

Analgésie obstétricale

**E. Falzone¹, C. Hoffman¹,
A. Khaled², Hawa Keïta-Meyer²**

*⁽¹⁾ Département anesthésie réanimation
Hôpital d'instruction des armées Percy (Clamart)*

*⁽²⁾ Service anesthésie
Hôpital Louis Mourier (Colombes)*

Points essentiels

- Les approches non pharmacologiques peuvent être des compléments et dans certaines situations, être une alternative aux approches pharmacologiques pour l'analgésie obstétricale.
- Les progrès réalisés ces dernières années (faibles concentrations d'anesthésiques locaux associées à un opioïde liposoluble, analgésie péridurale contrôlée par la patiente (PCEA)...) font de l'analgésie péridurale (APD) la méthode d'analgésie de référence en termes d'efficacité et de sécurité pour la parturiente et le nouveau-né.
- L'APD n'augmente pas le risque de césarienne, y compris lorsqu'elle est initiée précocement. Elle peut prolonger la durée de la 2^{ème} phase du travail et possiblement augmenter le taux de manœuvres instrumentales.
- Le mode PCEA est à privilégier. Il permet de réduire les doses nécessaires d'anesthésiques locaux, d'améliorer la satisfaction maternelle et est adapté à la déambulation.
- Les PCEA « high-tech » avec des algorithmes permettant d'adapter le débit de perfusion continue ou d'associer des bolus automatisés sont en cours d'évaluation. Leur utilisation ne montre actuellement qu'un bénéfice clinique modéré.
- L'administration intrathécale d'opioïdes avec la technique de péri-rachicombinée (PRC) permet d'obtenir rapidement une excellente analgésie sans bloc moteur, ce qui peut être un avantage pour les femmes qui souhaitent déambuler ou adopter des positions autres que le décubitus dorsal au cours du travail obstétrical.
- La PRC améliore la satisfaction maternelle malgré une majoration de la fréquence du prurit.
- Les données actuelles ne mettent pas en évidence d'effet positif ou négatif de l'APD « ambulatoire » sur la progression du travail ou le mode d'accouchement.
- Le rémifentanil utilisé en PCA est l'opioïde de choix pour l'analgésie IV en alternative à l'APD. Son efficacité analgésique est inférieure à celle obtenue

avec la péridurale même si elle est cliniquement significative et satisfaisante surtout à la 1^{ère} phase du travail.

- Le risque d'hypoxie maternelle peut être augmenté par l'administration concomitante de protoxyde d'azote et d'opioïdes en systémique.

1. Introduction

Le travail obstétrical représente une des expériences les plus douloureuses rencontrées par les femmes au cours de leurs vies [1,2]. Soulager la douleur est, dans ce contexte, un élément important et l'efficacité du soulagement peut influencer la satisfaction par rapport à l'accouchement, mais aussi avoir des conséquences émotionnelles et psychologiques immédiates et à long terme [3,4]. Pour autant, un soulagement efficace de la douleur n'est pas nécessairement associé à un haut niveau de satisfaction des parturientes [5,6]. Des facteurs comme l'implication de la femme dans les prises de décision, les facteurs sociaux et culturels, les relations de la patiente avec les soignants et ses attentes par rapport à l'accouchement sont aussi, voire plus importants.

De très nombreuses méthodes ont été décrites pour la prise en charge de la douleur de l'accouchement. Les différentes approches sont classiquement identifiées en interventions non pharmacologiques incluant les méthodes comme l'hypnose, le biofeedback, l'injection intracutanée ou souscutanée d'eau stérile, l'immersion dans l'eau, l'aromathérapie, les techniques de relaxations (yoga, musique, audio), l'acupuncture ou l'acupression, les méthodes manuelles (massage, réflexologie), la stimulation électrique transcutanée (TENS) [7].... L'autre approche est pharmacologique et inclut l'inhalation d'agent comme le protoxyde d'azote ou le sévoflurane, l'administration parentérale d'opioïdes, les blocs nerveux ou l'analgésie périmédullaire sous la forme d'une analgésie péridurale (APD), d'une péri-rachi combinée (PRC) ou d'une rachianalgésie. Les interventions non pharmacologiques utilisées seules ou en complément contribuent surtout à aider les parturientes à mieux gérer leur douleur, alors que l'objectif principal des méthodes pharmacologiques est de réduire l'intensité de la douleur obstétricale. Les données actuellement disponibles confirment une efficacité analgésique supérieure des

méthodes pharmacologiques, notamment de l'APD, comparées aux interventions non pharmacologiques [7,8] même si des approches comme l'hypnose ou l'acupuncture ont pu démontrer une certaine efficacité [8,9]. Les méthodes non pharmacologiques peuvent être proposées notamment en début de travail, et être dans certaines situations une alternative aux méthodes pharmacologiques. Après un bref rappel de la physiologie de la douleur obstétricale, ce texte fera un point actualisé sur les méthodes d'analgésie pharmacologiques avec un focus sur l'analgésie périmédullaire et plus spécifiquement l'APD qui est aujourd'hui réalisée pour 70 % des accouchements en France [10].

2. Rappel sur la physiologie du travail obstétrical

Le travail obstétrical représente une des expériences les plus douloureuses que rencontrent les femmes au cours de leurs vies [1,2]. L'intensité de cette douleur change avec la dilatation cervicale [11].

Le travail obstétrical est divisé en trois phases. La première phase correspond à la phase de dilatation cervicale. La douleur ressentie pendant cette phase est une douleur viscérale prédominante. Les stimulations nociceptives proviennent de la distension mécanique du segment inférieur de l'utérus et de la dilatation cervicale. C'est l'activation des mécano- et chémorécepteurs par les contactions utérines qui initie les stimuli nociceptifs. Ces stimuli sont transmis par les fibres sensibles A δ et C des racines nerveuses de T10 à L1. Ces fibres se projettent au niveau de la corne dorsale de la moelle des métamères concernés. Col et segment inférieur de l'utérus sont innervés par des afférences qui accompagnent les nerfs sympathiques. L'extension aux racines sacrées s'opère au cours du travail.

Pendant la 1^{ère} phase du travail, les contractions deviennent régulières, puissantes, douloureuses et rapprochées. La douleur est progressivement ressentie au niveau de la paroi abdominale, de la région lombosacrée, des crêtes iliaques, des zones glutéales et des cuisses.

Quasiment toutes les parturientes ressentent des douleurs abdominales basses pendant les contractions et 15 % - 75 % ont des douleurs dorsales basses [12].

La deuxième phase débute lorsque le mobile fœtal entame sa descente et sa rotation dans la filière génitale. Cette phase se prolonge jusqu'à l'expulsion du fœtus. Le col est alors bien dilaté et la douleur provient surtout des contractions du corps de l'utérus et de l'impact de la présentation sur les structures pelviennes. La douleur est alors à prédominance somatique en lien avec la distension et la traction des structures pelviennes au-dessus de la voûte vaginale et de la distension du plancher pelvien et périnéal. Il s'y associe un étirement des fascias, une pression sur les muscles squelettiques, des tractions sur les ligaments utérins, le péritoine pariétal, l'urètre et le rectum. Les stimuli sont vifs et bien localisés, ils sont transmis via le nerf pudendal issu des racines sacrées S2-S4, le nerf génitocrural (L1 L2) et le nerf ilioinguinal (L1). La douleur est plus aiguë, mieux localisée qu'à la 1^{ère} phase et peut s'étendre dans les cuisses avec plus ou moins une envie impérieuse d'aller à la selle [12].

Le travail obstétrical se termine par la troisième phase qui correspond à la délivrance du placenta et des membranes. Cette phase, en l'absence d'une délivrance manuelle, est en théorie indolore.

La réponse maternelle au stress induit par la douleur peut conduire à une augmentation de la libération de corticotropine, de cortisol, de noradrénaline, de β -endorphines et d'adrénaline. L'adrénaline peut avoir un effet myorelaxant sur l'utérus, ce qui peut prolonger le travail [13]. Des travaux réalisés chez la brebis gravide ont montré que le stress psychologique ou la douleur augmentent de 25 % la concentration plasmatique de noradrénaline et réduit le débit sanguin utérin de 50 % [14]. La libération de catécholamines s'accompagne également d'une augmentation du débit cardiaque maternel, des résistances vasculaires systémiques, et de la consommation d'oxygène. Chez une parturiente présentant des pathologies cardiaques ou respiratoires préexistantes, ces modifications peuvent avoir des conséquences délétères.

Bien qu'une large majorité des parturientes ressentent des douleurs très intenses au cours de leur travail, il existe une grande variabilité pour l'importance des douleurs expérimentées [12,15]. De nombreux facteurs physiques et physiologiques ont été décrits comme influençant l'expérience douloureuse des femmes [12,15,16]. Parmi ces facteurs, on peut citer la parité et la manière dont est géré le travail obstétrical. La présentation de la douleur est par exemple différente chez les primipares comparées aux multipares. Typiquement, les parturientes primipares

expérimentent des douleurs plus intenses que les multipares pendant la phase précoce du travail (avant 5 cm de dilatation cervicale) [12]. Les positions adoptées par les parturientes et la possibilité de se mobiliser durant le travail semblent également significativement influencer la perception de la douleur [7,17]. Il a ainsi été mis en évidence une réduction de l'incidence des douleurs sévères au cours de la 2^{ème} phase du travail chez les femmes se mettant en position latérale ou debout comparé à la position décubitus dorsale [18]. Les parturientes ayant un travail déclenché sont également plus douloureuses que celles débutant spontanément leur travail [19].

3. Analgésie périmédullaire

L'analgésie périmédullaire, qu'il s'agisse d'une APD, d'une PRC ou d'une rachianalgésie, est incontestablement la technique d'analgésie obstétricale la plus efficace [8]. Une méta-analyse comparant l'APD à l'administration systémique d'opioïdes a montré une réduction significative des scores de douleur évalués par échelle visuelle analogique (0 - 10) en faveur de l'APD, avec une réduction des scores de douleur qui passaient de 9 en moyenne avant toute analgésie à 2 versus 4 à la 1^{ère} phase du travail (respectivement pour le groupe APD et le groupe opioïde i.v.) ($p < 0,001$) et à 3 versus 5 à la 2^e phase (respectivement pour le groupe APD et le groupe opioïde i.v.) ($p < 0,001$). De plus au 1^{er} jour postpartum, la satisfaction des femmes sur la prise en charge de la douleur perpartum était de 95 % versus 69 % (respectivement pour le groupe APD et le groupe opioïde i.v.) ($p < 0,001$) [20]. De plus, l'analgésie systémique s'accompagne d'effets secondaires non négligeables chez la mère et le nouveau-né. Enfin, comparé aux autres techniques d'analgésie, la mise en place d'un cathéter péridural permet de réaliser des interventions sous anesthésie locorégionale comme une césarienne, une révision utérine, une délivrance manuelle et ainsi d'éviter les risques liés à l'anesthésie générale en obstétrique. Lorsque la mise en place du cathéter s'avère difficile dans certaines situations (parturiente obèse, déformation du rachis...), de nombreuses données indiquent qu'un repérage échographique de l'espace péridural peut alors être une aide utile. Celui-ci permet de préciser le niveau de ponction adéquat, la profondeur

de l'espace péridural, et la direction à donner à l'aiguille de Tuohy lors du geste [21-24].

3.1. Analgésie péridurale

La technique d'APD a été décrite pour la première fois dans le contexte obstétrical en 1946. Son utilisation a fortement progressé ces dernières décennies. En France, les données de l'enquête périnatalité réalisée en 2010 font état d'un recours à l'analgésie péridurale pour 70 % des accouchements contre 48,6 % en 1995 [10].

Grâce aux progrès réalisés ces trente dernières années dans la connaissance et la maîtrise de d'APD, un certain nombre de stratégies et de recommandations ont pu être établies pour améliorer l'efficacité analgésique tout en limitant, voire abolissant, les répercussions sur le déroulement du travail et le mode d'accouchement ainsi que les effets maternels et néonataux [13,25,26]. Parmi ces stratégies on retiendra le recours aux faibles concentrations d'anesthésiques locaux (AL), grâce à l'adjonction d'un opiacé et éventuellement d'autres adjuvants comme la clonidine ou la néostigmine, l'administration intrathécale d'un opiacé avec ou sans AL (péri-rachi combinée) ou encore l'usage de l'analgésie péridurale contrôlée par la patiente (*patient epidural controlled analgesia* [PCEA]). Si les modalités de programmation de la PCEA font encore l'objet de controverses [27], il est établi que comparé à une administration continue, la PCEA permet une analgésie similaire, mais réduit le nombre de bolus complémentaires administrés par les soignants, la dose totale d'anesthésiques locaux, l'incidence du bloc moteur et ainsi est plus compatible avec une mobilisation, voire une déambulation de la parturiente [13,27-29]. Enfin, la PCEA améliore la satisfaction des patientes [13]. Pour autant, selon l'enquête périnatale 2010, si plus de la moitié des établissements (58 %) annonce que la PCEA est disponible dans leur service, seuls 36 % des femmes ayant eu une péridurale, en ont bénéficié [10]. Des progrès restent donc à faire pour étendre l'utilisation de la PCEA en France.

3.2. Quels agents en périmédullaire ?

L'administration péridurale d'un AL associée à un opioïde est aujourd'hui la règle pour l'analgésie obstétricale. Cette approche permet d'améliorer la qualité de l'analgésie comparée à une administration séparée de chacun des agents [13]. Si l'association de morphine n'a pas d'intérêt en raison d'un délai d'installation long et d'effets secondaires importants, l'adjonction d'agents liposolubles comme le fentanyl ou le sufentanil en péridurale permet une réduction d'environ 50 % des concentrations d'AL pour obtenir une efficacité comparable [25,30,31]. Cette stratégie permet de réduire la toxicité des AL en diminuant les doses nécessaires, de prolonger la durée d'analgésie, de réduire le bloc moteur et d'améliorer la satisfaction des patients, par rapport à une administration d'AL seul [13]. Les concentrations de sufentanil actuellement retenues pour les solutions analgésiques péridurales en perfusion continue ou PCEA sont de 0,25 µg à 0,5 µg / mL [25].

Un certain nombre d'études ont permis d'évaluer les concentrations minimales efficaces des AL (MLAC ou encore concentration médiane efficace (EC50)) dans le but de déterminer leur puissance analgésique [32]. Ces données sont importantes à prendre en compte pour comparer l'efficacité analgésique et les effets indésirables des différents AL. On retiendra que la hiérarchie en termes de puissance est la suivante : bupivacaïne > lévobupivacaïne > ropivacaïne [32,33]. En péridurale, la puissance analgésique de la ropivacaïne est de l'ordre de 60 % de celle de la bupivacaïne [32], alors que celle de la lévobupivacaïne est supérieure de 20 % à celle de la ropivacaïne [34]. Une étude a comparé la puissance analgésique de ces trois agents en administration intrathécale et met en évidence un ratio à 0,65 pour ropivacaïne-bupivacaïne, 0,80 pour ropivacaïne-lévobupivacaïne et 0,81 pour lévobupivacaïne-bupivacaïne à [33]. L'adjonction de sufentanil à la solution d'AL réduit significativement leur MLAC [31,35].

Aux faibles concentrations aujourd'hui recommandées pour l'analgésie péridurale (< 0,125 % pour la bupivacaïne et < 0,2 % pour la ropivacaïne [26,27]) et à concentration équipotente, les trois anesthésiques locaux (bupivacaïne, lévobupivacaïne ropivacaïne) sont comparables en termes d'efficacité analgésique, d'impact sur le déroulement du travail ou le mode d'accouchement, de toxicité, de satisfaction maternelle ou encore de devenir néonatal [27, 32, 36]. La ropivacaïne

semble induire moins de bloc moteur que la bupivacaïne, et ce plus particulièrement lorsque la durée d'analgésie est longue (> 6h chez la primipare pour la ropivacaïne) [37]. Pour autant, l'impact de cette réduction n'apparaît pas comme cliniquement important puisqu'elle n'a pas d'effet sur la progression du travail, la possibilité de déambuler et la satisfaction maternelle [32]. Les mêmes conclusions peuvent être retenues pour la lévobupivacaïne comparée à la bupivacaïne [38]. L'utilisation de la PCEA permet d'aplanir les différences observées en termes de bloc moteur entre les AL [27].

S'il ne fait aucun doute que l'association d'un opioïde liposoluble aux AL apporte un bénéfice pour l'APD, l'intérêt d'autres adjuvants est discuté. L'addition d'adrénaline aux AL majore le bloc moteur et potentiellement la durée du travail avec un bénéfice analgésique modeste [25,39,40]. Son utilisation n'est pas recommandée [25]. Pour ce qui est de la clonidine, son administration péridurale ou intrathécale est efficace pour l'analgésie obstétricale, mais son utilisation en routine est limitée par ses effets sédatifs et hémodynamiques ; l'hypotension est particulièrement fréquente et marquée en cas d'administration intrathécale [41]. Afin de minimiser ces effets indésirables, de même qu'une possible augmentation des anomalies rythme cardiaque foetal en cas de bolus répétés, la clonidine peut être administrée en péridurale à des doses bolus de l'ordre de 50 µg à 75 µg [25,42-45], ou encore en perfusion continue ou PCEA à de faibles concentrations (1 µg à 2 µg/ml) [46-48]. Dans ces conditions, l'adjonction de clonidine permet de prolonger la durée d'analgésie, de réduire la MLAC et la consommation des AL, sans effets indésirables cliniquement significatifs [45,49].

La place de la néostigmine en tant qu'adjuvant pour l'analgésie reste à préciser. L'administration péridurale de doses de 500 – 750 µg a un effet analgésique de courte durée, mais l'association avec des opioïdes ou la clonidine induit une analgésie modérée de 1- 2h à la phase précoce du travail [50,51]. Sur la base d'études limitées en nombre, le rapport bénéfice/ risque de la néostigmine en péridural semble acceptable, même si des questions sur les effets de multiples doses ou d'une perfusion continue sur les éléments de sécurité maternelle, les phénomènes de tachyphylaxie, le bloc moteur, la sédation ou encore le pronostic néonatal demeurent sans réponses [49]. Enfin, son administration intrathécale, malgré une efficacité analgésique à des doses bien inférieures à celle utilisées en péridural, s'accompagne d'effets indésirables importants comme des nausées et

vomissement sévères, une augmentation du bloc moteur et l'apparition d'effets secondaires au niveau génito-urinaire et sexuel [49] ; son administration par voie intrathécale est donc clairement déconseillée.

3.3. Quelle modalité d'induction et d'entretien pour l'analgésie périmédullaire ?

Des données récentes suggèrent qu'il est préférable de privilégier l'administration de volumes importants de faibles concentrations de solutions anesthésiques pour induire l'APD plutôt que l'inverse [52]. En utilisant la méthode d'allocation séquentielle, Lyons et al. [52] ont déterminé le volume analgésique minimal d'AL (MLAV) et la dose analgésique minimale d'AL (MLAD) pour un bolus initial de bupivacaïne 0,125 % ou 0,25 %. La MLAV de la bupivacaïne 0,125 % était de 13,6 ml (95 % CI 12,4-14,8) contre 9,2 ml (95 % CI 6,9-11,5) pour la bupivacaïne 0,25 % ($p = 0,002$). La MLAD pour ces volumes était de 17 mg (95 % CI 15,5 – 18,5) et 23,1 mg [17,2-28,9], respectivement pour bupivacaïne 0,125 % et 0,25 % ($p = 0,045$). Ainsi, une solution moins concentrée (0,125 %) a permis d'obtenir une analgésie obstétricale équivalente tout en diminuant significativement la dose de bupivacaïne, ce qui réduit notamment le risque de toxicité et donne une plus grande marge de sécurité.

L'analgésie peut également être induite par une rachianalgésie, puis poursuivie par une analgésie par voie péridurale (PRC). L'utilisation de cette technique en lieu et place de l'APD est controversée et le choix de l'une ou l'autre est très dépendant des préférences des praticiens. Le principal inconvénient de la PRC étant de ne pouvoir être assuré de la fonctionnalité du cathéter péridural durant la période d'effet de la rachianalgésie [41]. Parmi les avantages de la PRC on retiendra le fait que l'administration intrathécale d'opioïdes à la phase précoce du travail induit une excellente analgésie sans bloc moteur, ce qui peut être utile pour les femmes qui souhaitent déambuler ou adopter des positions autres que le décubitus dorsal [13]. De plus, l'installation de l'analgésie est plus rapide qu'avec l'APD et l'extension aux racines sacrées plus efficaces, ce qui fait de la rachianalgésie une technique utile en cas de travail très avancé ou progressant rapidement [13,26]. Cette technique améliore également la satisfaction maternelle [53]. En revanche, la fréquence du prurit est majorée par l'administration intrathécale d'opioïdes [26,54,55]. Des doses

de sufentanil de 2,5 à 5 µg sont habituellement rapidement efficaces seules, et la durée de l'analgésie est de 1,5 à 2 h en moyenne [25,56]. L'adjonction de bupivacaïne (1 à 2,5 mg) en intrathécal peut prolonger la durée d'analgésie [25,56]. La lévobupivacaïne ne semble pas avoir d'avantage par rapport à la bupivacaïne dans cette indication [36].

Pour les autres paramètres que sont le retentissement sur la durée du travail, le mode d'accouchement et les complications associées à la technique, l'APD et la PRC sont similaires [13].

Pour l'entretien de l'analgésie péridurale, les avantages de la PCEA comparée à la perfusion continue associée à des bolus ont été évoqués (cf supra). La PCEA trouve également une place de choix dans le cadre de péridurale « ambulatoire ». Si ce concept est populaire auprès du grand public, de nombreuses femmes, une fois l'analgésie installée et le confort restauré, préfèrent rester au repos ou dormir plutôt que de déambuler. Cependant, la possibilité de marcher pour se rendre aux toilettes, de s'asseoir ou de prendre d'autres positions que le décubitus dorsal strict est souhaité par beaucoup de parturientes. Si la plupart des études randomisées non pas permis de mettre en évidence d'effet positif ou négatif de la déambulation sur la progression du travail et le mode d'accouchement [17,57], il est clair qu'un bloc moteur important peut avoir des conséquences délétères sur le taux d'accouchement spontané par voie basse. De fait, le but sera de permettre une analgésie tout en minimisant le bloc moteur, que la patiente souhaite déambuler ou pas.

Plusieurs règles doivent être respectées pour une déambulation en sécurité. Si une dose test est réalisée, le recours à la lidocaïne adrénalinée devra être proscrit en raison du risque de majoration du bloc moteur [58]. Une PRC avec une analgésie opioïde a l'avantage de préserver la fonction motrice et n'altère pas la capacité à déambuler [59]. Après l'initiation de l'analgésie, les parturientes sont surveillées pour une période de 30 à 45 min dans leur lit afin de diagnostiquer les hypotensions maternelles ou les variations du rythme cardiaque fœtal. La pression artérielle orthostatique et la fréquence cardiaque doivent être mesurées, la fonction motrice et l'équilibre évalués. La patiente ne doit pas être autorisée à déambuler seule en raison d'une possible répercussion de l'analgésie sur la proprioception avec une interférence sur l'équilibre de certaines patientes malgré l'absence de bloc moteur [60].

Le protocole optimum pour la programmation des différents paramètres de la PCEA (perfusion continue ? dose bolus ? période d'interdiction ?) n'est pas encore clairement défini. Cependant, la synthèse des données de la littérature indique un bénéfice d'une programmation avec une perfusion continue, ce qui réduirait significativement les hiatus analgésiques et les réinjections supplémentaires par les soignants, sans majorer le bloc moteur [27,61,62]. En l'absence de perfusion continue, de larges bolus de solutions d'AL diluées (12 ml, avec une période d'interdiction de 25 min) semblent permettre une analgésie supérieure et une meilleure satisfaction maternelle par rapport à des bolus de plus faible volume (4 ml avec une période d'interdiction de 8 min) [63]. Les larges volumes améliorent la vitesse de diffusion des AL dans l'espace péridural et ont montré une amélioration de l'analgésie obstétricale en dehors du contexte de la PCEA [52]. Quoi qu'il en soit, la dose d'AL délivrée devra être limitée à une dose non dangereuse en cas de risque de passage intrathécal (ex : bupivacaïne \leq 5-6 mg, ropivacaïne \leq 7-8 mg) et compte tenu de la cinétique des AL administrés par voie péridurale, la limite de dose maximale injectée doit être horaire plutôt que calculée sur 4h [25].

Plus récemment, des nouveaux prototypes de pompes PCEA informatisées intégrant des algorithmes permettant un ajustement automatique de la perfusion continue en fonction du nombre de bolus demandés ont été étudiés [64,65]. L'hypothèse testée était une meilleure analgésie avec une réduction de la consommation d'AL avec les prototypes. Ces travaux n'ont pu mettre en évidence qu'une amélioration de la satisfaction maternelle par rapport à une PCEA classique [64], et une diminution des hiatus analgésiques sans réduction des doses d'AL par rapport à une analgésie par perfusion continue [65]. L'administration automatisée de bolus intermittents grâce à des PCEA « high tech » a également été comparée à une perfusion continue [66-68]. Cette nouvelle approche a permis une analgésie similaire avec une meilleure satisfaction maternelle et moins de recours à des bolus complémentaires par les soignants. De même la dose de bupivacaïne nécessaire pour l'analgésie tout au long du travail a été réduite. Cette épargne en AL pourrait s'expliquer par une diffusion plus homogène au niveau péridural lorsque des volumes plus importants sont administrés avec des pressions d'injection relativement hautes [27].

Comparé à la PCEA classique (ropivacaïne 0,1 % associée à fentanyl 2 μ g/ml, bolus de 5 ml, période réfractaire (PR) 10 minutes et perfusion continue de 5 ml/h), le

prototype permettant des bolus automatisés intermittents (même solution anesthésique avec des bolus de 5 ml, période réfractaire 10 minutes et des bolus automatisés de 5 ml/h, non réalisés en cas de bolus demandés par la patiente dans la dernière heure) a permis une réduction de la consommation de ropivacaïne et des demandes faites par la parturiente avec une efficacité analgésique similaire [69]. Plus récemment la même équipe a évalué les bolus automatiques intermittents avec une possibilité d'administration toutes les 30 min au lieu de toutes les heures en l'absence de demande faite par la patiente. Cette étude a confirmé une réduction de la consommation d'AL, moins de bolus administrés par la patiente et un délai plus long pour la 1^{ère} demande de la patiente [70]. Pour autant, il y a eu autant d'interventions extérieures pour des pics de douleurs mal contrôlés dans les deux groupes [70]

Pour l'heure, ces nouveaux dispositifs ne sont pas commercialisés et leur place pour une utilisation en routine reste à définir.

Wong et al. ont évalué les volumes et les périodes d'interdiction les plus adaptés pour la programmation de bolus intermittents en ayant recours à 2 PCEA classiques. Ils ont montré que des bolus de 10 ml toutes les 60 min par rapport à 2,5 ml toutes les 15 min permettaient de réduire la consommation de bupivacaïne sans diminuer le confort et la satisfaction des parturientes. Le bénéfice clinique de cette diminution reste à démontrer puisqu'il n'est en moyenne que de 1,6 mg/h.

3.4. Conséquences maternelles, obstétricales et néonatales de l'analgésie périmédullaire

Les conséquences de l'APD sur le travail obstétrical et le mode d'accouchement ont fait par le passé l'objet de nombreuses controverses. Aujourd'hui, les données d'études randomisées de bonne qualité méthodologique comparant l'APD à l'analgésie systémique [20,71-75] ont permis de démontrer de façon définitive que l'APD n'augmente pas le risque de césarienne, même lorsqu'elle est administrée précocement au cours du travail. Il semble cependant que le recours à l'APD soit associé à une prolongation modérée de la durée de la 2^e phase du travail et à une augmentation du taux d'accouchement avec manœuvres instrumentales. Il faut rappeler le potentiel impact de multiples facteurs confondants sur ce dernier aspect. C'est par exemple le cas de l'intensité du bloc moteur induit

par l'APD (dépendant notamment de la concentration d'AL utilisée), le fait que les obstétriciens soient plus enclins à réaliser des manœuvres instrumentales chez des parturientes ayant une analgésie efficace à la 2^e phase du travail que dans le cas contraire, ou encore le fait que bon nombres d'études randomisées et contrôlées soient menées dans des centres universitaires avec accouchements instrumentés à visée didactique.

Pour les conséquences maternelles de l'APD, l'hypotension et le prurit sont les effets indésirables les plus courants, même si l'hypotension maternelle est moins fréquemment observée. Elle est la conséquence du bloc sympathique induit par les AL, qui est responsable d'une vasodilatation veineuse et surtout artérielle, entraînant une baisse de la précharge et surtout de la postcharge. La perfusion utéroplacentaire n'étant pas autorégulée, toute réduction de la pression artérielle maternelle s'accompagne d'une diminution de cette perfusion. Avec les protocoles d'APD aujourd'hui recommandés (faibles concentration d'AL), l'hypotension maternelle induite est moins sévère. Un positionnement de la parturiente en décubitus latéral gauche est préconisé pour lever la compression aorto-cave et l'hypotension doit être traitée par de faibles doses d'éphédrine (5 à 10 mg) ou de phényléphrine (50 à 100 µg) en fonction de la fréquence cardiaque maternelle [13].

Le prurit est plus fréquent après administration d'opioïdes en intrathécal qu'après APD. Son étiologie précise reste inconnue, mais est non histamine-dépendant. Son incidence et sa sévérité sont doses dépendantes [76,77].

La rétention urinaire est un effet indésirable possible de l'APD. Sa survenue peut être évitée en limitant l'importance du bloc moteur et sensitif grâce aux solutions utilisant des concentrations faibles d'AL et permettant la déambulation [78].

Des incertitudes persistent pour deux effets secondaires de l'APD, il s'agit de la fièvre maternelle et de la diminution du taux de succès de l'allaitement après APD. Une fièvre maternelle est associée à l'APD de plus de 6 heures [79,80]. Son mécanisme est inconnu. Elle pourrait résulter d'une augmentation de la production de chaleur (notamment par les frissons, présents chez 18 % des parturientes sous APD [81], d'une réduction de la perte de chaleur (inhibition de la sudation secondaire au bloc nerveux, ou diminution de la perte de chaleur via les voies respiratoires en raison de l'absence d'hyperventilation) ou encore d'une altération de la thermorégulation induite par l'APD [82]. L'impact de cette hyperthermie maternelle sur le nouveau-né reste incertain. Si elle peut être associée à une augmentation des

bilans réalisés chez les nouveau-nés à la recherche de sepsis, l'incidence de celui-ci est la même que les mères aient bénéficié ou non d'une APD [80]. D'autre part, il n'y a aucune donnée sur une possible association entre APD et infirmité motrice cérébrale, même si l'incidence de l'infirmité motrice cérébrale est augmentée en cas d'hyperthermie fœtale [83].

L'association entre APD et réduction du succès de l'allaitement maternel est difficile à évaluer en raison de la multitude des variables médicales et sociales qui ont une influence sur la décision d'une femme à débuter et poursuivre l'allaitement de son enfant. Si les conclusions des études rétrospectives sont contrastées [13,84], il semble néanmoins que les doses importantes d'opioïdes (fentanyl > 150 µg) utilisées pour l'APD puissent interférer avec le succès de la phase initiale de l'allaitement. En conséquence, les bolus et infusions de concentrations élevées d'opioïdes doivent être abandonnés [85].

Les complications de l'APD incluent la brèche dure-mérienne avec une incidence d'environ 1,5 % [86] et comme conséquence des céphalées dans approximativement 70 % des cas. Un blood patch sera indiqué pour environ la moitié des patientes présentant une céphalée. Le blood patch sera efficace dans 65 à 90 % des cas [87]. Le volume de sang à prélever sur la patiente et à injecter dans l'espace péridural est de 15 à 25ml. Des données récentes suggèrent qu'un volume de 20 ml serait le plus adapté [88].

Fort heureusement, les complications sérieuses de l'APD (dépression respiratoire, arrêt cardiaque, rachianesthésie totale, toxicité systémique des AL secondaire à une injection intravasculaire accidentelle d'AL ou infection méningée) sont rares. Les risques d'hématome ou d'abcès péridural sont respectivement de 1 / 168.000 femmes et 1 / 145.000 [89]. Le risque de déficit neurologique permanent de 1 / 240.000 et celui de déficit transitoire de 1 / 6.700 [89].

Pour ce qui est des conséquences néonatales, aucune donnée ne suggère un effet direct des faibles doses d'AL et d'opioïdes administrées en APD. Comparée à une APD avec de la bupivacaïne, l'analgésie systémique par mépéridine est associée à une perte plus importante de la variabilité du RCF, une réduction des accélérations du RCF [90] et une incidence plus élevée de dépression respiratoire néonatale [91]. Les effets indirects néonataux de l'analgésie périmédullaire passent par l'hypotension maternelle induite avec comme conséquence une diminution de la perfusion utéroplacentaire source d'hypoxie fœtale. De la même manière une

dépression respiratoire maternelle sévère avec hypoxie est suivie d'une hypoxémie et d'une hypoxie foetale [92].

Les anomalies du RCF sont décrites chez 10 à 20 % des parturientes bénéficiant d'une analgésie périmédullaire, sans que des effets indésirables néonataux ne soient rapportés [13]. Des hypertonies utérines peuvent survenir plus fréquemment après administration intrathécale d'opioïdes qu'après une administration péridurale. Elles sont possiblement le résultat d'une diminution rapide du taux plasmatique d'adrénaline (et de son action bêta agoniste tocolytique) du fait d'une installation très rapide de l'analgésie. La relaxation utérine peut être obtenue par l'administration intraveineuse de 50 à 150 µg de nitroglycérine [93].

4. Analgésie intraveineuse par opioïdes

L'analgésie intraveineuse par opioïdes est une alternative à l'analgésie périmédullaire en cas de contre-indication ou d'impossibilité à la réalisation de celle-ci. Cependant, tous les opioïdes ont des effets indésirables dose-dépendants maternels et fœtaux. Les effets secondaires maternels incluent les nausées, vomissements, dysphorie, ralentissement de la vidange gastrique et dépression respiratoire. Ces agents passent tous la barrière placentaire et sont responsables d'un ralentissement du RCF et d'une réduction de sa variabilité *in utero* [90]. Le risque de dépression respiratoire néonatale dépend de la nature et de la dose de l'opioïde, ainsi que du délai d'administration à la mère par rapport à la naissance. Comparée à une administration par les soignants (infirmières, sages-femmes), l'analgésie autocontrôlée par la patiente (PCA) a en plus l'avantage de permettre un contrôle de la douleur par la patiente, de réduire les doses nécessaires et ainsi de limiter les effets indésirables. Le rémifentanil en raison de ses propriétés pharmacologiques a un avantage théorique sur les autres opioïdes pour une utilisation en PCA. Son délai d'action court (approximativement 30 à 60 sec [94]) avec un pic d'action à 2,5 min [95], est un avantage pour l'analgésie obstétricale. Le moment de l'administration de chaque bolus est très important et un bolus délivré au début de la contraction utérine (qui dure environ 70 sec) peut induire une analgésie pour la contraction suivante ⁹⁶. Le métabolisme rapide du rémifentanil par les

estérasas plasmatiques est un autre avantage et le rend moins à risque pour le nouveau-né. Il a un métabolisme et une distribution rapide chez le fœtus [97]. Quelques cas de ralentissement du RCF ont été rapportés après un bolus de rémifentanil en PCA [98,99]. Pour autant, dans la quasi-totalité des études les scores d'Apgar et les gaz du sang au cordon sont dans la norme et pour aucun des nouveaux nés, le recours à la naloxone n'a été nécessaire [100]. Ce sont surtout les effets indésirables maternels qui vont limiter l'utilisation du rémifentanil (sédation, hypoventilation, désaturation, nausées, vomissements). Le risque de désaturation est prévenu par une supplémentation systématique en oxygène [100]. Si la sédation est rapportée, elle est rarement excessive. Les nausées et vomissements qui sont des effets secondaires fréquents des opioïdes ont une incidence qui varie selon les auteurs de 0 % jusqu'à 60 % avec le rémifentanil [100]. En termes d'efficacité analgésique, on retiendra que le rémifentanil produit une analgésie cliniquement significative, mais incomplète car satisfaisante surtout qu'à la 1^{ère} phase du travail, avec un taux de conversion en analgésie périmédullaire < 10 % [100]. S'il ne fait pas de doute que l'analgésie par PCA rémifentanil est moins efficace que celle obtenue avec l'APD, la douleur devient cependant plus acceptable avec le rémifentanil en raison des effets sédatifs et euphoriques qu'il peut induire chez les parturientes [101]. Pour la programmation de la PCA rémifentanil, des protocoles avec ou sans débit continu ont été décrits [100]. Des bolus de 0,2 µg / kg à 1 µg / kg avec des périodes d'interdiction de 1 à 5 min ont été évalués [102- 106]. Le protocole optimum pour la PCA rémifentanil dans le cadre de l'analgésie obstétricale n'est pas clairement identifié.

5. Analgésie inhalée

5.1. Protoxyde d'azote

L'inhalation de protoxyde d'azote pour l'analgésie obstétricale est une technique répandue à travers le monde. Des mélanges équimolaires, 50 % N₂O et 50 % O₂ sont commercialisés (Entonox[®], Meopa[®], Kalinox[®]...). L'intérêt de l'utilisation du protoxyde d'azote est controversé dans la mesure où les études ont

apporté des résultats contrastés sur ses bénéfices [104,107,108]. Cependant, son administration intermittente au cours du travail obstétrical est sans effets délétères pour la mère et le fœtus. Le risque d'hypoxie maternelle peut être augmenté par l'administration concomitante de protoxyde d'azote et d'opioïdes en systémique.

6.2. Sévoflurane

Les nouveaux agents halogénés comme le sévoflurane, ont un faible coefficient de solubilité dans le sang avec l'avantage d'un délai d'action et d'une élimination plus rapides comparés aux agents plus anciens. Tout comme le protoxyde d'azote, l'analgésie induite est incomplète et les doses nécessaires à une analgésie significative sont associées à des effets maternels importants notamment en termes de sédation. Dans une étude comparant l'analgésie par inhalation de sévoflurane 0,8 % à celle du protoxyde d'azote 50 %, les scores de douleur étaient significativement plus élevés avec le sévoflurane, les nausées et vomissement plus fréquents avec le protoxyde d'azote, les patientes plus séditées avec le sévoflurane, mais une large majorité d'entre elles ont préféré l'analgésie par sévoflurane [109]. Dans une étude pilote, l'inhalation intermittente de fraction inspirée plus importante de sévoflurane (2 à 3 %) sous la surveillance stricte d'un médecin anesthésiste pendant tout le travail a été évaluée. Les scores de douleur ont été significativement diminués en passant de $8,7 \pm 1,1$ à $3,3 \pm 1,5$ respectivement avant et après l'introduction du sévoflurane. Une sédation a été observée chez 4 patientes sur 50, mais aucune n'a présenté une perte de conscience ou une désaturation. Les scores d'Apgar des nouveau-nés étaient normaux. Néanmoins, ce type de prise en charge paraît difficilement réalisable en routine dans la mesure où elle nécessite la présence constante d'un anesthésiste [110] et qu'elle comporte un risque d'inhalation pulmonaire en cas de régurgitation chez une patiente trop séditée. De plus, il reste à déterminer les effets des halogénés sur la progression du travail obstétrical (action inhibitrice sur la contraction utérine). Pour l'heure, l'analgésie inhalée au sévoflurane est insuffisamment documentée et non recommandée.

6. Conclusion

Il n'existe pas de méthode unique et universelle de la gestion de la douleur du travail pouvant s'adapter à toutes les circonstances et à tous les besoins des parturientes. L'interaction de multiples facteurs environnementaux, obstétricaux et anesthésiques nécessite une adaptation de l'analgésie obstétricale. Cependant, les progrès réalisés durant ces dernières années font certainement de l'analgésie péridurale la méthode de référence en termes d'efficacité et de sécurité pour la parturiente et le nouveau-né. Les protocoles actuellement recommandés reposent sur des anesthésiques locaux à faibles concentrations associés à un opioïde liposoluble comme le sufentanil, plus ou moins associés à de la clonidine. Dans ces conditions, le bloc moteur est significativement réduit, les effets secondaires maternels et néonataux très limités, voire inexistantes. Toujours dans ces conditions, l'analgésie péridurale n'augmente pas le risque de césarienne, y compris lorsqu'elle est initiée précocement. Elle peut prolonger la durée de la 2^e phase du travail et possiblement augmenter le taux de manœuvres instrumentales.

Le mode PCEA est à privilégier. Il permet de réduire les doses nécessaires d'anesthésiques locaux, d'améliorer la satisfaction maternelle et est adapté à la déambulation. Le protocole optimum pour la programmation de la PCEA n'est pas encore clairement défini. Les PCEA « high-tech » intégrant des algorithmes pour adapter le débit de perfusion continue ou associer des bolus automatisés en fonction des besoins de la patiente sont en cours d'évaluation. Pour l'heure leur utilisation ne montre qu'un bénéfice clinique modéré pour la prise en charge de la douleur obstétricale. Leur place pour une utilisation en routine doit donc être précisée.

La technique de péri-rachicombinée grâce à l'administration intrathécale d'opioïdes permet d'obtenir rapidement une excellente analgésie sans bloc moteur. Cet avantage peut être utile pour les femmes qui souhaitent déambuler ou adopter des positions autres que le décubitus dorsal. La péri-rachicombinée améliore également la satisfaction maternelle malgré une majoration de la fréquence du prurit.

L'analgésie intraveineuse par opioïdes peut être une alternative à l'analgésie périmédullaire lorsque celle-ci est contre-indiquée ou impossible à réaliser. Cette méthode d'analgésie s'accompagne d'effets indésirables maternels et fœtaux. Le rémifentanil utilisé en PCA est l'opioïde de choix dans cette indication. Il induit une

analgésie inférieure à celle obtenue avec la péridurale même si cette analgésie est cliniquement significative et satisfaisante surtout à la 1^{ère} phase du travail. Le protocole optimum pour la PCA rémifentanil n'est actuellement pas clairement identifié.

Le recours aux agents inhalés est également une alternative possible à l'analgésie périmédullaire. Elle repose essentiellement sur l'administration intermittente de protoxyde d'azote au cours du travail obstétrical, qui est sans effet délétère pour la mère et le fœtus, mais dont l'efficacité est discutée. L'utilisation de sévoflurane est pour l'heure très marginale, insuffisamment documentée et non recommandée.

Bibliographie

#

- [1] Melzack R: The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). *Pain* 1984; 19: 321-37
- [2] Niven C, Gijsbers K: A study of labour pain using the McGill Pain Questionnaire. *Soc Sci Med* 1984; 19: 1347-51
- [3] Hiltunen P, Raudaskoski T, Ebeling H, Moilanen I: Does pain relief during delivery decrease the risk of postnatal depression? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 257-61
- [4] Soet JE, Brack GA, Dilorio C: Prevalence and predictors of women's experience of psychological trauma during childbirth. *Birth* 2003; 30: 36-46
- [5] Hodnett ED: Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S160-72
- [6] Kannan S, Jamison RN, Datta S: Maternal satisfaction and pain control in women electing natural childbirth. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 468-72
- [7] Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, Jordan S, Lavender T, Neilson JP: Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD009234
- [8] Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L: Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD000331
- [9] Cyna AM, McAuliffe GL, Andrew MI: Hypnosis for pain relief in labour and childbirth: a systematic review. *Br J Anaesth* 2004; 93: 505-11
- [10] Vilain A: La situation périnatale en France en 2010 - Premiers résultats de l'enquête nationale. In *Études et résultats DREES n° 775*, octobre. 2011 14
- [11] Conell-Price J, Evans JB, Hong D, Shafer S, Flood P: The development and validation of a dynamic model to account for the progress of labor in the assessment of pain. *Anesth Analg* 2008; 106: 1509-15, table of contents
- [12] Lowe NK: The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S16-24
- [13] Hawkins JL: Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med* 2010; 362: 1503-10
- [14] Shnider SM, Wright RG, Levinson G, Roizen MF, Wallis KL, Rolbin SH, Craft JB: Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1979; 50: 524-7

- [15] 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
- [16] Debiec J, Conell-Price J, Evansmith J, Shafer SL, Flood P: Mathematical modeling of the pain and progress of the first stage of nulliparous labor. *Anesthesiology* 2009; 111: 1093-110
- [17] Lawrence A, Lewis L, Hofmeyr GJ, Dowswell T, Styles C: Maternal positions and mobility during first stage labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003934
- [18] Gupta JK, Hofmeyr GJ: Position for women during second stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD002006
- [19] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour. Clinical Guideline 70. London: NICE. 2008
- [20] Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ: Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 2004; 100: 142-8; discussion 6A
- [21] Arzola C, Davies S, Rofaeel A, Carvalho JC: Ultrasound using the transverse approach to the lumbar spine provides reliable landmarks for labor epidurals. *Anesth Analg* 2007; 104: 1188-92, tables of contents
- [22] Balki M, Lee Y, Halpern S, Carvalho JC: Ultrasound imaging of the lumbar spine in the transverse plane: the correlation between estimated and actual depth to the epidural space in obese parturients. *Anesth Analg* 2009; 108: 1876-81
- [23] Grau T, Bartussek E, Conradi R, Martin E, Motsch J: Ultrasound imaging improves learning curves in obstetric epidural anesthesia: a preliminary study. *Can J Anaesth* 2003; 50: 1047-50
- [24] Grau T, Leipold RW, Conradi R, Martin E, Motsch J: Efficacy of ultrasound imaging in obstetric epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 2002; 14: 169-75
- [25] Société Française d'Anesthésie-Réanimation: Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la Pratique Clinique. http://www.sfar.org/_docs/articles/rpc_perimedullaire.pdf 2006;.
- [26] ASA: Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 843-63
- [27] Halpern SH, Carvalho B: Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesthesia and analgesia* 2009; 108: 921-8 15
- [28] Campbell DC, Zwack RM, Crone LA, Yip RW: Ambulatory labor epidural analgesia: bupivacaine versus ropivacaine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1384-9
- [29] Van der Vyver M: Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia- a meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 2002; 89: 459-65
- [30] 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
- [31] 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
- [32] Beilin Y, Halpern S: Ropivacaine versus bupivacaine for epidural labor analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2010; 111: 482-7
- [33] Camorcia M: Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. *Anesthesiology* 2005; 102: 646-50
- [34] 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
- [35] 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. *International journal of obstetric anesthesia* 2007; 16: 22-8

- [36] Sah N, Vallejo MC, Ramanathan S, Golebiewski K: Bupivacaine versus L-bupivacaine for labor analgesia via combined spinal-epidural: a randomized, double-blinded study. *Journal of clinical anesthesia* 2005; 17: 91-5
- [37] Halpern SH, Breen TW, Campbell DC, Muir HA, Kronberg J, Nunn R, Fick GH: A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 1431-5
- [38] Atienzar MC, Palanca JM, Torres F, Borrás R, Gil S, Esteve I: A randomized comparison of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine with fentanyl, for labor analgesia. *International journal of obstetric anesthesia* 2008; 17: 106-11
- [39] Dounas M, O'Kelly BO, Jamali S, Mercier FJ, Benhamou D: Maternal and fetal effects of adrenaline with bupivacaine (0.25%) for epidural analgesia during labour. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 594-8
- [40] Lysak S: Patient-controlled epidural analgesia during labor: a comparison of 3 solutions with a continuous infusion control. *Anesthesiology* 1990; 72: 44-9
- [41] Mercier FJ, Bouaziz H, Benhamou D: Transition from intrathecal analgesia to epidural anesthesia for emergency cesarean section using a combined spinal epidural technique. *Anesth Analg* 1996; 83: 434
- [42] 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 16
- [43] Dewandre PY, Decurninge V, Bonhomme V, Hans P, Brichant JF: Side effects of the addition of clonidine 75 microg or sufentanil 5 microg to 0.2% ropivacaine for labour epidural analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 149-54
- [44] Dewandre PY, Kirsch M, Bonhomme V, Columb M, Hans P, Brichant JF: Impact of the addition of sufentanil 5 microg or clonidine 75 microg on the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for epidural analgesia in labour: a randomized comparison. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 315-21
- [45] 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, table of contents
- [46] Bazin M, Bonnin M, Storme B, Bolandard F, Vernis L, Lavergne B, Pereira B, Bazin JE, Duale C: Addition of clonidine to a continuous patient-controlled epidural infusion of low-concentration levobupivacaine plus sufentanil in primiparous women during labour. *Anaesthesia* 2011; 66: 769-79
- [47] 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
- [48] Tremlett MR, Kelly PJ, Parkins J, Hughes D, Redfern N: Low-dose clonidine infusion during labour. *Br J Anaesth* 1999; 83: 257-61
- [49] Paech M, Pan P: New recipes for neuraxial labor analgesia: simple fare or gourmet combos? *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 201-3
- [50] Roelants F, Lavand'homme PM: Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. *Anesthesiology* 2004; 101: 439-44
- [51] 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
- [52] 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
- [53] Hughes D, Simmons SW, Brown J, Cyna AM: Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003401

- [54] Miro M, Guasch E, Gilsanz F: Comparison of epidural analgesia with combined spinal-epidural analgesia for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 15-9
- [55] Pascual-Ramirez J, Haya J, Perez-Lopez FR, Gil-Trujillo S, Garrido-Esteban RA, Bernal G: Effect of combined spinal-epidural analgesia versus epidural analgesia on labor and delivery duration. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 114: 246-50
- [56] Campbell DC, Camann WR, Datta S: The addition of bupivacaine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesia and analgesia* 1995; 81: 305-9
- [57] Roberts CL, Algert CS, Olive E: Impact of first-stage ambulation on mode of delivery among women with epidural analgesia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 489-94 17
- [58] 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
- [59] Collis RE, Baxandall ML, Srikantharajah ID, Edge G, Kadim MY, Morgan BM: Combined spinal epidural analgesia with ability to walk throughout labour. *Lancet* 1993; 341: 767-8
- [60] Parry MG, Fernando R, Bawa GP, Poulton BB: Dorsal column function after epidural and spinal blockade: implications for the safety of walking following low-dose regional analgesia for labour. *Anaesthesia* 1998; 53: 382-7
- [61] 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. *International journal of obstetric anesthesia* 2005; 14: 114-20
- [62] Lim Y, Ocampo CE, Supandji M, Teoh WH, Sia AT: A randomized controlled trial of three patient-controlled epidural analgesia regimens for labor. *Anesth Analg* 2008; 107: 1968-72
- [63] Bernard JM, Le Roux D, Vizquel L, Barthe A, Gonnet JM, Aldebert A, Benani RM, Fossat C, Frouin J: Patient-controlled epidural analgesia during labor: the effects of the increase in bolus and lockout interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 328-32
- [64] 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
- [65] Sia AT, Lim Y, Ocampo CE: Computer-integrated patient-controlled epidural analgesia: a preliminary study on a novel approach of providing pain relief in labour. *Singapore Med J* 2006; 47: 951-6
- [66] Chua SM, Sia AT: Automated intermittent epidural boluses improve analgesia induced by intrathecal fentanyl during labour. *Can J Anaesth* 2004; 51: 581-5
- [67] Lim Y, Sia AT, Ocampo C: Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *International journal of obstetric anesthesia* 2005; 14: 305-9
- [68] 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. *Anesthesia and analgesia* 2006; 102: 904-9
- [69] Sia AT, Lim Y, Ocampo C: A comparison of a basal infusion with automated mandatory boluses in parturient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesthesia and analgesia* 2007; 104: 673-8
- [70] Leo S, Ocampo CE, Lim Y, Sia AT: A randomized comparison of automated intermittent mandatory boluses with a basal infusion in combination with patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 357-64
- [71] Cambic CR, Wong CA: Labour analgesia and obstetric outcomes. *Br J Anaesth* 2010; 105 Suppl 1: i50-60 18
- [72] Liu EH, Sia AT: Rates of caesarean section and instrumental vaginal delivery in nulliparous women after low concentration epidural infusions or opioid analgesia: systematic review. *BMJ* 2004; 328: 1410

- [73] Segal S, Su M, Gilbert P: The effect of a rapid change in availability of epidural analgesia on the cesarean delivery rate: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 974-8
- [74] Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X: Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2009; 111: 871-80
- [75] Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, Scavone BM, Gerber SE, Yaghmour EA: Early compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1066-74
- [76] Herman NL, Choi KC, Affleck PJ, Calicott R, Brackin R, Singhal A, Andreasen A, Gadalla F, Fong J, Gomillion MC, Hartman JK, Koff HD, Lee SH, Van Decar TK: Analgesia, pruritus, and ventilation exhibit a dose-response relationship in parturients receiving intrathecal fentanyl during labor. *Anesth Analg* 1999; 89: 378-83
- [77] Wong CA, Scavone BM, Loffredi M, Wang WY, Peaceman AM, Ganchiff JN: The dose-response of intrathecal sufentanil added to bupivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 1553-8
- [78] Wilson MJ, Macarthur C, Shennan A: Urinary catheterization in labour with high-dose vs mobile epidural analgesia: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2009; 102: 97-103
- [79] 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
- [80] Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F, Jr., Richardson DK, Ringer SA, Cohen A: Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics* 1997; 99: 415-9
- [81] Panzer O, Ghazanfari N, Sessler DI, Yucel Y, Greher M, Akca O, Donner A, Germann P, Kurz A: Shivering and shivering-like tremor during labor with and without epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 1609-16
- [82] Mercier FJ, Benhamou D: Hyperthermia related to epidural analgesia during labor. *Int J Obstet Anesth* 1997; 6: 19-24
- [83] Impey LW, Greenwood CE, Black RS, Yeh PS, Sheil O, Doyle P: The relationship between intrapartum maternal fever and neonatal acidosis as risk factors for neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 49 e1-6
- [84] Halpern SH, Levine T, Wilson DB, MacDonell J, Katsiris SE, Leighton BL: Effect of labor analgesia on breastfeeding success. *Birth* 1999; 26: 83-8
- [85] Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, Hossain S, Arnold I, Feierman DE, Martin G, Holzman I: Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology* 2005; 103: 1211-7 19
- [86] Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR: PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth* 2003; 50: 460-9
- [87] Ayad S, Demian Y, Narouze SN, Tetzlaff JE: Subarachnoid catheter placement after wet tap for analgesia in labor: influence on the risk of headache in obstetric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 512-5
- [88] Paech MJ, Doherty DA, Christmas T, Wong CA: The volume of blood for epidural blood patch in obstetrics: a randomized, blinded clinical trial. *Anesth Analg*; 113: 126-33
- [89] 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
- [90] Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, Leveno KJ: A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 333-7
- [91] Ramin SM, Gambling DR, Lucas MJ, Sharma SK, Sidawi JE, Leveno KJ: Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 783-9

- [92] Ferouz F, Norris MC, Leighton BL: Risk of respiratory arrest after intrathecal sufentanil. *Anesth Analg* 1997; 85: 1088-90
- [93] Mercier FJ, Dounas M, Bouaziz H, Lhuissier C, Benhamou D: Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observational study. *Anesth Analg* 1997; 84: 1117-20
- [94] Scott LJ, Perry CM: Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 2005; 65: 1793-823
- [95] Babenco HD, Conard PF, Gross JB: The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. *Anesthesiology* 2000; 92: 393-8
- [96] Hill D: The use of remifentanil in obstetrics. *Anesthesiol Clin* 2008; 26: 169-82, viii
- [97] Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP: Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88: 1467-74
- [98] Brada SA, Egan TD, Viscomi CM: The use of remifentanil infusion to facilitate epidural catheter placement in a parturient: a case report with pharmacokinetic simulations. *Int J Obstet Anesth* 1998; 7: 124-7
- [99] Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S: Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg* 2002; 94: 913-7, table of contents
- [100] Hinova A, Fernando R: Systemic remifentanil for labor analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2009; 109: 1925-9
- [101] Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S: Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 249-55 20
- [102] Balki M: Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Canadian journal of anesthesia* 2007; 54: 626-33
- [103] Blair JM, Hill DA, Fee JP: Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *British journal of anaesthesia* 2001; 87: 415-20
- [104] Bruyere M, Mercier FJ: [Alternative techniques to labour epidural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 1375-82
- [105] Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD: A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg* 2000; 91: 606-8
- [106] Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Pleming A, Nicholson G: Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *British journal of anaesthesia* 2005; 95: 504-9
- [107] Clyburn P: The use of Entonox for labour pain should be abandoned. *Int J Obstet Anesth* 2001; 10: 27-9
- [108] Rooks JP: Nitrous oxide for pain in labor--why not in the United States? *Birth* 2007; 34: 3-5
- [109] Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P: Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth* 2007; 98: 110-5
- [110] Toscano A, Pancaro C, Giovannoni S, Minelli G, Baldi C, Guerrieri G, Crowhurst JA, Peduto VA: Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *International journal of obstetric anesthesia* 2003; 12: 79-82