJ, Benhamou D: Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. *Baillieres Clin.Obstet.Gynaecol.* 1998; 12: 397-407
- Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL: Stereospecific potentiation of opiate analgesia by cocaine: predominant role of noradrenaline. *Pain* 1987; 28: 129-38

Missant C, Teunkens A, Vandermeersch E, Van d, V: Intrathecal clonidine prolongs labour analgesia but worsens fetal outcome: a pilot study. *Can.J.Anaesth.* 2004; 51: 696-701

Missant C, Teunkenst A, Vandermeersch E, Van d, V: Patient-controlled epidural analgesia following combined spinal-epidural analgesia in labour: the effects of adding a continuous epidural infusion. *Anaesth.Intensive Care* 2005; 33: 452-6

Murphy JD, Henderson K, Bowden MI, Lewis M, Cooper GM: Bupivacaine versus bupivacaine plus fentanyl for epidural analgesia: effect on maternal satisfaction. *BMJ* 1991; 302: 564-7

Nakayama M, Ichinose H, Nakabayashi K, Satoh O, Yamamoto S, Namiki A: Analgesic effect of epidural neostigmine after abdominal hysterectomy. *J.Clin.Anesth.* 2001; 13: 86-9

Neal JM: Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: Neurotoxicity and neural blood flow. *Reg Anesth.Pain Med.* 2003; 28: 124-34

Nelson KE, D'Angelo R, Foss ML, Meister GC, Hood DD, Eisenach JC: Intrathecal neostigmine and sufentanil for early labor analgesia. *Anesthesiology* 1999; 91: 1293-8

Norris MC, Fogel ST, Holtmann B: Intrathecal sufentanil (5 vs. 10 microg) for labor analgesia: efficacy and side effects. *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 252-7

Norris MC, Grieco WM, Borkowski M, Leighton BL, Arkoosh VA, Huffnagle HJ, Huffnagle S: Complications of labor analgesia: epidural versus combined spinal epidural techniques. *Anesth.Analg.* 1994; 79: 529-37

O'Meara ME, Gin T: Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br.J.Anaesth.* 1993; 71: 651-6

Okutomi T, Amano K, Morishima HO: Effect of standard diluted epinephrine infusion on epidural anesthesia in labor. *Reg Anesth.Pain Med.* 2000a; 25: 529-34

Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, Hoka S: Effect of epidural epinephrine infusion with bupivacaine on labor pain and mother-fetus outcome in humans. *Reg Anesth.Pain Med.* 2000b; 25: 228-34

Olayemi O, Adeniji RA, Udoh ES, Akinyemi OA, Aimakhu CO, Shoretire KA: Determinants of pain perception in labour among parturients at the University College Hospital, Ibadan. *J.Obstet.Gynaecol.* 2005; 25: 128-30

Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Irestedt L: Obstetric outcome following epidural analgesia with bupivacaine-adrenaline 0.25% or bupivacaine 0.125% with sufentanil--a prospective randomized controlled study in 1000 parturients. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1998; 42: 284-92

Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, Thompson JM, Foss ML, Babb JD, Eisenach JC: 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 527-31

Owen MD, Ozsarac O, Sahin S, Uckunkaya N, Kaplan N, Magunaci I: Low-dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 361-6

Paech MJ: Patient-controlled epidural analgesia in labour--is a continuous infusion of benefit? *Anaesth.Intensive Care* 1992; 20: 15-20

Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Evans SF: Patient-controlled epidural analgesia in labor: the addition of clonidine to bupivacaine-fentanyl. *Reg Anesth.Pain Med.* 2000; 25: 34-40

Palm S, Gertzen W, Ledowski T, Gleim M, Wulf H: Minimum local analgesic dose of plain ropivacaine vs. ropivacaine combined with sufentanil during epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 2001; 56: 526-9

Palmer S, Lobo A, Tinnell C: Pain and duration of latent phase labor predicts the duration of active phase labor. *Anesthesiology* 1996; 85: A858

Palot M, Leymarie F, Jolly DH, Visseaux H, Botmans-Daigremont C, Mariscal-Causse A: [Request of epidural analgesia by women and obstetrical teams in four French areas. Part II: Management of epidural analgesia]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2006; 25: 569-76

Panni M, Segal S: New local anesthetics. Are they worth the cost? *Anesthesiol.Clin.North America.* 2003; 21: 19-38

Panni MK, Columb MO: Obese parturients have lower epidural local anaesthetic requirements for analgesia in labour. *Br.J.Anaesth.* 2006; 96: 106-10

Panni MK, Segal S: Local anesthetic requirements are greater in dystocia than in normal labor. *Anesthesiology* 2003; 98: 957-63

Phillips G: Continuous infusion epidural analgesia in labor: the effect of adding sufentanil to 0.125% bupivacaine. *Anesth.Analg.* 1988; 67: 462-5

Polley LS, Columb M, Naughton NN, Wagner DS: Comparison of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine for nulliparous and multiparous women in labor. *Anesthesiology* 2002a; 96: 54

Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Van d, V: Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999; 90: 944-50

Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Van d, V: Effect of epidural epinephrine on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor. *Anesthesiology* 2002b; 96: 1123-8

Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Van d, V, Goralski KH: Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003a; 99: 1354-8

Polley LS, Columb MO, Wagner DS, Naughton NN: Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998; 89: 626-32

Polley LS, Santos AC: Cardiac arrest following regional anesthesia with ropivacaine: here we go again! *Anesthesiology* 2003b; 99: 1253-4

Porter JS, Bonello E, Reynolds F: The influence of epidural administration of fentanyl infusion on gastric emptying in labour. *Anaesthesia* 1997; 52: 1151-6

Priddle HD, Andros GJ: Primary spinal anesthetic effects of epinephrine. *Curr.Res.Anesth.Analg.* 1950; 29: 156-62

Rafati J, Bonhomme V, Dewandre P, Hans P, Brichant J: The minimum local analgesic concentration of ropivacaine in the first stage of labor is similar in primiparas and multiparas. *Anesthesiology* 2004; 1215

Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J: Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993; 79: 1163-9

Rawal N, Mollefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B: An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth.Analg.* 1983; 62: 641-7

Reid JL, Barber ND, Davies DS: The clinical pharmacology of clonidine: relationship between plasma concentration and pharmacological effect in animals and man. *Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.* 1980; Suppl: 11-6

Reynolds F, O'Sullivan G: Epidural fentanyl and perineal pain in labour. *Anaesthesia* 1989; 44: 341-4

Riley E, Ross B: Opioid techniques. *In* : Obstetric anesthesia. Principles and practice. Chesnut D. editor, 2nd edition. Mosby 1999; pp. 387-408

Roelants F: The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2006; 19: 233-7

Roelants F, Lavand'homme PM: Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. *Anesthesiology* 2004; 101: 439-44

Roelants F, Lavand'homme PM, Mercier-Fuzier V: Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia: evaluation of efficacy and local anesthetic-sparing effect. *Anesthesiology* 2005; 102: 1205-10

Roelants F, Mercier-Fuzier V, Lavand'homme PM: The effect of a lidocaine test dose on analgesia and mobility after an epidural combination of neostigmine and sufentanil in early labor. *Anesth.Analg.* 2006; 103: 1534-9

Roelants F, Rizzo M, Lavand'homme P: The effect of epidural neostigmine combined with ropivacaine and sufentanil on neuraxial analgesia during labor. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 1161-6

Rofaeel A, Lilker S, Fallah S, Goldszmidt E, Carvalho J: Intrathecal plain vs hyperbaric bupivacaine for labour analgesia: efficacy and side effects. *Can.J.Anaesth* 2007; 54: 15-20

SFAR: Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts. La Collection de la SFAR. Elsevier 2000; 1-255

Sia AT: Optimal dose of intrathecal clonidine added to sufentanil plus bupivacaine for labour analgesia. *Can.J.Anaesth.* 2000; 47: 875-80

Simpson W: The works of Sir J.Y. Simpson. Adam and Charles Black, Edinburgh, Scotland 1871;

Smedstad KG, Morison DH: A comparative study of continuous and intermittent epidural analgesia for labour and delivery. *Can.J.Anaesth.* 1988; 35: 234-41

Soetens FM, Soetens MA, Vercauteren MP: Levobupivacaine-sufentanil with or without epinephrine during epidural labor analgesia. *Anesth.Analg.* 2006; 103: 182-6

Steinberg RB, Powell G, Hu XH, Dunn SM: Epidural sufentanil for analgesia for labor and delivery. *Reg Anesth.* 1989; 14: 225-8

Takahashi H, Buccafusco JJ: The sympathoexcitatory response following selective activation of a spinal cholinergic system in anesthetized rats. *J.Auton.Nerv.Syst.* 1991; 34: 59-67

Tamsen A, Gordh T: Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 2: 231-2

The Lancet: Continuous extradural analgesia: catch-up or top-up? *Lancet* 1987; 1: 1300-1

Thorpe SJ, Smith AF: A case of postoperative anxiety due to low dose droperidol used with patient-controlled analgesia. *Int.J.Obstet.Anesth.* 1996; 5: 283-4

Tremlett MR, Kelly PJ, Parkins J, Hughes D, Redfern N: Low-dose clonidine infusion during labour. *Br.J.Anaesth.* 1999; 83: 257-61

Tsen L: Optimising your epidural. Meeting Proceedings of the OAA 3-days course on obstetric anaesthesia and analgesia. 2007;

Van de Velde M: Combined spinal epidural analgesia for labor and delivery: a review. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2004; 55: 17-27

- Van de Velde M: Neuraxial analgesia and fetal bradycardia. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2005; 18: 253-6
- Van de Velde M, Dreelinck R, Dubois J, Kumar A, Deprest J, Lewi L, Vandermeersch E: Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil, for labor analgesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 149-56
- Van de Velde M, Teunkens A, Hanssens M, Vandermeersch E, Verhaeghe J: Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: a double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 1153-9
- Van Houwe P, Heytens L, Vercruysse P: A survey of obstetric an aesthesia practice in Flanders. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2006; 57: 29-37
- Van Steenberge A., Debroux HC, s: Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double-blind trial. *Br.J.Anaesth.* 1987; 59: 1518-22
- Vercauteren MP: Less motor block with the left isomers: more questions than answers. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2005; 49: 4-5
- Vercauteren MP, Jacobs S, Jacquemyn Y, Adriaensen HA: Intrathecal labor analgesia with bupivacaine and sufentanil: the effect of adding 2.25 microg epinephrine. *Reg Anesth.Pain Med.* 2001; 26: 473-7
- Vernis L, Duale C, Storme B, Mission JP, Rol B, Schoeffler P: Perispinal analgesia for labour followed by patient-controlled infusion with bupivacaine and sufentanil: combined spinal-epidural vs. epidural analgesia alone. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2004; 21: 186-92
- Vertommen JD, Lemmens E, Van AH: Comparison of the addition of three different doses of sufentanil to 0.125% bupivacaine given epidurally during labour. *Anaesthesia* 1994; 49: 678-81
- Vertommen JD, Vandermeulen E, Van AH, Vaes L, Soetens M, Van SA, Mourisse P, Willaert J, Noorduyn H, Devlieger H: The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. *Anesthesiology* 1991; 74: 809-14
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51
- Williams JS, Tong C, Eisenach JC: Neostigmine counteracts spinal clonidine-induced hypotension in sheep. *Anesthesiology* 1993; 78: 301-7
- Wong CA, Ratliff JT, Sullivan JT, Scavone BM, Toledo P, McCarthy RJ: A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 904-9
- Wuitchik M, Hesson K, Bakal DA: Perinatal predictors of pain and distress during labor. *Birth* 1990; 17: 186-91

Zimmermann DL, Breen TW, Fick G: Adding fentanyl 0.0002% to epidural bupivacaine 0.125% does not delay gastric emptying in laboring parturients. *Anesth.Analg.* 1996; 82: 612-6

Annexes

Annexe 1

Dewandre PY

The right drug and dose for neuraxial labour analgesia.

Acta Anaesthesiol Belg. 2006;57(4):395-9

The right drug and dose for neuraxial labour analgesia

P. Y. DEWANDRE

INTRODUCTION

Neuraxial analgesia has been demonstrated for many years to be the only safe and effective way to provide labour analgesia (1). However, labour epidural analgesia relying on high doses of local anaesthetics (LA) produced motor block interfering with labour and the mode of delivery.

To reduce these side effects, adjuvants are routinely combined with local anaesthetics since more than 20 years.

New LA has become available during the last 10 years and new modes of administration of analgesics have also gained in popularity during the last decade i.e. patient-controlled epidural analgesia (PCEA) and combined spinal-epidural (CSE).

Therefore, an adequate understanding of those improvements is required to provide the optimal neuraxial analgesia during labour and delivery.

DRUGS

Local anaesthetics

The last ten years have been marked by the arrival of two new local anaesthetics (LA), ropivacaine (Naropin®) and levobupivacaine (Chirocaine®). Their advantages would be a reduced systemic toxicity and a better preservation of motor function. For those reasons, they have been challenging bupivacaine (Marcaine®) as the most widely used LA in obstetric analgesia so far (2, 3). The majority of authors agree that toxicity is not an issue when low doses and concentrations of local anaesthetics are used as it is the case for modern neuraxial obstetrical analgesia. The benefits of reduced motor impairment with ropivacaine remain controversial. A first meta-analysis reported obstetrical and neonatal benefits with ropivacaine compared with bupivacaine when used at "historical" high concentrations (0.25%) (4). These results were not confirmed by a subsequent meta-analysis or randomised trials that failed to identify any difference between both drugs in terms of obstetrical out-

come when "modern" dilute concentrations are used (5-7).

Ropivacaine and levobupivacaine have been reported to be less potent than bupivacaine when compared using the MLAC model (8-9). However, this difference in potencies has not been confirmed is when these drugs are used at clinically useful concentrations.

A study reported less motor block with ropivacaine 0.08% plus fentanyl 2 µg/ml than with same concentration of bupivacaine plus fentanyl when this block is evaluated on a 6 points modified Bromage's scale or by the ability to ambulate (10).

However, another study that took into account a reduced potency of ropivacaine and compared "equipotent" dilute solutions i.e. bupivacaine 0.0625% vs ropivacaine 0.1% failed to demonstrate any difference on the ability to ambulate (11).

These minor and controversial differences in clinical outcome and the differences of cost of these new agents have led several authors to divergent conclusions regarding the place of the most recently marketed LA for labour analgesia (12-14).

Therefore, it seems evident that the adequate dilution of local anaesthetics and the strategies aiming to reduce their consumption are more important than the choice of the local anaesthetic by itself when the goal is to provide optimal neuraxial obstetrical analgesia.

Several strategies have been proposed to reduce the LA concentration and consumption i.e. the admixture of adjuvants such as lipophilic opioids, clonidine, adrenaline and neostigmine to epidural local anaesthetics.

P. Y. DEWANDRE, M.D., University Department of Anaesthesia & ICM, CHR de la Citadelle, University Hospital, 4000 Liege, Belgium.

Correspondence address: Dr. Pierre-Yves Dewandre, University Dpt of Anaesthesia and ICM, CHR de la Citadelle, B-4000 Liege. Tel.: 32-4 225 6470. Fax: 32-4 225 7308. E-mail: pydewandre@chu.ulg.ac.be.

Opioids

Fentanyl and sufentanil used in combination with LA allow effective analgesia using concentration of LA that would otherwise be sub-therapeutic. Their use has become routine from the mid 80's.

This approach reduces motor blockade and the incidence of instrumental delivery compared with LA-only solutions (15). Pruritus is the most common side effect of opioids and is dose dependent. Potential maternal and neonatal respiratory depression must also be considered. Epidural sufentanil doses ranging from 7.5 µg to 30 µg have been reported to improved quality of analgesia as well as reduce motor block and instrumental deliveries (16-17). Sufentanil 0.75 µg/ml has been described by some authors as the optimal concentration when combined with bupivacaine 0.125% administered in intermittent top up (18). However, others reported that reducing sufentanil concentration to 0.156 µg/ml reduced pruritus without altering the quality of patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine 0.125% (19).

Dose-dependent reduction of the MLAC of bupivacaine has been reported for sufentanil concentrations between 0.5 µg/ml and 1.5 µg/ml and for fentanyl concentrations between 1 µg/ml and 4 µg/ml when administered in a 20 ml volume (20-21).

Epinephrine

Epinephrine is another widely accepted adjuvant for neuraxial analgesia. It decreases dural blood flow which is responsible for clearance of epidural drugs and makes more drug to be able to diffuse to the CNS. Moreover, it has a direct analgesic and produces segmental analgesia. One possible mechanism is an effect on the α_2 -adrenergic receptors in the dorsal horn. Epinephrine enhances central antinociception, reduces vascular uptake of analgesics, increases the neuronal block induced with LA and decreases their risk of systemic toxicity. It has also been widely used to detect intravenous injection of LA. Side effects related to epinephrine administration are a reduced uterine blood flow and a reduce uterine contractility. Epinephrine is also responsible of an increased incidence of motor block, maternal hypotension, pruritus, nausea and vomiting. These controversial side effects seem to be dose-related and apparent in concentrations up to 1/300.000.

Therefore the addition of epinephrine to LA and/or opioids remains questionable and even more

with the new LA that possess intrinsic vasoconstrictor properties (22).

Clonidine

Epidural administration of clonidine, an α_2 -agonist, has also been largely investigated (23).

Its analgesic properties have been well demonstrated by its sparing effect on the MLAC as well as on the LA consumption.

However clonidine has a very narrow therapeutic range, as it is ineffective with bolus below 60 µg and is responsible for increased incidence of maternal hypotension and sedation as well as fetal heart rate alterations with bolus higher than 75 µg or repeated administrations (24-29). Moreover clonidine has not been approved by the FDA for use in obstetric analgesia. Recently, analgesic efficacy and side effects of sufentanil and clonidine has been compared.

75 µg clonidine or 5 µg sufentanil produces similar reduction of the MLAC of ropivacaine (30). Administered at these equianalgesic doses, clonidine induces more frequent and severe maternal hypotension while sufentanil is responsible for more frequent pruritus (31). For those reasons, clonidine is not a first choice adjuvant for epidural administration (32).

Concerning intrathecal administration of clonidine, doses as low as 15 to 30 µg have been reported to increase incidence of maternal hypotension, ephedrine requirements and incidence of fetal heart rate abnormalities (33-34). Therefore administration of intrathecal clonidine during labour is not recommended.

Neostigmine

The opioid, noradrenergic and adenosine analgesic systems involve cholinergic stimulation of nicotinic and muscarinic receptors in spinal cord interneurons. Neostigmine, a cholinesterase inhibitor, has demonstrated interesting neuraxial analgesic properties.

Epidural administration of neostigmine at doses ranging from 500 to 750 µg combined with 10 µg sufentanil provides reasonable early labour analgesia without any significant maternal or fetal side effect. Nevertheless, the side effects associated with repeated doses or continuous infusion remain to be determined (35-37).

Intrathecal administration of neostigmine alone at the dose of 10 µg is ineffective and provides inconstant enhancement of analgesia with

sufentanil and bupivacaine. Moreover this intrathecal administration is associated with an unacceptable high incidence of nausea unresponsive to antiemetics. These side effects preclude its intrathecal use (37).

MODE OF ADMINISTRATION

If the choice of drugs, concentrations and combinations is of the highest importance, their mode of administration is also very important. Patient-controlled epidural analgesia sometimes following a spinal administration of an opioid with or without LA (combined spinal-epidural: CSE) has replaced the historical intermittent "top-ups" or continuous infusions in order to improve analgesia while reducing LA consumption and motor impairment.

Combined spinal epidural

Combined spinal epidural (CSE) for labour analgesia is slowly gaining popularity. Analgesia is initiated with a spinal administration of an opioid sometimes combined with a LA. Thereafter, analgesia is maintained via an epidural catheter. This technique allows a faster initiation of analgesia with spinal opioid alone in early labour and a reduction of anaesthetic requirements as compared to epidural analgesia.

The preservation of mobility and consequently the ability to ambulate was supposed to offer benefits on labour evolution and mode of delivery. Unfortunately, no randomised trial has been able to confirm that theory (38-41).

It must be kept in mind that CSE has been reported to be responsible of a higher incidence of fetal heart rate abnormalities and uterine hyperactivity especially with sufentanil doses higher than 5 µg. The spinal administration of LA may be associated with an increased incidence of motor block (42-44). Here again, the adequate combination of LA and opioids makes possible to provide adequate analgesia while reducing the side effects of each drug.

PCEA

Patient controlled epidural analgesia has become the gold standard to provide labour epidural analgesia. This mode of administration is superior to intermittent top-ups in terms of maternal satisfaction (45) and to continuous infusion in

terms of local anaesthetics consumption and incidence of motor block (46). Controversy still remains about the usefulness of a background infusion. Initial studies addressing this issue favoured PCEA without basal rate with bupivacaine 0.125% plus sufentanil and with ropivacaine 0.1% plus sufentanil while more recent publications evaluating lower concentrations of LA favoured PCEA with basal rate (47-53).

CONCLUSIONS

All those considerations on the pharmacodynamic properties of the different analgesics that can be used for neuraxial analgesia demonstrate clearly that it does not exist one single "magic bullet" able to provide ideal analgesia and that an optimal combination of drugs is needed to obtain the adequate analgesia without interfering with labour evolution or the mode of delivery and without inducing maternal or neonatal side effects.

Optimal method of administration is at least as important as it plays a major role on the quality of analgesia, maternal satisfaction and incidence of side-effects.

References

1. Anim-Somuah M., Smyth R., Howell C., *Epidural versus non epidural or no analgesia in labour*, COCHRANE DATABASE SYST. REV., CD000331, 2005.
2. Simpson D., Curran M. P., Oldfield V., Keating G. M., *Ropivacaine. A review of its use in regional anaesthesia and acute pain management*, DRUGS, 65, 2675-2717, 2005.
3. Foster R. H., Markham A., *Levobupivacaine. A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic*, DRUGS, 59, 551-579, 2000.
4. Writer W. D., Stienstra R., Eddelston J. M., et al., *Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective metaanalysis*, BR. J. ANAESTH., 81, 713-717, 1998.
5. Halpern S. H., Walsh V., *Epidural ropivacaine versus bupivacaine for labor: a meta-analysis*, ANESTH. ANALG., 96, 1473-1479, 2003.
6. Halpern S. H., Breen T. W., Campbell D. C., et al., *A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia*, ANESTHESIOLOGY, 98, 1431-1435, 2003.
7. Gogarten W., Van de Velde M., Soetens F., Van Aken H., et al., *A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour*, EUR. J. ANAESTHESIOLOGY, 21, 38-45, 2004.
8. Columb M., Wilson R., et al., *Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine*, BR. J. ANAESTH., 81, 899-901, 1998.
9. Polley L., Columb M., Naughton N., et al., *Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes*, ANESTHESIOLOGY, 90, 944-950, 1990.

10. Campbell D., Zwack R., et al., *Ambulatory labor epidural analgesia : bupivacaine versus ropivacaine*, ANESTH. ANALG., **90**, 1384-1389, 2000.
11. Camorcia M., Capogna G., *Epidural levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour : a randomized trial*, EUR. J. ANAESTHESIOL., **20**, 636-639, 2003.
12. Casati A., Putzu M., *Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine : are they clinically different ?*, BEST. PRACT. RES. CLIN. ANAESTHESIOL., **19**, 247-268, 2005.
13. Panni M., Segal S., *New local anaesthetics are they worth the cost ?*, ANESTHESIOL. CLIN. N. AM., **21** : 19-38, 2003.
14. Van de Velde M., *There is no place in modern obstetrics for racemic bupivacaine*, INT. J. OBSTET. ANESTH., **15**, 38-41, 2006.
15. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) study group, LANCET, **358**, 19-23, 2001.
16. Van Steenberge A., Debroux H. C., Noorduin H., *Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double-blind study*, BR. J. ANAESTH., **59**, 1518-1522, 1987.
17. Vertommen J. D., Vandermeulen E., Van Aken H., et al., *The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries*, ANESTHESIOLOGY, **74**, 809-814, 1991.
18. Vertommen J. D., Lemmens E., Van Aken H., *Comparison of the addition of three different doses of sufentanil to 0.125% bupivacaine given epidurally during labour*, ANAESTHESIA, **49**, 678-681, 1994.
19. Bernard J. M., Le Roux D., Barthe A., et al., *The dose-range effects of sufentanil added to 0.125% bupivacaine on the quality of patient-controlled epidural analgesia during labor*, ANESTH. ANALG., **92**, 184-188, 2001.
20. Polley L. S., Columb M. O., Wagner D. S., et al., *Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor*, ANESTHESIOLOGY, **89**, 626-632, 1998.
21. Lyons G., Columb M., Hawthorne L., Dresner M., *Extradural pain relief in labour : bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose-dependent*, BR. J. ANAESTH., **78**, 493-497, 1997.
22. Soetens F. M., Soetens M. A., Vercauteren M. P., *Levobupivacaine-sufentanil with or without epinephrine during epidural labor analgesia*, ANESTH. ANALG., **103**, 182-186, 2006.
23. Eisenach J., De Kock M., Klimscha W., *Alpha sub-2 Adrenergic Agonist for Regional Anesthesia : A Clinical Review of Clonidine (1984-1995)*, ANESTHESIOLOGY, **85**, 655-674, 1996.
24. Chassard D., Mathon L., Dailler F., et al., *Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour*, BR. J. ANAESTH., **77**, 458-462, 1996.
25. Cigarini I., Kaba A., Bonnet F., et al., *Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor : effects on mother and neonate*, REG. ANESTH., **20**, 113-120, 1995.
26. Paech M., Pavy T., Orlikowski C., Evans S., *Patient-controlled epidural analgesia in labor : the addition of clonidine to bupivacaine-fentanyl*, REG. ANAESTH. PAIN MED., **25**, 35-40, 2000.
27. Tremlett M. R., Kelly P. J., Parkins J., et al., *Low-dose clonidine infusion during labour*, BR. J. ANAESTH., **83**, 257-261, 1999.
28. Landau R., Schiffer E., Morales M., et al. *The dose-sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia*, ANESTH. ANALG., **95**, 728-734, 2002.
29. Aveline C., El Metaoua S., Masmoudi A., et al., *The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor*, ANESTH. ANALG., **95**, 735-740, 2002.
30. Kirsch M., Dewandre P. Y., Bonhomme V., Hans P., Brichant J. F., *Similar reduction of minimum local analgesic concentration of ropivacaine by clonidine 75 µg and sufentanil 5 µg in first stage of labor*, ANESTHESIOLOGY, **101**, A1205, 2004.
31. Dewandre P. Y., Decurninge V., Bonhomme V., Hans P., Brichant J. F., *Side effects of the admixture of clonidine or sufentanil to ropivacaine for labor epidural analgesia*, ANESTHESIOLOGY, **105**, A909, 2006.
32. D'Angelo R., *Should we administer epidural or spinal clonidine during labor ?*, REG. ANAESTH. PAIN MED., **25**, 3-4, 2000.
33. Paech M., Banks S., Guirrin L., et al., *A randomized, double-blinded trial of subarachnoid bupivacaine and fentanyl, with or without clonidine, for combined spinal-epidural analgesia during labor*, ANESTH. ANALG., **95**, 1396-1401, 2002.
34. Missant C., Teunkens A., Vandermeersch E., Van de Velde M., *Intrathecal clonidine prolongs labour analgesia but worsens fetal outcome : a pilot study*, CAN. J. ANAESTH., **51**, 696-701, 2004.
35. Roelants F., Lavand'homme P., *Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor*, ANESTHESIOLOGY, **101**, 439-444, 2004.
36. Roelants F., Lavand'homme P., Mercier-Fuzier V., *Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia. Evaluation of efficacy and local anesthetic-sparing effect*, ANESTHESIOLOGY, **102**, 1205-1210, 2005.
37. Roelants F., *The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics*, CURR OPIN ANAESTHESIOL., **19**, 233-237, 2006.
38. Bloom S. L., McIntire D. D., Kelly M. A., et al., *Lack of effects of walking on labor and delivery*, N. ENG. J. MED., **1998**, 339, 76-79, 1998.
39. De la Chapelle A., Carles M., Gleize V., et al., *Impact of walking epidural analgesia on obstetric outcome of nulliparous women in spontaneous labour*, INT. J. OBST. ANESTH., **15**, 104-108, 2006.
40. Norris M., Fogel S., Conway-Long C., *Combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia*, ANESTHESIOLOGY, **95**, 913-920, 2001.
41. Bucklin B. A., Chesnut D. H., Hawkins J. L., *Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia : a meta-analysis*, REG. ANESTH. PAIN MED., **27**, 23-30, 2002.
42. Van de Velde M., Teunkens A., Hanssens M., Vandermeersch E., Verhaeghe J., *Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities : A double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor*, ANESTH. ANALG., **98**, 1153-1159, 2004.
43. Van de Velde M., *Neuraxial analgesia and fetal bradycardia*, CURR. OPIN. ANAESTHESIOL., **18**, 253-256, 2005.
44. Vercauteren M., *Obstetric spinal analgesia and anesthesia*, CURR. OPIN. ANAESTHESIOL., **16**, 503-507, 2003.
45. Gambling D., McMorland G. H., Yu P., Laszlo C., *Comparison of patient-controlled epidural analgesia and conventional intermittent "top-up" injections during labor*, ANESTH. ANALG., **70**, 256-261, 1990.
46. Purdie J., Ried J., Thorburn J., Asbury A. J., *Continuous extradural analgesia : comparison of midwives top-ups, continuous infusion and patient controlled administration*, BR. J. ANAESTH., **68**, 580-584, 1992.
47. Paech M. J., *Patient-controlled epidural analgesia in labour : is a continuous infusion of benefits ?*, ANAESTH. INTENS. CARE, **20**, 15-20, 1992.
48. Petry J., Vercauteren M., Van Mol I., et al., *Epidural PCA with bupivacaine 0.125% sufentanil 0.75 µg and epinephrine 1/800.000 for labour analgesia : is a background infusion beneficial ?*, ACTA ANAESTHESIOL. BELG., **51**, 63-66, 2000.

49. Boselli E., Debon R., Cimino Y., *et al.*, *Background infusion is not beneficial during labor patient-controlled analgesia with 0.1% ropivacaine plus 0.5 µg/ml sufentanil*, ANESTHESIOLOGY, **100**, 968-972, 2004.
50. Bremerich D., Waibel H., Mierdl S., *et al.*, *Comparison of continuous background infusion plus demand dose and demand-only parturient-controlled epidural analgesia using ropivacaine combined with sufentanil for labor and delivery*, INT. J. OBSTET. ANESTH., **14**, 114-120, 2005.
51. Carvalho B., Cohen S., Giarrusso K., *et al.*, *"Ultra-light" PCEA during labor : effects of varying regimens on analgesia and physician workload*, INT. J. OBSTET. ANESTH., **14**, 223-229, 2005.
52. Halpern S., *Recent advances in patient-controlled epidural analgesia for labour*, CURR. OPIN. ANAESTHESIOL., **18**, 247-251, 2005.
53. Missant C., Teunkenst A., Vandermeersch E., *et al.*, *Patient-controlled epidural analgesia following combined spinal-epidural analgesia in labour : the effects of adding a continuous epidural infusion*, ANAESTH. INTENSIVE CARE, **33**, 452-456, 2005.

Annexe 2

Dewandre PY, Brichant JF

Modalités d'administration de l'analgésie péridurale : comment choisir ?

In : MAPAR Communications Scientifiques 2008, Editions MAPAR pp 401-9



MODALITÉS D'ADMINISTRATION DE L'ANALGÉSIE PÉRIDURALE : COMMENT CHOISIR ?

Pierre-Yves Dewandre, Jean François Brichant

Service Universitaire d'Anesthésie-réanimation, CHR de la Citadelle,
CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique

INTRODUCTION

Décrite pour la première fois en 1885, l'injection d'un anesthésique local dans l'espace péridural ne fut envisagée comme technique d'analgésie obstétricale qu'au cours des années 1940. A cette époque, c'est l'approche caudale qui était utilisée et la difficulté d'obtenir une analgésie adéquate au cours du premier stade du travail en limita l'usage. Pour améliorer la qualité de l'analgésie, l'approche lombaire fut privilégiée dès la fin des années 1940. Dès lors, la technique gagna en popularité. Depuis les années 1960, elle est la technique d'analgésie obstétricale de référence [1]. Avant l'avènement des cathéters périduraux, cette technique était limitée à l'administration d'un bolus unique d'un anesthésique local à une concentration relativement élevée pour assurer l'analgésie la plus longue possible. Depuis le milieu des années 1970, la disponibilité de cathéters périduraux a rendu possible l'administration répétée de doses plus faibles permettant d'assurer une analgésie efficace et continue au cours du premier et deuxième stade du travail.

L'adjonction d'adjuvants aux anesthésiques locaux, en particulier les opiacés liposolubles (fentanyl et sufentanil), s'est généralisée depuis le milieu des années 1980, ce qui a permis de réduire les concentrations d'anesthésiques locaux nécessaires à l'obtention d'une analgésie de qualité et de diminuer le bloc moteur qui leur est associé. Simultanément, l'administration péridurale continue (CEI : Continuous Epidural Infusion) des anesthésiques locaux avec ou sans adjuvant à l'aide de seringues auto-pousseuses (SAP) s'est popularisée. Cette technique d'administration a permis de réduire le phénomène d'analgésie discontinue rencontré avec l'injection de bolus itératifs et de diminuer la charge de travail des personnels médicaux et paramédicaux.

Décrite pour la première fois en 1988 par Gambling, l'analgésie péridurale contrôlée par la patiente (PCEA : Patient Controlled Epidural Analgesia) a pour objectif de palier les imperfections de la CEI. Elle est actuellement considérée comme la technique de référence pour l'analgésie obstétricale. Elle fait encore

l'objet de nombreuses recherches visant à réduire au maximum ses imperfections [2, 3].

Décrite au début des années 1990, l'administration intrathécale d'un opiacé liposoluble seul ou en association avec un anesthésique local peut être utilisée pour initier l'analgésie périmédullaire qui sera poursuivie par voie périurale selon l'une des modalités décrite plus haut. Cette technique séquentielle est connue sous le nom de Rachi-Péridurale Combinée (RPC) ou Combined Spinal Epidural (CSE) chez les anglo-saxons.

Enfin, quel que soit le mode d'administration choisi, le choix de l'anesthésique local, de sa concentration, de sa combinaison avec un adjuvant et du volume dans lequel il est administré conditionne l'atteinte de l'objectif : une analgésie optimale dénuée d'effets indésirables.

L'objectif de cette revue est de considérer les différentes techniques disponibles pour l'administration de l'analgésie périmédullaire, d'en évaluer les avantages, les inconvénients et les limites afin de permettre à chacun de définir la technique optimale, en sachant que celle-ci peut varier en fonction des circonstances cliniques, logistiques et environnementales auxquelles l'anesthésiste est confronté.

1. LES ANESTHÉSQUES LOCAUX ET LES ADJUVANTS

1.1. LES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Les anesthésiques locaux sont les composants essentiels de l'analgésie périurale obstétricale. Cependant, il est bien établi qu'une analgésie de bonne qualité et associée à un minimum d'effets secondaires, en particulier dénuée de bloc moteur, n'est obtenue qu'en réduisant beaucoup les concentrations de ceux-ci. L'adjonction d'un adjuvant, le plus souvent un opiacé liposoluble, permet cette réduction de concentration des anesthésiques locaux tout en maintenant la qualité de l'analgésie.

La bupivacaine a été et reste l'anesthésique local le plus utilisé en anesthésie obstétricale dans la plupart des pays en raison de ses caractéristiques pharmacologiques particulièrement intéressantes : longue durée d'action et bloc sensitivomoteur relativement différencié.

Cependant, deux nouveaux anesthésiques locaux, la ropivacaine et la levobupivacaine ont été proposés comme alternative au cours de la dernière décennie. Leurs avantages seraient une toxicité systémique moindre ainsi qu'une meilleure préservation de la fonction motrice. Pour ces raisons, ces deux molécules sont de plus en plus populaires dans un certain nombre de pays. On notera néanmoins que la controverse n'est pas terminée quant aux avantages objectifs produits par ces isomères lévogyres. La plupart des auteurs s'accordent pour considérer que la toxicité systémique n'est pas un problème vu les faibles concentrations utilisées de nos jours pour l'analgésie périmédullaire en obstétrique. Quant au bloc moteur, l'impact clinique des différences de puissance théoriques entre ces trois anesthésiques locaux reste débattu. Toutefois, il ressort de nombreuses études et méta analyses que l'utilisation de dilutions adéquates d'anesthésiques locaux et les stratégies visant à réduire leurs consommations sont plus importantes que le choix de l'anesthésique local s'agissant de prodiguer une analgésie périmédullaire optimale [4].

1.2. VOLUMES ET CONCENTRATIONS

Plusieurs études ont démontré que, pour une même dose, l'administration d'un anesthésique local à faible concentration dans un grand volume est plus efficace que l'administration d'une concentration élevée dans un petit volume. Ce bénéfice a été démontré en analgésie obstétricale tant pour l'injection en bolus [5] que pour l'administration à la SAP [6]. La confirmation de ce concept a été établie récemment par Lyons et coll. dans une étude comparant les volumes et les doses nécessaires de bupivacaïne 0,25 % ou 0,125 % pour obtenir une analgésie chez 50 % des patientes (MLAC) démontrant une épargne de 26 % des besoins en anesthésique local lors de l'utilisation de plus faibles concentrations dans un plus grand volume [7].

Ces résultats confirment les données anatomiques étudiant la diffusion des solutions injectées dans l'espace péri-dural qui suggèrent que la diffusion est plus uniforme pour des volumes injectés et des pressions d'injection plus élevés [8]. En plus d'une analgésie de meilleure qualité, l'utilisation de grands volumes et de faibles concentrations permettrait de réduire le bloc moteur et le risque de toxicité [7].

La fourchette des concentrations utilisées en analgésie obstétricale est de 0,1 % à 0,2 % pour la ropivacaïne et de 0,0625 % à 0,25 % pour la bupivacaïne et la levobupivacaïne [1]. En pratique clinique, il convient de privilégier les plus faibles concentrations afin d'éviter la survenue d'un bloc moteur dont l'impact négatif sur le mode d'accouchement est bien établi [9].

1.3. LES ADJUVANTS

L'utilisation d'opiacés liposolubles, fentanyl ou sufentanil, en combinaison avec les anesthésiques locaux s'est généralisée depuis vingt ans. Elle permet l'utilisation de concentrations d'anesthésiques locaux qui sans eux seraient insuffisantes pour obtenir une analgésie de qualité. Cette combinaison aboutit à une réduction significative du bloc moteur et des extractions instrumentales [9].

Le sufentanil, administré à des concentrations allant de 0,5 à 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, réduit de façon dose et/ou concentration dépendante la MLAC de la bupivacaïne [10]. Il en va de même pour des concentrations de fentanyl allant de 1 à 4 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

Certains auteurs ont démontré que la concentration optimale de sufentanil est de 0,75 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ lors de l'administration d'un bolus de 10 ml de bupivacaïne 0,125 % [11]. D'autres auteurs ont rapporté que des concentrations de sufentanil supérieures à 0,156 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ combinées à des bolus de 12 ml de bupivacaïne 0,125 % n'améliorent pas l'analgésie mais majorent les effets secondaires lors de l'analgésie contrôlée par la patiente [12].

Parmi les autres adjuvants aux anesthésiques locaux, on citera la clonidine, qui ne sera pas utilisée à des doses dépassant 75 μg . Des doses supérieures sont associées à une incidence accrue d'effets secondaires : altérations du rythme cardiaque fœtal, hypotension et sédation maternelles. Son efficacité est bien établie, mais son intérêt face aux effets secondaires maternels et fœtaux reste débattu [4, 13].

L'adrénaline est utilisée pour la détection de l'injection intravasculaire en dépit des limites de la méthode. Elle possède également des propriétés analgésiques intrinsèques par son action sur les récepteurs α_2 -adrénergiques. L'adrénaline

a été, et est encore, utilisée comme vasoconstricteur dans le but de réduire la résorption des anesthésiques locaux et de limiter ainsi le risque de toxicité systémique. Elle permettrait également de prolonger leur durée d'action. La ropivacaïne possédant des propriétés vasoconstrictrices intrinsèques rend son association avec l'adrénaline moins opportune [4].

Plus récemment, il a été proposé d'utiliser, pour l'analgésie en début de travail, la néostigmine à des doses de 500 à 700 µg en combinaison avec 10 µg de sufentanil [14].

2. PÉRIDURALE OU RACHI-PÉRIDURALE COMBINÉE ?

L'analgésie péridurale représente depuis longtemps la technique d'analgésie périmédullaire obstétricale de référence. L'utilisation de la voie intrathécale pour initier l'analgésie périmédullaire en obstétrique a été décrite au début des années 1990 et est devenue de plus en plus populaire [15, 16].

La rachi analgésie continue à l'aide d'un cathéter n'étant pas applicable en routine, en raison d'un risque accru de céphalées post brèche dure-mérienne et de syndrome de queue de cheval, cette injection intrathécale est relayée par une analgésie péridurale « classique ». Cette technique séquentielle est appelée rachi-péridurale combinée (RPC) ou combined spinal epidural (CSE) chez les anglo-saxons.

Généralement, pour la composante intrathécale, un anesthésique local est associé à un opiacé liposoluble même s'il est possible d'obtenir une analgésie de qualité avec un opiacé liposoluble seul. La bupivacaïne isobare est l'anesthésique local qui a été le plus étudié dans cette indication, mais la ropivacaïne et la levobupivacaïne peuvent également être utilisées avec succès [17].

Une étude récente a démontré qu'en association avec une dose de 1,5 µg de sufentanil, la ED95 de la bupivacaïne administrée en intrathécal est de 3,3 mg, celle de la ropivacaïne est de 4,8 mg et celle de la levobupivacaïne de 5 mg [18].

D'autres auteurs ont établi que l'ED95 de la bupivacaïne intrathécale est de 1,66 mg si elle est associée à 15 µg de fentanyl [19].

On se souviendra que l'ED95 du sufentanil administré seul en intrathécal est de 8,9 µg [20]. Il est également établi que l'ED50 du fentanyl administré seul en intrathécal est de 14 µg et qu'il n'y a pas d'avantage à augmenter la dose au-delà de 25 µg [21].

La rachi-péri combinée, technique certes séduisante, continue à diviser le monde de l'anesthésie obstétricale. En effet, si pour certains cette technique peut être considérée comme la technique de choix dans la plupart des indications [17], pour d'autres cette technique devrait être réservée à des situations particulières en tenant compte du rapport risque/bénéfice et des effets secondaires qui lui sont associés [22].

L'avantage principal de la RPC est une réduction significative du délai d'obtention d'une analgésie efficace [23, 24]. L'analgésie est obtenue au cours des 5 minutes qui suivent l'injection intrathécale, soit un gain de 10 à 15 minutes par rapport à une injection péridurale conventionnelle. Si cette réduction du délai d'action peut paraître anecdotique face aux douleurs peu intenses du début du travail, il n'en est pas de même face à des douleurs intenses, particulièrement en fin de travail.

Outre ce délai d'action raccourci, d'autres avantages ont été décrits : moindre consommation totale d'anesthésiques locaux, réduction du bloc moteur et meilleure qualité d'analgésie durant les premières heures. Certains ont également voulu voir dans cette technique un moyen de favoriser la déambulation, d'améliorer la progression du travail et de réduire l'incidence des extractions instrumentales et/ou des césariennes. Malheureusement, les études cliniques n'ont pas permis de confirmer ces espoirs [25-27].

Parmi les effets secondaires propres la RPC, on retiendra essentiellement une incidence accrue de prurit qui survient précocement, d'intensité modérée et ne nécessitant que rarement un traitement spécifique [17].

On décrit également un risque accru de bradycardie fœtale liée en partie à un phénomène d'hypertonie utérine dont la physiopathologie reste mal comprise [28]. Une incidence de décélérations prolongées proche des 25 % a été rapportée comme étant la conséquence de l'injection intrathécale de doses élevées (7,5 µg) de sufentanil [29], mais une étude récente a également rapporté une incidence de 33 % suite à l'injection de 2,5 µg de sufentanil associé à 2,5 mg de bupivacaine isobare [30].

Aucune de ces deux études ne rapporte d'extraction fœtale en urgence suite à ces bradycardies fœtales limitées dans le temps. Néanmoins, pour les détracteurs de la RPC en obstétrique, l'inconvénient de cette incidence élevée d'anomalies du rythme cardiaque fœtal surpasse le bénéfice d'un gain de quelques minutes pour l'obtention d'une analgésie excellente.

Certaines réticences proviennent également de l'impossibilité de tester immédiatement le positionnement adéquat du cathéter péridural. En effet, l'injection intrathécale provoquant un bloc sensitif bilatéral, le cathéter péridural ne peut être testé qu'après régression ou dissipation de ce bloc initial. Cependant, il ressort de nombreuses études que l'efficacité d'un cathéter péridural faisant partie d'une technique de RPC est au moins équivalente si pas supérieure à l'efficacité d'un cathéter placé de façon conventionnelle. Par ailleurs, l'incidence de l'échec de la composante spinale de la technique serait inférieure à 5 %.

L'hypotension associée au bloc sympathique résultant de l'association d'un anesthésique local à un opiacé liposoluble est plus prononcée qu'avec un opiacé seul. Elle est néanmoins facilement corrigée. Il n'en est pas de même avec l'administration intrathécale de clonidine qui peut être à l'origine d'hypotension rebelle et est donc déconseillée dans cette indication.

Enfin, face au risque potentiel de complications infectieuses, certains auteurs continuent de s'interroger sur le bien-fondé de perforer systématiquement la dure-mère pour un bénéfice jugé mineur : un gain de quelques minutes dans l'installation de l'analgésie et en une réduction marginale des doses d'anesthésiques locaux en comparaison aux doses utilisées avec une péridurale faiblement dosée. Cependant, il n'existe pas d'évidence scientifique en faveur d'une augmentation du risque infectieux lors de la réalisation d'une RPC. De même, l'incidence de céphalées post brèche dure-mérienne n'est pas plus élevée après une RPC qu'après une péridurale conventionnelle [17, 22].

En résumé, et en se basant sur les données actuelles, nous pouvons considérer que les avantages de la RPC sont : un délai d'action plus court, un taux élevé de satisfaction maternelle et une fiabilité égale ou supérieure de l'analgésie péridurale subséquente. Le risque spécifique lié à cette technique

est la survenue précoce de bradycardie fœtale qui, même mineure, demeure un événement angoissant. L'effet secondaire le plus fréquent est le prurit.

La question de savoir si cette technique doit être proposée à toutes les parturientes ou réservée à des situations où le bénéfice est sans équivoque reste posée [22].

Une fois l'analgésie instaurée par voie intrathécale, elle sera entretenue par voie péridurale selon une des modalités décrites ci-dessous.

3. ENTRETIEN DE L'ANALGÉSIE

3.1. BOLUS ITÉRATIFS (INTERMITENT TOP-UPS)

Chez la plupart des parturientes, les douleurs du travail et de l'accouchement vont s'étendre sur plusieurs heures, rendant souvent insuffisante la durée d'action d'une seule injection péridurale. Dès lors, l'injection de bolus supplémentaires sera nécessaire pour couvrir ces douleurs. Ces injections intermittentes sont administrées à la demande de la parturiente soit par l'anesthésiste, soit par l'IADE soit par la sage-femme en fonction des pays concernés et de leur législation. Le critère d'administration de ces bolus est la réapparition de la douleur qui peut rapidement devenir intolérable si un délai existe entre la demande et l'administration du bolus. A l'exception de trop rares situations où la demande de la patiente est suivie de l'injection immédiate d'un bolus, cette méthode d'administration de l'analgésie péridurale est fréquemment associée à des périodes d'analgésie insuffisante ou «hiatus analgésiques» [31].

3.2. PERFUSION PÉRIDURALE CONTINUE (CEI : CONTINUOUS EPIDURAL INFUSION)

L'administration péridurale continue d'une solution analgésique s'est popularisée au cours des années 1980. Elle a permis de remédier au moins partiellement à ce problème d'« hiatus analgésique ». Cependant cette amélioration de la qualité de l'analgésie est obtenue au prix d'une augmentation des doses administrées et d'une majoration du bloc moteur [32].

Les autres avantages proposés par les promoteurs de cette technique sont la réduction de la charge de travail des anesthésistes, la réduction des risques liés à l'administration intravasculaire ou intrathécale d'un bolus d'anesthésique local et la réduction du risque théorique d'infection liée aux manipulations répétées.

Cependant avec cette technique d'administration à la SAP, de nombreuses patientes requièrent encore l'intervention de l'anesthésiste en raison d'une analgésie imparfaite ou, à l'inverse, présentent un bloc nerveux trop dense s'accompagnant d'un bloc moteur.

3.3. ANALGÉSIE PÉRIDURALE CONTRÔLÉE PAR LA PATIENTE : PCEA (PATIENT CONTROLLED EPIDURAL ANALGESIA)

Introduite il y a 20 ans [33, 34], cette technique innovante avait pour objectif de répondre aux imperfections de la technique d'administration par SAP.

De nombreuses études et méta-analyses ont comparé la PCEA aux bolus intermittents et à la perfusion péridurale continue [35, 36].

Il est actuellement bien établi que la PCEA est aussi sûre que la perfusion péridurale continue à la SAP, mais qu'elle présente un certain nombre d'avantages par rapport à celle-ci. Premièrement, elle permet de réduire la consommation

d'anesthésiques locaux et l'importance du bloc moteur. Deuxièmement, elle augmente la satisfaction maternelle. Enfin elle réduit la charge de travail de l'anesthésiste en réduisant le nombre de bolus complémentaires devant être administrés en raison d'une analgésie insuffisante.

Parmi les inconvénients de la technique, on retiendra le coût du matériel et la nécessité de consacrer un minimum de temps pour programmer la pompe et en expliquer l'utilisation optimale à la parturiente.

Néanmoins, en dépit de ces avantages, cette technique d'entretien de l'analgésie n'est pas encore parfaite. Le recours aux bolus complémentaires par l'anesthésiste pour cause d'analgésie insuffisante, bien que réduit, n'est pas supprimé. Dès lors la satisfaction maternelle peut, elle aussi, être encore améliorée.

Les multiples protocoles d'administration proposés témoignent de cette difficulté d'obtenir l'analgésie optimale.

Ces protocoles utilisent des solutions diluées de bupivacaïne ou de ropivacaïne associées à un opiacé liposoluble. La taille du bolus varie de 4 à 12 ml et la période réfractaire de 5 à 20 minutes. Il persiste une controverse quant à l'utilité d'ajouter un débit continu. Des débits variant de 0 à 15 ml.h⁻¹ ont été proposés [2, 37-39].

Récemment des auteurs ont étudié la possibilité d'asservir le débit continu au nombre de bolus demandés par la patiente durant l'heure précédente. Ce débit est modifié par palier de 5 ml.h⁻¹ et peut varier de 0 à 15 ml.h⁻¹. Ils ont démontré une réduction de l'incidence des hiatus analgésiques et une amélioration de la satisfaction maternelle sans augmentation des consommations horaires d'anesthésique local ni des effets secondaires [40].

Enfin, certains ont proposé de remplacer ce débit continu par l'administration de bolus programmés à intervalle de temps fixe et ont rapporté une réduction des doses administrées pour une analgésie équivalente [41].

CONCLUSION

L'analgésie périmédullaire obstétricale parfaite reste un objectif ambitieux qu'il n'est pas aisé d'atteindre. Il n'existe pas une seule recette applicable avec succès à toutes les parturientes. De plus, la technique choisie devra représenter un compromis entre les besoins de la patiente, sa sécurité et celle du fœtus, les ressources disponibles et l'expertise des personnels médicaux et paramédicaux. La multitude des techniques d'analgésie périmédullaire et des agents disponibles permet à l'anesthésiste d'adapter la technique aux circonstances. Malgré une longue histoire d'utilisation en toute sécurité, l'application de ces techniques peut encore progresser. Elle s'exprime au mieux lorsque les anesthésistes qui les mettent en œuvre sont conscients des derniers arguments en faveur de leur utilisation ainsi que des controverses éventuelles qui peuvent subsister.

Pour initier l'analgésie périmédullaire, la voie intrathécale est une alternative possible à la voie péridurale conventionnelle. Cependant, les effets indésirables de la RPC sont à mettre en balance avec ses avantages. Ceux-ci seront les plus évidents lors d'un travail douloureux progressant rapidement et, dans une moindre mesure, en début de travail afin de favoriser la déambulation de la patiente.

Il convient néanmoins de préciser que l'impact favorable de la déambulation sur l'évolution du travail et de l'accouchement n'a pas été démontré.

Pour l'entretien de l'analgésie péridurale, en se basant sur les données les plus récentes, il apparaît que la PCEA est la technique de référence. Ses modalités d'application optimales restent néanmoins à définir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Tsen L. Optimising your epidural. Meeting proceedings; OAA 3-day course on obstetric anaesthesia and analgesia, London 2007
- [2] Halpern S. Recent advances in patient-controlled epidural analgesia for labour. *Cur Opin Anaesthesiol* 2005;18:247-51
- [3] Gogarten W. Patient-controlled epidural analgesia is the technique of choice for epidural analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:328-329
- [4] Dewandre P.Y. The right drug and dose for neuraxial labour analgesia. *Acta Anaesth Belg* 2006;4:395-99
- [5] Christiaens F, Verborgh C, Dierick A, Camu F. Effects of diluent volume of a single dose of epidural bupivacaine in parturients during the first stage of labor. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:134-41
- [6] Ewen A, McLeod DD, McLeod DM, Campbell A, Tunstall ME. Continuous epidural analgesia in obstetrics. A comparison of 0.08% and 0.25% bupivacaine. *Anaesthesia* 1986;41:143-47
- [7] Lyons GR, Koracev MG, Wilson RC, Columb MO. A comparison of minimum local anesthetic volumes and doses of epidural bupivacaine (0.125% w/v and 0.25% w/v) for analgesia in labor. *Anesth Analg* 2007;104:412-15
- [8] Hogan Q. Distribution of solutions in the epidural space: examination by cryomicrotomes section. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:150-56.
- [9] Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) study group. *Lancet* 2001;358:9-23
- [10] Polley LS, Columb MO, Wagner DS et al. Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998;89:626-32
- [11] Vertommen JD, Lemmens E, Van Aken H. Comparison of the addition of three different doses of sufentanil to 0.125% bupivacaine given epidurally during labour. *Anaesthesia* 1994;49:678-81
- [12] Bernard JM, Le Roux D, Barthe A et al. The dose-range effects of sufentanil added to 0.125% bupivacaine on the quality of patient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2001;92:184-88
- [13] Dewandre PY, Decurninge V, Bonhomme V, Hans P, Brichant JF. Side effects of the admixture of clonidine or sufentanil to ropivacaine for labor epidural analgesia. *Anesthesiology* 2006;105:A909
- [14] Roelants F, Lavand'homme P. Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. *Anesthesiology* 2004;101:439-44
- [15] Camman WR, Mintzer BH, Denney RA, Datta S. Intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1993;78:870-74
- [16] Collis RE, Davies DWL, Aveling W. Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labour. *The Lancet* 1995;345:1413-16
- [17] Van de Velde M. Combined spinal epidural analgesia for labor and delivery: a review. *Acta Anaesth Belg* 2004;55:17-27
- [18] Van de Velde M, Dreelink R, Dubois J, Kumar A, Deprest J, Lewi L, Vandermeersch E. Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine, combined with sufentanil, for labor analgesia. *Anesthesiology* 2007;106:149-56
- [19] Whitty R, Goldszmidt E, Parkes RK, Carvalho CJ. Determination of the ED95 for intrathecal plain bupivacaine combined with fentanyl in active labor. *Int J Obst Anesth* 2007;16:341-5
- [20] Herman NL, Calcott R, Van Decar TK, Conlin G, Tilton J. Determination of the dose response relationship for intrathecal sufentanil in labouring patients. *Anesth Analg* 1997;84:1256-61
- [21] Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D. The dose response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998;88:355-61.

- [22] Preston R. The role of combined spinal epidural analgesia for labour: is there still a question? *Can J Anesth* 2007;54:9-14
- [23] Bucklin BA, Chesnut DH, Hawkins JL. Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:23-30
- [24] Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD003401
- [25] Bloom SL, McIntire DD, Kelly MA et al. Lack of effects of walking on labor and delivery. *N Eng J Med* 1998;339:76-9
- [26] De la Chapelle A, Carles M, Gleize V et al. Impact of walking epidural analgesia on obstetric outcome of nulliparous women in spontaneous labour. *Int J Obst Anesth* 2006;15:104-8
- [27] Norris M, Fogel S, Conway-Long C. Combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 2001;95:913-20
- [28] Van de Velde M. Neuraxial analgesia and fetal bradycardia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:253-6
- [29] Van de Velde M, Teunkens A, Hanssens M, Vandermeersch E and Verhaeghe J. Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities : A double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth Analg* 2004;98:1153-9
- [30] Rofaeel A, Likker S, Fallah S, Goldszmidt E, Carvalho J. Intrathecal plain vs hyperbaric bupivacaine for labour analgesia: efficacy and side effects. *Can J Anesth* 2007;54:15-20
- [31] Editorial (no author listed) Continuous extradural analgesia: catch-up or top up? *Lancet* 1987;329:1300-1301
- [32] Smedstad KG, Morison DH. A comparative study of continuous and intermittent epidural analgesia for labour and delivery. *Can J Anaesth* 1988;35:234-41
- [33] Gambling DR, Yu P, Cole C, McMorland GH, Palmer L. A comparative study of patient-controlled epidural analgesia and continuous infusion epidural analgesia during labor. *Can J Anaesth* 1988;35:249-54
- [34] Gambling DR, McMorland GH, Yu P, Laszlo C. comparison of patient-controlled epidural analgesia and conventional intermittent « top-up » injections during labor. *Anesth Analg* 1990;70:256-61
- [35] Collis RE, Plaat FS, Morgan BM. Comparison of midwife top-ups, continuous infusion and patient controlled epidural analgesia for maintaining mobility after a low-dose combined spinal-epidural. *Br J Anaesth* 1999;82:233-6
- [36] Van der Vyver M, Halpern S, Joseph G. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2002;89:459-65
- [37] Lopard E. L'analgésie péridurale obstétricale contrôlée par la patiente : en pratique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:593-8
- [38] Boselli E, Debon R, Cimino Y, Rimmelé T, Allaouiche B, Chassard D. Background infusion is not beneficial during labor patient controlled epidural analgesia with 0.1% ropivacaine plus 0.5 µg/ml sufentanil. *Anesthesiology* 2004;100:968-72
- [39] Missant C, Teunkenst A, Vandermeersch E et al. Patient-controlled epidural analgesia following combined spinal-epidural analgesia in labour: the effects of adding a continuous epidural infusion. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:452-456
- [40] Lim Y, Sia AT, Ocampo CE. Comparison of computer integrated patient controlled epidural analgesia vs conventional patient controlled epidural analgesia for pain relief in labour. *Anaesthesia* 2006;61:339-44
- [41] Wong CA, Ratliff JT, Sullivan JT, Scavone BM, Toledo P, McCarthy RJ. A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia. *Anesth Analg* 2006;102:904-9

Annexe 3

Brichant JF, Dewandre PY

Analgesie péridurale pour le travail et l'accouchement.

In : Précis d'anesthésie locorégionale. Ed Elsevier 2008, in press

Analgésie péridurale pour le travail et l'accouchement

J.F. Brichant, P.Y. Dewandre

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, Belgique

Adresse pour la correspondance :

Professeur J.F. Brichant

Service Universitaire d'Anesthésie-Réanimation

CHR de la Citadelle

Boulevard du 12^e de Ligne 1

B-4000 LIEGE

Tél. : 32-4 225 6470 ou 225 7122

Fax : 32-4 225 7308

e-mail : jfbrichant@chu.ulg.ac.be

1. Introduction
2. Les douleurs du travail et de l'accouchement
3. Modifications de la physiologie materno-foetale induites par un bloc périmédullaire pour le travail
4. Analgésie périmédullaire pour le travail
 - 4.1 Rappel anatomique
 - 4.2 Technique des blocs périmédullaires
 - 4.2.1 Position de la parturiente
 - 4.2.2 Repérage de l'espace péridural
 - 4.2.3 Cathéters périduraux
 - 4.2.4 Analgésie séquentielle ou péri-rachi combinée
 - 4.2.5 Règle d'asepsie
5. Les agents de l'analgésie périmédullaire obstétricale
 - 5.1 Les anesthésiques locaux
 - 5.1.1 Rappel pharmacologique
 - 5.1.2 Bupivacaïne
 - 5.1.3 Levobupicaïne
 - 5.1.4 Ropivacaïne
 - 5.1.5 Lidocaïne
 - 5.1.6 Alcalinisation
 - 5.2 Morphinomimétiques
 - 5.2.1 Rappel anatomiques
 - 5.2.2 La morphine
 - 5.2.3 La péthidine
 - 5.2.4 Le fentanyl
 - 5.2.5 Le sufentanil
 - 5.3 Agents adrénergiques
6. Modes d'entretien de l'analgésie périmédullaire
 - 6.1 Bolus itératifs
 - 6.2 Perfusion
 - 6.3 PCEA (Parturient Control Epidural Analgesia)
 - 6.4 Surveillance maternelle et foetale
7. Traitement des effets secondaires et des complications des blocs neuraxiaux au cours du travail
 - 7.1 Hypotension
 - 7.1.1 Prévention
 - 7.1.2 Traitement
 - 7.2 Injection intravasculaire
 - 7.2.1 Signes clinique
 - 7.2.2 Traitement
 - 7.3 Ponction dure-mérienne
 - 7.4 Analgésie insuffisante
 - 7.5 Bloc sensitif étendu
 - 7.6 Bloc moteur
 - 7.7 Prurit
 - 7.8 Frissons
 - 7.9 Rétention urinaire
 - 7.10 Séquelles neurologiques
 - 7.11 Indications et contre-indications de l'analgésie périmédullaire au cours du travail

1. INTRODUCTION

Pour la plupart des parturientes, le travail entraîne des douleurs extrêmement sévères et potentiellement délétères. Jusque très, trop, récemment, les salles de travail et d'accouchement étaient le seul endroit de l'hôpital où souffrir était « acceptable et nécessaire ». Aujourd'hui, ces douleurs peuvent être soulagées par diverses techniques allant de l'administration parentérale d'opiacés aux blocs loco-régionaux. La méthode d'analgésie idéale doit soulager les douleurs du travail tout en permettant à la parturiente de participer pleinement à son accouchement. De plus, cette méthode doit être dénuée d'effets délétères tant pour la maman que pour le nouveau-né. Les blocs neuraxiaux sont actuellement les techniques d'analgésie obstétricale remplissant le mieux ces conditions. L'administration péridurale au niveau lombaire d'une solution contenant une faible concentration d'anesthésique local, un morphinomimétique est une technique populaire. L'administration sous-arachnoïdienne d'anesthésiques locaux et/ou d'opiacés est une alternative, moins fréquemment utilisée. La combinaison des techniques intrarachidienne et péridurale, appelée séquentielle ou rachi-péri combinée est la technique de bloc neuraxial la plus récemment introduite. Sa popularité augmente de jour en jour.

2. LES DOULEURS DU TRAVAIL ET DE L'ACCOUCHEMENT

Les douleurs du travail et de l'accouchement sont de type viscéral et de type somatique.

Au cours de la première phase du travail, les douleurs sont essentiellement de type viscéral. Elles sont dues à la dilatation du col et du segment inférieur de l'utérus ainsi qu'à l'ischémie du myomètre et du col durant les contractions utérines. Ces douleurs sont transmises par des fibres C. Il s'agit de douleurs sourdes qui sont bien contrôlées par l'administration de morphinomimétiques. Lorsque le travail devient réellement actif, les contractions deviennent plus intenses, la douleur devient plus aiguë et est moins soulagée par l'administration d'opiacés. Ces douleurs sont véhiculées par des fibres A-delta. Ces fibres C et A-delta accompagnent les fibres sympathiques, traversent divers plexus, notamment cervical et hypogastrique, et pénètrent dans le névraxe au niveau des 10^{ème}, 11^{ème} et 12^{ème} métamères lombaires

et du 1^{er} métamère dorsal par les rameaux communicants des nerfs spinaux des espaces correspondants. Ils passent par les racines postérieures pour faire synapse dans la corne dorsale de la moelle. Ceci explique que les douleurs de la phase initiale du travail soient ressenties dans les 10^{ème}, 11^{ème} et 12^{ème} dermatomes thoraciques et le 1^{er} lombaire qui correspondent au bas du dos et à l'abdomen inférieur. Ces douleurs viscérales sont atténuées par l'administration de morphinomimétiques.

A la fin de la 1^{ere} phase du travail et au cours de la seconde, l'étirement et la distension du plancher pelvien, du périnée et du vagin provoquent des douleurs de type somatique transmises par les nerfs honteux qui pénètrent dans le névraxe entre les 2^{ème} et 4^{ème} segments sacrés. Ces douleurs somatiques sont peu sensibles à l'administration de dérivés morphiniques.

La connaissance de l'anatomie des voies de la douleur du travail et de l'accouchement permet de comprendre pourquoi des blocs comme les blocs paracervical, honteux, parasymphatique lombaire ou paravertébral permettent d'atténuer certaines de ces douleurs. Toutefois, ces blocs ne sont le plus souvent efficaces que pendant une brève période du travail. Par exemple, le bloc des nerfs honteux ne sera efficace qu'au moment de l'expulsion tandis qu'un bloc paracervical ne sera efficace qu'au cours de la première phase du travail. Un bloc périmédullaire continu réalisé à l'aide d'un cathéter est la technique la plus flexible et probablement la seule permettant d'obtenir une analgésie satisfaisante tout au long du travail. De plus, le cathéter permet de transformer une analgésie en anesthésie si une césarienne devait s'avérer nécessaire.

3. MODIFICATIONS DE LA PHYSIOLOGIE MATERNOFOETALE INDUITES PAR UN BLOC PERIMEDULLAIRE AU COURS DU TRAVAIL

Le travail, et les contractions utérines qui le caractérisent, s'accompagnent d'importantes modifications physiologiques. Celles-ci sont décrites ailleurs dans cet ouvrage. En bref, il faut retenir, au niveau respiratoire, que le travail et l'accouchement entraînent une augmentation de la consommation d'oxygène, une hyperventilation et une alcalose respiratoire. En ce qui concerne le système cardiovasculaire, le débit cardiaque, les résistances vasculaires systémiques et la pression

artérielle augmentent. Enfin, la vidange gastrique est retardée. Le travail provoque également une diminution de la perfusion utérine et une acidose métabolique. Celle-ci est majorée par le jeûne, les dépenses physiques et l'anxiété liés au travail. L'ensemble de ces répercussions peut être fortement atténué par une analgésie bien conduite, notamment en ayant recours aux blocs neuraxiaux.

Au cours du travail, l'analgésie périmédullaire peut modifier le débit placentaire. D'une part, elle réduit les taux circulants de catécholamines et elle permet d'augmenter le débit placentaire à condition d'éviter une hypotension maternelle (Shnider, 1983). D'autre part, le bloc sympathique induit par l'analgésie périmédullaire peut être responsable d'une hypotension maternelle pouvant entraîner une hypoperfusion utéroplacentaire, délétère pour le fœtus. Celle-ci peut être majorée par la compression de la veine cave. En effet, chez la femme enceinte, et particulièrement en fin de grossesse, l'utérus et son contenu compriment la veine cave inférieure lorsqu'elle repose en décubitus dorsal. Cette compression peut réduire le retour veineux au cœur, le débit cardiaque, la pression artérielle et la perfusion utéroplacentaire. Cette compression peut donc être délétère tant pour la mère que pour le fœtus. Ce phénomène est le plus souvent bien compensé puisque moins de 10% des femmes enceintes présentent une hypotension en décubitus dorsal (Howard, 1953; Holmes, 1960). Parmi les mécanismes compensatoires, citons un drainage collatéral par les veines vertébrales et paravertébrales qui se drainent dans le système azygos et l'augmentation du tonus vasomoteur qui limite la diminution de la pression artérielle induite par la baisse du débit cardiaque. Le bloc sympathique associé aux blocs neuraxiaux peut abolir certains de ces mécanismes. Il est donc essentiel d'éviter qu'une femme enceinte bénéficiant d'une analgésie neuraxiale soit placée en décubitus dorsal. De plus, l'hémodynamique maternelle (pression artérielle et fréquence cardiaque) et le bien être fœtal (cardiogramme et/ou analyse du segment ST : stan) doivent être surveillés.

Les blocs périmédullaires peuvent également influencer la température maternelle. Si une hypothermie n'est pas rare au cours et au décours d'une césarienne, il a été rapporté que les parturientes bénéficiant d'une analgésie périmédullaire peuvent présenter une hyperthermie. La fréquence, l'intensité et l'évolution de cette hyperthermie varient en fonction de nombreux facteurs. Parmi ces facteurs ont été cités le site de la mesure, la température ambiante, la présence de frissons ou de tremblements, et divers paramètres obstétricaux comme la parité, la durée de la

rupture de la poche des eaux, de celle du travail et celle de l'analgésie (Fusi, 1989; Gleson, 1989; Camann, 1991; Macaulay 1992; Camann, 1993; Herbst, 1995). Les mécanismes responsables de cette hyperthermie ne sont pas clairement identifiés. Ont été proposés un déséquilibre entre la production de chaleur et la dissipation de celle-ci au cours du travail et un défaut du contrôle central de la thermorégulation. Typiquement, cette hyperthermie n'apparaît que 2 à 5 heures après le début de l'analgésie neuraxiale et augmente ensuite de 0.07 à 0.15 °C par heure (Fusi, 1989; Camann, 1991; Macaulay 1992). Il est cependant rare qu'elle dépasse 38.5°C et elle disparaît rapidement après l'accouchement, le plus souvent en moins de 6 heures. Elle peut s'accompagner d'une tachycardie fœtale, qui, généralement, sera faible ou modérée. De même, les conséquences maternelles sont elles aussi limitées. Cependant, il n'est pas rare que soient présents simultanément une tachycardie fœtale, des frissons maternels et une hyperleucocytose. Ceci peut conduire à poser erronément un diagnostic d'infection maternelle, à débiter une antibiothérapie voire à décider une intervention obstétricale. De même, l'hyperthermie maternelle peut-être la cause d'une hyperthermie néonatale ce qui peut conduire à réaliser, chez le nouveau-né, des examens agressifs et superflus voire à administrer une antibiothérapie totalement inutile. Il est donc important que les équipes périnatales sachent qu'une analgésie périmédullaire administrée au cours du travail peut être associée à une hyperthermie le plus souvent modérée et qu'il faut rechercher des marqueurs biologiques d'infection avant de réaliser des examens paracliniques et/ou débiter une antibiothérapie. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les critères imposant la réalisation d'examens complémentaires chez les nouveau-nés de mères modérément fébriles ayant accouché à terme sous analgésie péridurale.

4. ANALGESIE PERIMEDULLAIRE POUR LE TRAVAIL

A l'heure actuelle, le bloc intrarachidien continu n'est pas utilisé pour l'analgésie obstétricale en raison d'un risque trop élevé de complications neurologiques (syndrome de la queue de cheval, céphalées). Les blocs les plus utilisés sont le bloc péridural continu et le bloc péri-rachi combiné, également appelé séquentiel.

L'analgésie péridurale est la technique d'analgésie obstétricale la plus efficace et la plus souple et donc la plus fréquemment utilisée. Elle présente de nombreux avantages et peu d'effets secondaires. L'analgésie péridurale évite de devoir avoir recours à l'administration systémique d'antalgiques ou l'inhalation d'anesthésiques qui sont d'une efficacité limitée et qui peuvent avoir des effets délétères, tant pour la parturiente que pour le fœtus. Elle permet à la parturiente de rester pleinement consciente (Chestnut, 1944a et b; Dewan, 1994). Une analgésie peut aisément être transformée en anesthésie si une manœuvre obstétricale, une césarienne ou une réparation du périnée est nécessaires.

Le bloc péri-rachi combiné ou séquentiel permet d'associer les avantages de l'injection intrathécale de morphiniques et/ou d'anesthésiques locaux avec ceux de l'injection péridurale. Spécifiquement, il permet de profiter du bref délai d'action et de la qualité du bloc intrathécal tout en permettant, de prolonger la durée de l'analgésie ou d'approfondir et d'étendre le bloc analgésique vers un bloc anesthésique en cas de césarienne ou de manœuvres obstétricales urgentes en injectant une ou plusieurs doses complémentaires via le cathéter péridural. De plus, le bloc moteur associé à cette technique est le plus souvent faible, voire inexistant, notamment lorsque seuls des opiacés ont été injectés en intrathécal. Le bloc péri-rachi combiné est donc une technique particulièrement recommandées lorsque la patiente souhaite déambuler. Elle peut aussi être préférée lorsqu'une parturiente se présente avec des douleurs très importantes, notamment en fin de travail. La satisfaction maternelle globale et le pronostic, tant maternel que fœtal, sont similaires (Simmons, 2007).

Les effets secondaires du bloc péri-rachi combiné ne sont pas moindres que ceux d'un bloc péridural bien mené utilisant de faibles concentrations d'anesthésiques locaux et d'opiacés. Le prurit est même beaucoup plus fréquent avec la rachi-péri combinée (Nageotte, 1997). Il a également été rapporté une incidence élevée d'hypertonie utérine et de bradycardie fœtale.

Un autre inconvénient de cette technique, comme réalisée de nos jours, est de ne pas permettre de vérifier le bon positionnement du cathéter péridural tant que le bloc initial lié à l'injection intrathécale n'est pas levé. Un positionnement sous-arachnoïdien ou intravasculaire doit être recherché mais les tests actuellement disponibles (test d'aspiration) ne permettent pas d'affirmer un positionnement correct. Malgré ces avantages potentiels, l'intérêt de la rachi-péri combinée dans le cadre de l'analgésie péridurale reste discuté et doit encore être précisé.

4.1. Rappel anatomique

La moelle épinière est recouverte de la pie-mère et baigne dans le liquide céphalo-rachidien, lui-même contenu dans le sac dural. Ce sac dural est formé, pour sa partie interne d'une fine membrane appelée arachnoïde et pour sa partie externe d'une autre membrane plus épaisse appelée dure-mère. Ces deux couches sont séparées par un espace quasi-virtuel contenant un liquide séreux appelé espace sous-dural. Le sac dural est entouré de l'espace péri-dural qui le sépare des parois osseuses et ligamentaires du canal vertébral. Cet espace péri-dural s'étend du trou occipital où fusionnent la dure-mère et le périoste jusqu'à l'hiatus sacré obturé par la membrane sacrococcygienne.

La paroi antérieure du canal vertébral est formée des corps vertébraux, des disques intervertébraux et du ligament longitudinal postérieur, la paroi postérieure de des lames vertébrales reliées entre elles par le ligament jaune tandis que les parois latérales sont formées par les pédicules vertébraux, et leurs processus articulaires, séparés par les trous de conjugaison.

La moelle épinière se termine sous la forme du cône médullaire, le plus souvent au niveau de L₁-L₂ (Kim, 2003). A ce niveau, des racines nerveuses prolongent la moelle épinière en direction caudale et forment la queue de cheval.

L'espace péri-dural peut être divisé en 1 compartiment antérieur, 2 latéraux et 1 postérieur dont la taille varie avec le niveau métamérique. Au niveau L₂-L₃, le compartiment postérieur, celui atteint par l'aiguille de Tuohy et dans lequel le cathéter péri-dural est inséré mesure en moyenne 7,1 mm dans son axe antéropostérieur (Hirabayashi, 1997).

4.2. Technique des blocs périmédullaires

Les blocs périmédullaires réalisés pour procurer une analgésie au cours du travail le sont habituellement entre L₂-L₃ et L₄-L₅. Ceci permet d'obtenir une analgésie d'une étendue suffisante, notamment au niveau sacré et de limiter le risque de lésions médullaires traumatiques, la moelle se terminant en L₁-L₂.

4.2.1. Position de la parturiente

Lors de la réalisation d'un bloc périmédullaire, la parturiente peut être placée en position assise ou en décubitus latéral. Le choix de la position n'influence pas l'incidence des complications, comme la ponction dure-mérienne ou la ponction vasculaire (Stone, 1990). De nombreux anesthésistes préfèrent placer les patientes obèses en position assise car les repères anatomiques sont plus facilement identifiés dans cette position. Un positionnement correct de la patiente est essentiel pour le succès de la technique. En décubitus latéral, le dos doit être au bord du lit ou de la table, la tête fléchie et les genoux relevés. Une position similaire est adoptée en position assise.

4.2.2. Repérage de l'espace péridural

La majorité des anesthésistes utilisent une voie d'abord médiane (Davies, 1993). Après avoir appliqué une solution antiseptique et lui avoir laissé le temps d'être efficace, l'anesthésiste repère les apophyses épineuses et la ligne de Tuffier, c'est-à-dire la ligne joignant les crêtes iliaques. L'intersection de la ligne de Tuffier et de la ligne joignant les apophyses épineuses correspond le plus souvent au niveau L₄-L₅ (Kim 2003). Au niveau d'un espace intervertébral situé entre L₂-L₃ et L₄-L₅, sur la ligne médiane, une faible quantité d'anesthésique local (< 2 ml) est infiltrée dans le derme et le tissu sous-cutané jusqu'au ligament interépineux. A ce niveau, une aiguille de Tuohy est ensuite insérée à travers la peau, la graisse sous-cutanée et les ligaments supraspinal, interépineux et jaune avant de pénétrer dans l'espace péridural. Une fois l'espace péridural atteint, il est déconseillé de faire tourner l'aiguille de Tuohy car ceci favorise la ponction dure-mérienne (Meiklejohn, 1987).

Lorsqu'une technique paramédiane est utilisée, l'aiguille de Tuohy traverse outre la peau et les tissus sous-cutanés, les muscles paravertébraux et le ligament jaune. Dans certains cas, cette technique est plus facile que la voie médiane. De plus, le cathéter serait plus facile à insérer et le risque de ponction dure-mérienne plus faible (Blomberg, 1988: Blomberg, 1989). Elle serait toutefois plus douloureuse (Griffin, 1984).

La technique de la perte de résistance est la technique qui est actuellement la plus fréquemment utilisée. Le mandrin liquide doit être préféré au mandrin gazeux car ce dernier peut être responsable d'une analgésie incomplète, d'une embolie gazeuse,

de céphalées, d'emphysème sous-cutané et/ou de compression nerveuse (Shenouda, 2003).

De plus, le mandrin gazeux augmente le risque de ponction dure-mérienne (Reynolds, 1993). Toutefois, l'utilisation d'un mandrin liquide peut rendre plus difficile l'identification d'une brèche dure-mérienne accidentelle. Aucun test n'est totalement fiable pour affirmer une ponction dure-mérienne. La recherche de glucose dans le liquide refluant par l'aiguille donnant fréquemment des résultats faussement positifs, les recommandations actuelles sont d'évaluer la température du liquide en en laissant tomber quelques gouttes sur la peau de l'opérateur ou de son aide, ou encore d'en déterminer la teneur en protéines (Waters, 1993; El Behesy, 1996). Il faut souligner que l'habileté et l'expérience de l'anesthésiste sont plus importantes que le type et le contenu de la seringue.

4.2.3. Cathéters périduraux

Une fois que l'aiguille de Tuohy a pénétré dans l'espace péridural, un cathéter est inséré à travers cette aiguille dans l'espace péridural. De nombreux cathéters sont disponibles pour l'analgésie péridurale. Ils diffèrent par leur rigidité et le nombre d'orifices à l'extrémité distale. L'utilisation de cathéters plus rigides diminue la fréquence des blocs asymétriques, des nœuds et des coudes mais augmente le risque de brèche dure-mérienne et/ou de paresthésies lors de l'insertion.

Les cathéters multiperforés procurent une meilleure analgésie que ceux munis d'un seul orifice distal, bien qu'il ait été prouvé par des études radiologiques que les cathéters munis d'un seul orifice distal permettent une diffusion plus homogène de la solution injectée (Magides, 1996; Dickson, 1997; Segal, 1997). Pour les cathéters monopерforés, laisser 2 cm du cathéter dans l'espace péridural réduit le risque d'asymétrie mais expose à un risque plus élevé d'ablation involontaire du cathéter (D'Angelo, 1996). Il est donc préconisé, lorsque l'on utilise un cathéter monopерforé, de laisser 2 cm du cathéter dans l'espace péridural si on pense que le travail sera bref et 6 cm s'il est prévu que le travail sera long ou s'il existe un risque important de devoir recourir à une césarienne. En ce qui concerne les cathéters multiperforés, il est recommandé d'en laisser 5 cm dans l'espace péridural, cette longueur permettant d'obtenir le meilleur taux de satisfaction tout en étant associé à une incidence faible d'effets secondaires (Beilin, 1995). L'utilisation de cathéters multiperforés pourraient exposer à un risque plus élevé d'effets indésirables en raison de la possibilité de la

localisation simultanée d'un orifice au niveau d'espace péri-dural et d'un autre au niveau d'un vaisseau et/ou de l'espace sous-arachnoïdien (Beck, 1986).

En anesthésie obstétricale, l'incidence des injections intravasculaires accidentelles d'anesthésique local varie de 2 à 12% selon les études et celle des injections sous-arachnoïdiennes de 0,2 à 3% (Leighton, 1990; Richardson, 1996; Mulroy, 1997; Norris, 1998). Ces injections accidentelles, dues à un mauvais positionnement du cathéter, exposent à un risque de complications maternelles et fœtales très sévères. Il est donc essentiel de détecter tout mauvais positionnement du cathéter. Comme aucune des méthodes de détection d'un mauvais positionnement n'est infaillible, elles doivent être utilisées à bon escient et avec discernement.

Un premier test permettant de détecter une mauvaise localisation d'un cathéter est l'aspiration. Cette aspiration peut être passive (extrémité proximale du cathéter placée en position déclive) ou active (aspiration à l'aide d'une seringue). Lorsque le cathéter utilisé est de type monopercuté, le test d'aspiration est très peu fiable (Leighton, 1990; Mulroy, 1997). A la première aspiration, moins d'un tiers des positionnements intravasculaires sont détectés (Leighton, 1990). Les résultats sont encore moins bons pour la détection des localisations sous-arachnoïdiennes (Richardson 1996). Le test d'aspiration semble plus performant pour les cathéters multipercutés. L'aspiration permet de détecter 90% des cathéters multipercutés positionnés dans un vaisseau (Leighton, 2000). De 2 à 4% des cathéters multipercutés dont l'aspiration est négative seraient placés en intravasculaire (Norris, 1998). Il faut également remarquer que les filtres anti-bactériens peuvent être responsables de faux-négatifs (Charlton, 1991).

Une autre méthode pour détecter le positionnement intravasculaire d'un cathéter consiste à injecter 1 à 2 ml d'air par ce cathéter et d'ausculter simultanément l'aire précordiale à l'aide d'un Doppler. Ce test est très performant pour les cathéters unipercutés : sa sensibilité est de 100% et sa spécificité de 98% (Leighton, 1990). Il l'est beaucoup moins pour les cathéters multipercutés (Leighton, 2000). De plus, en pratique quotidienne, ce test a de nombreux inconvénients. Il s'agit d'une technique lourde, requérant un équipement spécifique, nécessitant un apprentissage, pouvant être responsable d'un pneumocéphale en cas d'injection sous-arachnoïdienne ou d'une moindre qualité de l'analgésie en cas d'injection péri-durale.

De nombreux auteurs recommandent l'utilisation d'une dose-test avant toute injection d'une solution analgésique par un cathéter péri-dural. Diverses substances ont été

proposées pour cette dose test. Citons l'adrénaline, l'isoprénaline, des anesthésiques locaux et divers opiacés.

La recherche de signes cliniques de toxicité systémique après l'injection d'anesthésiques locaux a été proposée pour détecter le positionnement intravasculaire d'un cathéter. Si des doses de l'ordre de 100mg ou de 1 mg/kg de lidocaïne permettent de détecter une injection intravasculaire, des doses plus «raisonnables» sont insuffisantes pour reconnaître la localisation intravasculaire d'un cathéter (Colonna-Romano, 1993; Michels, 1995). Il en est de même pour la levobupivacaïne, la ropivacaïne et probablement la bupivacaïne (Owen, 2004; Mulroy, 1998). Par contre, les anesthésiques locaux peuvent être utiles pour détecter le positionnement sous-arachnoïdien d'un cathéter. Par exemple, l'injection sous-arachnoïdienne de 2 ml de lidocaïne 1.5% hyperbare entraîne un bloc sensitif S2 en moins de 3 minutes alors que l'injection du même volume de cette solution en péridural n'est pas toujours associée à un bloc sensitif et, s'il apparaît, ce sera plus tardivement (Abraham, 1986). L'utilisation de doses plus élevées (3 ml) de lidocaïne peut être responsable d'hypotension profonde en cas d'injection sous-arachnoïdienne et peut interférer avec la déambulation, même après une injection péridurale (Richardson, 1996; Cohen, 2000). Elles seront donc évitées dans cette indication. L'injection sous-arachnoïdienne de 1,6 ml (8 mg) de bupivacaïne 0,5% provoque toujours une impossibilité de lever la jambe tendue en moins de 10 min chez les femmes en travail alors que l'injection péridurale de la même solution n'a jamais cet effet dans le même délai (Prince, 1989). L'administration de 2 ml de lidocaïne 1,5% hyperbare ou de 1,6 ml de bupivacaïne 0,5% permet donc de faire le diagnostic d'une injection intrathécale ou péridurale. En pratique clinique, ce sont l'intensité et la rapidité de l'analgésie obtenue qui feront suspecter une injection sous-arachnoïdienne.

Il a également été proposé d'utiliser l'adrénaline comme marqueur d'un positionnement intravasculaire d'un cathéter. Si une dose de 15 µg d'adrénaline est utilisée et si une accélération de la fréquence cardiaque d'au moins 10 battements par minute est retenue comme critère de positivité, la sensibilité du test est de, ou proche de, 100% (Leighton, 1987; Colonna-Romano 1992, Colonna-Romano, 1998; Norris, 1999). La spécificité varie de 93% à 99%. Malheureusement, la valeur prédictive positive est mauvaise, voire très mauvaise, ce qui peut conduire à ôter et remplacer des cathéters correctement positionnés (Colonna-Romano, 1998; Norris, 1999).

La technique infallible ou plus simplement idéale pour vérifier le bon positionnement d'un cathéter « péri-dural » n'existe donc pas. La prudence impose dès lors d'injecter de façon fractionnée des solutions diluées d'anesthésique local associé à de faibles doses d'un opiacé liposoluble et, éventuellement, d'adrénaline. Cette façon de procéder permet de considérer, lors d'une analgésie obstétricale, que "toute administration de la solution analgésique doit être considérée comme une dose test".

4.2.4. Analgésie séquentielle ou rachi-péri combinée

Cette technique fut rapportée pour la première fois en 1981 (Brownridge, 1981). Dans la description initiale, un cathéter est introduit dans l'espace péri-dural à l'aide d'une aiguille de Tuohy. Après avoir administré une dose test, une aiguille de rachianesthésie est insérée par un espace intervertébral plus caudal. Dès l'année suivante, était décrite la technique dite du segment unique. Au cours de cette technique, une fois l'espace péri-dural repéré à l'aide d'une aiguille de Tuohy, une aiguille de rachianesthésie est introduite à travers celle-ci et une solution analgésique est administrée. Cette aiguille est ensuite retirée et le cathéter péri-dural inséré par l'aiguille de Tuohy. Il est clair que l'aiguille de rachianesthésie utilisée au cours de cette technique dite du segment unique doit être plus longue que les aiguilles classiques car elle doit pouvoir sortir de l'aiguille de Tuohy et franchir la dure-mère. Lorsque l'aiguille de rachianesthésie est introduite dans l'aiguille de Tuohy, le passage de l'aiguille de rachianesthésie se fait d'abord librement. Ensuite, un frottement est perçu. Ce frottement correspond au passage de l'aiguille de rachianesthésie à travers l'extrémité de la Tuohy. Approximativement 5 mm plus profondément, l'aiguille de rachianesthésie entre en contact avec la dure-mère et la perfore. Ceci est associé à la perception d'un « clic ». Le frottement du passage de l'aiguille de rachi à travers l'orifice de l'aiguille de Tuohy peut être réduit et la perception du franchissement de la dure-mère améliorée si on utilise des aiguilles de Tuohy modifiées, munies d'un orifice terminal.

4.2.5. Règles d'asepsie

Les règles d'asepsie à respecter lors de la réalisation d'un bloc neuraxial ne sont pas aussi clairement définies que celles recommandées pour la mise en place de cathéters veineux centraux. Il a été bien démontré pour ces derniers qu'une technique d'asepsie très stricte doit être suivie (O'Grady, 2002). Pour les bloc

périmédullaires, les précautions prises par les anesthésistes-réanimateurs varient considérablement (Panikar, 1996; Auboyer, 1998; Sleta, 1998). Il est toutefois recommandé de suivre certaines règles : désinfection soignée du dos de la parturiente à l'aide d'une solution alcoolique à laquelle il faut laisser le temps de sécher, port, pour l'anesthésiste et tous les intervenants, d'un bonnet et d'un masque qui doit être changé avant chaque procédure, lavage et séchage minutieux des mains, port de gants stériles, mise en place de champs stériles (Brichant JEPU). Par contre, l'intérêt de porter une blouse stérile reste controversé (Brichant JEPU, Hepner 2006; Lambert, 2007).

5. LES AGENTS DE L'ANALGESIE PERIMEDULLAIRE OBSTETRICALE

5.1. Les anesthésiques locaux

5.1.1. Rappel pharmacologique

Tous les anesthésiques locaux actuellement utilisés pour l'analgésie péridurale obstétricale, bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne, lidocaïne sont des amides. Ils interfèrent avec les canaux sodiques, réduisant la perméabilité membranaire au sodium et inhibant ainsi la propagation du potentiel d'action.

Les caractéristiques pharmacodynamiques des anesthésiques locaux dépendent de leurs propriétés physicochimiques.

Leur puissance est fonction de leur liposolubilité et de leur poids moléculaire. Une grande liposolubilité permet une bonne diffusion de la substance vers les canaux sodiques et est donc associée à une plus grande puissance. La liposolubilité plus élevée de la bupivacaïne et de son isomère lévogyre fait que ces deux molécules sont plus puissantes que la ropivacaïne et la lidocaïne.

La durée d'action des anesthésiques locaux est fonction de leur liaison aux protéines. La forte liaison aux protéines de la bupivacaïne (95%), de la lévobupivacaïne (95%) et de la ropivacaïne (94%) explique la plus longue durée d'action de ces substances lorsqu'elles sont comparées à la lidocaïne dont la liaison aux protéines est bien plus faible (64%).

Le délai d'action des anesthésiques locaux varie avec leur degré d'ionisation, la forme non ionisée traversant plus facilement les gaines périnerveuses que la forme

ionisée. Le degré d'ionisation d'une substance dépend du pKa de celle-ci. Au pH physiologique, la lidocaïne, dont le pKa est de 7.7, est moins ionisée et agit plus rapidement que la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne dont les pKa sont de 8.2. Ce phénomène explique aussi que l'addition de bicarbonate à une solution d'anesthésique local peut en raccourcir le délai d'action et améliorer la qualité du bloc.

5.1.2. Bupivacaïne

La bupivacaïne, mélange racémique de dextro et de lévobupivacaïne, a été durant de nombreuses années, et est encore dans de nombreux pays l'anesthésique local le plus utilisé pour l'analgésie péridurale obstétricale. Lorsqu'elle est administrée seule dans l'espace péridural, des doses et/ou des concentrations relativement élevées sont nécessaires pour obtenir une analgésie satisfaisante. De telles doses peuvent s'accompagner d'un bloc moteur significatif. Lorsque des adjuvants sont ajoutés à la solution péridurale, les concentrations recommandées ne dépassent pas 0.125%. De telles solutions procurent une analgésie relativement longue et n'entraînent qu'un léger bloc moteur ainsi que des effets obstétricaux et néonataux négligeables. Par ailleurs, pour que le bloc péridural soit suffisamment étendu, il convient d'injecter un volume suffisant (15-20 ml) d'anesthésique local.

L'administration intrathécale de bupivacaïne permet également de procurer une analgésie de qualité au cours du travail. Dans cette indication, l'ED₉₅ de la bupivacaïne est de 3,3 µg lorsqu'elle est associée à 1,5 mg de sufentanil et de 1,66 mg lorsqu'elle est associée à 15 µg de fentanyl. Nombreux sont les anesthésistes qui, au début d'une analgésie séquentielle ou rachi-péri combinée, administrent 2,5 mg de bupivacaïne et 2,5 µg de sufentanil. Cette technique permet d'obtenir rapidement une analgésie de qualité tout en entraînant un bloc moteur, par ailleurs léger et transitoire, dans moins de 15% des cas.

Le principal inconvénient de la bupivacaïne est sa cardiotoxicité lorsque des concentrations plasmatiques élevées sont atteintes, par exemple après l'injection intravasculaire d'une solution destinée à une injection péridurale. Cette cardiotoxicité est essentiellement due à une action sur les canaux sodiques des cardiomyocytes. Il s'y ajoute une action sur la canaux calciques et potassiques. Ces effets sont responsables de troubles du rythme très sévères, difficiles à contrôler, fréquemment létaux et/ou d'une dépression myocardique.

L'effet arythmogène de la bupivacaïne serait accru au cours de la grossesse en raison des taux élevés de progestérone qui la caractérisent. Ceci reste cependant controversé. D'autre part, il semble que cette toxicité soit stéréospécifique, l'isomère dextrogyre étant plus toxique que l'isomère lévogyre.

5.1.3. Levobupivacaïne

La levobupivacaïne est l'isomère lévogyre de la bupivacaïne. Sa toxicité cardiaque serait moindre que celle du racémate lorsque ces deux substances sont comparées aux mêmes doses et/ou concentrations (Vanhoutte, 1991; Bardsley, 1998). De même, le bloc moteur induit par l'administration péridurale de lévobupivacaïne est moins important que celui induit par celle de bupivacaïne lorsque les deux produits sont utilisés aux mêmes doses et/ou concentrations. Toutefois, la toxicité et/ou les effets secondaires de 2 drogues ne peut être comparés valablement que si ces drogues sont comparées à des doses ou des concentrations équipotentes. Diverses études, dont une utilisant la technique de la MLAC, ont suggéré que la puissance de la bupivacaïne et de la lévobupivacaïne est similaire lorsque ces deux anesthésiques sont administrés par voie péridurale (Camorcia, 2003; Vercauteren, 2001; Lyons, 1998). Toutefois, d'autres études ont montré que l'efficacité de la lévobupivacaïne est similaire à celle de la ropivacaïne, un anesthésique local dont l'efficacité est notoirement connue comme étant inférieure à celle de la bupivacaïne (Capogna, 1999; Polley, 1999; Benhamou, 2003; Polley, 2003). De plus, une étude récente explorant la totalité de la relation dose-réponse de la bupivacaïne et de la lévobupivacaïne et de la ropivacaïne lors de leur administration sous-arachnoïdienne chez des femmes en travail a montré que les deux isomères sont moins puissants que le racémate dans ces circonstances (Van de Velde, 2007). Ces résultats contradictoires ne permettent pas de conclure de façon définitive quant à la puissance relative, la toxicité et les effets secondaires de ces deux anesthésiques locaux.

5.1.4. Ropivacaïne

La ropivacaïne est l'isomère levogyre de la propivacaïne, un anesthésique local de type amide dont la structure chimique et la pharmacodynamique sont proches de celles de la bupivacaïne. L'effet cardiodépresseur et le pouvoir arythmogène de la ropivacaïne sont plus faibles que ceux du mélange racémique de bupivacaïne lorsque ces anesthésiques locaux sont comparés à la même dose (Moller, 1990; Pitkanen, 1992). De plus, une étude réalisée chez l'animal a montré que la ropivacaïne est plus rapidement éliminée que la bupivacaïne et qu'il faut donc administrer une dose plus élevée de ropivacaïne que de bupivacaïne pour produire des signes de toxicité systémique (Santos, 1995). De ces études, il pourrait être conclu que la ropivacaïne est plus sûre que la bupivacaïne lors d'une injection intravasculaire accidentelle. Cette conclusion n'est toutefois pertinente que si la bupivacaïne et la ropivacaïne sont équipotentes. Cette hypothèse n'est pas vérifiée : la ropivacaïne est 40% moins puissante que la bupivacaïne (Capogna 1999; Polley, 1999). Lorsque les doses et/ou les concentrations de bupivacaïne et de ropivacaïne sont ajustées pour tenir compte des différences de puissance, il ne semble pas que la ropivacaïne présente le moindre avantage en matière de sécurité. Par ailleurs, le bloc moteur associé à l'injection péridurale de ropivacaïne est plus faible que celui associé à l'administration de la même dose ou concentration de bupivacaïne (Brockway, 1991; Griffin, 1995). En termes de bloc moteur, la ropivacaïne est 40% moins puissante que la bupivacaïne, ce qui est similaire à la différence de puissance analgésique entre les deux molécules (Lacassie, 2002). Par ailleurs, aucune étude clinique et aucune méta-analyse n'a pu montrer de différence cliniquement significative en termes de bloc moteur entre la bupivacaïne et la ropivacaïne (Owen, 1998; Stienstra, 1995; Halpern, 2003).

Au total, pour l'analgésie obstétricale, les avantages que pourraient procurer la ropivacaïne semblent marginaux. Il est donc difficile de justifier le surcoût lié à l'utilisation de cet agent. Cette conclusion ne peut être extrapolée à d'autres situations où des doses plus importantes d'anesthésique locaux doivent être administrées, comme un bloc du plexus brachial ou un bloc trois en un.

5.1.5. Lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local de type amide dont la latence et la durée d'action sont plus brèves que celles de la bupivacaïne et de la ropivacaïne. Elle a été

utilisée par voie péridurale pour procurer une analgésie aux parturientes. Toutefois, des études ont suggéré que l'administration péridurale de cette drogue pouvait être responsable d'altérations des tests neurocomportementaux du nouveau-né (Scanlon, 1974; Scanlon, 1976). Ces résultats n'ont pas été confirmés (Abboud, 1983; Kuhnert, 1984). Actuellement, la lidocaïne est surtout utilisée pour l'extension et l'approfondissement du bloc péridural préexistant afin de permettre la réalisation d'une césarienne non programmée (Price, 1991; Tortosa, 2003). La lidocaïne ne peut plus être administrée en intrathécal en raison du risque de lésion neurologique qui y est associé.

5.1.6. Alcalinisation

Certains ont préconisé d'ajouter du bicarbonate de sodium aux solutions d'anesthésique local fin d'en augmenter la forme non-ionisée, plus liposoluble. Ceci permet théoriquement de réduire le délai d'action des anesthésiques locaux en favorisant la diffusion de l'anesthésique local à travers les membranes cellulaires. L'intérêt clinique de cette alcalinisation reste controversé (Chassard, 1996). Elle ne peut donc être recommandé en routine.

5.2. Morphinomimétiques

Il est aujourd'hui habituel d'avoir recours aux opiacés dans le cadre des analgésies périmédullaires au cours du travail.

Lorsque des opiacés sont administrés seuls par voie périmédullaire, ils permettent de procurer une analgésie au cours de la première phase du travail et en postopartum, mais pas au cours de la seconde phase du travail qui se caractérise par des douleurs plus intenses et partiellement de type somatique. Seule la mépéridine fait exception à cette règle car, outre ses effets de type morphinique, elle possède une activité similaire à celle des anesthésiques locaux. Les opiacés sont donc généralement associés à des anesthésiques locaux lorsqu'ils sont administrés par voie périmédullaire pour une analgésie obstétricale. L'adjonction de morphinomimétiques à une solution d'anesthésique local administrée dans l'espace péridural permet d'obtenir une analgésie de qualité tout en réduisant la concentration d'anesthésiques locaux, le bloc moteur et les extractions instrumentales.

5.2.1. Rappel pharmacologique

Le but de l'administration périmédullaire d'opiacés est d'activer les récepteurs morphiniques situés dans la corne postérieure de la moelle. Pour cela, les opiacés administrés dans l'espace doivent d'abord traverser la dure-mère, diffuser dans le liquide céphalorachidien et pénétrer la moelle. Toutefois, une grande partie de l'opiacé administré dans l'espace péri-dural est absorbé par les plexus vasculaires périmédullaires et exerce de la sorte une action systémique et non pas locorégionale. Lorsque les opiacés sont administrés en intrathécal, ils ne doivent pas traverser la dure-mère pour exercer leur action. Celle-ci sera donc plus rapide et de plus faibles doses seront nécessaires.

Les effets analgésiques et la sévérité des effets secondaires induits par l'administration périmédullaire d'opiacés varient avec la dose administrée. Les caractéristiques pharmacologiques des opiacés dépendent de leurs caractéristiques physicochimiques, la plus importante étant la liposolubilité. Plus celle-ci est élevée, plus court est le délai d'action de la substance, car elle diffuse plus rapidement à travers les membranes lipidiques, ce qui lui permet d'atteindre plus rapidement les récepteurs de la corne postérieure de la moelle. Une liposolubilité plus élevée signifie également une plus courte durée d'action car l'agent diffuse plus rapidement à travers les parois vasculaires et est donc plus rapidement absorbé dans la circulation systémique.

Comme pour les anesthésiques locaux, la taille et le pK de la molécule sont deux autres caractéristiques physicochimiques influençant le profil pharmacodynamique des opiacés.

Lorsqu'un opiacé est administré en intrathécal, ses effets sont liés, pour l'essentiel, à sa diffusion dans la moelle épinière et le tronc cérébral. Administré par cette voie, un opiacé induit une analgésie, du prurit, des nausées et des vomissements ainsi qu'une dépression respiratoire (Wang, 1979; Davies, 1980; Baraka, 1981; Mok 1981; Scott, 1982; Nordberg, 1984). L'efficacité mais aussi la sévérité des effets secondaires augmentent avec la dose administrée. S'il est administré par voie péri-durale, seule une partie de la drogue diffuse dans le liquide céphalorachidien après avoir traversé les méninges. Cette fraction de la dose injectée agit comme si elle avait été injectée en intrathécal (Chauvin, 1981; Bromage, 1982, Youngstrom, 1982). L'autre partie est absorbée dans le système vasculaire et de la sorte atteint le

système nerveux central et peut donc, par cette voie également, provoquer dépression respiratoire, sédation, nausées, et vomissements (Scott, 1979; Yaksh, 1981). La fraction atteignant le liquide céphalorachidien et celle absorbée dans la circulation sanguine varie avec les propriétés physico-chimiques de l'opiacé. Parmi les opiacés qui sont ou qui ont été utilisés pour l'analgésie neuraxiale obstétricale, citons, par ordre croissant de liposolubilité, la morphine, la péthidine, le fentanyl et le sufentanil.

5.2.2. La morphine

La morphine n'est plus guère utilisée dans cette situation clinique en raison de sa faible liposolubilité, responsable d'un long délai d'action et de nombreux effets secondaires (Hughes anesth analg 1984). De plus, de nombreuses parturientes ne sont pas soulagées par l'administration péridurale ou intrathécale de doses "raisonnables" de morphine.

5.2.3. La péthidine

La péthidine est un opiacé qui possède également une activité anesthésique locale. Cette dernière activité est responsable d'un bloc moteur et d'un bloc sympathique. De plus, si son délai d'action est court, sa durée d'action l'est tout autant (skjoldebrand 1982). Par ailleurs, il faut utiliser des doses relativement élevées pour obtenir une bonne efficacité. Pour ces raisons, la péthidine est rarement utilisée pour l'analgésie neuraxiale obstétricale.

5.2.4. Le fentanyl

Le fentanyl est un opiacé de synthèse dont la liposolubilité est grande ce qui explique que son délai et sa durée d'action sont brèves. Ainsi, l'administration péridurale de 100 µg de fentanyl procure une analgésie en moins de 10 minutes pendant 1 heure 30. Le fentanyl est fréquemment combiné à un anesthésique local, notamment par voie péridurale. L'adjonction de fentanyl à la bupivacaïne permet de prolonger la durée de l'analgésie d'environ 30%, de réduire la concentration de bupivacaïne tout en maintenant une analgésie de qualité et de diminuer le bloc moteur et le taux d'extractions instrumentales. En pratique, si le fentanyl est associé à un anesthésique local pour une analgésie péridurale au cours du travail, une dose de 25 µg peut être utilisée pour initier l'analgésie et une concentration de 2 µg/ml pour la

solution d'entretien. Lorsque le fentanyl est administré par voie intrathécale, l'analgésie apparaît en moins de 5 minutes et est d'une durée similaire celle obtenue lors d'une administration péridurale. Une dose de 14 à 18 µg administrée en intrathécal permet d'obtenir une analgésie chez 50% des parturientes tandis que 25 µg représente la « dose plafond » (Palmer, 1998; Nelson, 2002).

5.2.5. Le sufentanil

Le sufentanil est un opiacé de synthèse plus puissant et plus liposoluble que le fentanyl. Pour l'analgésie obstétricale, il peut être administré tant par voie péridurale que par voie intrathécale. Administré par voie péridurale à des doses variant entre 5 et 50 µg, le sufentanil procure rapidement une analgésie de qualité dont la durée est dose dépendante. Avec une dose de 5 µg, elle est en moyenne de 79 minutes et peut atteindre 138 min lorsque la dose est de 50 µg. L'adjonction de sufentanil, à des doses variant entre 4 et 12,5 µg à un anesthésique local, améliore la qualité et la durée de l'analgésie tout en réduisant la fréquence des extractions instrumentales.

En pratique, lorsque le sufentanil est combiné avec un anesthésique local pour une analgésie péridurale obstétricale, il peut être recommandé d'en administrer 5 µg dans le bolus initial et d'utiliser une concentration de 0,25 à 0,5 µg/ml pour la solution d'entretien.

Lorsque, au cours du travail, le sufentanil est administré dans l'espace sous-arachnoïdien, la ED 50 est de 4 µg et l'analgésie peut durer, en début de travail, 2 à 3 heures (Nelson, 2002; Steinberg, 1989).

Il faut souligner que si l'administration exclusive de morphinomimétiques par voie péridurale soulage efficacement les douleurs en début de travail, ils doivent être associés à des anesthésiques locaux lorsque celui-ci progresse.

5.3. Agents adrénérgiques

L'adjonction d'une faible dose (environ 12.5 µg) d'adrénaline à la solution analgésique administrée par voie péridurale permet, dans certains cas, de détecter le positionnement intravasculaire d'un cathéter. A cette dose, l'adrénaline permet aussi de réduire le délai d'action de la bupivacaïne et d'en augmenter la durée (Abboud, 1985; Eisenach, 1987). Ceci peut être dû à une action sur les récepteurs alpha-adrénérgiques au niveau de la moelle épinière ou à une vasoconstriction. Les effets de l'adrénaline sur l'absorption vasculaire des anesthésiques locaux administrés par

voie péridurale chez la femme enceinte restent controversés. Par ailleurs, l'absorption vasculaire de l'adrénaline contenue dans une solution analgésique administrée par voie péridurale n'a pas d'effet délétère sur le débit intervilleux. Cette absorption vasculaire peut toutefois, par la stimulation adrénergique qu'elle provoque, être responsable d'une tachycardie maternelle et une baisse de l'activité utérine (Craft, 1972; Matadial, 1976; Eisenach, 1987). Cette baisse d'activité utérine n'entraîne pas de prolongation du travail (Craft, 1972; Yarnell, 1990). L'adjonction d'adrénaline peut augmenter le bloc moteur mais n'a pas d'effet sur le pronostic foetal (Abboud 1984, Abboud 1985).

L'intérêt de l'adjonction d'adrénaline à une solution analgésique administrée par voie péridurale en perfusion continue est donc marginal.

Lorsque la clonidine, un agoniste alpha-2, est administrée en périmédullaire, elle se lie aux récepteurs alpha-2 présents dans la corne postérieure de la moelle épinière, module le message nociceptif et produit de la sorte une analgésie (Eisenach, 1996).

Cette molécule pourrait paraître intéressante au cours du travail car son administration neuraxiale n'entraîne ni bloc moteur, ni dépression respiratoire, ni nausées, ni prurit. Toutefois, l'analgésie procurée par l'administration péridurale exclusive de clonidine est rarement totalement satisfaisante dans cette indication. C'est pourquoi, elle est le plus souvent associée, soit à des opiacés, avec lesquels elle a une action synergique, soit avec des anesthésiques locaux (Brichant, 1994; Celleno, 1996; Aveline 2002). Dans ce dernier cas, il semble qu'il faille utiliser des doses supérieures à 60-75 µg pour obtenir une efficacité. Cependant, l'administration de doses supérieures à 75 µg est associée à une augmentation du risque de sédation, d'altérations du rythme cardiaque foetal et d'hypotension (Cigarini, 1995). Par ailleurs, l'administration intrathécale de clonidine est déconseillée en raison d'une incidence élevée d'effets indésirables.

6. MODES D'ENTRETIEN DE L'ANALGESIE PERIMEDULLAIRE

La durée d'action des analgésiques administrés par voie périmédullaire est le plus souvent inférieure à la durée du travail et de l'accouchement. Il est donc important de pouvoir entretenir l'analgésie périmédullaire par des injections répétées, ou par la perfusion continue, de solution analgésique via un cathéter péridural. L'idéal est de

maintenir en permanence une analgésie adéquate sans disparition complète des sensations proprioceptives et avec des blocs moteurs et sympathiques nuls ou très faibles.

6.1. Bolus itératifs

Historiquement, le cathéter péridural est utilisé en routine clinique depuis les années 1970. Il permet l'injection de bolus itératifs administrés dès que réapparaissent les premières sensations douloureuses afin d'éviter tout hiatus analgésique. Les personnels médicaux ou paramédicaux, autorisés à administrer ces doses complémentaires varient selon les maternités, les régions, les pays.

Même si les complications graves associées à ces réinjections intermittentes sont rares, il est indispensables qu'elles soient prises en charge correctement (Crawford, 1985).

Les personnels doivent **être capables** de détecter une dépression respiratoire, évaluer un bloc sensitif et moteur et surveiller l'hémodynamique des patientes. De plus, ils doivent connaître les signes de l'hématome et de l'abcès péridural. Ils doivent également être capables de prendre les mesures immédiates indispensables si une anomalie ou une complication survenait.

6.2. Perfusion continue

Pour réduire la charge de travail des personnels, améliorer la qualité de l'analgésie et limiter les variations hémodynamiques, une analgésie neuraxiale peut être entretenue par la perfusion continue d'une solution analgésique dans l'espace péridural à l'aide d'une seringue autopoussée. Cette modalité d'entretien de l'analgésie péridurale s'accompagne cependant d'une augmentation des doses d'anesthésiques locaux et de l'incidence de bloc moteur. La vitesse de perfusion de la solution analgésique doit être adaptée de façon à maintenir une analgésie adéquate atteignant le niveau T10 avec un bloc moteur faible ou inexistant. Il est en général conseillé de débiter la perfusion continue avec une vitesse de perfusion relativement basse et d'augmenter progressivement cette vitesse, si nécessaire. Comme les effets des modifications de vitesse de perfusion se manifestent relativement lentement, il n'est pas inhabituel d'administrer "manuellement" un bolus d'appoint pour améliorer une analgésie insuffisante. A l'inverse, si l'analgésie et/ou le bloc moteur sont trop profonds, il est peut être utile d'interrompre momentanément la

perfusion péridurale. L'entretien d'une analgésie périmédullaire à l'aide d'une seringue autopoussée est sûre. Les défauts de ces matériels sont très rares. La migration intravasculaire d'un cathéter péridural se manifestera généralement par un défaut d'analgésie et non pas par des signes généraux d'intoxication par des anesthésiques locaux. La migration d'un cathéter péridural à travers la dure-mère entraîne un approfondissement des blocs moteur et sensitif. Cet approfondissement est toutefois lent et progressif, ce qui laisse à l'équipe ayant en charge la patiente, le temps de réagir. Néanmoins, il est indispensable de surveiller ces parturientes et d'évaluer la qualité de l'analgésie régulièrement.

6.3. PCEA (*Parturient Control Epidural Analgesia*)

En 1988, la première étude à propos de l'analgésie péridurale contrôlée par la parturiente (PCEA : Parturient Control Epidural Analgesia) fut publiée. Cette technique d'entretien de l'analgésie périmédullaire permet à la parturiente d'adapter l'analgésie à l'évolution des douleurs du travail et de l'accouchement. Cette technique permet également d'éviter le délai d'attente entre le besoin d'une dose analgésique d'appoint et son administration. Ces deux avantages contribuent probablement à la plus grande satisfaction des parturientes bénéficiant de cette technique (Hodnett, 2002). Les doses de solution analgésique administrées lorsque l'analgésie périmédullaire est entretenue par une PCEA ou lorsqu'elle est entretenue par l'administration "manuelle" de doses d'appoint sont similaires et inférieures à celles administrées lorsqu'on utilise une perfusion péridurale continue (Van der Vyer, 2002). Cette moindre consommation explique la plus faible incidence de bloc moteur lorsqu'on utilise une PCEA ou l'administration manuelle de doses d'appoint. La PCEA permet également de réduire le nombre d'interventions pour défaut d'analgésie, et donc la charge de travail de l'équipe médicale et paramédicale (Van Der Vyvere). L'intérêt de l'addition d'une perfusion continue de base à une PCEA reste controversé. Les avantages potentiels de l'administration d'une perfusion de base sont une plus grande satisfaction maternelle, une meilleure analgésie et une réduction de la charge de travail. L'administration manuelle de doses d'appoint, la perfusion péridurale continue d'une solution analgésique et la PCEA permettent de procurer une analgésie de haute qualité tout au long du travail et de l'accouchement. La PCEA offre cependant plusieurs avantages. Par rapport aux bolus itératifs, elle réduit la charge de travail des personnels et évite les "hiatus analgésiques" tandis

qu'elle permet de réduire la consommation de la solution analgésique et l'incidence des blocs moteurs si on la compare à la perfusion continue.

Idéalement la PCEA doit être proposée à toutes les parturientes, à l'exception de celles dont le travail est très rapide et/ou très avancé ainsi qu'à celles qui ne peuvent en comprendre les principes et/ou le fonctionnement.

6.4. Surveillance maternelle et fœtale

Les blocs périmédullaires provoquent une inhibition orthosympathique, responsable d'une vasodilatation et, parfois, d'une hypotension. C'est pourquoi il est essentiel de surveiller les paramètres hémodynamiques au cours des blocs périmédullaires et plus particulièrement au cours de leur installation.

Bien que la sensibilité et la spécificité de la surveillance du rythme cardiaque fœtal en matière de pronostic fœtal soient mauvaises, elle est actuellement le moyen le plus utilisé pour évaluer le bien-être fœtal. Cette surveillance est particulièrement importante dans certaines circonstances, notamment lors de la réalisation et au cours des blocs périmédullaires. Ceux-ci sont associés aux variations hémodynamiques déjà mentionnées dont il est difficile de prévoir et d'apprécier les conséquences fœtales.

7. TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES ET DES COMPLICATIONS DES BLOCS NEURAXIAUX AU COURS DU TRAVAIL

7.1. Hypotension

L'hypotension artérielle est la complication la plus fréquente des blocs périmédullaires. Elle est due à la vasoplégie induite par le bloc sympathique associé aux anesthésies et analgésies périmédullaires. Les effets de cette vasoplégie peuvent être accentués par la compression de la veine cave. Une hypotension maternelle légère à modérée est généralement bien tolérée par la maman mais peut avoir des effets délétères sur le débit sanguin utéroplacentaire et donc le fœtus.

7.1.1. Prévention

Lors d'une analgésie péridurale, il est habituel de prévenir et/ou traiter l'hypotension par un remplissage vasculaire. Si certaines études ont démontré qu'au cours des

césariennes sous rachianesthésie, un préremplissage avec des colloïdes permet de réduire l'incidence de l'hypotension et des anomalies du rythme cardiaque fœtal, il faut reconnaître qu'aucune étude randomisée, contrôlée, bien conduite, n'a pu confirmer l'intérêt de ce préremplissage lors de blocs périmédullaires utilisant de faibles concentrations d'anesthésiques locaux administrés pour l'analgésie au cours du travail (Rout, 1993; Jackson, 1995; Cheek 1996; Zamora, 1996). Il est toutefois possible que, dans ce cadre, les colloïdes soient plus efficaces que les cristalloïdes, comme ils le sont pour les césariennes (Ko, 2007). Le remplissage pourrait produire une baisse transitoire de la fréquence des contractions utérines (Cheek, 1996; Zamora, 1996). Les solutions de glucose ne doivent pas être utilisées pour le remplissage volumique chez la parturiente. Leur utilisation dans ce cadre peut entraîner une hyperglycémie maternelle et fœtale pouvant conduire à un hyperinsulinisme et une hypoglycémie néonatale (Kenepp, 1982; Mendolia, 1982). De plus, l'utérus sera déplacé vers la gauche afin de minimiser la compression de la veine cave inférieure. Ceci peut être obtenu en plaçant un coussin sous la fesse droite, en inclinant le lit vers la gauche ou simplement en demandant à la parturiente de se placer en décubitus latéral.

L'administration prophylactique d'agents vasoconstricteurs n'est pas justifiée lors d'une analgésie neuraxiale chez une parturiente. En effet, de nos jours, de faibles concentrations d'anesthésiques locaux sont utilisées pour ces techniques. L'hypotension est peu fréquente et, lorsqu'elle survient, elle est généralement modérée et aisément corrigée. De plus, certains vasoconstricteurs, comme par exemple l'éphédrine, traversent la barrière placentaire peuvent altérer le rythme cardiaque fœtal et en rendre l'interprétation difficile (Wright, 1981).

7.1.2. Traitement

Si malgré ces précautions, une hypotension survenait, elle doit être traitée rapidement. Ce traitement repose sur l'accentuation du déplacement de l'utérus vers la gauche, une élévation des membres inférieurs, un remplissage rapide et l'administration de vasoconstricteurs comme l'éphédrine ou la phényléphrine. Il est également habituel, dans ces circonstances, d'administrer de l'oxygène même si le bénéfice fœtal est loin d'être établi.

7.2. Injection intravasculaire

7.2.1. Signes cliniques

Le positionnement ou la migration intravasculaire d'un cathéter pouvant ne pas avoir été détecté lors de toute injection d'une solution contenant des anesthésiques locaux, il faut rechercher les signes cliniques d'une injection intravasculaire. Parmi ceux-ci, on trouve l'agitation, les vertiges, les acouphènes, les paresthésies péribuccales, les convulsions et les troubles de la conscience. Outre ces signes neurologiques, on peut également observer des signes cardiovasculaires comme une tachycardie ou une hypertension artérielle si la solution injectée contient un agent sympathicomimétique. Ces signes cliniques précèdent l'altération de la fonction cardiaque, la fibrillation ventriculaire et le décès de la patiente (Albright, 1979).

7.2.2. Traitement

Lorsque surviennent des signes cliniques évoquant une injection intravasculaire, l'injection de la solution d'anesthésique local doit immédiatement être interrompue. La patiente doit être surveillée et le chariot de réanimation, qui doit toujours être disponible à proximité, est amené à côté de la patiente.

En cas de convulsion, il est essentiel de les faire cesser immédiatement car leur persistance entraîne très rapidement une hypoxémie et une acidose. Le traitement se base sur l'administration d'un barbiturique, d'une benzodiazépine, voire du propofol, éventuellement de succinylcholine et d'oxygène. Si c'est nécessaire la patiente doit être ventilée. Cette ventilation en pression positive peut se faire au masque ou après une intubation orotrachéale. L'avantage de l'intubation est qu'elle facilite la ventilation et procure une certaine protection des voies respiratoires mais elle ne peut en aucun cas retarder l'administration d'oxygène. Toute hypotension sera traitée par un remplissage et des vasopresseurs. Un massage cardiaque externe est débuté si nécessaire, souvent associé à une césarienne qui augmente l'efficacité des manœuvres de réanimation. Une bradycardie justifie l'administration d'atropine et/ou de catécholamines. Les épisodes de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire doivent être traités selon les recommandations ACLS. Durant de nombreuses années, celles-ci comprenaient l'administration de brétylium, qui n'est plus disponible aujourd'hui. L'amiodarone est aujourd'hui l'agent antiarythmique le plus souvent recommandé pour traiter les arythmies ventriculaires provoquées par la

bupivacaïne. Il est évident que la lidocaïne ne doit pas être utilisée dans ces circonstances. Il a été récemment suggéré que l'administration d'Intralipid pouvait améliorer le pronostic des patients après une injection intravasculaire d'anesthésiques locaux.

7.3. Ponction dure-mérienne

Je passe la main (l'écriture) à plus compétent ...

7.4. Analgésie insuffisante

Lors de chaque péridurale, il convient d'en vérifier l'efficacité. Pour ce faire, il existe des moyens simples et rapides. Une sensation de chaleur et/ou de fourmillements dans les deux membres inférieurs, la diminution, voire la disparition des douleurs accompagnant les contractions utérines, une sensation de pieds chauds à la palpation sont les premiers signes suggérant une installation correcte d'une analgésie péridurale. Il est facile de contrôler le niveau d'une analgésie péridurale en testant la sensibilité thermique cutanée au niveau de plusieurs métamères avec une compresse imbibée d'alcool, un flacon conservé au réfrigérateur ou en testant la sensibilité fine à l'aide d'un tampon sec. Le niveau obtenu varie avec la technique utilisée pour le déterminer. Il est donc essentiel d'utiliser constamment la même technique et d'en connaître les limites, avantages et inconvénients. Pour obtenir une analgésie de qualité, l'étendue de l'analgésie doit être supérieure à T₁₀-L₁ au cours de la première phase du travail tandis qu'au cours de la phase d'expulsion, le niveau inférieur doit atteindre S₅. Pour obtenir un bloc péridural suffisamment étendu, il convient d'injecter un volume suffisant (15-20 ml) d'un anesthésique local dilué (par exemple bupivacaïne 0,0625-0,1%). Une attention particulière doit être portée à l'extension caudale du bloc péridural lorsque des douleurs persistent ou s'intensifient en fin de travail. L'étendue du bloc doit toujours être vérifiée de façon bilatérale pour en vérifier la symétrie. La douleur augmentant avec la progression du travail, il n'est pas exceptionnel qu'un bloc péridural procurant une analgésie satisfaisante à une dilatation de 3 cm devienne insuffisant lorsque celle-ci atteint 8 cm. Il est donc important que l'anesthésiste évaluant la qualité de l'analgésie péridurale chez une parturiente soit au courant de l'évolution du travail.

Lorsque l'analgésie obtenue est insuffisante parce que le bloc n'est pas suffisamment étendu ou parce que l'analgésie est « en damier », le bloc péridural doit être complété par l'injection de bolus complémentaires d'anesthésiques locaux. Un défaut d'analgésie peut également être dû à un mauvais positionnement du cathéter. Lors de l'introduction de celui-ci, son extrémité peut avoir dévié d'un côté ou de l'autre, et dans certains cas, elle peut se trouver dans un trou foraminaux (Asato AA 1996) ce qui peut entraîner une asymétrie du bloc et donc de l'analgésie. Ce risque est plus élevé avec les cathéters monopercutés et augmente avec la longueur du cathéter introduite dans l'espace péridural (Beilin, 1995; D'Angelo, 1996; Dickson, 1997; Segal, 1997). Si l'analgésie obtenue est ou est devenue asymétrique, il faut vérifier que la longueur insérée est bien adaptée au type de cathéter utilisé. Si le cathéter est inséré trop profondément, il doit être retiré jusqu'à une longueur acceptable. Lorsqu'il est correctement inséré, l'injection d'un bolus complémentaire d'anesthésique local permet de corriger le défaut d'analgésie chez plus de $\frac{3}{4}$ des parturientes. Dans ces circonstances, la plupart des anesthésistes réanimateurs utilisent un volume relativement important (15-20 ml) du même anesthésique local à une concentration similaire ou supérieure à la concentration initiale. Si ces attitudes ne permettent pas d'obtenir une analgésie satisfaisante, le cathéter sera retiré de 1 à 2 cm avant de réinjecter un nouveau bolus. En cas de persistance du défaut d'analgésie, il faut ôter et en replacer un autre. Il est en effet probable la ponction de l'espace péridural n'a pas été correcte, notamment elle peut avoir été excessivement latérale.

Une autre cause de bloc asymétrique est la présence d'un septum dans l'espace péridural (Collier, 1996). Des épидuroscopies réalisées chez des cadavres ont démontré l'existence d'une structure médiane entre la dure-mère et le ligament jaune (Blomberg, 1986). L'importance de cette structure, faite de fibres conjonctives, varie considérablement d'un sujet à l'autre. Chez 2% des cadavres étudiés, il s'agit d'une membrane complète. Le plus souvent cependant, ce spectrums est d'une étendue limitée à quelques niveaux, voire à une simple bride (Blomberg, 1986). L'injection d'une dose complémentaire d'anesthésiques locaux et/ou un retrait partiel du cathéter doit permettre d'obtenir une meilleure analgésie en permettant à la solution analgésique de diffuser au-dessus ou en dessous de la cloison médiane. Si ces manœuvres ne corrigent pas le défaut d'analgésie, il convient d'ôter le cathéter et d'en reposer un autre, à un autre niveau.

L'inefficacité d'un bloc péridural peut être due au positionnement sous-dural du cathéter. Il existe entre l'arachnoïde et la dure-mère un espace virtuel appelé espace sous-dural dans lequel un cathéter peut s'introduire (Ralph, 1996). Cette complication ne se produit que rarement (< 1%) mais est difficile à diagnostiquer car son expression clinique est très variable (Savolaine, 1988). Après injection de la solution d'anesthésique local, le bloc sensitif peut s'installer rapidement ou lentement, il peut être insuffisant ou exagérément étendu, il peut être symétrique ou asymétrique. Le bloc moteur peut être modéré ou sévère de même que les variations hémodynamiques (Lubenow 1988; Parke, 1995; Elliott, 1996). Des céphalées et un syndrome de Claude Bernard Horner peuvent également être présents. Dès qu'une insertion sous-durale est suspectée, il convient d'ôter immédiatement le cathéter.

Enfin, une analgésie peut être insuffisante bien que le bloc péridural soit symétrique et suffisamment étendu. Il s'agit du cas le plus fréquent lors d'une analgésie insuffisante. Dans ces circonstances, de nombreux anesthésistes injectent un bolus supplémentaire d'anesthésique local, éventuellement plus concentré ou associé à de la lidocaïne. Ceci augmente toutefois l'importance du bloc moteur et donc le risque d'extraction instrumentale. Il semble préférable d'associer à l'anesthésique local un morphinique liposoluble si ce n'est déjà fait, ou de la clonidine (Reynolds, 1989; Siegemund, 1995; Claes, 1998).

7.5. Bloc sensitif étendu

L'administration d'une dose inadéquate d'anesthésiques locaux en péridural, sous-dural ou intrathécal peut provoquer une extension exagérée du bloc périmédullaire. En analgésie obstétricale, cette complication sera le plus souvent la conséquence du positionnement intrathécal d'un cathéter que l'on pensait situé dans l'espace péridural. Les méthodes proposées pour détecter un mauvais positionnement sont décrites ailleurs dans ce chapitre.

Les premiers signes d'une extension exagérée d'un bloc sont une extension rapide et profonde des blocs moteur et sensitif, une agitation, une dyspnée et une raucité. Ensuite, surviennent une hypotension, une bradycardie, une atteinte des nerfs crâniens (mydriase) et une perte de conscience. Ces signes peuvent apparaître très rapidement ou de manière différée, en quelques minutes. Il est donc important que l'anesthésiste évalue les effets tant maternels que fœtaux de l'injection de la solution analgésique en laisse à celle-ci le temps d'atteindre son effet maximal (Morgan;

1990). Cette complication est rare mais pas exceptionnelle. Son incidence serait de 1/1 400 à 1/4 500 blocs périduraux obstétricaux.

Parce qu'une extension exagérée d'un bloc est toujours possible, l'anesthésiste doit disposer du matériel nécessaire pour oxygéner, ventiler et maintenir l'hémodynamique de la patiente. Le traitement du bloc exagérément étendu est symptomatique. Le collapsus cardiovasculaire sera traité en déplaçant l'utérus vers la gauche, en débutant un remplissage, qui est malheureusement d'une efficacité limitée, et en administrant des vasoconstricteurs. L'éphédrine et la phényléphrine ne sont pas toujours efficaces et il ne faut pas hésiter à recourir précocement à l'adrénaline (Morgan, 1993). En ce qui concerne la défaillance respiratoire, l'administration d'oxygène doit être débutée aussitôt qu'apparaissent les premiers signes d'une extension exagérée du bloc. Dès que la patiente ne ventile plus suffisamment ou qu'elle n'est plus consciente, elle doit être intubée en séquence rapide avec manœuvre de Sellick et ventilée artificiellement jusqu'au retour de la conscience et d'une ventilation efficace. La durée de la défaillance respiratoire et des troubles de conscience varient de 30 minutes à 3 heures en fonction de l'anesthésique utilisé, de sa concentration et de la dose administrée.

Une extension exagérée d'un bloc neuraxial peut également être la conséquence d'une injection sous-durale. Un bloc sous-dural peut être la cause d'une analgésie insuffisante (cf point 7.4) ou d'une extension exagérée du bloc. Typiquement, lorsque l'injection sous-durale d'un anesthésique local est responsable d'un bloc exagérément étendu, son installation est lente. L'extension se fait essentiellement en direction céphalique, pouvant aller jusqu'à atteindre les nerfs crâniens tandis que l'extension sacrée est beaucoup moins importante. L'analgésie est de qualité inégale et le bloc moteur généralement minime. Le bloc sympathique est le plus souvent faible tandis que les modifications hémodynamiques varient avec l'étendue du bloc.

7.6. Bloc moteur

Un bloc moteur peut accompagner une analgésie péridurale obstétricale. L'utilisation de solutions contenant une concentration élevée d'anesthésiques locaux, l'administration répétée de bolus et l'administration continue prolongée d'anesthésiques locaux dans l'espace péridural augmentent la fréquence et l'importance de ce bloc moteur (Chestnut, 1987; Yarnell, 1990). Il en est de même lorsque de l'adrénaline est ajoutée à la solution d'anesthésique local (Yarnell, 1990).

Un bloc moteur important peut être gênant pour la parturiente, augmente le risque d'accouchement instrumental et, selon certains, l'incidence des douleurs lombaires post-partales (Russell, 1992; MacArthur, 1992). Si, le bloc moteur devient trop important au cours d'une analgésie obstétricale entretenue par une perfusion continue, il est conseillé de l'interrompre et de la reprendre après une trentaine de minutes à une vitesse inférieure ou peut-être mieux, en utilisant une solution plus diluée et sans adrénaline. Si cette analgésie est maintenue par l'administration répétée de bolus, ceux-ci seront espacés et l'anesthésique local moins concentré et associé à un adjuvant. Il est rare qu'un bloc moteur cliniquement significatif survienne lorsqu'une analgésie péridurale obstétricale est entretenue à l'aide d'une solution suffisamment diluée d'anesthésique local combiné à un opiacé.

7.7. Prurit

Le prurit est une des complications les plus fréquentes des blocs périmédullaires au cours desquels un opiacé est utilisé. Bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital, cet effet secondaire peut être très pénible. Il est plus fréquent lorsque l'opiacé a été administré par voie intrathécale que lorsqu'il l'a été par voie péridurale. Une méta-analyse rapporte que l'incidence du prurit est de 8,5% après injection d'opiacés dans l'espace péridural et 45% lors d'une injection intrathécale (Ballantyne, 1988). L'incidence varie considérablement d'une étude à l'autre en fonction du type d'opiacé utilisé, de la dose administrée et des critères utilisés pour définir le prurit. De nombreuses parturientes ne se plaignent pas spontanément de prurit et ne mentionnent d'effet secondaire qu'après avoir été interrogée à ce propos. Le mécanisme de ce prurit n'est pas élucidé. Ont été évoqués, une action au niveau médullaire, une action au niveau du noyau et du nerf trijumeau ainsi qu'une libération de prostaglandines (Scott, 1982; Ballantyne, 1988; Colbert, 1999). Cette dernière hypothèse expliquerait le soulagement du prurit procuré par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Colbert, 1999). Une libération d'histamine ne semble pas en cause (Scott, 1982). C'est pourquoi, il n'est pas indiqué d'administrer un antihistaminique comme la diphenhydramine pour traiter ce prurit. Le léger soulagement du prurit observé après l'administration d'un antihistaminique serait dû à son effet sédatif. Il a également été proposé de soulager le prurit associé à l'administration d'opiacés par voie périmédullaire à l'aide de faibles doses (10 mg) de propofol (Borgeat, 1992). L'efficacité de ce traitement reste toutefois controversé

(Beilin, 1998). Le traitement idéal est l'administration intraveineuse d'un antagoniste morphinique comme la naloxone (40-50 µg) (D'Angelo, 1994; Norris, 1994). Ces faibles doses ne semblent pas altérer de façon majeure la qualité de l'analgésie. Il faut noter qu'il est rare que le prurit induit par l'administration périmédullaire d'opiacés soit suffisamment important pour justifier un traitement.

7.8. Frissons

Il n'est pas exceptionnel que les parturientes frissonnent lorsqu'elles bénéficient d'une analgésie péridurale. L'incidence de ces frissons varie selon les études de 33 à 66%. Les mécanismes responsables de ces phénomènes ne sont pas élucidés. On sait que des frissons sont observés chez 10% des femmes accouchant sans analgésie périmédullaire. Des perturbations de la thermorégulation ainsi que des troubles de la perception thermique ont été évoqués (Hynson, 1991). L'incidence des frissons n'est pas influencée par la température de la solution analgésique administrée mais pourrait être réduite par l'administration d'opiacés et/ou de clonidine (Kranke, 2004). Le rapport bénéfice-risque de ces interventions doit être attentivement examiné dans le cadre du travail et de l'accouchement.

7.9. Rétention urinaire

Un certain nombre de parturientes se plaignent de difficultés mictionnelles. Ce phénomène serait plus fréquent lorsqu'elles bénéficient d'une anesthésie périmédullaire (Cohen, 2000). En post-partum, l'incidence des rétentions urinaires serait également faible : 2,7% parmi les femmes ayant bénéficié d'une analgésie péridurale et 0,19% chez les autres (Olofsson, 1997). Bien que des arguments expérimentaux suggèrent que l'administration périmédullaire d'opiacés favorisent la rétention urinaire (Rawal, 1983), celle-ci reste rare en pratique clinique si de faibles concentrations d'anesthésiques locaux et d'opiacés sont administrés en perfusion continue. Par ailleurs, de nombreux facteurs obstétricaux peuvent favoriser une rétention urinaire au cours du travail et en postpartum. Citons un traumatisme et/ou œdème périnéal, des douleurs, un travail et/ou un accouchement prolongé, une extraction instrumentale.

7.10. Séquelles neurologiques

Les complications neurologiques des analgésies neuraxiales peuvent être sévères mais sont heureusement relativement rares. Une péridurale sur 10 000 se complique d'un accident neurologique grave et 1 sur 1 000 d'une séquelle neurologique transitoire et ou mineure. Chez les accouchées ayant bénéficié d'une analgésie péridurale, l'incidence des hématomes périduraux est de 6 par million, celle des infections péridurales profondes de 7 par million, celle des lésions neurologiques persistant plus d'un an de 4 par million et celles durant moins d'un an de 150 à 180 par million (Ruppen, 2006).

Un traumatisme radiculaire direct se manifeste initialement par une douleur vive et violente et peut être la cause d'un déficit moteur et/ou sensitif passager. Les séquelles définitives sont très rares. Une paraplégie peut être la conséquence d'un hématome ou d'un abcès péridural.

Les symptômes devant faire évoquer un hématome péridural sont des douleurs lombaires ou thoracolombaires, une paraparésie, des troubles sphinctériens. La durée inattendue d'un bloc et/ou son extension anormale doivent également faire évoquer ce diagnostic. A la moindre suspicion, il convient de demander l'avis d'un spécialiste et de réaliser une résonance magnétique nucléaire (RMN) ou à défaut une tomographie computerisée. Si le diagnostic est confirmé, une laminectomie doit être réalisée sans délai (moins de 6 h). Tout retard dans le diagnostic ou le traitement augmente le risque de séquelles irréversibles. Cette complication est plus fréquente lorsque l'acte a été techniquement difficile, si un vaisseau a été perforé ou si la patiente présente des troubles de la crase innés, acquis ou iatrogènes.

Une autre cause possible de paraplégie après un bloc périmédullaire est l'abcès péridural. Les premiers signes de cette complication apparaissent quelques jours après la réalisation du bloc et consistent en des signes généraux d'infection associés à des douleurs dorsolombaires qui précèdent des troubles sensitifs des membres inférieurs, une paraparésie et une incontinence. Ici encore, un diagnostic (par RMN) et un traitement (chirurgie et antibiothérapie) rapides sont indispensables pour éviter des séquelles permanentes, voire le décès. Le germe le plus souvent retrouvé dans ces abcès sont le staphylocoque doré dans 70 % des cas et le staphylocoque blanc dans 13% des cas. Cette complication peut être la conséquence d'une infection via l'aiguille, le cathéter ou la solution analgésique, d'une infection locale au niveau du point de ponction ou encore d'une dissémination hématogène à partir d'un foyer éloigné.

Une autre complication des blocs pérимédullaires, avec ou sans ponction dure-mérienne, est la méningite. Celle-ci peut être septique ou non. La méningite aseptique peut conduire à une arachnoïdite dont l'évolution est fréquemment défavorable. Des parésies et des paralysies sont fréquentes. La méningite aseptique est le plus souvent le résultat de l'introduction ou l'injection accidentelle d'un irritant chimique (désinfectant, détergent, talc, conservateur) en pérимédullaire. Les méningites bactériennes se manifestent par des lombalgies, de la fièvre, des céphalées, une raideur de nuque, des nausées et des vomissements. Les germes les plus fréquemment en cause sont par ordre décroissant de fréquence sont le streptocoque viridans (47%), No growth, no specification (36%), le staphylococcus aureus (5%), le pseudomonas aeruginosa (4%) et l'enterococcus faecalis (2%).

Après un accouchement, si les complications neurologiques sont parfois la conséquence d'un bloc pérимédullaire, elles lui sont souvent abusivement attribuées. Ces complications peuvent être la conséquence d'un traumatisme obstétrical. Des complications neurologiques ont été décrites chez des patientes ayant accouché sans analgésie pérимédullaire (Bademosi, 1980). Des paralysies mineures ou plus sévères peuvent être la conséquence d'une compression du tronc lombosacré au niveau du détroit supérieur lors d'une disproportion foetopelvienne ou de l'utilisation de forceps (Hill, 1962). Une lésion du nerf sciatique poplité externe ou du nerf fémorocutané (méralgie) peut également être observée après un accouchement lorsque la phase d'expulsion a été longue et la patiente maintenue de façon prolongée en position gynécologique.

7.12 Indications et contre-indications des blocs neuraxiaux

Si, au cours du travail, l'analgésie obtenue grâce à un bloc pérимédullaire est une raison suffisante pour justifier sa réalisation, il est des circonstances particulières où ceux-ci offrent d'autres avantages.

Les blocs pérимédullaires permettent également d'améliorer l'oxygénation fœtale dans certaines pathologies, comme la prééclampsie. Le travail et l'accouchement d'une patiente prééclamptique sont parmi les situations obstétricales les plus fréquentes au cours desquelles l'analgésie pérимédullaire présente un intérêt particulier. Cette technique d'analgésie peut aussi s'avérer intéressante chez des parturientes présentant un risque accru de devoir pratiquer une césarienne en urgence, par exemple, lors d'une grossesse multiple, d'une présentation du siège ou

d'une césarienne antérieure. Dans ce contexte, une analgésie péridurale efficace peut être rapidement, aisément et sans risque excessif transformée en une anesthésie permettant la réalisation d'une césarienne en injectant 20 ml de xylocaïne 2% adrénalinée (Price, 1991; Tortosa, 2003). Cette technique permet de réduire le recours à l'anesthésie générale pour un certain nombre de césariennes devant être réalisées en urgence.

Lors d'un accouchement prématuré, une analgésie neuraxiale permet, en théorie, de mieux contrôler l'accouchement et d'éviter une expulsion trop rapide en atténuant le besoin de pousser. En cas de prématurité et/ou de retard de croissance, l'analgésie neuraxiale est également indiquée car elle permet d'éviter la dépression néonatale secondaire à l'administration, au cours du travail, d'opiacés par voie parentérale. De plus, en présence d'un risque de détérioration de l'environnement fœtal, un bloc neuraxial permet de limiter les effets secondaires du travail, notamment l'augmentation de la consommation d'oxygène, la production de catécholamines et les altérations de l'équilibre acide-base. Ceci contribue à améliorer l'oxygénation fœtale.

La majorité des anesthésistes-réanimateurs considèrent qu'un bloc périmédullaire doit être initié précocement chez les parturientes présentant un risque d'intubation difficile. En effet, l'administration prudente de cette technique permet de réduire le recours à une anesthésie générale. Une autre indication du recours précoce à l'analgésie périmédullaire obstétricale est la parturiente très obèse car, chez ces patientes, le risque de dystocie et l'incidence de maladies concomitantes est augmentée et la nécessité de réaliser une césarienne en cours de travail plus fréquente. Enfin, les blocs périmédullaires sont indiqués chez les patientes atteintes de maladies cardiorespiratoires car ils réduisent les conséquences hémodynamiques et respiratoires du travail. Il faudra cependant prendre garde aux modifications hémodynamiques brutales induites par le bloc sympathique associé aux blocs périmédullaires.

Le bloc périmédullaire est une technique d'analgésie obstétricale sûre pour autant qu'un certain nombre de contre-indications soient respectées. Celles-ci sont heureusement rares. Dans notre expérience, une contre-indication n'est retrouvée que chez moins de 0,5% des parturientes.

Certaines de ces contre-indications sont considérées comme absolues. Ainsi, une analgésie péridurale ne peut pas être imposée à une parturiente qui la refuse alors

qu'elle a bénéficié d'une information objective et adaptée. De même, cette technique ne pourra pas être réalisée en l'absence de personnels anesthésiques et obstétricaux expérimentés, de moyens de surveillance appropriés et de traitement adéquats des complications potentielles. Il en sera de même si la patiente présente une hypertension intracrânienne, une infection au site de ponction ou une hypovolémie non compensée.

Quelques anomalies anatomiques sont également des contre-indications absolues à l'analgésie périmédullaires. Citons un spina bifida, un myéломéningocèle ou encore une malformation artérioveineuse à proximité du site de ponction.

Une autre contre-indication évidente aux blocs périmédullaires sont les troubles majeurs de la coagulation, qu'ils soient innés ou acquis, par exemple dus à un traitement anticoagulant ou à une coagulopathie de consommation. Le degré de sévérité d'un trouble de la coagulation contre-indiquant un bloc neuraxial a été récemment l'objet de débats. Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et la thrombopénie sont les deux situations les plus discutées. En ce qui concerne le taux de plaquettes, il n'existe pas de valeur spécifique associée à une augmentation du risque de complications (Douglas, 2001; ASA Task Force Report on Obstetric Anesthesia, 2007). Une numération plaquettaire supérieure à 100.000 plaquettes est un critère désuet et qui ne doit plus être utilisé. Aujourd'hui, il est admis que lorsque le taux de plaquettes excède 75 000 par ml et en l'absence de signe clinique d'hémorragie et/ou d'autres troubles biologiques de la coagulation, un bloc périmédullaire peut être réalisé sans risque hémorragique particulier (Douglas, 2001; ASA Task Force Report on Obstetric Anesthesia, 2007; Nathan, 2007). En dessous de cette valeur, le rapport risque/bénéfice doit être évalué pour chaque patiente. Dans ces circonstances, le thromboélastogramme peut, selon certains, apporter des renseignements utiles (Mallett, 1992). Toutefois, l'intérêt de cet examen n'a pas été démontré en médecine factuelle.

Chez les patientes bénéficiant de l'administration d'HBPM, la décision de réaliser un bloc périmédullaire doit également être prise en fonction du rapport risque/bénéfice individuel. Dans ce cadre, plusieurs sociétés scientifiques, comme la SFAR, la BARA et l'ASRA ont publié des recommandations qui peuvent être résumées comme suit. Chez les patientes bénéficiant de l'administration de doses prophylactiques d'HBPM, une ponction péridurale ne peut pas être réalisée moins de 12 heures après l'injection de la dernière dose. Lorsque les doses administrées sont plus élevées, ce

délai est de 24 heures. Le cathéter sera ôté plus de 12 heures après la dernière dose d'HBPM si celle-ci était prophylactique et 24 heures s'il s'agit d'une dose thérapeutique. Le traitement ne sera pas repris moins de 4 heures après le retrait du cathéter. L'ensemble de ces recommandations à propos des HBPM ne sont valables qu'en l'absence d'autres altérations de la coagulation et/ou de pathologies interférant avec le métabolisme de ces substances. Il faut par ailleurs souligner que la prise de faibles doses d'aspirine n'est pas à elle seule une contre-indication à la réalisation d'un bloc périmédullaire.

D'autres pathologies sont des contre-indications relatives et doivent donc faire évaluer la balance bénéfique/risque pour chaque patiente. Parmi celles-ci, citons l'agitation ou l'absence de coopération de la patiente, un antécédent de chirurgie de la colonne lombaire, notamment d'arthrodèse à ce niveau ainsi que certaines pathologies cardiaques, heureusement rares. Il faut souligner que des antécédents de douleurs dorsales chroniques, de lombosciatalgie et d'épilepsie ne sont pas des contre-indications à l'administration d'une analgésie périmédullaire. De même, il n'y a pas d'argument formel pour contre-indiquer la réalisation d'une anesthésie péridurale chez une patiente atteinte de sclérose en plaques.

La réalisation d'un bloc périmédullaire chez une parturiente fébrile a fait l'objet de nombreux débats. Une telle fièvre peut être un signe d'infection, par exemple de chorioamniotite. Les risques associés à l'administration d'un bloc périmédullaire dans ces circonstances sont une hypotension plus marquée à cause de la vasodilatation préexistante et une infection périmédullaire, comme une méningite ou abcès péridural. Cependant, en pratique, ce risque d'infection est très faible, voire nul (Bader, 1992; Ramanathan, 1992). Actuellement, dans ces circonstances, il est recommandé de débiter une antibiothérapie adéquate avant de réaliser un bloc périmédullaire (Cap, 1994; Swanson, 1997).

Chez les patientes atteintes du SIDA, l'administration d'une analgésie périmédullaire est associée à un risque théorique de complications neurologiques en raison des modifications neuropathologiques. Ce risque n'a cependant pas été confirmé en pratique clinique. Le SIDA n'est donc pas une contre-indication à l'analgésie périmédullaire.

Péridurale ambulatoire

Le raffinement de l'analgésie péridurale, notamment le recours à des solutions analgésiques contenant des anesthésiques locaux dilués et des opiacés, ont permis de réduire l'incidence et la sévérité du bloc moteur tout en maintenant une analgésie de qualité. Ceci a permis de développer le concept de déambulation sous analgésie péridurale au cours du travail.

Rapportée pour la première fois en 1993, cette technique laissait entrevoir plusieurs avantages théoriques, notamment une moindre incidence de dystocie, un raccourcissement de la première phase de travail, une réduction des besoins en analgésiques et en ocytociques ainsi qu'une augmentation de la satisfaction des parturientes. A l'exception d'une moindre fréquence des rétentions urinaires, ces avantages n'ont pas été confirmés par des études (Breen 1993). Cette technique n'entraîne pas un excès de morbidité. Avant d'autoriser les parturientes à bénéficier d'une analgésie péridurale à déambuler, il faut cependant s'assurer de l'absence d'hypotension orthostatique et de tout bloc moteur, par exemple en demandant à la parturiente de réaliser une épreuve de flexion des genoux. Dans ce cadre, il faut remarquer que l'administration d'une dose test classique peut interférer avec la capacité des parturientes à déambuler (Cohen, 2000).

Références

- Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 843-63
- Abboud TK, Sarkis F, Blikian A, Varakian L, Earl S, Henriksen E: Lack of adverse neonatal neurobehavioral effects of lidocaine. *Anesth.Analg.* 1983; 62: 473-5
- Abboud TK, David S, Nagappala S, Costandi J, Yanagi T, Haroutunian S, Yeh SU: Maternal, fetal, and neonatal effects of lidocaine with and without epinephrine for epidural anesthesia in obstetrics. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 973-9
- Abboud TK, Sheik-ol-Eslam A, Yanagi T, Murakawa K, Costandi J, Zakarian M, Hoffman D, Haroutunian S: Safety and efficacy of epinephrine added to bupivacaine for lumbar epidural analgesia in obstetrics. *Anesth.Analg.* 1985; 64: 585-91
- Abraham RA, Harris AP, Maxwell LG, Kaplow S: The efficacy of 1.5% lidocaine with 7.5% dextrose and epinephrine as an epidural test dose for obstetrics. *Anesthesiology* 1986; 64: 116-9
- Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7
- Asato F, Goto F: Radiographic findings of unilateral epidural block. *Anesth.Analg.* 1996; 83: 519-22
- Auboyer C: [Risk of infection and locoregional anesthesia]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 1998; 17: 1257-60
- Aveline C, El MS, Masmoudi A, Boelle PY, Bonnet F: The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 735-40, table
- Bademosi O, Osuntokun BO, Van de Werd HJ, Bademosi AK, Ojo OA: Obstetric neuropraxia in the Nigerian African. *Int.J Gynaecol.Obstet.* 1980; 17: 611-4
- Bader AM, Gilbertson L, Kirz L, Datta S: Regional anesthesia in women with chorioamnionitis. *Reg Anesth.* 1992; 17: 84-6
- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988; 33: 149-60
- Baraka A, Noueihid R, Hajj S: Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 136-40
- Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W: A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br.J Clin.Pharmacol.* 1998; 46: 245-9
- Beck H, Brassow F, Doehn M, Bause H, Dziadzka A, Schulte am EJ: Epidural catheters of the multi-orifice type: dangers and complications. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1986; 30: 549-55
- Beck H, Brassow F, Doehn M, Bause H, Dziadzka A, Schulte am EJ: Epidural catheters of the multi-orifice type: dangers and complications. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1986; 30: 549-55
- Beilin Y, Bernstein HH, Zucker-Pinchoff B: The optimal distance that a multiorifice epidural catheter should be threaded into the epidural space. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 301-4
- Beilin Y, Bernstein HH, Zucker-Pinchoff B, Zahn J, Zenzen WJ: Subhypnotic doses of propofol do not relieve pruritus induced by intrathecal morphine after cesarean section. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 310-3

Benhamou D, Ghosh C, Mercier FJ: A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2003; 99: 1383-6

Blomberg RG: Technical advantages of the paramedian approach for lumbar epidural puncture and catheter introduction. A study using epiduroscopy in autopsy subjects. *Anaesthesia* 1988; 43: 837-43

Blomberg RG, Jaanivald A, Walther S: Advantages of the paramedian approach for lumbar epidural analgesia with catheter technique. A clinical comparison between midline and paramedian approaches. *Anaesthesia* 1989; 44: 742-6

Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K: Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1992; 76: 510-2

Breen TW, Shapiro T, Glass B, Foster-Payne D, Oriol NE: Epidural anesthesia for labor in an ambulatory patient. *Anesth.Analg.* 1993; 77: 919-24

Brichant JF, Bonhomme V, Mikulski M, Lamy M, Hans P: Admixture of clonidine to epidural bupivacaine for analgesia during labor : Effect of varying clonidine dose. *Anesthesiology* 1994; A1161

Brichant JF: Quelles mesures de stérilités pour les blocs centraux au bloc d'accouchement ? In : *Le risque infectieux en Anesthésie*. JEPU, Editions Arnette. 2003; 237-44

Brockway MS, Bannister J, McClure JH, McKeown D, Wildsmith JA: Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br.J Anaesth.* 1991; 66: 31-7

Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH: Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 1982; 56: 431-6

Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH: Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth.Analg.* 1982; 61: 490-5

Brownridge P: Epidural and subarachnoid analgesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1981; 36: 70

Camann WR, Hortvet LA, Hughes N, Bader AM, Datta S: Maternal temperature regulation during extradural analgesia for labour. *Br.J Anaesth.* 1991; 67: 565-8

Camann WR: Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet.Gynecol.* 1993; 81: 316-7

Camorcia M, Capogna G: Epidural levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour: a randomized trial. *Eur.J Anaesthesiol.* 2003; 20: 636-9

Capogna G, Alahuhtat S, Celleno D, De VH, Moreira J, Morgan B, Moore C, Pasqualetti P, Soetens M, Van ZA, Vertommen JD: Maternal expectations and experiences of labour pain and analgesia: a multicentre study of nulliparous women. *Int.J Obstet.Anesth.* 1996; 5: 229-35

Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M: Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br.J Anaesth.* 1999; 82: 371-3

Carp H, Chestnut DH: Fever and infection. 1994. In : Chestnut DH (ed). *Obstetric anesthesia : principles and practice*. St Louis: Mosby Year Book 1994; 686-98

Celleno D, Capogna G, Costantino P, Zangrillo A: Comparison of fentanyl with clonidine as adjuvants for epidural analgesia with 0.125% bupivacaine in the first stage of labor: a preliminary report. *Int.J Obstet.Anesth.* 1995; 4: 26-9

Charlton GA, Apadoo A: Blood pressure cuff changeover in paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 898

Chassard D, Berrada K, Bouletreau P: [Alkalinization of local anesthetics: theoretically justified but clinically useless]. *Can.J Anaesth.* 1996; 43: 384-93

Chauvin M, Samii K, Schermann JM, Sandouk P, Bourdon R, Viars P: Plasma morphine concentration after intrathecal administration of low doses of morphine. *Br.J Anaesth.* 1981; 53: 1065-7

Chauvin M, Samii K, Schermann JM, Sandouk P, Bourdon R, Viars P: Plasma concentration of morphine after i.m., extradural and intrathecal administration. *Br.J Anaesth.* 1981; 53: 911-3

Cheek TG, Samuels P, Miller F, Tobin M, Gutsche BB: Normal saline i.v. fluid load decreases uterine activity in active labour. *Br.J Anaesth.* 1996; 77: 632-5

Chestnut DH, Vandewalker GE, Owen CL, Bates JN, Choi WW: The influence of continuous epidural bupivacaine analgesia on the second stage of labor and method of delivery in nulliparous women. *Anesthesiology* 1987; 66: 774-80

Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD, Jr., Penning DH, Choi WW, Bates JN, McFarlane C: Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology* 1994; 80: 1201-8

Chestnut DH, Vincent RD, Jr., McGrath JM, Choi WW, Bates JN: Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are receiving intravenous oxytocin? *Anesthesiology* 1994; 80: 1193-200

Cigarini I, Kaba A, Bonnet F, Brohon E, Dutz F, Damas F, Hans P: Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor. Effects on mother and neonate. *Reg Anesth.* 1995; 20: 113-20

Claes B, Soetens M, Van ZA, Datta S: Clonidine added to bupivacaine-epinephrine-sufentanil improves epidural analgesia during childbirth. *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 540-7

Cohen SE, Yeh JY, Riley ET, Vogel TM: Walking with labor epidural analgesia: the impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose. *Anesthesiology* 2000; 92: 387-92

Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC: The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1999; 54: 948-52

Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC: The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. *Anaesthesia* 1999; 54: 76-80

Collier CB: Why obstetric epidurals fail: a study of epidurograms. *Int.J Obstet.Anesth.* 1996; 5: 19-31

Colonna-Romano P, Lingaraju N, Godfrey SD, Braitman LE: Epidural test dose and intravascular injection in obstetrics: sensitivity, specificity, and lowest effective dose. *Anesth.Analg.* 1992; 75: 372-6

Colonna-Romano P, Lingaraju N, Braitman LE: Epidural test dose: lidocaine 100 mg, not chloroprocaine, is a symptomatic marker of i.v. injection in labouring parturients. *Can.J Anaesth.* 1993; 40: 714-7

Colonna-Romano P, Nagaraj L: Tests to evaluate intravenous placement of epidural catheters in laboring women: a prospective clinical study. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 985-8

Craft JB, Jr., Epstein BS, Coakley CS: Effect of lidocaine with epinephrine versus lidocaine (plain) on induced labor. *Anesth.Analg.* 1972; 51: 243-6

Crawford JS, Lewis M, Davies P: Maternal and neonatal responses related to the volatile agent used to maintain anaesthesia at caesarean section. *Br.J Anaesth.* 1985; 57: 482-7

D'Angelo R, Anderson MT, Philip J, Eisenach JC: Intrathecal sufentanil compared to epidural bupivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 1209-15

D'Angelo R, Berkebile BL, Gerancher JC: Prospective examination of epidural catheter insertion. *Anesthesiology* 1996; 84: 88-93

Davies GK, Tolhurst-Cleaver CL, James TL: Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anaesthesia* 1980; 35: 1080-3

Davies MW, Harrison JC, Ryan TD: Current practice of epidural analgesia during normal labour. A survey of maternity units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1993; 48: 63-5

Dewan DM, Cohen SE: Epidural analgesia and the incidence of cesarean section. Time for a closer look. *Anesthesiology* 1994; 80: 1189-92

Dickson MA, Moores C, McClure JH: Comparison of single, end-holed and multi-orifice extradural catheters when used for continuous infusion of local anaesthetic during labour. *Br.J Anaesth.* 1997; 79: 297-300

Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM: Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. *Anesth.Analg.* 1987; 66: 447-51

Eisenach JC, De KM, Klimscha W: alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74

el-Behesy BA, James D, Koh KF, Hirsch N, Yentis SM: Distinguishing cerebrospinal fluid from saline used to identify the extradural space. *Br.J Anaesth.* 1996; 77: 784-5

Elliott DW, Voyvodic F, Brownridge P: Sudden onset of subarachnoid block after subdural catheterization: a case of arachnoid rupture? *Br.J Anaesth.* 1996; 76: 322-4

England AJ, Panikkar K, Redai I, Haxby E, Gopinath S, Feldman SA: Is rocuronium an exception to the relation between onset and offset? A comparison with pipecuronium. *Eur.J Anaesthesiol.* 1996; 13: 385-8

Fusi L, Steer PJ, Maresh MJ, Beard RW: Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labour. *Lancet* 1989; 1: 1250-2

Gleeson NC, Nolan KM, Ford MR: Temperature, labour, and epidural analgesia. *Lancet* 1989; 2: 861-2

Griffin RM, Scott RP: Forum. A comparison between the midline and paramedian approaches to the extradural space. *Anaesthesia* 1984; 39: 584-6

Griffin RP, Reynolds F: Extradural anaesthesia for caesarean section: a double-blind comparison of 0.5% ropivacaine with 0.5% bupivacaine. *Br.J Anaesth.* 1995; 74: 512-6

Halpern SH, Walsh V: Epidural ropivacaine versus bupivacaine for labor: a meta-analysis. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 1473-9, table

Hepner DL: Gloved and masked--will gowns be next? The role of asepsis during neuraxial instrumentation. *Anesthesiology* 2006; 105: 241-3

Herbst A, Wolner-Hanssen P, Ingemarsson I: Risk factors for fever in labor. *Obstet.Gynecol.* 1995; 86: 790-4

Hill EC: Maternal obstetric paralysis. *Am.J Obstet.Gynecol.* 1962; 83: 1452-60

Hirabayashi Y, Saitoh K, Fukuda H, Igarashi T, Shimizu R, Seo N: Magnetic resonance imaging of the extradural space of the thoracic spine. *Br.J Anaesth.* 1997; 79: 563-6

Hodnett ED: Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am.J Obstet.Gynecol.* 2002; 186: S160-S172

Holmes F: The supine hypotensive syndrome. Its importance to the anaesthetist. *Anaesthesia* 1960; 15: 298-306

Holmes F: Incidence of the supine hypotensive syndrome in late pregnancy. A clinical study in 500 subjects. *J Obstet.Gynaecol.Br.EMP.* 1960; 67: 254-8

Howard BK, Goodson JH, Mengert WF: Supine hypotensive syndrome in late pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 1953; 1: 371-7

Hughes SC, Rosen MA, Shnider SM, Abboud TK, Stefani SJ, Norton M: Maternal and neonatal effects of epidural morphine for labor and delivery. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 319-24

Hynson JM, Sessler DI, Glosten B, McGuire J: Thermal balance and tremor patterns during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 680-90

Jackson R, Reid JA, Thorburn J: Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br.J Anaesth.* 1995; 75: 262-5

Kenepp NB, Kumar S, Shelley WC, Stanley CA, Gabbe SG, Gutsche BB: Fetal and neonatal hazards of maternal hydration with 5% dextrose before caesarean section. *Lancet* 1982; 1: 1150-2

Kim SY, Khandelwal M, Gaughan JP, Agar MH, Reece EA: Is the intrapartum biophysical profile useful? *Obstet.Gynecol.* 2003; 102: 471-6

Ko JS, Kim CS, Cho HS, Choi DH: A randomized trial of crystalloid versus colloid solution for prevention of hypotension during spinal or low-dose combined spinal-epidural anesthesia for elective cesarean delivery. *Int.J Obstet.Anesth.* 2007; 16: 8-12

Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR: Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth.Analg.* 2004; 99: 718-27, table

Kuhnert BR, Harrison MJ, Linn PL, Kuhnert PM: Effects of maternal epidural anesthesia on neonatal behavior. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 301-8

Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA: The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 204-8, table

Lambert DH: Gloved and masked-will gowns be next? Let the data (not logic) decide this issue. *Anesthesiology* 2007; 106: 877-8

Leighton BL, Norris MC, Sosis M, Epstein R, Chayen B, Larijani GE: Limitations of epinephrine as a marker of intravascular injection in laboring women. *Anesthesiology* 1987; 66: 688-91

Leighton BL, Norris MC, DeSimone CA, Rosko T, Gross JB: The air test as a clinically useful indicator of intravenously placed epidural catheters. *Anesthesiology* 1990; 73: 610-3

Leighton BL, Topkis WG, Gross JB, Arkoosh VA, Lee SH, Huffnagle HJ, Huffnagle SL: Multiport epidural catheters: does the air test work? *Anesthesiology* 2000; 92: 1617-20

Lubenow T, Keh-Wong E, Kristof K, Ivankovich O, Ivankovich AD: Inadvertent subdural injection: a complication of an epidural block. *Anesth.Analg.* 1988; 67: 175-9

Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV: Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br.J Anaesth.* 1998; 81: 899-901

MacArthur C, Lewis M, Knox EG: Investigation of long term problems after obstetric epidural anaesthesia. *BMJ* 1992; 304: 1279-82

Macaulay JH, Bond K, Steer PJ: Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet.Gynecol.* 1992; 80: 665-9

Magides AD, Sprigg A, Richmond MN: Lumbar epidurography with multi-orifice and single orifice epidural catheters. *Anaesthesia* 1996; 51: 757-63

Mallett SV, Cox DJ: Thrombelastography. *Br.J Anaesth.* 1992; 69: 307-13

Matadial L, Cibils LA: The effect of epidural anesthesia on uterine activity and blood pressure. *Am.J Obstet.Gynecol.* 1976; 125: 846-54

Mather CM, Ready LB: Management of acute pain. *Br.J Hosp.Med.* 1994; 51: 85-8

Meiklejohn BH: The effect of rotation of an epidural needle. An in vitro study. *Anaesthesia* 1987; 42: 1180-2

Mendiola J, Grylack LJ, Scanlon JW: Effects of intrapartum maternal glucose infusion on the normal fetus and newborn. *Anesth.Analg.* 1982; 61: 32-5

Michels AM, Lyons G, Hopkins PM: Lignocaine test dose to detect intravenous injection. *Anaesthesia* 1995; 50: 211-3

Mok MS, Tsai SK: More experience with intrathecal morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 55: 481

Moller R, Covino BG: Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990; 72: 322-9

Morgan B: Unexpectedly extensive conduction blocks in obstetric epidural analgesia. *Anaesthesia* 1990; 45: 148-52

Mulroy MF, Norris MC, Liu SS: Safety steps for epidural injection of local anesthetics: review of the literature and recommendations. *Anesth.Analg.* 1997; 85: 1346-56

Mulroy MF, Neal JM, Mackey DC, Harrington BE: 2-Chloroprocaine and bupivacaine are unreliable indicators of intravascular injection in the premedicated patient. *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 9-13

Nageotte MP, Larson D, Rumney PJ, Sidhu M, Hollenbach K: Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. *N.Engl.J Med.* 1997; 337: 1715-9

Nathan N, Sol I, Vincelot A, Collet D, Granchamp P, David E: [Is a biological assessment necessary to realize an obstetrical epidural anaesthesia in a patient whose interrogation and clinical examination are strictly normal?]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2007; 26: 705-10

Nelson KE, Rauch T, Terebuh V, D'Angelo R: A comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 1070-3

Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 1984; 60: 448-54

Norris MC, Arkoosh VA: Spinal opioid analgesia for labor. *Int.Anesthesiol.Clin.* 1994; 32: 69-81

Norris MC, Fogel ST, Dalman H, Borrenpohl S, Hoppe W, Riley A: Labor epidural analgesia without an intravascular "test dose". *Anesthesiology* 1998; 88: 1495-501

Norris MC, Ferrenbach D, Dalman H, Fogel ST, Borrenpohl S, Hoppe W, Riley A: Does epinephrine improve the diagnostic accuracy of aspiration during labor epidural analgesia? *Anesth.Analg.* 1999; 88: 1073-6

O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm.Rep.* 2002; 51: 1-29

Olofsson CI, Ekblom AO, Ekman-Ordeberg GE, Irestedt LE: Post-partum urinary retention: a comparison between two methods of epidural analgesia. *Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1997; 71: 31-4

Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, Thompson JM, Foss ML, Babb JD, Eisenach JC: 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 527-31

Owen MD, Gautier P, Hood DD: Can ropivacaine and levobupivacaine be used as test doses during regional anesthesia? *Anesthesiology* 2004; 100: 922-5

Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van MG, Alves D: The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 355-61

Panikkar KK, Yentis SM: Wearing of masks for obstetric regional anaesthesia. A postal survey. *Anaesthesia* 1996; 51: 398-400

Parke TJ: Variable presentation of subdural block. *Anaesthesia* 1995; 50: 177

Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG: Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth.* 1992; 17: 183-92

Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van d, V: Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999; 90: 944-50

Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van d, V, Goralski KH: Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003; 99: 1354-8

Price ML, Reynolds F, Morgan BM: Extending epidural blockade for emergency caesarean section. Evaluation of 2% lignocaine with adrenaline. *Int.J Obstet.Anesth.* 1991; 1: 13-8

Prince GD, Shetty GR, Miles M: Safety and efficacy of a low volume extradural test dose of bupivacaine in labour. *Br.J Anaesth.* 1989; 62: 503-8

Ralph CJ, Williams MP: Subdural or epidural? Confirmation with magnetic resonance imaging. *Anaesthesia* 1996; 51: 175-7

Ramanathan J, Vaddadi A, Mercer B, Sibai B, Angel J: Epidural anesthesia in women with chorioamnionitis. *Anesthesiol.Rev.* 1992; 19: 35-40

Rawal N, Mollefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B: An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth.Analg.* 1983; 62: 641-7

Reynolds F, O'Sullivan G: Epidural fentanyl and perineal pain in labour. *Anaesthesia* 1989; 44: 341-4

Reynolds F: Dural puncture and headache. *BMJ* 1993; 306: 874-6

Richardson MG, Lee AC, Wissler RN: High spinal anesthesia after epidural test dose administration in five obstetric patients. *Reg Anesth.* 1996; 21: 119-23

Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D: A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1993; 79: 262-9

Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA: Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 394-9

Russell R: Assessment of motor blockade during epidural analgesia in labour. *Int.J Obstet.Anesth.* 1992; 1: 230-4

Ryan PB, Scanlon KA, MacIntosh DL: Analysis of dietary intake of selected metals in the NHEXAS-Maryland investigation. *Environ.Health Perspect.* 2001; 109: 121-8

- Santos AC, Arthur GR, Wlody D, De AP, Morishima HO, Finster M: Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; 82: 734-40
- Savolaine ER, Pandya JB, Greenblatt SH, Conover SR: Anatomy of the human lumbar epidural space: new insights using CT-epidurography. *Anesthesiology* 1988; 68: 217-20
- Scanlon JW, Brown WU, Jr., Weiss JB, Alper MH: Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1974; 40: 121-8
- Scanlon JW, Ostheimer GW, Lurie AO, Brown w, Jr., Weiss JB, Alper MH: Neurobehavioral responses and drug concentrations in newborns after maternal epidural anesthesia with bupivacaine. *Anesthesiology* 1976; 45: 400-5
- Scott DB, McClure J: Selective epidural analgesia. *Lancet* 1979; 1: 1410-1
- Scott PV, Fischer HB: Intraspinal opiates and itching: a new reflex? *Br.Med.J (Clin.Res Ed)* 1982; 284: 1015-6
- Segal S, Eappen S, Datta S: Superiority of multi-orifice over single-orifice epidural catheters for labor analgesia and cesarean delivery. *J Clin.Anesth.* 1997; 9: 109-12
- Shenouda PE, Cunningham BJ: Assessing the superiority of saline versus air for use in the epidural loss of resistance technique: a literature review. *Reg Anesth.Pain Med.* 2003; 28: 48-53
- Shnider SM, Abboud TK, Artal R, Henriksen EH, Stefani SJ, Levinson G: Maternal catecholamines decrease during labor after lumbar epidural anesthesia. *Am.J Obstet.Gynecol.* 1983; 147: 13-5
- Siegemund M, Schneider MC, Hampf KF, Hosli I: Epidural clonidine for relief from intractable labour pain. *Anaesthesia* 1995; 50: 663-4
- Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D: Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007; CD003401
- Skjoldebrand A, Garle M, Gustavsson L, Johansson H, Lunell NO, Rane A: Analgesia during labour with pethidine epidurally. *Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl* 1982; 74: 74
- Sleth JC: [Evaluation of aseptic measures in the performance of epidural catheterization and perception of its risk of infection. Results of a survey in Languedoc-Roussillon]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 1998; 17: 408-14
- Steinberg RB, Powell G, Hu XH, Dunn SM: Epidural sufentanil for analgesia for labor and delivery. *Reg Anesth.* 1989; 14: 225-8
- Stienstra R, Jonker TA, Bourdrez P, Kuijpers JC, van Kleef JW, Lundberg U: Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: a double-blind comparison. *Anesth.Analg.* 1995; 80: 285-9
- Swanson L, Madej T: The febrile patient. In : Russel IF, Lyon G (eds).In : Clinical problems in obstetric anesthesiology.London:Chapman and Hall Medical 1997;
- Tortosa JC, Parry NS, Mercier FJ, Mazoit JX, Benhamou D: Efficacy of augmentation of epidural analgesia for Caesarean section. *Br.J Anaesth.* 2003; 91: 532-5
- van d, V, Dreelinck R, Dubois J, Kumar A, Deprest J, Lewi L, Vandermeersch E: Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil, for labor analgesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 149-56
- van d, V, Halpern S, Joseph G: Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br.J Anaesth.* 2002; 89: 459-65

Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E: Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br.J Pharmacol.* 1991; 103: 1275-81

Vercauteren MP, Hans G, De DK, Adriaensen HA: Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 996-1000

Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51

Waters JH, Ramanathan S, Chuba JV: Glucose in epidural catheter aspirate. *Anesth.Analg.* 1993; 76: 546-8

Wright RG, Shnider SM, Levinson G, Rolbin SH, Parer JT: The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. *Obstet.Gynecol.* 1981; 57: 734-8

Yaksh TL: Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11: 293-346

Yarnell RW, Ewing DA, Tierney E, Smith MH: Sacralization of epidural block with repeated doses of 0.25% bupivacaine during labor. *Reg Anesth.* 1990; 15: 275-9

Youngstrom PC, Cowan RI, Sutheimer C, Eastwood DW, Yu JC: Pain relief and plasma concentrations from epidural and intramuscular morphine in post-cesarean patients. *Anesthesiology* 1982; 57: 404-9

Zamora JE, Rosaeg OP, Lindsay MP, Crossan ML: Haemodynamic consequences and uterine contractions following 0.5 or 1.0 litre crystalloid infusion before obstetric epidural analgesia. *Can.J Anaesth.* 1996; 43: 347-52

Annexe 4

Dewandre PY, Kirsch M, Bonhomme V, Columb M, Hans P, Brichant JF

Impact of the addition of sufentanil 5 µg or clonidine 75 µg on the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for epidural analgesia in labour: a randomized comparison.

Int J Obstet Anesth 2008, 17 : 315-321



ELSEVIER

www.obstetanesthesia.com

ORIGINAL ARTICLE

Impact of the addition of sufentanil 5 µg or clonidine 75 µg on the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for epidural analgesia in labour: a randomized comparison

P. Y. Dewandre,^a M. Kirsch,^a V. Bonhomme,^a M. Columb,^b P. Hans,^a J. F. Brichant^a

^a *Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Liege University Hospital, Liege, Belgium*

^b *Acute Intensive Care, University Hospital of South Manchester, Wythenshawe, UK*

ABSTRACT

Background: Addition of lipophilic opioids or α_2 -agonists to local anaesthetic solutions reduces local anaesthetic requirements and side effects. While the efficacy and side effects of these adjuvants are dose-related, information about their relative analgesic potencies is lacking, making it difficult to draw meaningful clinical conclusions. The aim of the present study was to assess the relative sparing of ropivacaine by clinically relevant doses of sufentanil and clonidine using the minimum local analgesic concentration (MLAC) model.

Methods: In this prospective, double-blind study, the sparing effect of sufentanil 5 µg and clonidine 75 µg on the MLAC of ropivacaine administered for labour epidural analgesia was compared in 78 women at <5 cm cervical dilatation. Women were randomly allocated to one of three groups: plain ropivacaine, ropivacaine with sufentanil 5 µg and ropivacaine with clonidine 75 µg.

Results: The MLAC of plain ropivacaine was 0.099% wt/vol (95%CI: 0.090 to 0.109) and was reduced to 0.036% wt/vol (95% CI: 0.024 to 0.049) when combined with sufentanil 5 µg and to 0.036% wt/vol (95% CI: 0.027 to 0.046) with clonidine 75 µg ($P < 0.001$). The wt/wt local anesthetic sparing potency ratio of sufentanil to clonidine was 15.1 (95% CI: 10.3 to 23.4).

Conclusions: Sufentanil 5 µg and clonidine 75 µg produce similar reductions in the MLAC of ropivacaine. This finding will make feasible the assessment of the side effects of these adjuvants administered at equipotent doses in further studies.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Analgesia; Labour; Epidural; Ropivacaine; Sufentanil; Clonidine; MLAC

Introduction

Epidural administration of relatively high concentrations of plain local anaesthetic solutions, such as bupivacaine 0.25%, provides effective labour analgesia that can be associated with side effects such as motor blockade, increased risk of obstetric intervention and poor maternal satisfaction.^{1,2} Adequate analgesia with reduced motor blockade and improved obstetrical outcomes can be achieved by using dilute concentrations of local anaesthetics such as bupivacaine 0.625%–0.125% combined with adjuvants.^{3–6} Reducing the concentration of epidural ropivacaine to below 0.2% with the addition of adjuvants has been demonstrated to provide similar benefits.^{7,8}

The lipophilic opioids fentanyl and sufentanil have been widely studied in combination with local anaesthetics. The addition of opioids to local anaesthetics has been observed to improve the quality of analgesia and reduce local anaesthetic requirement, density of motor blockade and the incidence of instrumental deliveries.^{1–6,8} Opioids are the adjuvants most frequently combined with local anaesthetics for epidural pain relief during labour.⁹ Clonidine, an α_2 -adrenergic agonist, has also been combined successfully with local anaesthetics for labour epidural analgesia.^{7,10–15} The role of clonidine in labour analgesia has been more limited because of safety and side effect concerns.¹⁶

The efficacy and side effects of these adjuvants have been demonstrated to be dose-related.^{10–13,15,17,18} The results of previous studies suggest that sufentanil 4 to 5 µg^{4,19,20} and clonidine 75 µg,¹³ would be appropriate doses to combine with local anaesthetics to initiate labour epidural analgesia. To date, there have been no direct comparisons of the local anaesthetic sparing effect of sufentanil and clonidine administered for labour

Accepted May 2008

Correspondence to: P.Y. Dewandre, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, 1 Boulevard du 12eme de Ligne, 4000 Liege, Belgium. Tel.: +32 4 225 71 51.

E-mail address: pydewandre@chu.ulg.ac.be

epidural analgesia. This lack of information makes it difficult to draw any meaningful conclusions about their relative efficacy and side effect profiles.

The minimum local analgesic concentration (MLAC) has been defined as the median effective local analgesic concentration (EC₅₀) for epidural analgesia during labour. This model allows an assessment of the relative potencies of different local anaesthetics and the pharmacodynamic contributions of various adjuvants by quantifying their local anaesthetic sparing effects.^{15,17,18,21–26}

The aim of the present study was to compare the local anaesthetic sparing effect of clinically used epidural doses of sufentanil and clonidine during labour. Hence we compared the sparing effect of sufentanil 5 µg and clonidine 75 µg on the MLAC of ropivacaine.

Methods

After approval of the study protocol by the ethics committee of our institution, consenting women, American Society of Anesthesiologists physical status I and II, requesting epidural pain relief during early first stage of labour were enrolled in this prospective randomized double-blind study. All women had uncomplicated singleton pregnancies, with vertex presentation, at more than 36 weeks of gestation. Women who were at a cervical dilatation >5 cm, experiencing visual analogue pain scores (VAPS) less than 30 mm on a 100-mm scale (where 0 mm represented no pain and 100 mm the worst possible pain), receiving opioids or sedative drugs during labour, or carrying fetuses in the breech presentation or with a non-reassuring fetal heart rate were excluded.

After an i.v. infusion was started through a forearm cannula, the epidural space was identified at the L2-3 or L3-4 level with an 18-gauge Tuohy needle using a midline approach and loss of resistance to 0.9% saline. The volume of saline used was less than 2 mL in order to minimize dilution of the tested solution. A multihole 20-gauge catheter (Perifix® 420 B/Braun, Melsungen, Germany) was advanced 3-4 cm in the epidural space. Following catheter insertion, patients were placed in the supine position with left uterine displacement and 30° elevation of the head of the bed. Routine maternal cardiovascular and fetal monitoring was initiated and the epidural study solution was administered over 3 min. No test dose was used.

Participants were randomly allocated to one of three groups by drawing sealed envelopes. As a first bolus, women in the first group received 20 mL of plain ropivacaine (group R). Women in the second group received ropivacaine 20 mL with sufentanil 5 µg (group RS) and women in the last group received ropivacaine 20 mL with clonidine 75 µg (group RC). The first woman in each group received 0.1% ropivacaine based on estimations of MLAC from previous studies.^{22,25} There-

after, the concentration of ropivacaine received by a particular patient was determined by the response of the previous woman in the same group using an up-down sequential allocation technique; the testing interval was 0.01%. Each study solution was freshly prepared using 0.9% saline to achieve the desired ropivacaine concentration. In groups RS and RC, 1 mL of sufentanil (5 µg/mL) or 0.5 mL of clonidine (150 µg/mL) was used respectively instead of the equivalent saline volume to achieve the desired ropivacaine concentration in the same final 20-mL volume. The anaesthesiologist who prepared the syringe took no other part in the study and the observer was blind to the content of the syringe.

Efficacy of the study solution was estimated by assessing pain before and 30 min after epidural injection of the study solution using 100-mm VAPS. Three outcomes were defined: effective, ineffective and reject. Effective was defined as a VAPS <10 mm at the height of contraction within 30 min of injection. This directed a 0.01% decrement in ropivacaine concentration for the next patient in the same group. Ineffective was defined as a VAPS persisting >10 mm after 30 min because of pain that responded to rescue analgesia consisting of 10 mL of 0.125% bupivacaine. This ineffective result directed an increase of 0.01% in ropivacaine concentration for the next woman in the same group. Reject was defined as a VAPS >10 mm after 30 min that did not respond to the same rescue bolus. This outcome directed that this woman was excluded from subsequent analysis and the same concentration was used for the next woman allocated to the same group.

For all women, age, height, weight, gestational age, parity, cervical dilatation, use of oxytocics and obstetrical outcome were recorded.

Statistical analysis

Data are presented as mean (SD), median [interquartiles] and frequency as appropriate. The groups were compared using one-way analysis of variance (ANOVA), Kruskal-Wallis one-way analysis and χ^2 tests. Bonferroni corrections for multiple comparisons were applied as appropriate. The results of the up-down sequences were analyzed using the formula of Dixon and Massey to determine the MLAC and its 95% confidence interval.²⁷ For that purpose, the least frequent outcome was used. In addition probit regression analysis was applied to the data as a back-up or sensitivity test. The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$ (two-sided). Data were analyzed using Excel 2000 (Microsoft Inc., Redmond, WA) and Minitab 15 (Minitab Inc., State College, PA).

Sample size estimations were based on the results of a previous study that demonstrated a reduction of the MLAC of ropivacaine from 0.13 (SD 0.018) to 0.09% when combined with sufentanil 0.75 µg/mL.²³ A mini-

num of 11 least frequent outcomes per group was necessary to detect a minimum 0.025% MLAC reduction with a power of 0.8 and a two-tailed α threshold of 0.017 (Bonferroni corrected). This would give 22 per group assuming no variability with the group. As this was unlikely, the group size was arbitrarily increased to 26 to take into account the occurrence of the other outcome and the rejects.

Results

Seventy-eight women were enrolled in the study. Five were subsequently rejected (one in group R, one in group RS and three in group RC). The reasons for rejection were protocol violation (n = 2) or the VAPS remaining higher than 10 mm 30 min after the administration of the rescue bolus (n = 3). This left 73 women for analysis, 25 in group R, 25 in group RS and 23 in group RC.

Maternal and obstetric characteristics were similar in the three groups (Table 1). The sequences of effective and ineffective analgesia are presented in Fig. 1. The results of the MLAC calculations according to the formula of Dixon and Massey and those obtained with probit regression analysis are presented in Table 2. The least frequent outcome was “ineffective” and was used to calculate the MLAC according the formula of Dixon and Massey. The MLAC of ropivacaine was 0.099% (95%CI: 0.090 to 0.109). The MLAC of ropivacaine

with sufentanil 5 μ g was 0.036%. MLAC of ropivacaine + clonidine 75 μ g was 0.036%. Errors bars represent 95% CI. Testing interval is 0.01%.

Table 1 Demographic and obstetric data

	Group R (n = 25)	Group RS (n = 25)	Group RC (n = 23)
Age (yr)	28.4 (4.6)	27.3 (4.3)	28 (4.7)
Height (cm)	165 (6)	166 (7)	166 (6)
Weight (kg)	81 (16)	82 (17)	78 (15)
Gestational age (weeks)	39 [39-40]	39 [39-40]	40 [39-40]
Nulliparous (n)	11	6	9
Cervical dilatation (cm)	2 [2-3]	2 [1-3]	2 [1-3]
Oxytocin use (n)	22	21	20
Induced labour (n)	17	19	19
Initial VAPS	72 (15)	70 (12)	68 (17)
Spontaneous delivery	14	14	13
Instrumental delivery	5	7	5
Caesarean delivery	6	4	5
Birthweight (g)	3465 (360)	3375 (412)	3570 (390)

Results are expressed as mean (SD), median [IQR] or count as appropriate; VAPS: visual analogue pain score. Group R: ropivacaine; Group RS: ropivacaine + sufentanil; Group RC: ropivacaine + clonidine.

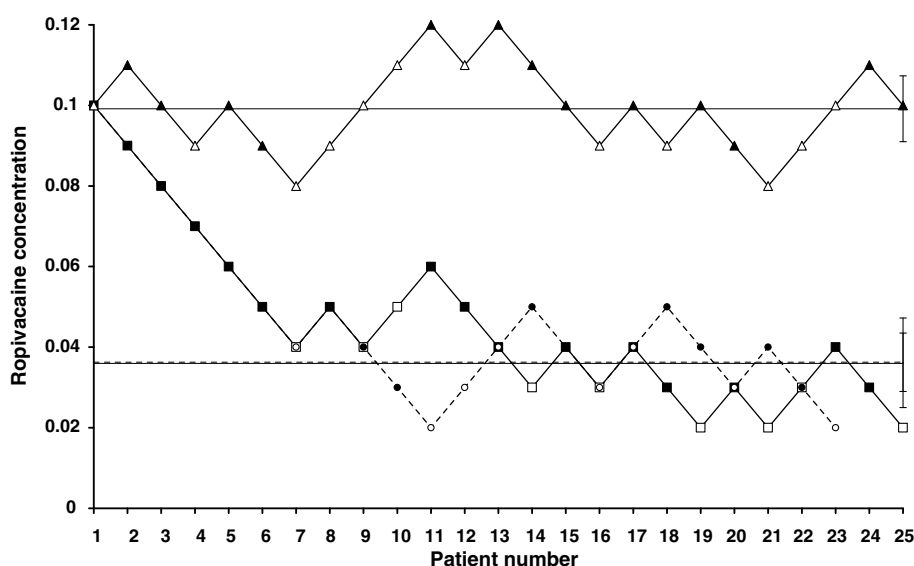


Fig. 1 Up-down sequences of plain ropivacaine (\blacktriangle = effective, \triangle = ineffective), ropivacaine with sufentanil 5 μ g (\blacksquare = effective, \square = ineffective) and ropivacaine with 75 μ g clonidine (\bullet = effective, \circ = ineffective). MLAC of ropivacaine = 0.099%. MLAC of ropivacaine + sufentanil 5 μ g = 0.036%. MLAC of ropivacaine + clonidine 75 μ g = 0.036%. Errors bars represent 95% CI. Testing interval is 0.01%.

Table 2 MLAC (% wt/vol) with 95% confidence intervals for plain ropivacaine, ropivacaine with sufentanil 5 µg and ropivacaine with clonidine 75 µg

Group	Dixon & Massey	Probit regression
Ropivacaine	0.099 (0.090 – 0.109)	0.097 (0.084 – 0.113)
Ropivacaine + sufentanil 5 µg	0.036 (0.024 – 0.049)*	0.034 (0.028 – 0.041)*
Ropivacaine + clonidine 75 µg	0.036 (0.027 – 0.046)*	0.034 (0.028 – 0.042)*

* $P < 0.001$ vs MLAC of ropivacaine.

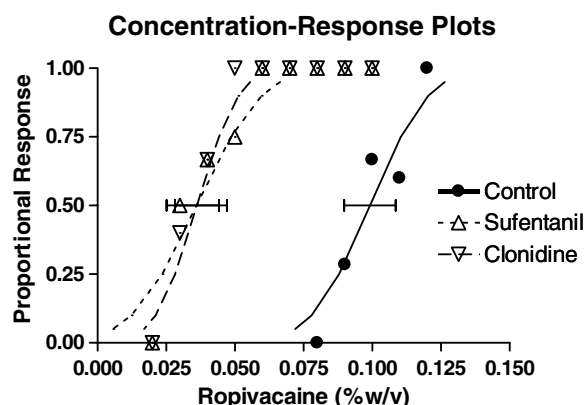


Fig. 2 EC₅₀ for ropivacaine (●), ropivacaine + sufentanil 5 µg (Δ) and ropivacaine + clonidine 75 µg (▽) with 95% confidence intervals. Derived points estimates are plotted to illustrate the concentration-response relationship.

when combined with sufentanil 5 µg was 0.036% (95% CI: 0.024 to 0.049). Similarly, the MLAC of ropivacaine when combined with clonidine 75 µg was 0.036% (95% CI: 0.027 to 0.046). There were significant differences in MLAC estimates (ANOVA, $P < 0.0001$), and Bonferroni multiple comparison tests demonstrated that these MLAC reductions were statistically significant ($P < 0.001$) for both sufentanil and clonidine, with the sparing effects of sufentanil and clonidine being similar. The concentration-response plots are shown in Fig. 2. The wt/wt local anaesthetic sparing potency ratio sufentanil to clonidine was 15.1 (95% CI: 10.3 to 23.4).

Discussion

The salient result of the present study is that the addition, in a fixed volume of 20 mL, of sufentanil 5 µg (0.25 µg/mL) or clonidine 75 µg (3.75 µg/mL) produced a similar 63% reduction of the MLAC of ropivacaine administered for epidural analgesia during the first stage of labour. This similar local anaesthetic sparing effect suggests that the doses of the two adjuvants that were used were equivalent in the present study.

MLAC of ropivacaine and sparing effect of sufentanil and clonidine

The MLAC of plain ropivacaine calculated in the present study (0.099% wt/vol, 95% CI: 0.090 to 0.109) is con-

sistent with the range of MLAC values of ropivacaine (0.089% to 0.156%) reported in previous studies.^{22,25} Interestingly, the MLAC found for plain ropivacaine corresponded to a ropivacaine dose of 19.8 mg (95% CI: 18.2 to 21.6 mg) which is very close to the median effective dose (ED₅₀) found in a traditional dose-response study: 18.4 mg (95% CI: 13.4 to 25.4 mg).²⁸

A previous study demonstrated that sufentanil concentrations ranging from 0.5 to 1.5 µg/mL in a fixed volume of 20 mL, corresponding to sufentanil doses ranging from 10 to 30 µg, produces a dose dependent reduction of the MLAC of bupivacaine varying from 54% to 91%.¹⁸ Another recent study reported a 78% reduction of the MLAC of ropivacaine with the co-administration of sufentanil 7.5 µg in a volume of 10 mL.²⁶ Clonidine 60 µg has been previously reported to produce a 64% decrease in the MLAC of ropivacaine.¹⁵ Therefore the 63% reduction of the MLAC of ropivacaine demonstrated in the present study with sufentanil 5 µg and clonidine 75 µg is in agreement with existing literature. However, the present study is the first to demonstrate the sparing effect of a lower dose of sufentanil (5 µg) with the MLAC model.

Sufentanil and clonidine doses

Different doses and concentrations of sufentanil and clonidine have been previously evaluated as adjuvants for epidural labour analgesia. In the late 1980s, initial studies combining opioids with local anaesthetics demonstrated an improvement of analgesia and a reduction of local anaesthetic requirements and motor weakness with sufentanil doses ranging between 7.5 and 30 µg.²⁷⁻²⁹ However, these benefits were obtained at the cost of an increased incidence of pruritus.^{4,19,29}

The dose-dependent efficacy of sufentanil has been demonstrated by the 54% to 91% reduction of the MLAC of bupivacaine with sufentanil doses ranging between 10 and 30 µg.¹⁸ However, from a clinical viewpoint, the aim of using adjuvants is to reduce the local anaesthetic requirements sufficiently to avoid A α -fibre blockade and motor impairment, without the substitution of a similar or worsened side-effect profile associated with the adjuvants. Several dose-response studies have compared epidural administration of increasing doses of sufentanil combined with a fixed, clinically useful concentration of local anaesthetic. When combined

with 0.125% bupivacaine, initial boluses of sufentanil 7.5 or 10 µg are not superior to sufentanil 5 µg.²⁰ When combined with 0.0625% bupivacaine, sufentanil doses of 4, 8 and 12 µg provide similar analgesia and maternal satisfaction and are associated with an increased dose-related incidence of pruritus.³⁰ Comparison of 5, 10 and 15 µg of sufentanil combined with 0.2% ropivacaine has demonstrated a similar improvement of the quality of analgesia compared to plain ropivacaine and a dose-related incidence of pruritus varying between 0 and 30%.³¹ From all these studies it appears that, from a clinical standpoint, increasing the initial sufentanil dose above 4 to 5 µg improves neither the quality nor the duration of analgesia but increases the incidence of side effects, especially pruritus, when combined with clinically useful local anaesthetic concentrations.

The analgesic efficacy of clonidine in doses ranging between 30 and 150 µg has been previously investigated. It has been demonstrated that the epidural administration of clonidine 60 µg, but not 30 µg, significantly reduced the MLAC of ropivacaine.¹⁵ Similarly, the addition of clonidine 75 µg to ropivacaine prolonged the duration of analgesia and reduced the local anaesthetic requirements.⁷ The epidural administration of larger doses of clonidine (100, 120, or 150 µg or repeated 75 µg boluses) led to fetal and maternal side effects.^{10–12} A 75-µg dose of clonidine has been suggested to be the most appropriate to combine with dilute local anaesthetics for epidural labour analgesia.¹³ Consequently, the doses of sufentanil 5 µg and clonidine 75 µg compared in the present study seem to be the optimal doses to combine with dilute local anaesthetics to initiate epidural labour analgesia.

The MLAC model

The MLAC model has been devised to determine the relative potency of local anaesthetics and to estimate the local anaesthetic sparing effect of epidural adjuvants. However, controversies remain about the clinical relevance of studies involving MLAC calculations.³² The MLAC model has been criticized because it only describes one point of the dose-response curve representing the effective concentration in 50% of the population (EC50) and therefore it may not represent the local anaesthetic requirements in clinical conditions, which would be more closely reflected by the EC95. However, the aim of the present study was not to define clinically useful local anaesthetics concentrations administered with or without adjuvants but to quantify and compare the sparing effects of two adjuvants, sufentanil and clonidine.

The MLAC model was chosen as it has been used in many studies evaluating the local anaesthetic sparing effects of opioids,^{17,18,24,27} epinephrine²⁴ and clonidine.¹⁵ Therefore, the direct comparison of the sparing effects

observed with each adjuvant on the MLAC of ropivacaine allows a valid assessment of their relative efficacies at that point of the dose-response curve. This observation does not imply that this relative sparing efficacy would be necessarily similar at the EC95 point of the dose-response curve.

Side effects of adjuvants

The side effects of lipophilic opioids and clonidine added to local anaesthetics for labour epidural analgesia are dose related.^{17,26} With epidural sufentanil 5 µg, mild pruritus is the most commonly reported side effect with an incidence up to 29%.³³ With epidural clonidine 75 µg, maternal sedation,¹¹ maternal hypotension with an incidence up to 41%⁷ and fetal heart rate alterations^{7,11} have been reported. These side effects can occur as late as 120 min after epidural administration.

It would be of interest to compare the incidence and severity of side effects associated with the epidural administration of equipotent analgesic solutions combining ropivacaine with either sufentanil 5 µg or clonidine 75 µg. However, the short study period, the low concentrations of local anaesthetic and the design of the present study did not allow collecting meaningful data about the side effects of both analgesic solutions.

Obstetric conditions

Several obstetric conditions may influence pain perception, analgesic requirements or MLAC determination. Dystocia leading to caesarean section is associated with increased local anaesthetic requirements in early labour.³⁴ Similarly, progression of labour significantly increases local anaesthetic requirements assessed by the MLAC methodology.³⁵ Inversely, obese patients have been demonstrated to have lower local anaesthetic requirements for epidural analgesia in labour.³⁶ Prostaglandin-induced labour increases by a factor 1.3 the minimum analgesic dose of epidural sufentanil compared to spontaneous labour.³⁷ Parity is another condition that might affect analgesic requirements. Nulliparous women have been reported to experience more severe pain than multiparous women during labour.^{38–40} However studies that investigated the effect of parity on bupivacaine requirements failed to demonstrate an increased MLAC in nulliparous as compared to multiparous women.^{41,42}

In the present study, dystocia requiring instrumental delivery or caesarean section was clinically assessed by the attending obstetrician. No operative vaginal delivery or caesarean section was performed for an indication other than dystocia. Therefore, the similar incidence of dystocia reflected by the similar incidence of instrumental delivery and caesarean section in the three groups did not affect the validity of our results. Women with

cervical dilatation exceeding 5 cm were excluded. Initial cervical dilatation, maternal morphologic characteristics, proportion of induced or spontaneous labour and parity were similar in the three groups making comparisons between groups valid.

Conclusion

As observed by several other investigators, studies comparing the efficacy and side effects of epidural analgesics have been limited by the lack of knowledge of the relative potencies of the involved agents, whether alone or in combination.^{15,43} The present study is the first to directly compare the local anaesthetic sparing effect of sufentanil and clonidine and to demonstrate that epidural administration of clinically recommended doses of 5 µg sufentanil or 75 µg clonidine produces a similar reduction of the MLAC of ropivacaine administered for epidural labour analgesia. Therefore sufentanil 5 µg and clonidine 75 µg can be considered as equipotent in reducing the EC₅₀ of ropivacaine.

This finding will make feasible a further study aiming to compare the side effects of equipotent doses of sufentanil and clonidine combined with clinically useful local anaesthetic concentrations. This may assist in determining the most appropriate adjuvant for use with local anaesthetic agents for labour epidural analgesia.

Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge Gordon Lyons from the Department of Obstetric Anaesthesia, St James' University Hospital, Leeds, UK, for his valuable advice and contribution.

References

- Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Irestedt L. Obstetric outcome following epidural analgesia with bupivacaine-adrenaline 0.25% or bupivacaine 0.125% with sufentanil: a prospective randomized controlled study in 1000 parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 284–92.
- Murphy J D, Henderson K, Bowden M I, Lewis M, Cooper G M. Bupivacaine versus bupivacaine plus fentanyl for epidural analgesia: effect on maternal satisfaction. *BMJ* 1991; 302: 564–7.
- Chestnut D H, Owen C L, Bates J N, Ostman L G, Choi W W, Geiger M W. Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized, double-blinded comparison of 0.0625% bupivacaine/ 0.0002% fentanyl versus 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology* 1988; 68: 754–9.
- Vertommen J D, Vandermeulen E, Van Aken H et al. The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. *Anesthesiology* 1991; 74: 809–14.
- Comparative obstetric mobile epidural trial (COMET) Study Group UK. Randomized controlled trial comparing traditional with two "mobile" epidural techniques. *Anesthetic and Analgesic Efficacy*. *Anesthesiology* 2002; 97: 1567–75.
- Comparative obstetric mobile epidural trial (COMET) Study Group UK. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 19–23.
- Landau R, Schiffer E, Morales M, Savoldelli G, Kern C. The dose-sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 728–34.
- Gogarten W, Van de Velde M, Soetens F et al. A multicenter trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 38–45.
- Burnstein R, Buckland R, Pickett J A. A survey of epidural analgesia for labour in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1999; 54: 634–40.
- O'Meara M E, Gin T. Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651–6.
- Cigarini I, Kaba A, Bonnet F et al. Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor. Effects on mother and neonate. *Reg Anesth* 1995; 20: 113–20.
- Chassard D, Mathon L, Dailler F, Golfier F, Tournade J P, Bouletreau P. Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996; 77: 458–62.
- Eisenach J C, De Kock M, Kimscha W. Alpha sub 2-adrenergic agonists for regional anaesthesia: a clinical review of clonidine (1984–1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655–74.
- Tremlett M R, Kelly P J, Parkins J, Hughes D, Redfern N. Low-dose clonidine infusion during labour. *Br J Anaesth* 1999; 83: 257–61.
- Aveline C, El Metaoua S, Masmoudi A, Boelle P Y, Bonet F. The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor. *Anesth Analg* 2002; 95: 735–40.
- D'Angelo R. Should we administer epidural or spinal clonidine during labor? *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 3–4.
- Lyons G, Columb M, Hawthorne L, Dresner M. Extradural pain relief in labour: bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose dependent. *Br J Anaesth* 1997; 78: 493–7.
- Polley L S, Columb M O, Wagner D S, Naughton N N. Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998; 89: 626–32.
- Phillips G. Continuous infusion epidural analgesia in labor: the effect of adding sufentanil to 0.125% bupivacaine. *Anesth Analg* 1988; 67: 462–5.
- Vertommen J D, Lemmens E, Van Aken H. Comparison of the addition of three different doses of sufentanil to 0.125% bupivacaine given epidurally during labour. *Anaesthesia* 1994; 49: 678–81.
- Columb M O, Lyons G. Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor. *Anesth Analg* 1995; 81: 833–7.
- Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999; 82: 371–3.
- Palm S, Gertzen W, Ledowski T, Gleim M, Wulf H. Minimum local analgesic dose of plain ropivacaine vs ropivacaine combined with sufentanil during epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 2001; 56: 526–9.
- Polley L S, Columb M O, Naughton N N, Wagner D S, van de Ven C J. Effect of epidural epinephrine on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor. *Anesthesiology* 2002; 96: 1123–8.
- Polley L S, Columb M O, Naughton N N, Wagner D S, van de Ven C J M, Goralski K H. Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003; 99: 1354–8.

26. Buyse I, Stockman W, Columb M, Vandermeersch E, Van de Velde M. Effect of sufentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16: 22–8.
27. Dixon W J, Massey F J. *Introduction to statistical analysis*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1983.
28. Lee B B, Ngan Kee W D, Wong E L, Liu J Y. Dose-response study of epidural ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 767–72.
29. Van Steenberge A, Debroux H C, Noorduyn H. Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double-blind trial. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1518–22.
30. Ledin Eriksson S, Frykholm P, Stenlund P M, Olofsson C. A comparison of three doses of sufentanil in combination with bupivacaine-adrenaline in continuous epidural analgesia during labour. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 919–23.
31. Debon R, Allaouchiche B, Duflo F, Boselli E, Chassard D. The analgesic effects of sufentanil combined with ropivacaine 0.2% for labor analgesia: a comparison of three sufentanil doses. *Anesth Analg* 2001; 92: 180–3.
32. Graft B M, Zauzig Y, Zink W. Current status and clinical relevance of studies of minimum local-anaesthetic concentration (MLAC). *Curr Opin Anesthesiol* 2005; 18: 241–5.
33. Benhamou D, Mercier F J, Ben Ayed M, Auroy Y. Continuous epidural analgesia with bupivacaine 0.125% or bupivacaine 0.0625% plus sufentanil 0.25 µg/ml: a study in singleton breech presentation. *Int J Obstet Anesth* 2002; 11: 13–8.
34. Panni M K, Segal S. Local anesthetic requirements are greater in dystocia than in normal labor. *Anesthesiology* 2003; 98: 957–63.
35. Capogna G, Celleno D, Lyons G, Columb M, Fusco P. Minimum local analgesic concentration of extradural bupivacaine increases with progression of labour. *Br J Anaesth* 1998; 80: 11–3.
36. Panni M K, Columb M O. Obese parturients have lower epidural local anaesthetic requirements for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2006; 96: 106–10.
37. Capogna G, Pargaglioni R, Lyons G, Columb M, Celleno D. Minimum analgesic dose of epidural sufentanil for first-stage labor analgesia: a comparison between spontaneous and prostaglandin-induced labors in nulliparous women. *Anesthesiology* 2001; 94: 740–4.
38. Melzack R. Labour is still painful after prepared childbirth training. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 357–63.
39. Lowe N K. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S16–24.
40. Olayemi O, Adeniji R A, Udoh Es, Aimakhu C O, Shoretire K A. Determinants of pain perception in labour among parturients at the university college hospital, Ibadan. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 128–30.
41. Polley L, Columb M, Naughton N, Wagner D. Comparison of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine for nulliparous and multiparous women in labor. *Anesthesiology* 2002; 96(Suppl 1): P-54.
42. Rafati J, Bonhomme V, Dewandre P Y, Hans P, Brichant J F. The minimum local analgesic concentration of ropivacaine in the first stage of labor is similar in primiparas and multiparas. *Anesthesiology* 2004; 101: A1215.
43. Polley L, Columb M, Naughton N, Wagner D, van de Ven C. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999; 90: 944–50.

Annexe 5

Dewandre PY, Decurninge V, Bonhomme V, Hans P, Brichant JF

Side effects of the admixture of clonidine 75 µg or sufentanil 5 µg to ropivacaine 0.2% for labour epidural analgesia.

Int J Obstet Anesth 2008 : submitted

Side effects of the admixture of clonidine 75µg or sufentanil 5µg to ropivacaine 0.2% for labour epidural analgesia.

P.Y. Dewandre, V. Decurninge, V. Bonhomme, P. Hans, J.F. Brichant

University Department of Anesthesia & Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Liege University Hospital, Liege, Belgium

Address for correspondence

Doctor PY Dewandre

University Departement of Anesthesia and Intensive Care Medicine

CHR de la Citadelle

1 Boulevard du 12^e de Ligne, 4000 Liege

Belgium

Phone: 32-4 225 71 51

e-mail : pydewandre@chu.ulg.ac.be

Short Title : Side effects of clonidine and sufentanil for epidural labour analgesia

Abstract

Background: A recent study has demonstrated a similar reduction in the MLAC of ropivacaine with 5 µg sufentanil and 75 µg sufentanil. The aim of the present study was to compare the side effects of two equianalgesic solutions combining ropivacaine 0.2% with either 5µg sufentanil or 75µg clonidine for labour epidural analgesia.

Methods: In this prospective, double-blind study, 60 women at ≤ 5 cm cervical dilatation were randomly allocated to one of two groups according to the epidural solution used to initiate labour analgesia: 0.2% ropivacaine with 5µg sufentanil (group RS) or 0.2% ropivacaine with 75 µg clonidine (group RC). The analgesic efficacy and the side effects of both solutions were compared.

Results: Onset, duration and quality of analgesia were similar in both groups as were the subsequent ropivacaine consumption. Hypotension was significantly more frequent and severe in the RC group than in the RS group (SBP < 100 mm Hg: 17/26 vs 6/24, $p < 0.05$. SBP < 90 mm Hg: 5/26 vs 0/24, $p < 0.05$) resulting in a more frequent ephedrine administration (11/26 vs 2/24, $p < 0.05$) and larger fluid requirements (1696 ± 583 ml vs 1264 ± 407 ml, $p < 0.05$). Inversely, pruritus was more frequent in the RS group than in the RC group (6/26 vs 1/24, $p < 0.05$).

Conclusions: Hypotension occurs when clonidine is administered instead of an equianalgesic dose of sufentanil for labour epidural analgesia. Therefore, clonidine cannot be recommended for routine administration in this indication.

Keywords: Analgesia, Labour, Epidural, Ropivacaine, Sufentanil, Clonidine

Introduction

Local anaesthetics are the drugs most frequently used to induce and maintain labour epidural analgesia, but labour epidural analgesia based on plain local anaesthetics solutions is associated with motor block. Motor impairment interferes with labour and the mode of delivery, and is responsible for an increased incidence of instrumental deliveries (1-4). The use of adjuvants with the local anaesthetic solutions allows a reduction in concentration whilst maintaining the quality of analgesia, and decreasing the incidence of motor block and instrumental deliveries (1-4).

For labour epidural analgesia, the most widely used adjuvants are the lipid soluble opioids fentanyl and sufentanil (5). Clonidine, an α -2-adrenergic agonist, has also been combined successfully with local anaesthetics in that setting (6-17). Both types of analgesics have a dose-dependent efficacy (10, 13, 17-19). Their specific side effects are also dose-related (9, 10, 11, 17, 18, 20), and include pruritus, nausea, vomiting, sedation and respiratory depression. Side effects reported with clonidine include decreased maternal blood pressure and hypotension, decreased heart rate and bradycardia, sedation and fetal heart rate alterations (6, 8 -10, 12 - 14, 17).

For a similar local anaesthetic sparing effect, the choice of the most appropriate adjuvant for labour analgesia should be guided by the incidence and severity of the side effects associated with epidural administration. Until recently, the lack of information about the relative analgesic potencies of sufentanil and clonidine combined with local anaesthetics for labour epidural analgesia has made difficult to draw any meaningful conclusion about their efficacy and the side effects associated with their use. A recent study has demonstrated that 5 μ g sufentanil or 75 μ g clonidine produce a similar reduction of the minimum local anaesthetic concentration (MLAC) of ropivacaine (21). This finding makes the comparison of the side effects of equipotent doses of sufentanil and clonidine combined with clinically useful local anaesthetics concentrations feasible. The aim of the present study was to compare the side effects of two equianalgesic solutions combining ropivacaine 0.2% with either 5 μ g sufentanil or 75 μ g clonidine for labour epidural analgesia.

Methods

After approval of the study protocol by the ethics committee of our institution, sixty consenting women requesting epidural analgesia during the first stage of labour were enrolled in this prospective randomized double-blind study. Women with an uncomplicated singleton pregnancy with vertex presentation at more than 36 weeks gestation, a visual analogue pain score (VAPS) \geq 70 on a 100 mm scale where 0 represents no pain and 100 the worst imaginable pain and a cervical dilatation \leq 5 cm, were recruited. Women with hypertension, diabetes, morbid obesity (BMI \geq 40), history of allergy to one of the components of the epidural mixture and foetal heart rate abnormalities (FHRA) before epidural placement were excluded, together with those who had received opioids or sedative drugs before epidural placement.

After an intravenous infusion was initiated, epidural space was identified at the L2-L3 or L3-L4 level with an 18G Tuohy needle using a midline approach and loss of resistance to saline. A multihole catheter was advanced 3-4 cm in the epidural space. After catheter insertion, women were placed in the supine position with left uterine displacement and 30° elevation of the head of the bed.

Before epidural injection, IV fluid loading was performed with 500 ml Ringer's lactate solution. Noninvasive blood pressure monitoring, pulse oximetry and tococardiography were routine. No test-dose was used for the purpose of the study.

Women were randomly allocated using a computer-generated randomization list to 1 of 2 groups according to the epidural solution used to initiate labour analgesia. Women in the first group received an initial epidural bolus of 0.2% ropivacaine 9ml with 5µg (1ml) sufentanil (group RS). Women in the second group received an initial epidural bolus of 0.2% ropivacaine 9ml with 75 µg clonidine (0.5ml) and 0.5 ml 0.9% saline (group RC). Each epidural solution was freshly prepared by an anaesthesiologist who took no other part in the study. The observer was blinded to the content of the syringe. The time of epidural administration of the study solution was defined as T0. Pain was assessed using a 100 mm visual analogue scale immediately before and at 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 and 240 min after the study solution injection. Efficacy of the initial epidural bolus was defined as a VAPS < 30 mm at the height of the contraction within 30 min of injection (T30). In case of VAPS remaining ≥ 30 at T30, an additional bolus was administered or the epidural catheter replaced if needed and the patient was excluded from the study. Onset of analgesia was defined as time to achieve a VAPS < 30 mm. Duration of analgesia produced by the first bolus was defined as the time elapsed between T0 and breakthrough pain defined as VAPS reaching 30 mm again. When breakthrough pain occurred, patient-controlled epidural analgesia (PCEA) was initiated similarly in both groups with a plain 0.2% ropivacaine solution. The settings of the PCEA consisted in a basal rate of 5ml/hour, a demand bolus of 5 ml, a lockout interval of 20 min and a maximum volume of 30 ml every 4 hours.

In addition to VAPS, the following were recorded at the same intervals: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, SpO₂, sensory level to cold (ether swab), motor block using a modified Bromage scale (0 = no block, 1 = inability to raise extended leg, 2 = inability to flex knee, 3 = inability to flex ankle), sedation score (0 = no

sedation, 1 = slight sedation or patient responding to verbal stimulation, 2 = moderate sedation or patient responding to tactile stimulation, 3 = deep sedation or patient not responding to tactile stimulation), presence or absence of nausea and vomiting, pruritus (0 = no pruritus, 1= moderate pruritus not requiring treatment, 2 = severe pruritus requiring treatment), shivering, oxytocin use and ephedrine requirements. Fetal heart rate abnormalities including bradycardia, decreased variability and late decelerations were also recorded at the same intervals.

Hypotension was defined as a systolic blood pressure < 100 mmHg or a 30% reduction from baseline. It was treated with increased left uterine displacement, 5mg ephedrine boluses and fluid loading, and was recorded as a hypotensive event. Cervical dilatation, ropivacaine consumption, fluid volume administered and maternal tympanic temperature were recorded at T0, T60, T120, T180 and T240. The mode of delivery and the Apgar score at 1 and 5 minutes of life were also recorded.

Based on data from previous studies (16, 22) and expecting a 10 to 40% increase in the incidence of hypotension in the RC group as compared to the RS group, a sample size of at least 25 women per group was needed to obtain a power of 0.8 at an α value of 0.05.

Statistical analysis was performed using Chi-square test, Fisher's exact test, two-tailed unpaired t-test and two ways mixed-design ANOVA as appropriate. A P value \leq 0.05 was considered statistically significant.

Results

Sixty women were enrolled in this study, 29 in the group RS and 31 in the group RC. 5 patients in each group were subsequently rejected for either protocol violation (n= 2 in each group) or inadequate analgesia defined as a VAPS at T30 remaining higher than 30 mm (n= 3 in each group). This left 50 women for analysis, 24 in group RS and 26 in group RC.

Maternal, obstetric and neonatal characteristics were similar in both groups (table 1). The characteristics of the 5 patients who delivered by caesarean section in each group are presented in table2.

Onset and duration of analgesia following the injection of the study solution were similar in both groups (table 3) as were the pain scores (fig 1), the highest sensory level (table 3) and the ropivacaine consumption during the 240 minutes study period (table 3, fig 2).

Side effects are presented in table 4. Hypotension was more frequent and severe in group RC than in group RS (SBP < 100 mm Hg: 17/26 vs 6/24, $p < 0.05$. SBP < 90 mm Hg: 5/26 vs 0/24, $p < 0.05$). Ephedrine administration was also more frequent in group RC than in group RS (11/26 vs 2/24, $p < 0.05$). The time hypotension occurred was different between groups. In group RS, hypotension requiring ephedrine administration was detected in 2 women before T60 and no patient exhibited hypotension later. In group RC, 2 women required ephedrine administration before T60 and 9 women required ephedrine administration later than T60 and as late as T120 (n=1) T150 (n=1) T180 (n=1) and T240 (n=1). No woman presented more than one hypotensive event nor requested more than 5mg ephedrine in group RS while 5 women requested multiple bolus of 5mg ephedrine with a maximum of 35 mg in group RC. Volume of crystalloid solution administered was higher in group RC than in group RS (1696 ± 583 ml vs 1264 ± 407 ml, $p < 0.05$). No patient needed emergency caesarean section for FHRA related to hypotension. In both groups, maternal bradycardia was rare, asymptomatic and did not require any treatment.

More women experienced moderate pruritus in group RS than in group RC (6/26 vs 1/24, $p < 0.05$).

No difference was observed in the incidence of slight sedation (sedation score= 1, response to verbal stimulation). No patient developed moderate or deep sedation. No woman exhibited significant oxygen desaturation ($SpO_2 < 90\%$) during the study period. Nausea was observed with the same frequency in both groups and no woman vomited. No woman exhibited shivering or hyperthermia.

Incidence and severity of motor block were similar in both groups. This motor block became apparent 2 to 4 hours after the initiation of epidural analgesia. No woman presented Bromage score > 2.

We observed a trend toward more frequent FHRA associated with hypotension in the RC group (5 of 26) compared to group RS (1 of 24) but the difference did not reach statistical significance ($p = 0.19$, RR 0.32, CI 0.052-1.95) . The obstetrical characteristics and neonatal outcome of patients exhibiting FHRA are presented in table 5.

Discussion

This is the first study specifically designed to compare the side effects of clonidine and sufentanil administered at equianalgesic doses as adjuvants to a local anaesthetic for labour epidural analgesia.

The main result of the present study is that epidural administration of 75µg clonidine as an adjuvant to ropivacaine 0.2% for labour analgesia was associated with an increased incidence and severity of maternal hypotension resulting in an increased ephedrine requirement as compared to that observed following the administration of an equianalgesic combination of ropivacaine 0.2% with 5µg sufentanil.

Inversely, moderate pruritus was observed more frequently with sufentanil as compared to clonidine. Other side effects, obstetrical and foetal outcomes were similar in both groups.

Analgesic properties of both solutions

The equi-analgesic effect of 5µg sufentanil and 75µg clonidine is confirmed by the results of the present study although it was not designed to investigate this point. Epidural solutions combining ropivacaine 0.2% with either 75 µg clonidine or 5 µg sufentanil produced similar analgesia in clinical situations. Onset and duration of analgesia produced by the initial bolus were similar, as were the time course of ropivacaine consumption and VAPS during the 240 min study period similar.

Maternal hemodynamic alterations

Several studies have reported that epidural administration of clonidine was associated with an increased incidence of maternal hypotension or at least with a trend toward such an increase (12, 16, 17). However, other studies did not find any increased incidence of maternal hypotension with clonidine as compared to plain local anaesthetic solution or to a combination of local anaesthetic and a lipid soluble opioid (7, 8, 10, 13-15).

This discrepancy may be related to variations in the definition of hypotension as well as to differences in the interval and duration of measurement of arterial pressure, the mode of administration, the doses of clonidine studied, and the concentrations and volumes of local anaesthetics used.

The reported Incidence of hypotension following epidural administration of clonidine as an adjuvant to local anaesthetics during labour varies between 0% (13, 14) and 41% (16). The present study reports a 42% (11/26) incidence of hypotension requiring ephedrine administration that is very similar to the 41% incidence reported

in another study that evaluated the effects of the same combination of 75µg clonidine and 0.2% ropivacaine during the same period of 4 hours and using a similar definition of hypotension and interval of measurement (16)

This incidence of hypotension is significantly higher than the 8% (2/24) incidence of hypotension requiring ephedrine administration in the RS group, which is consistent with the incidence reported in studies using a combination of local anaesthetic and lipid soluble opioids and that varies between 0% (12,14) and 20% (7)

It has also been reported that epidural administration of clonidine was associated with a reduction of maternal heart rate (7) and even to maternal bradycardia requiring atropine administration (10). In the present study, incidence of maternal bradycardia was similar in both groups. None of these episodes was symptomatic or associated to hypotension. Hence, they were not treated and resolved spontaneously.

It results from these observations that hypotension occurs when epidural clonidine is administered instead of an equianalgesic dose of sufentanil.

Pruritus

Pruritus is the most frequently reported side effect associated with epidural administration of sufentanil during labour. Its incidence ranges from 0% (10) to 64% (20) and its intensity is most often characterized as mild and usually does not require any particular treatment. Moreover, mild pruritus does not alter maternal satisfaction and is not necessarily experienced as a distressing event (20). Therefore, the 25% incidence of mild pruritus reported in group RS is consistent with existing literature and can be considered as a minor side effect.

Maternal sedation

Maternal sedation has been reported as a side effect associated with epidural administration of clonidine. The incidence of slight or moderate sedation reported in association with epidural clonidine varies between 18% (16) and 100% (15). However, slight or moderate sedation has also been observed with an incidence varying between 9% (23) and 100% (10, 15) when opioids are combined with local anaesthetics and with an incidence as high as 52 % (20) with plain local anaesthetics solutions. Therefore, the 30% incidence of slight sedation observed in both groups in the present study is consistent with previous reports and does not influence the choice between 5 µg sufentanil and 75 µg clonidine.

Motor block

A similar, around 50%, incidence of slight motor block was observed in both groups. This observation is consistent with the incidence reported in other studies that used a 0.2% ropivacaine concentration (16). It confirms that even with ropivacaine which is supposed to cause less motor block, a lower concentration is required to avoid motor impairment.

The lowest effective plain ropivacaine concentration to achieve adequate analgesia has been shown to be 0.2%, and that governed our choice (24). A single initial bolus of each adjuvant was preferred for the evaluation of side effects, before any assessment during continuous administration.

In addition to the relatively high ropivacaine concentration used in the present study, it is possible that the use of a basal rate, in addition to the self-administered boluses, contributed to this incidence of motor block. However, the effect of a basal rate on the local anaesthetic consumption and the incidence of motor block remains controversial (25-28).

Foetal heart rate alterations and neonatal wellbeing

A trend toward a higher incidence of FHRA associated with hypotension was observed in group RC (5/26) compared to group RS (1/24) but it failed to reach statistical significance. When hypotension was immediately corrected with increased left lateral tilt, ephedrine administration and fluid loading, it did not result in an increased incidence of caesarean section nor worsened the Apgar score. This observation is consistent with previous studies that reported more maternal hypotension associated with epidural clonidine but without obstetric or neonatal consequences if rapidly corrected (10, 16, 17). However, ephedrine administration itself may worsen fetal biochemistry. Ephedrine administration to correct hypotension during caesarean section was associated with lower umbilical artery pH values as compared to phenylephrine administration (29). Similarly, it has been demonstrated that intrathecal clonidine administered during CSE for labour pain relief was associated with an increased incidence of maternal hypotension, fetal heart rate abnormalities, ephedrine requirements and lower umbilical artery pH without worsening Apgar scores (30). The present study did not include umbilical blood-gas measurements as it was not routine practice in our hospital at the time of the study. Therefore we cannot exclude that increased incidence of hypotension and ephedrine administration was associated with pH alterations.

Conclusions

The present study confirms the equianalgesic properties of epidural solutions containing ropivacaine combined with either 5 µg sufentanil or 75 µg clonidine.

Clonidine was associated with an increased incidence of hypotension that occurred up to several hours after its epidural administration and lead to higher ephedrine consumption and fluid administration. Hypotension was treated immediately and did not alter neonatal wellbeing. Epidural administration of clonidine was also associated with a trend toward more frequent FHRA.

The only side effect that was more frequently observed with the epidural administration of sufentanil was mild pruritus. This pruritus did not require any treatment. Therefore, despite its efficacy, clonidine does not appear to be a valuable alternative to sufentanil as a first choice adjuvant to combine with local anaesthetics for labour epidural analgesia. It cannot be recommended for routine administration in this indication.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Gordon Lyons from the Department of Obstetric Anaesthesia, St James' University Hospital, Leeds, UK, for his valuable advice and contribution.

References

- 1) Chestnut DH, Owen CL, Bates JN, Ostman LG, Choi WW, Geiger MW. Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized, double-blinded comparison of 0.0625% bupivacaine/ 0.0002% fentanyl versus 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology* 1988; 68: 754-9.
- 2) Vertommen JD, Vandermeulen E, Van Aken H, Vaes L, Soetens M, Van Steenberge A, Mourisse P, Willaert J, Noorduin H, Devlieger H et al. The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. *Anesthesiology* 1991; 74: 809-14.
- 3) Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001, 358: 19-23.

- 4) Comparative obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. Randomized Controlled Trial comparing Traditional with Two "Mobile" Epidural techniques. Anesthetic and Analgesic Efficacy. *Anesthesiology* 2002; 97: 1567-75.
- 5) Burnstein R, Buckland R, Pickett JA. A survey of epidural analgesia for labour in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1999; 54: 634-40.
- 6) O'Meara ME, Gin T. Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651-6.
- 7) Le Polain B, De Kock M, Scholtes JL, Van Lierde M. Clonidine combined with sufentanil and bupivacaine with adrenaline for obstetric analgesia. *Br J Anaesth* 1993, 71: 657-60.
- 8) Celleno D, Capogna G, Costantino P, Zangrillo A. Comparison of fentanyl with clonidine as adjuvants for epidural analgesia with 0.125% bupivacaine in the first stage of labor. *Int J Obstet Anesth* 1995; 4: 26-29.
- 9) Cigarini I, Kaba A, Bonnet F, Brohon E, Dutz F, Damas F, Hans P. Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor. Effects on mother and neonate. *Reg Anesth* 1995; 20: 113-20.
- 10) Chassard D, Mathon L, Dailler F, Golfier F, Tournade JP, Bouletreau P. Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996; 77: 458-62.
- 11) Eisenach JC, De Kock M, Kimscha W. Alpha sub 2-adrenergic agonists for regional anaesthesia: a clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
- 12) Claes B, Soetens M, Van Zundert A, Datta S. Clonidine added to bupivacaine-epinephrine-sufentanil improves epidural analgesia during childbirth. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 540-7.
- 13) Tremlett MR, Kelly PJ, Parkins J, Hughes D, Redfern N. Low-dose clonidine infusion during labour. *Br J Anaesth* 1999; 83: 257-61.
- 14) Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Evans SF. Patient-controlled epidural analgesia in labor: the addition of clonidine to bupivacaine-fentanyl. *Reg Anaesth Pain Med* 2000; 25: 34-40.

- 15) Kizilarслан S, Kuvaki B, Onat U, Sagiroglu E. Epidural fentanyl-bupivacaine compared with clonidine-bupivacaine for analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 692-7.
- 16) Landau R, Schiffer E, Morales M, Savoldelli G, Kern C. The dose-sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 728-34.
- 17) Aveline C, El Metaoua s, Masmoudi A, Boelle PY, Bonet F. The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor. *Anesth Analg* 2002; 95: 735-40.
- 18) Lyons G, Columb M, Hawthorne L, Dresner M. Extradural pain relief in labour: bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose dependent. *Br J Anaesth* 1997; 78: 493-7.
- 19) Polley LS, Columb MO, Wagner DS, Naughton NN. Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998; 89: 626-32.
- 20) Bernard JM, Le Roux D, Barthe A, Jourdain O, Vizquel L, Michel C. The dose-Range effects of sufentanil added to 0.125% bupivacaine on the quality of patient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2001; 92: 184-8.
- 21) Dewandre P.Y., Kirsch M., Bonhomme V., Columb M., Hans P., Brichant J.F. Impact of the addition of sufentanil 5 µg or clonidine 75 µg on the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for epidural analgesia in labour: a randomized comparison. . *Int J Obstet Anesth in press*
- 22) Debon R, Allaouchiche B, Duflo F, Boselli E, Chassard D. The analgesic effects of sufentanil combined with ropivacaine 0.2% for labor analgesia: a comparison of three sufentanil doses. *Anesth Analg* 2001; 92: 180-3.
- 23) Benhamou D, Mercier FJ, Ben Ayed M, Auroy Y. Continuous epidural analgesia with bupivacaine 0.125% or bupivacaine 0.0625% plus sufentanil 0.25 µg/ml: a study in singleton breech presentation. *Int J Obstet Anaesth* 2002; 11: 13-18.
- 24) Beilin Y, Galea M, Bodian CA. Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study. *Anesth Analg* 1999; 88: 1340-5.
- 25) Paech MJ. Patient-controlled epidural analgesia in labour: is a continuous infusion of benefits? *Anaesth Intens Care*, 20, 15-20, 1992

- 26) Boselli E, Debon R, Cimino Y et al. Background infusion is not beneficial during labor patient-controlled analgesia with 0.1% ropivacaine plus 0.5 µg/ml sufentanil. *Anesthesiology*, 100, 968-972, 2004
- 27) Bremerich D, Waibel H, Mierdl S et al. Comparison of continuous background infusion plus demand dose and demand-only parturient-controlled epidural analgesia using ropivacaine combined with sufentanil for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth*, 14, 114-120, 2005
- 28) Missant C, Teunkenst A, Vandermeersch E et al. Patient-controlled epidural analgesia following combined spinal-epidural analgesia in labour : the effects of adding a continuous epidural infusion. *Anaesth Intensive Care*, 33, 452-456, 2005
- 29) Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Anesthesiology* 2002; 97: 1582-90.
- 30) Missant C, Teunkens A, Vandermeersch E, Van de Velde M. Intrathecal clonidine prolongs labour analgesia but worsens fetal outcome: a pilot study. *Can J Anesth* 2004; 51: 696-701.

Table 1. Maternal, obstetrical and neonatal characteristics.

	Group RS (n = 24)	Group RC (n = 26)
Maternal characteristics		
Age (yr)	27.8 ± 4.3	26.3 ± 5.2
Weight (kg)	77.9 ± 13.7	71.5 ± 10.3
Height (cm)	167.3 ± 9.6	166.1 ± 5.9
Obstetrical characteristics	39.3 ± 1.1	39.8 ± 1.3
Gestational age (wk)	14	15
Nulliparous	10	11
Multiparous	7	7
Spontaneous labour	17	19
Induced labour	2.4 ± 1.2	2.3 ± 0.9
Cervical dilation at entry		
Mode of delivery		
Spontaneous vaginal	18	19
Instrumental	1	2
Caesarean	5	5
Neonatal characteristics		
Birth Weight (gr)	3231.1 ± 444.7	3332.8 ± 432.9
Apgar score at 1 min	8.7± 0.6	8.8 ± 0.6
Apgar score at 5 min	9.5 ± 0.7	9.8 ± 0.4
Apgar score < 7 at 5 min	0	0

Table 2. Obstetric characteristics of patients who delivered by caesarean section

	Group RS (n=5)	Group RC (n=5)
Primiparous	1	5
Multiparous	4	0
Spontaneous labour	2	1
Induced labour	3	4
Failure to progress	3	2
Failure of descent	0	1
Cephalopelvic disproportion	0	2
FHRA + Cord prolaps	1	0
FHRA + Nuchal cord	1	0

Table 3. Analgesia characteristics

	Group RS (n = 24)	Group RC (n = 26)
VAPS at entry (mm)	79 ± 10.9	82.6 ± 12
Onset (min)	18.9 ± 9.8	19.1 ± 7.9
Duration (min)	84.5 ± 39.8	78.9 ± 27.6
Max Sensory level	T8	T8
Ropivacaine at T 240(mg)	31.8 ± 8.3	32.5 ± 6.8

No significant difference observed between groups.

Table 4. Side effects

	Group RS (n = 24)	Group RC (n = 26)
Systolic BP < 100 mm Hg		
Hg	6	17 *
Patients	10 / 357	43 / 386 *
Events		
Systolic BP < 90 mm Hg	0	5 *
Patients	0 / 357	8 / 386 *
Events		
Bradycardia	3	4
< 60 bpm	1	1
< 50 bpm		
Ephedrine requirements		
Patients	2	11 *
Dose / patient (mg)	0.4 ± 1.4	4.8 ± 8.5 *
Fluid requirements (ml)	1264 ± 407	1696 ± 583 *
Pruritus		
score = 1	6 *	1
score > 1	0	0
Sedation		
score = 1	7	8
score > 1	0	0
SaO2		
< 95%	2	5
< 90%	0	0
Nausea	7	8
Vomiting	0	0
Motor Block		
Bromage score = 1	9	11
Bromage score = 2	1	2
Bromage score > 2	0	0
FHRA	6	9

Data are presented as numbers excepted for ephedrine and fluids requirements (mean ± SD). * : p < 0.05

Table 5. Obstetrical characteristics and neonatal outcome of patients exhibiting FHRA

	RS (n=24)	RC (n=26)
FRHA	6	9
HypoTA	1	5
Ephedrine administration	0	5
Cesarean Section	3	3
NRFHR	2	0
Failure to progress	0	1
Cephalopelvic disproportion	1 0	1 1
Failure of descent		
Vaginal Birth	3	6
Apgar Score < 7	0	0
NICU Admission	0	0

Fig 1

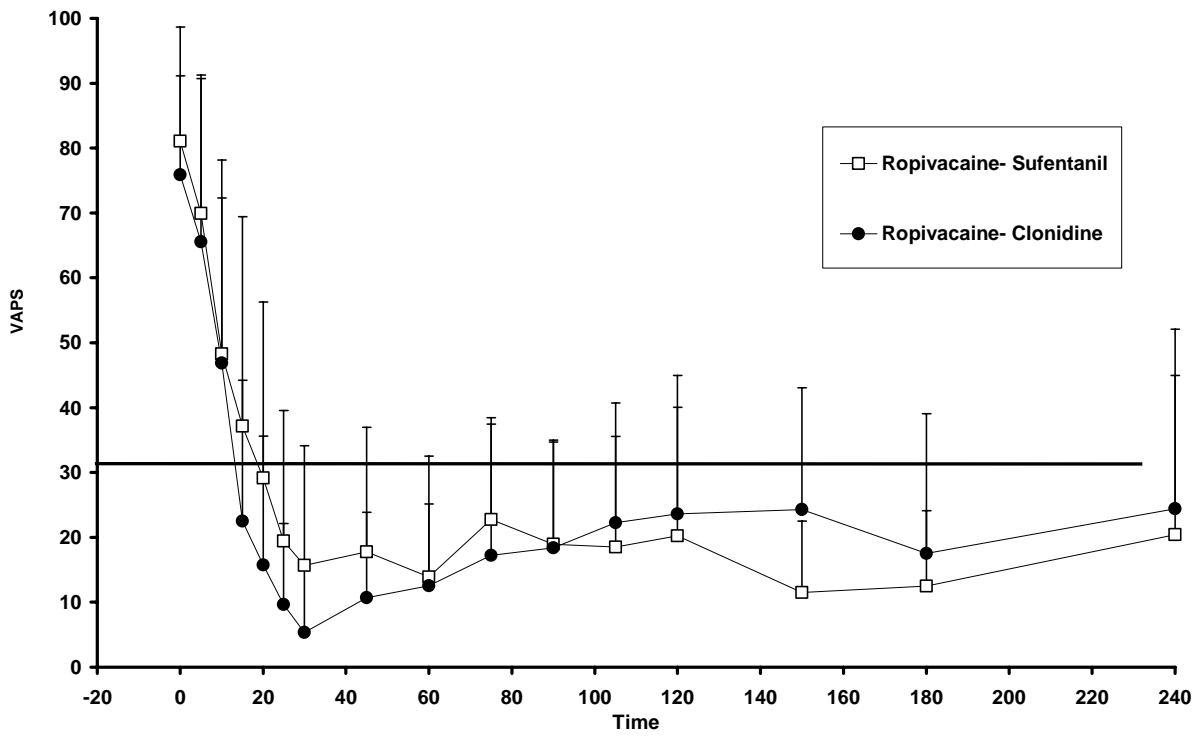
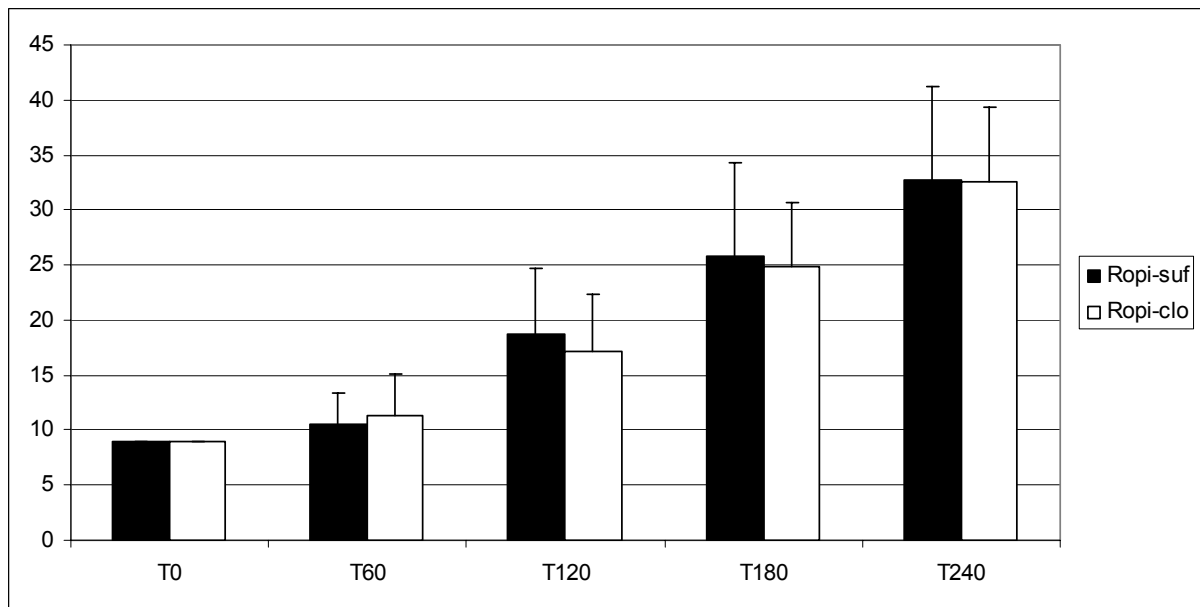


Fig 2. Cumulative ropivacaine consumption over time



No significant difference between groups.

