

Le Congrès  
Médecins. Les Essentiels  
© 2013. Sfar. Tous droits réservés.

## Rachianesthésie : essentiel en 2013

Dr Christophe Aveline

*Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Privé Sévigné, 8 rue du Chêne Germain, 35517  
Cesson Sévigné.*

*e-mail : [caveline@club-internet.fr](mailto:caveline@club-internet.fr)*

### POINTS ESSENTIELS

- Le LCR possède une distribution et une dynamique complexe. Sa densité et son volume varient en fonction du sexe, de l'âge, de la température. Densité et volume du LCR, dose totale d'anesthésique local (AL), baricité et position du patient sont les principaux déterminants de la distribution d'un AL lors d'une injection intrathécale (IT).
- Un opiacé liposoluble améliore la qualité du bloc rachidien et réduit les effets secondaires. La clonidine augmente l'intensité du bloc et possède une activité antihyperalgésique mais expose au risque d'hypotension artérielle. La néostigmine produit un effet analgésique au prix d'effets secondaires digestifs peu compatibles avec l'ambulatoire. L'adrénaline présente peu d'intérêt. L'absence de données claires concernant le magnésium IT limite son intérêt malgré un bénéfice en association aux opiacés IT.
- Les effets hémodynamiques sont réduits par la réduction de l'AL, le sufentanil, la latéralisation de la RA ou d'une RA continue. Remplissage et vasoconstricteurs sont les traitements de première intention en cas d'hypotension, et l'association bradycardie-hypotension fréquemment associée à un bas débit à corriger rapidement. Les effets ventilatoires sont rares pour un niveau inférieur à T10, la morphine IT aggravant ce risque ainsi que celui de rétention urinaire.
- La RA produit une sédation modérée aggravée par l'utilisation d'hypnotique peropératoire. La thermorégulation est altérée avec un impact d'autant plus important que le sujet est âgé.
- Si les céphalées imputables à la RA ont été réduites grâce aux aiguilles à biseau atraumatique et de faible calibre (25-27gauge), les trois AL actuellement disponible ainsi que le quatrième

récemment commercialisée en France (Chloroprocaine, CP) s'accompagnent d'une incidence de troubles neurologiques transitoires extrêmement faible. Les complications hémorragiques et infectieuses sont rares. La maîtrise d'une technique rigoureuse et l'adaptation du geste en fonction des anticoagulants sont deux éléments fondamentaux.

- La RA s'adapte aussi aux contraintes de l'ambulatoire grâce à la RA latérale, certains adjuvants et la CP. Elle s'intègre ainsi dans le cahier des charges d'un ambulatoire maîtrisé.
- L'échographie périmédullaire facilite la détermination du niveau de ponction, l'orientation de l'aiguille et la profondeur de l'espace sous-arachnoïdien. L'estimation du volume du LCR lombo-sacré est une opportunité clinique et expérimentale supplémentaire. L'échorepérage doit être associé à l'apprentissage de l'ALR.

La rachianesthésie (RA) représente actuellement 30 % des techniques d'anesthésie locorégionale avec un volume approximatif de 600 000 RA en injection unique avec, entre 2011 et 2010, une réduction de 2,5 % (données fabricant) en volume total. Pour certaines interventions (arthroscopies, ligamentoplasties) réalisées en hospitalisation courte ou ambulatoire aux USA, l'utilisation de la RA a baissé de 47 % entre 1996 et 2006 (1). La RA possède une histoire ancienne et une littérature imposante dont la synthèse pour une pratique quotidienne nécessite une actualisation des connaissances. Elle s'est enrichie de l'échographie permettant une identification précise du niveau de ponction ainsi que la profondeur de l'espace sous-arachnoïdien (ESA) justifiant pour l'ASRA une recommandation de grade IIa (2). La mise sur le marché prochain de la chloroprocaine, anesthésique local (AL) de courte durée d'action, est susceptible de faire (re)découvrir la RA en particulier pour l'ambulatoire depuis la disparition de la lidocaïne hyperbare pour une toxicité neurologique documentée (3).

### 1) Rappels anatomo-physiologique du liquide céphalo-rachidien (LCR):

Le LCR représente un volume d'environ 90-150ml chez l'adulte et de 10-60ml chez les nouveau-nés. Le système ventriculaire chez l'adulte contient environ 30 ml de LCR, le reste se répartissant au sein des ESA cérébraux et extracérébraux. Le LCR intracrânien représente 10 % du volume cérébral total. Il est synthétisé pour 75 % par les plexus choroïdes des ventricules latéraux, V3 et V4, le reste étant sécrété à partir des capillaires péri-épendymaires sous-arachnoïdiens de certains vaisseaux intraparenchymateux (4). Il se distribue au sein des 4 cavités ventriculaires bordées par la pie-mère (sans arachnoïde à ce niveau) puis à l'ESA au travers des foramens médian de Magendie et latéraux de Luschka. Sa vitesse de formation est d'environ 0,4 ml/min chez l'adulte, soit un volume de 500-

600 ml produits par jour, renouvelé en totalité 3 à 4 fois par jour. Ce volume est réduit de 30 à 50 % chez le sujet âgé (5). Sa sécrétion est issue d'un processus actif au sein des plexus vasculaires choroïdiens par transport ionique et, pour la partie extra choroïdienne, ultrafiltration via les capillaires cérébraux. Il est principalement résorbé au niveau des granulations de Pacchioni par différence de pression hydrostatique. D'autres mécanismes et lieux de résorption ont été décrits, au niveau des sinus veineux corticaux, du sinus caverneux (6-8), des espaces périadventiciels artériels cérébraux, des espaces lymphatiques prolongeant certaines paires crâniennes (I, II et Xème paires crâniennes en particulier (7) ainsi qu'au niveau spinal. À ce niveau, la résorption dans le système lymphatique via l'épineurium des nerfs périphériques représente jusqu'à 40 % de l'absorption totale du LCR (4). L'espace de Virchow-Robin constitue une voie de communication entre LCR et espace extracellulaire cérébral. Ces espaces sont remplis de LCR engainant les vaisseaux artériels et veineux perforants et sont limités par l'intima pia et la paroi vasculaire. Chez l'adulte, la pression mesurée au sein de ce compartiment est d'environ 13 à 15 mmHg en position couchée, majorée par la position assise, la toux et toutes circonstances augmentant la pression abdominale. On observe une distribution rostrale cérébrale et caudale périmédullaire avec obstruction progressive quasi-constante du canal central de l'épendyme. Deux mécanismes intriqués sont impliqués dans ces mouvements. Le premier suit le gradient de pression hydrostatique créé par les mécanismes synthèses-résorptions et les mouvements ciliaires intraventriculaires. Le second, prédominant, est constitué d'un flux pulsatile sous l'influence du cycle cardiaque (9), contemporain de l'expansion systolique des artères intracrâniennes, des cellules constituant les plexus choroïdes et de la portion sous-arachnoïdienne des artères cérébrales qui bénéficie d'une compliance adaptée au cours de situations non critiques (10). Parallèlement, il existe un déplacement caudal du compartiment cérébral lors du cycle cardiaque assurant un mouvement expulsif du LCR des citernes vers l'ESA, ainsi qu'un déplacement caudal de la moelle épinière au sein du canal spinal. Le débit caudal du LCR au niveau de C2 a été évalué à 2,91 cm/s avec un gradient décroissant pour atteindre 1 cm/s (identique en systole et diastole) au niveau du cône terminal (11). La vitesse du LCR au niveau L3-L4 évaluée dans une étude dynamique (IRM contraste de phase) montre une variation systolique entre 0-2,7 cm/s et diastolique de 0,1-1,6 cm/s donnant un flux net caudal de 0,1 cm/s (12). La vitesse diastolique au cours du cycle cardiaque est inversement corrélée ( $\rho = -0,44$ ,  $p = 0,005$ ) à la durée du bloc moteur produit par 15 mg de bupivacaïne isobare. Le volume accumulé lors de l'expansion systolique jusqu'au niveau distal lombaire à haute capacitance produit une pression de rebond téléstolique assurant une diffusion rostrale du LCR (13). Le ligament dentelé unissant la moelle épinière à la dure mère spinale sépare anatomiquement le LCR et participe au rebond dynamique en diastole. Le débit de LCR, en dehors de situations de modification de pression intracrânienne, semble être synchrone du flux pulsatile systolique au sein des ESA situées sous la jonction cranio-

cervicale alors que les structures situés en amont comme l'aqueduc de Sylvius sont en retard de 15 % du cycle (14). Les mouvements du LCR médullaire sont modifiés par les pulsations des artères spinales, la présence de plexus veineux péri-médullaires qui deviennent prédominants au niveau caudal (15), les mouvements respiratoires (oscillation cérébro-méningée), le tonus autonome des artères cérébrales (onde de Traube-Herring-Mayer) et la variabilité de la fréquence cardiaque (FC) (16). Le LCR est quasiment dépourvu d'élément cellulaire avec une concentration en sodium discrètement supérieure au plasma (147-150mmo/l) et pauvre en protéine (0,3-0,5 mg/ml). Quarante-vingt pour cent des protéines sont issues du plasma avec une concentration plus importante dans le LCR lombaire qu'en intracérébral, le reste étant issu directement des structures cérébrales. Sa production est principalement régulée par le système nerveux autonome au sein des plexus choroïdes (adrénergique-activateurs et vagal inhibiteurs), des récepteurs intraventriculaires sensibles aux concentrations de sérotonine ainsi que d'autres médiateurs comme la mélatonine, la dopamine et la vasopressine (17). L'activité de certaines structures cérébrales comme l'organe sous-commissurale influence aussi sa composition directement ou par interactions sérotoninergique (18). L'hypothermie, l'alcalose métabolique et certains traitements comme les diurétiques interviennent aussi dans sa régulation. La complexité des mécanismes de formation-résorption, la proximité des structures cérébrales, la richesse vasculaire, l'absence de circuit lymphatique dédié, l'existence d'une activité paracrine et des communications entre LCR et tissu extracellulaire cérébral confèrent au LCR un rôle complexe dépassant le simple mécanisme de protection lui assurant nutrition et viabilité neuronale en connexion au système astrocytaire.

Chez l'adulte, son volume moyen en lombosacré varie de  $35,8 \pm 10,9$  ml (19),  $40 \pm 9$  ml (20),  $41,7 \pm 9,3$  ml (12),  $42,8 \pm 5,8$  ml (21) à  $49,9 \pm 12$  ml (22). En obstétrique, le volume échographique entre les niveaux L1 et S1 a été estimé à  $13,8 \text{ ml} \pm 2,4 \text{ ml}$  (extrêmes : 9,7ml-19,6 ml) (23). Les écarts sont importants avec des extrêmes allant de 10,6 ml (19) à 81ml (22) par différences démographiques (lésions du canal lombaire), technique (imagerie avec ou sans reconstruction), seuil apical retenu (disque intervertébral T11-T12, T12-L1) et par soustraction des racines nerveuses. Il existe une corrélation inverse volume du LCR lombosacré et IMC ( $r=-0,276$ ,  $p=0,02$ ) (19) et ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ) (22) ainsi qu'une augmentation de la surface totale occupée par les racines nerveuses (24). La taille des racines antérieures est globalement inférieure à celle des racines dorsales pour un même niveau métamérique, avec une taille maximale au niveau L5 et S1 et une grande variabilité allant de  $2,23 \text{ mm}^2$  à  $7,38 \text{ mm}^2$  au niveau L5 (24). La compression abdominale réduit le volume du LCR d'environ 3,6 ml (22), situation susceptible d'avoir une influence en obstétrique. Une étude ancienne comparant la réalisation d'une RA pour césarienne au cours de grossesse unique et gémellaire (25) montre une différence de hauteur de bloc sensitif de 2 métamères (T3 [T6-T2] vs T5 [T8-T4],  $p<0,05$ )

sur les 20 premières minutes sans répercussion hémodynamique. Un rétrécissement du canal lombaire, fréquemment méconnu, réduit le volume de LCR de 8,4 ml [IC95%, -16,1 ml / -0,8 ml] **(19)**. La distribution et la concentration locale d'un AL sont susceptibles de varier constituant alors un risque de neurotoxicité comme le suggère une étude rétrospective **(26)** où le risque de complication neurologique après RA de 1,1 % [IC95%, 0,5 %-2 %]. Le volume du LCR lombosacré a une influence sur l'extension d'une RA. Une évaluation échographique du volume du LCR en obstétrique a montré une corrélation inverse ( $r=-0,56$ ,  $p=0,03$ ) entre ce volume évalué avant réalisation d'une périrachianesthésie et la hauteur du bloc sensitif obtenu **(23)**. Cette relation ( $\rho=-0,65$ ,  $p<0,0001$ ), a aussi observé en chirurgie sur le délai d'installation du bloc moteur ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,008$ ) **(20)**. Les auteurs ont observé l'association inverse entre volume du LCR et régression du bloc sensitif en L2 ( $\rho=-0,33$ ,  $p=0,033$ ) obtenu avec 15 mg de bupivacaïne isobare ainsi que sur la récupération de la miction ( $\rho=-0,41$ ,  $p=0,01$ ). En analyse multivariée, le volume du LCR est prédictif de la récupération de la miction spontanée, et, associé au poids, à l'extension céphalique maximale. Ce volume est réduit de 10 % lors d'une hyperventilation, de 28 % lors d'une manœuvre de compression abdominale et de 41 % lors de la combinaison de ces deux situations fréquemment rencontrées en obstétrique **(27)**. Une réduction de 5 ml du volume de LCR s'associe à une extension rostrale d'un niveau métamérique sensitif. Avec 15 mg de bupivacaïne hyperbare administrée en position latérale ou assise, on observe une corrélation inverse entre volume de LCR et hauteur du bloc sensitif (respectivement  $\rho=-0,69$ ,  $p<0,0001$  et  $\rho=-0,68$ ,  $p<0,0001$ ) **(20)**. Il existe une corrélation inverse entre volume de LCR et régression en L4 ( $\rho=-0,38$ ,  $p=0,023$ ) avec la bupivacaïne isobare ainsi que sur l'association volume de LCR-hauteur du pic sensitif ( $\rho=-0,65$ ,  $p<0,0001$ ) **(12)**. Volume du LCR et installation du bloc moteur évoluent dans le même sens ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,015$ ). La concentration IT d'un AL présente une variabilité interindividuelle marquée avec des concentrations observées de 95,4  $\mu\text{g/ml}$  à 773  $\mu\text{g/ml}$  chez l'homme et de 25,9-781  $\mu\text{g/ml}$  après injection respective de 20 mg et de 17 mg de bupivacaïne isobare en décubitus latéral **(28)**. On ne retrouve pas de relation entre la concentration IT d'AL et le niveau de bloc à la 45e minute **(28)**. Si la quantité d'AL n'est pas prédictive du délai de sortie d'un patient, la réduction de la dose totale associée à la latéralisation de la RA le devient **(29)**. La variabilité du volume de LCR constitue une variable d'ajustement dont l'estimation, qui peut être facilitée par l'échographie, demeure encore imprévisible. Le volume du LCR et sa dynamique sont impliqués dans la survenue d'échec de RA. La concentration de bupivacaïne a été mesurée dans le LCR de 20 patients présentant un échec partiel ou complet après une première injection **(30)**. Douze d'entre eux avaient une concentration moyenne supérieure à 76  $\mu\text{g/ml}$ , concentration correspondant au 5e percentile de la moyenne mesurée lors d'une RA efficace **(28)**. Les variations de volume du LCR, de sa densité spécifique et l'existence de modification structurelle

anatomique représentent des aléas de distribution des AL au sein du compartiment effet avec un risque d'échec malgré une concentration locale jugée satisfaisante.

Les méninges sont constituées de trois enveloppes successives autour de la moelle épinière. La dure-mère, épaisse et élastique, constitue la face externe des méninges, prolonge la couche profonde méningée de la dure-mère crânienne à partir du foramen magnum jusqu'à S2/S3 chez l'adulte. Des extensions fibreuses sont apposées entre la dure mère et le ligament longitudinal postérieur à la partie inférieure du canal spinal. La dure-mère est traversée au niveau de chaque espace intervertébral par les racines rachidiennes et les accompagne jusqu'au foramen intervertébral en fusionnant avec le périneurium, prolongement d'autant plus long que l'on se déplace vers l'extrémité caudale. Elle est latéralement festonnée et parsemée d'orifice assurant le passage d'éléments vasculo-nerveux. La dure mère est constituée de fines couches de tissu élastique et possède deux élargissements cervical et lombaire. L'organisation de ces fibres est constituée de couches successives concentriques sans réel engrainement longitudinal et possédant des connexions collagènes non spécifiques (31). La dure-mère possède une innervation, en particulier au niveau cérébral par des rameaux issus des paires crâniennes moins présentes au niveau distal lombo-sacré.

L'arachnoïde se situe à la face profonde de la dure mère. Au niveau spinal, elle prolonge l'arachnoïde crâniale et assure l'étanchéité du LCR. Elle est constituée d'une couche cellulaire dense serrée externe qui constitue une véritable barrière de protection de l'ESA, et d'une couche interne plus dense riche en collagène. Le ligament dentelé prolonge au niveau des racines ventrales et dorsales médialement la pie mère et unit latéralement la moelle épinière à la dure-mère par 21 projections du foramen magnum jusqu'en T12-L1 séparant ainsi l'ESA en deux secteurs, antérieur et postérieur. Il existe aussi des interpositions fibreuses postérieures médianes entre arachnoïde et pie mère, le septum sous-arachnoïdien, séparant au moins partiellement l'ESA de l'étage cervical au niveau lombaire. L'espace sous-dural est habituellement virtuel. Cet espace, issu d'une rupture congénitale, traumatique lors de ponction sous-arachnoïdienne ou collection postopératoire de la partie profonde extracellulaire de l'arachnoïde aisément clivable, représente une anomalie de continuité entre dure mère et arachnoïde (32, 33). À sa face médiale siège l'ESA puis la pie-mère, méninge la plus profonde entourant la moelle. L'arachnoïde fusionne avec elle au niveau des points de passage des nerfs rachidiens et se prolonge latéralement avec le périneurium. La pie-mère spinale est plus épaisse que dans sa partie intracrânienne et richement vascularisée avec des interpositions lymphatiques. Elle donne naissance au ligament dentelé. La pie-mère se termine au filum terminal au-delà du cône médullaire. La partie haute du filum terminal s'associe à des extensions de la dure-mère et de l'arachnoïde, cerné par l'espace sous-arachnoïdien lombaire, et s'étend jusqu'en S2. Sa partie basse s'unit caudalement à la première vertèbre coccygienne.

## 2) Densité du LCR, baricité

La densité d'une solution représente son poids en g/ml, la baricité le rapport de la densité de la solution sur celle du LCR, ces deux déterminants rapportés à une température donnée. La densité moyenne du LCR varie selon l'âge, le sexe, l'imprégnation hormonale (grossesse, ménopause) ou lors d'une atteinte neurologique centrale. Le **tableau 1** rapporte les densités du LCR rapportées en moyenne et en fonction des situations physiologiques.

**Tableau 1.- Densité du LCR mesurées à 37 °C**

Auteurs (année, Ref)	Sexe (nombre)	Âge (ans)	Densité du LCR (g/ml)	Limite supérieure d'hypobaricité (g/ml)
Davis (34) †	Homme (7)	3-58	1,0009 ± 0,0002	0,9998
	Femmes (2)	9-20		
Levin (35)	Homme (15)	ND	1,0003 ± 0,0003	0,99940
Richardson (36)	Homme (10)	43 ± 13	1,00064 ± 0,00012	1,00028
	Postménopause (8)	67 ± 11	1,00070 ± 0,00018	1,00016
	Préménopause (6)	36 ± 7	1,00049 ± 0,00004	1,00037
	Postpartum (10)	28 ± 6	1,00034 ± 0,00005*	1,00019
	Grossesse (10)	29 ± 5	1,00030 ± 0,00004*	1,00018
Lui (37)	Total (131)	57 ± 19	1,00059 ± 0,00020	1,00019 α
	Homme (74)	62 ± 16	1,00067 ± 0,00018	
	Postménopause (29)	71 ± 10	1,00060 ± 0,00015	
	Préménopause (8)	35 ± 7	1,00047 ± 0,00008	
	Grossesse (22)	30 ± 6	1,00033 ± 0,00010**	
Schiffer (38)	Homme (24)	67 [24-89]	1,00058 ± 0,00011	1,00025
	Femme (22)	71 [31-95]	1,00049 ± 0,00011***	1,00016
Shiffer (39)	Homme (27)	52 ± 15	1,000567 ± 0,000091	1,000294
	Femme (37)	58 ± 15	1,000501 ± 0,000109****	1,000174
Higuchi (12)	ND (41)	30 ± 10	1,0005 ± 0,0002	0,9999
Heller (40)	Homme (7)	45-60	1,000646 ± 0,000086	1,000388

Limite supérieure d'hypobaricité : moyenne moins 3 déviations standards sauf précisions spécifiques des auteurs. ND : non disponible.

$\alpha$ : limite inférieure fixée par les auteurs correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % [1,00019-1,00099] de l'ensemble des patients. † : LCR obtenu lors d'exploration neurologique spécifique (diabète, convulsion, atrophie corticale). Pas de mesure spécifique en fonction du sexe. \* $p < 0,005$  vs homme, pré- et postménopause ; \*\* $p = 0,0001$  vs hommes et postménopause,  $p = 0,03$  vs préménopause ; \*\*\* $p = 0,024$  vs homme ; \*\*\*\* $p = 0,014$  vs homme

Les variations obtenues témoignent de différences techniques utilisées pour la détermination de la densité du LCR et des AL. La précision des résultats nécessite d'obtenir des résultats avec au moins 5 décimales. D'une manière générale, la densité du LCR est inférieure chez la femme (**36-39**), au cours de la grossesse à terme ou en postpartum par rapport à l'homme ou à la femme en pré-ménopause ou post-ménopause (**36, 37**). La limite de baricité est définie par la moyenne  $\pm 3$  DS ou en fonction de l'intervalle de confiance fixée au 95e percentile (**34**). Ainsi, en pratique, la limite isohypobaricité d'un AL dépend étroitement des seuils définis et des données démographiques. Il existe une corrélation positive entre la densité du LCR et la hauteur du pic sensitif ( $\rho = 0,33$ ,  $p = 0,034$ ) obtenu avec 15 mg de bupivacaïne « isobare » (**12**). L'injection de 15 mg de bupivacaïne « isobare » produit des extrêmes répartis sur 13 segments métamériques (**39**) entre T1 et L1. L'extension céphalique est corrélée avec la densité du LCR ( $p = 0,0004$ ) même si cette relation reste peu spécifique ( $R = 0,37$ ). À noter que si la densité du LCR est inférieure chez la femme, la composition du LCR diffère avec une concentration en protéine et en glucose inférieure chez la femme sans cependant influencer la hauteur maximal du bloc sensitif (T6 [T1-T11] vs T5 [T2-L1],  $p = 0,057$ ) ni son délai d'installation (24 [5-60]min vs 25 [5-60]min,  $p = 0,325$ ) (**38**). Densité et volume du LCR influencent la distribution d'un AL et l'évolution initiale d'une RA. Autres notions importantes susceptibles d'influencer la distribution des AL au sein du LCR : la température de l'AL lors de l'injection, et la présence d'adjuvants.

L'élévation de la température de 4 °C à 37 °C d'un AL s'accompagne d'une baisse non linéaire de sa densité (**40, 41**). La ropivacaïne (0,2-1 mg/ml), la bupivacaïne 0,25-0,5 mg/ml et la L-bupivacaïne (0,25-0,5 mg/ml) définies comme « isobares » sont toutes hypobares à 37 °C, la bupivacaïne 0,5 % étant le plus proche de la limite inférieure d'isobaricité (**40**). La ropivacaïne et la bupivacaïne sont hypobares à 37 °C (**41**), seule la bupivacaïne 0,25-0,5 mg/ml dite « hyperbare » demeure constamment au-dessus de la limite supérieure d'isobaricité quel que soit la température (**40**). La lévobupivacaïne possède un contenu en ion  $\text{Na}^+$  et une osmolarité supérieurs à la bupivacaïne et à la ropivacaïne expliquant en partie sa densité plus élevée (**41**). Le temps d'équilibration thermique reste une donnée inconnue même si une diminution de 2-3°C du LCR a été observée après injection de 2,4 ml d'AL (**34**).



L'association d'un d'adjuvant à un AL réduit la baricité de la solution finale. Le sufentanil à 37 °C est constamment hypobare (**36, 37**). La morphine, qui possède une densité spécifique supérieure aux opiacés liposolubles, est iso ou hypobare (1,000 g/ml, (**37**), 1,000 g/ml, **36**) selon le seuil retenu. En pratique, la température de l'AL considéré isobare influence l'extension céphalique du bloc. Quinze mg de bupivacaïne 0,5 % à 37 °C produit un niveau métamérique supérieur en T3 contre T8 à 4 °C ( $p < 0,002$ ) (**42**). Ce phénomène est aussi observé dans une autre étude (**43**) avec une moins grande variabilité et une régression plus rapide. La réduction de la densité de la solution anesthésique obtenue en combinant un AL et un opiacé hydro- ou liposoluble va modifier la diffusion rostrale par le caractère hypobare quasi constant de la solution.

L'augmentation de la concentration de la forme active de l'AL augmente sa densité de manière linéaire. L'adjonction de glucose augmente la densité de l'AL. Seule la bupivacaïne 0,5 % dite « hyperbare », contenant 80mg/ml de glucose, possède cette particularité prête à l'emploi en France avec une densité moyenne variant entre 1,028 g/ml (23 °C) et 1,01768 g/ml à 23 °C, et de 1,024 g/ml à 1,012 g/ml, à 37 °C (**40, 41**). La densité de tous les AL augmente avec de manière linéaire avec l'augmentation de glucose (**41**). L'effet de la température sur la forme hyperbare est identique à celle observée avec les formes isobares, à savoir une relation inverse entre température et baricité (**40, 41**) avec, cependant, la conservation du caractère « hyperbare » par rapport aux limites supérieures retenues (1,000904 g/ml pour **40**, 1,00023 g/ml pour **41**).

### 3) Anesthésiques locaux et applications cliniques:

La bupivacaïne reste la molécule la plus utilisée en France. En dehors de l'obstétrique, 10 mg de bupivacaïne produisent un bloc sensitif médian en T7, une durée de bloc sensitif en T10 de  $88 \pm 40$  min et une durée de régression entre deux niveaux de  $33 \pm 16$  min (**44**). La même dose diluée dans 2 ou 5 ml de sérum physiologique produit un bloc sensitif médian identique en T8 et plus élevé (T6) lors d'une dilution plus importante (10 ml) (**45**) sans, cependant, de différences sur l'installation et la durée du bloc moteur. Une dose de 15 mg de bupivacaïne isobare produit une extension céphalique en T7 [T2-T12] (**12**) et en T5 [T2-L1] (**39**), en T2 pour 17,5 mg (**46**). La récupération du bloc sensitif est proportionnelle à la dose d'AL :  $127 \pm 41$  min pour 10 mg (**44**) pour une régression du bloc sensitif en L2, 210 min [150-270] min avec 15 mg pour une régression du bloc en L5 (**12**) et une durée de bloc en T10 de 3h [1,5h-4,6h] avec 17,5 mg (**46**). Un âge élevé nécessite de réduire la dose d'AL, avec, chez des patients opérés de fracture du col du fémur, une dose de 7,5 mg suffisante pour obtenir un bloc en T8 [T6-T10] (**47**). La durée du bloc moteur est aussi dose dépendante :  $251 \pm 65$  min pour 15 mg (**39**) contre  $184 \pm 59$  min pour 10 mg (**44**). Dix milligrammes de bupivacaïne hyperbare produit un bloc sensitif en T8 [T6-T10] pour une durée du bloc sensitif et moteur respectives de  $194 \pm 26$  min et

de  $100 \pm 24$ min (**48**). En chirurgie ambulatoire (**29**), le délai d'installation du bloc sensitif est réduit d'environ 2 min lors d'utilisation de dose  $\geq 10$ mg que de faibles doses  $\leq 7,5$  mg de bupivacaïne, mais sans traduction clinique. Cependant, 5 mg de bupivacaïne injectée en position assise sans adjuvants s'accompagne d'un taux d'échec opératoire de 25 % incompatible avec la pratique alors que 4 et 6 mg au cours de RA latéralisée le réduit respectivement à 6,2 % et 1,9 % sans l'annuler (**29, 49**). Si 7,5 mg et 10 mg de bupivacaïne produisent un niveau identique respectif en T8 [T4-T12] et T8 [T4-T11] pour une arthroscopie de genou, l'inconfort du garrot est augmenté dans le groupe faible dose (26,7 % contre 6,7 %) (**49**). Au cours de cures de varice, 4 mg de bupivacaïne hyperbare s'accompagne d'un échec peropératoire de 13 % contre 3 % avec 6mg et aucun échec avec 8mg (**50**). Les doses de 6 et 8 mg sont compatibles dans cette étude avec l'intervention car ne nécessitant pas de bloc moteur important et pour une durée d'intervention prévisible inférieure à 30 min. La dilution n'influence pas le délai d'installation, la durée totale et l'extension céphalique de la bupivacaïne hyperbare (**45**). Cependant, les durées des blocs sensitif et moteur sont respectivement prolongées de 32-70min et 80min avec la forme isobare par rapport à la forme hyperbare. La réduction de la dose est possible au cours des arthroscopies de genou en privilégiant alors la RA latérale (**29**) pour réduire le risque d'échec sans cependant l'annuler. L'utilisation d'adjuvant réduit le risque d'échec d'une RA conventionnelle et la commercialisation prochaine de la CP en France représente une alternative séduisante.

La lévobupivacaïne, isomère lévogyre de la bupivacaïne, possède un profil comparable à sa forme racémique en pratique. La lévobupivacaïne 0,5 % possède un profil similaire à la bupivacaïne 0,5 % (**51, 52**) : l'installation ( $12 \pm 6$  min vs  $9 \pm 5$  min) du bloc sensitif, la hauteur maximale du bloc (T4 [T4-T12]), la régression du bloc sensitif en L2 ( $230 \pm 78$  min vs  $222 \pm 69$  min) et la durée de bloc moteur ( $256 \pm 86$  vs  $245 \pm 86$  min) (**52**). Dix milligrammes de lévobupivacaïne produit un bloc en T10 en  $8 \pm 6$  min, une régression du bloc sensitif en L2 en  $173 \pm 47$  min, une récupération du bloc moteur complet en  $137 \pm 40$  min et une capacité de sortie en  $311 \pm 56$  min (**53**). Au cours de cure de hernie inguinale, 8 mg de lévobupivacaïne 0,5 % hyperbare produit un bloc sensitif identique à la même dose de bupivacaïne hyperbare (T8 [T12-T5] vs T6 [T12-T5],  $p=0,11$ ). La régression complète du bloc moteur évalué 3h après l'injection est notée chez 84 % des patients du groupe lévobupivacaïne contre 55 % avec la bupivacaïne (**54**) sans impact sur la sortie des patients de l'unité d'ambulatoire. Aucune différence n'a été observée avec des doses plus élevées équipotentes de 15mg de ces deux AL rendues hyperbares (**55**).

La ropivacaïne, énantiomère lévogyre, possède une liposolubilité et une longueur de chaîne latérale inférieures à la bupivacaïne, avec comme traduction clinique, une réduction du bloc moteur (en particulier sur les fibres A<sub>δ</sub>) et un délai d'installation similaire. La ropivacaïne 0,5 % possède une

AMM pour l'usage IT depuis 2005. À dose identique, 17,5 mg de ropivacaïne permet une récupération plus rapide du bloc sensitif en T10 (3h [1,5-4,6]h vs 3,5 h [2,7-5,2]h,  $p < 0,001$ ) ainsi que du bloc moteur (2,08 h [0,39-4,69]h vs 3,92 h [2,17-7,26]h,  $p < 0,001$ ) que la bupivacaïne (46). Huit mg de ropivacaïne produit un bloc sensitif de  $130 \pm 27$  min, un bloc moteur de  $107 \pm 25$  min au prix d'un taux d'échec clinique conséquent d'environ 63 % (48). Au cours d'arthroscopie de genou, la qualité du bloc jugé par les opérateurs avec 8 mg de ropivacaïne est satisfaisante dans 52 % des cas, contre 83 % avec 10mg, et 90 % et 93 % pour les doses plus élevées de 12 et 14 mg (56). Dans cette étude, 12 mg de ropivacaïne est équivalent à 8 mg de bupivacaïne isobare. En comparant 15 mg de ropivacaïne à 10 mg de bupivacaïne au cours de RTUP, la hauteur de bloc sensitif est inférieure (T9 vs T7) sans impact sur le délai d'installation ( $13 \pm 8$  min vs  $11 \pm 7$  min), le délai de régression sensitif sur 2 segments est plus rapide ( $24 \pm 9$  min vs  $33 \pm 16$  min,  $p < 0,01$ ) sans différence sur le délai et la durée du bloc moteur (44) Dans cette étude, 16 % des patients du groupe ropivacaïne 15 mg ont nécessité une analgésie peropératoire. Aucun échec n'a été observé avec 12 mg de ropivacaïne hyperbare au cours de cure de hernie inguinale avec une récupération complète du bloc sensitif en  $166 \pm 42$  min contre  $190 \pm 51$  min avec 8 mg de bupivacaïne et  $210 \pm 63$  min avec 8 mg de lévobupivacaïne hyperbares (54). Au cours d'arthroscopie de genou, 15 mg de ropivacaïne produise un bloc sensitif identique à la bupivacaïne et la L-bupivacaïne (médiane en T4) pour une récupération complète du bloc sensitif plus rapide (210 min [180-330]min contre 270 min [210-450]min avec la bupivacaïne et 255 [180-360]min pour sa forme lévogyre) (55). Dans cette étude, la régression du bloc moteur avec la ropivacaïne est réduite d'environ 90 min par rapport aux deux autres AL. Enfin, 10 mg de L-bupivacaïne isobare produit un bloc sensitif et moteur similaire, sans différence sur les temps de régression des blocs obtenus à 15 mg de ropivacaïne isobare (53). En utilisant le concept de dose efficace chez 50 % des patients (DE50), la ropivacaïne est moins puissante que la bupivacaïne et la lévobupivacaïne. La DE50 de la ropivacaïne pour obtenir un bloc sensitif en T12 est de 8,41 mg [IC95%, 7,15-9,67]mg contre 5,5 mg [4,9-6,1]mg pour la bupivacaïne racémique et 5,68 mg [4,92-6,44]mg pour la lévobupivacaïne (57), soit une réduction de puissance de 30 %-35 %. Pour obtenir un bloc sensitif en T6 et bloc moteur complet des membres inférieurs, la DE50 de la ropivacaïne est de 22,6 mg [20,5-24,6] mg contre 11,2 mg [10,3-12,1] mg) pour la bupivacaïne racémique (58). En conséquence, l'équianalgésie sera obtenue au prix d'une augmentation de 30-40% de la dose injectée comme le suggère (56). Cependant, la DE95 est un critère plus pertinent pour l'évaluation clinique d'une molécule même si cet intervalle dépendra des variations de doses choisies et de la distribution sous-jacente avec comme conséquence une fréquente surestimation. L'évaluation de dose équipotentes apporte des informations aussi importantes que celle évaluant la simple DE50. Ainsi, 15 mg de ropivacaïne 0,5 % hyperbare (59) s'accompagne, par rapport à une dose identique de bupivacaïne hyperbare, d'un allongement du délai d'installation (5 min [2-25]min vs 2 min [2-10],

$p=0,005$ ), d'une extension céphalique moins importante (T7 [T4/5-T11] vs T5 [T3-T11],  $p<0,0001$ ), d'une réduction de 75 min du bloc sensitif et de 90 min du bloc moteur. Cependant, la ropivacaïne réduit la durée d'immobilisation (254 min [151-339]min vs 331 mg [219-475]min,  $p=0,001$ ). Ainsi, si les différences pharmacologiques confirment les données expérimentales, les critères de jugement de puissance peuvent varier en tenant compte de l'installation, la durée, le bloc moteur ou sensitif... suggérant l'opportunité de prendre une étude dans sa globalité plus que sur un paramètre et des doses initialement équivalentes. Au cours de la chirurgie périméale et veineuse, 10 mg de ropivacaïne produisent un délai d'installation identique à 10 mg de bupivacaïne isobare un niveau maximal sensitif similaire (T8 et T6 respectivement) pour une régression plus rapide du bloc moteur (90 min [69-180]min vs 180 min [60-305]min,  $p<0,05$ ) (60). Enfin, la récupération plus rapide du bloc moteur et sensitif de la ropivacaïne en l'absence d'adjuvant, s'accompagne d'un raccourcissement de la durée d'analgésie postopératoire mesurée par la première demande en antalgique (3,4 h vs 4,9 h) dans l'étude de (46).

#### 4) Adjuvants des AL : opiacés

##### 4.1) Données générales

Les opiacés IT ont une action spinale et supraspinale. De manière schématique, un opiacé liposoluble possède un profil analgésique d'une durée inférieure à 4h alors que la morphine, hydrosoluble, dépasse 6h avec un risque de dépression respiratoire retardée. Malgré une différence de liposolubilité, la distribution initiale dans le LCR est identique entre 50 $\mu$ g de fentanyl et 50 $\mu$ g de morphine injecté en L5-S1 comme le montrent les  $T_{max}$  et  $C_{max}$  mesurés en L2-L3, respectivement 41 $\pm$ 13min et 225 $\pm$ 145ng/ml pour le fentanyl, 57 $\pm$ 12min et 225 $\pm$ 77ng/ml pour la morphine (61). Cette variabilité importante est suivie d'une élimination plus rapide du fentanyl que la morphine après la première heure. La dose initiale est éliminée vers l'espace périurale (62) par fixation sur le tissu graisseux variable selon l'opiacé (15 fois plus élevée pour le fentanyl que pour le sufentanil) suivi d'une résorption vers le secteur vasculaire à partir de ce compartiment. Le sufentanil possède le plus faible coefficient de transfert du LCR vers la moelle et vers l'espace périurale. Le modèle pharmacocinétique retrouve une concentration mesurée dans le LCR entre T11 et L1 élevée et durable de la morphine, moins durables et plus basses pour le sufentanil. Le volume de distribution quantifie la partie non liée librement diffusible au sein d'un espace. Ce volume, très élevé pour le sufentanil au sein du compartiment médullaire et du LCR, suggère une séquestration transitoire au sein du tissu myélinisé et un transfert rostral limité. À l'inverse, la morphine possède un coefficient de transfert rostral très élevé expliquant le risque de dépression respiratoire tardive (63). Le sufentanil, substance la plus liposoluble (coefficient de partition 1737 contre 955 pour le fentanyl et 1 pour la morphine), peut cependant diffuser au sein des structures cérébrales en cas d'injection

lombaire haute (64). Dans cette étude, 0,3 µg/kg IT de sufentanil au niveau pelvien produit des taux détectables dès la 25e minute dans la grande citerne encore constatée à la 60e minute (0,064±0,002 ng/ml à 30 min). Il est donc possible d'obtenir une concentration cérébrale de sufentanil élevée précoce, mais le plus souvent transitoire. L'hypobaricité du mélange AL-opiacé liposoluble associée aux variations de courbure rachidienne et à la pression abdominale réduisant le volume de LCR, expose au risque d'effets supra spinaux précoces du sufentanil en obstétrique tout particulièrement (65). Enfin, la diffusion rostrale, associée aux transferts décrits précédemment du compartiment spinal vers le compartiment péri-dural puis central explique en partie la sédation observée lors de l'utilisation d'opiacé IT et la réduction des doses de propofol monitoré par BIS par rapport à un AL seul (66).

#### 4.2) Données cliniques

Sur un modèle animal, l'association fentanyl-bupivacaïne est synergique sur la transmission nociceptive afférente des fibres A<sub>δ</sub> et C sans provoquer d'inhibition supplémentaire du tonus sympathique efférent (67). Le fentanyl IT améliore qualité et durée du bloc sans affecter la durée du bloc moteur (68, 69). L'adjonction de 25 µg de fentanyl prolonge la durée du bloc sensitif d'environ 31 min sans influence sur le bloc moteur et réduit la consommation antalgique à H4 de 68 % (69). Le sufentanil (7,5 µg) et le fentanyl (40 µg) administrés en postopératoire de prothèses totales de hanche permettent d'obtenir des scores EVA < 3 en 5 min sur une durée dépassant les 200 min pour les deux adjuvants (70). Au cours des RTUP, 5 µg de sufentanil associé à 4 mg de bupivacaïne hyperbare produit un bloc sensitif plus élevé (T11 [S1-T6]) que 25 µg de fentanyl associé au même AL (L1 [S1-T6]) (71) sans différence sur la durée du bloc sensitif et l'intensité du bloc moteur. Parallèlement, le délai de première demande antalgique est significativement prolongé avec le sufentanil (10,6±3,8 h contre 7±3,6 h). L'association fentanyl 10 µg-bupivacaïne 5mg hyperbare s'accompagne d'un taux de succès de 100 % pour la réalisation d'arthroscopie de genou alors que 24 % des patients du groupe AL seul ont présenté un échec anesthésique (72) malgré un bloc moteur identique. La régression en S2 est allongée de 26 min dans le groupe AL-opiacé sans différence sur le délai de sortie des patients. En chirurgie ambulatoire, le fentanyl (10-25µg) prolonge la durée d'analgésie et réduit les scores EVA postopératoire sans impact sur le délai de sortie (14min) par rapport à l'AL seul (29). Récemment, Marret et al n'ont pas observé de modification du bloc sensitif obtenu par 10mg de ropivacaïne avec ou sans sufentanil (2,5 µg-5 µg) (60). Dans cette étude, remarquons que l'association sufentanil 5 µg-ropivacaïne 10 mg produit un bloc moteur de durée inférieure à celui obtenu avec 10 mg de bupivacaïne seule (120 [60-210] min vs 180 [60-305] min) et similaire à celui produit par la ropivacaïne 10 mg, suggérant, en dehors de l'obstétrique, une absence de bénéfice du sufentanil sur le profil obtenu avec un AL produisant un bloc moteur faible (73). L'injection IT de 7,5 µg de

sufentanil allonge la durée d'analgésie par rapport à la même dose iv ( $224 \pm 100$  min contre  $98 \pm 60$  min,  $p < 0,001$ ) avec un soulagement obtenu en 2,5 min contre 20 min ( $p < 0,007$ ). Tous les patients du groupe IT ont présenté un score EVA à 0 à 20 min contre seulement 45 % des patients du iv, avec pour ce dernier groupe, une incidence de 30 % de  $SpO_2 < 95$  % contre aucun dans le groupe IT. Cette étude, sans exclure la possibilité d'une action supraspinale, renforce la qualité du soulagement obtenu par une action métamérique rapide lors d'un processus algique. D'une manière générale, le fentanyl IT (10 à 50  $\mu$ g) dans une méta-analyse incluant 3338 patients allonge la durée d'analgésie postopératoire avec une différence moyenne pondérée de 114 [60-168] min sans effet dose dépendant (74). L'association morphine IT (0,05-2 mg) et AL prolonge cette durée d'analgésie de 503 [315-641] min et réduit les score EVA à H12 sans effet à H24 (74). L'absence d'adjuvant est prédictive d'échec de RA avec un OR de 2,32 [IC95%, 1,2-4,5] ( $p = 0,01$ ) dans une étude récente où l'incidence était de 3,2 % [2,2-4,2] (75), renforçant indirectement l'intérêt du sufentanil (adjuvant majoritaire dans cette étude) décrit précédemment.

## 5) Autres adjuvants

### 5.1) Clonidine

La clonidine possède une action  $\alpha_2$ -agoniste au niveau de la corne postérieure, inhibe en partie la libération de substance P, et agit aussi sur les récepteurs imidazolines. Une méta-analyse portant sur 22 études ( $n = 1445$  patients) montre que la clonidine IT (15-150  $\mu$ g) prolonge de manière dose-dépendante la durée du bloc sensitif de 51 min (11-128) sans influencer l'extension du bloc sensitif (76). La clonidine augmente la durée du bloc moteur de 47 min (6-131), prolonge la durée d'analgésie de 101 min (35-310) sans effet dose-dépendant mais expose au risque d'hypotension (RR 1,81 [1,44-2,28]) sans majorer le risque de bradycardie (RR 1,61 [0,87-2,99]). Concernant la chirurgie ambulatoire, l'allongement du bloc moteur et sensitif constitue un obstacle à une utilisation en routine. De faibles doses permettent cependant de rendre plus efficace une RA comme le montre l'association clonidine 15  $\mu$ g-bupivacaïne hyperbare 6mg au cours de cure de HI qui produit un bloc chirurgical chez tous les patients alors que 33 % de patients recevant la bupivacaïne seule ont nécessité une conversion (77). Dans cette étude, l'augmentation de la clonidine à 30  $\mu$ g ne produit pas de bénéfice et prolonge la récupération du bloc sensitif et moteur de 25 à 55 min. Une dose de 15  $\mu$ g associée à 8 mg de ropivacaïne est compatible pour la réalisation d'arthroscopie ambulatoire avec des durées de bloc moteur et de récupération de la marche respectives de  $137 \pm 32$  min et  $153 \pm 37$  min, un confort opératoire et l'absence d'effets secondaires hémodynamique (78). La clonidine à la dose de 150  $\mu$ g au cours de césariennes réduit la cicatrice d'hyperalgésie mécanique 48h après l'intervention par rapport à la bupivacaïne seule et l'association bupivacaïne-sufentanil-

clonidine 75 µg malgré l'absence d'impact sur la durée d'analgésie postopératoire (79). L'effet antihyperalgésique a aussi été observé en chirurgie colique où 300 µg de clonidine réduit l'hyperalgésie mécanique cicatricielle 24, 48 et 72 h après l'intervention en améliorant au passage l'analgésie postopératoire par rapport à la bupivacaïne seule et au placebo (80). L'évaluation à distance a montré une réduction des douleurs résiduelles jusqu'au 6e mois dans le groupe clonidine. Cependant, à cette dose, l'incidence d'hypotension peropératoire de 35 % (76) est susceptible d'aggraver la morbidité de patients et la pression de perfusion tissulaire. La clonidine (30 à 150µg) associée à la morphine IT prolonge la durée d'analgésie (1,63 h [0,93-2,33]h) par rapport à la morphine seule (100 à 500µg), la consommation de morphine postopératoire (-4,45 mg [-7,49/-1,4]mg) et le délai de première demande antalgique (81). Cet effet mesurable doit être mis en parallèle au risque hémodynamique et seule une réduction éventuelle de l'incidence de douleurs chroniques sera cliniquement pertinente. La clonidine à la dose de 75 µg n'améliore pas l'analgésie produite par le sufentanil IT au cours de PTH avec une augmentation non significative du délai de premier antalgique de 24 min (82). L'indication de la clonidine IT s'oriente plus vers une utilisation titrée dans certaines circonstances (risque de chronicisation douloureuse par exemple) en profitant des interactions pharmacologiques décrites et en anticipant les effets secondaires par monitoring hémodynamique. L'association de clonidine à un agoniste des récepteurs cannabinoïde CB1 présente sur étude isoblographique une synergie sur un modèle de douleur aiguë (83), de même que la combinaison clonidine et gabapentine IT (84). Au total, la clonidine IT nécessite des doses réduites, inférieures à 50 µg pour minimiser l'impact hémodynamique avec un bénéfice analgésique et sans compromettre la sortie du patient. Des doses plus élevées s'intègrent plutôt dans le cadre de chirurgie à haut risque de chronicisation avec traitement et monitoring hémodynamique appropriés. L'association clonidine 30 µg- bupivacaïne 12 mg allonge la récupération du bloc moteur (216±35 min vs 163±47 min, p<0,01), la régression du bloc en S1 (272±38 vs 190±48 min, p<0,01) sans hypotension ni bradycardie et sans nausées/vomissements (85). La clonidine IT ne produit pas de modifications histologiques (86) et ne modifie pas le débit sanguin médullaire seul ou associé à la néostigmine (87).

## 5.2) Néostigmine

L'action de la clonidine administrée par voie IT résulte principalement par augmentation de la concentration d'acétylcholine (ACH) au sein du LCR qui agira en particulier sur les récepteurs muscariniques médullaire avec libération de NO (88). Il agit aussi via les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergique et imidazoline. La densité de ces récepteurs est particulièrement importante au niveau des couches II et III de la corne postérieure. La coexistence d'une action de la morphine via le système noradrénergique descendant et de l'action produite par l'ACH et le NO produit localement est une

explication proposée (89). La néostigmine, substance anticholinestérasique, réduit la recapture de l'ACH. Elle favorise la libération d'ACH préganglionnaire de la chaîne sympathique augmentant ainsi le tonus sympathique et bloquant l'effet inhibiteur de la clonidine sur les neurones sympathiques préganglionnaires de la colonne latérale. La néostigmine (avec et sans méthylparaben) ne modifie pas le débit sanguin médullaire et ne produit pas de lésions histologiques décelables (90). Cependant, son utilisation en pratique est limitée par ses effets secondaires en particulier digestifs pour des doses supérieures à 50µg. Regroupant 19 études et 1017 patients, une méta-analyse (doses de 1-500µg) prolonge le délai de première demande antalgique de 168min (IC95%, 125-211]min), réduit les scores EVA (-1,4 [-1,7/61,2] sans effet sur le bloc moteur au prix d'un risque élevé de nausées et/ou vomissements (OR 5 [3,4-7,3]) et d'anxiété ou d'agitation (OR 10,3 [3,7-28,9]) limitant ainsi son intérêt (91). L'existence d'un substrat anatomique et pharmacologique susceptible de promouvoir son utilisation nécessite de réduire les doses. En chirurgie gynécologique, 1 µg de néostigmine associée à la 100 µg de morphine IT prolonge d'environ 150 min la durée de première demande antalgique sans bénéfice supplémentaire des doses de 2,5 et 5 µg (92) ni effets secondaires digestifs significatifs. Les analyses isoblographiques montrent que l'association IT néostigmine-clonidine et néostigmine-gabapentine sont synergiques sur les tests nociceptifs (84), de même qu'entre la néostigmine et un agoniste cannabinoïde (83). Ces interactions ouvrent un champ d'investigation pour certains terrains ou facteurs de risques de chronicisation douloureuse, la dose optimale en pratique humaine restant à définir.

### 5.3) Adrénaline

L'adrénaline, par son effet vasoconstricteur modéré, réduit la résorption des AL augmentant ainsi le temps d'exposition de l'AL au sein du compartiment effet. L'existence de récepteurs  $\alpha_2$  adrénergique constitue aussi un substrat analgésique. Dans une méta-analyse portant sur 24 études (n=1271, adrénaline 12,5µg-600µg) (93) l'adrénaline prolonge la durée d'analgésie de 27 min (IC95%, 20,8-33,3), la durée des blocs sensitif et moteur (respectivement 35 min [22,8-47,3] et 32 min [26,2-38,2]) avec un effet dose-dépendante. L'adrénaline IT réduit de manière significative le délai d'obtention du bloc sensitif de 2,2 min (1,2-3,2) sans différence sur l'extension céphalique, cette réduction étant sans valeur en pratique. Parmi les effets secondaires, l'adrénaline augmente le risque d'hypotension artérielle (RR 1,55 [IC95%, 1,05-2,3]) même pour de faibles doses (RR 2,76 [1,42-5,34]) et le risque de nausées/vomissements (RR de 2,41 [1,45-3,9]). La consommation de morphine postopératoire n'est pas affectée avec une différence moyenne non significative de 0,7 mg (-0,8/2,25). Son utilisation pose le problème d'une interaction avec le débit sanguin médullaire. Ce dernier, soumis à une autorégulation entre 50 et 135 mmHg, varie essentiellement en fonction de la PaCO<sub>2</sub> et de PO<sub>2</sub> (94). L'adrénaline IT jusqu'à des doses de 500 µg n'altère pas le débit sanguin médullaire ou celui de la



de dure-mère (94). La bupivacaïne isobare, la ropivacaïne et la bupivacaïne avec adrénaline produisent respectivement une baisse de ce débit sanguin de  $27\pm 7\%$ ,  $37\pm 6\%$  et de  $40\pm 6\%$  (95), mais pour des concentrations de 10mg/ml nettement supérieure à celle utilisée en pratique. Les seuils ischémiques médullaires, s'ils dépendent de l'intégrité de la pression artérielle, ne sont pas définis chez l'homme. Si les données épidémiologiques sont rassurantes sur son utilisation sans lésion neurotoxique directe (96), l'adrénaline comme adjuvant aux AL offre peu d'avantage clinique par rapport à un opiacé liposoluble.

#### 5.4) Magnésium

L'intérêt du magnésium IT tient surtout de son effet bloqueur non compétitif des récepteurs NMDA et réduit l'activation de la sensibilisation centrale au sein de la corne postérieure (97). Sa neurotoxicité potentielle fait encore débat. Une étude réalisée chez le lapin a montré une atteinte histologique des couches V à VII de Rexed après injection IT de magnésium dose-dépendante dès 1 mg/kg (98) et une dysfonction motrice après 3 mg/kg sur une durée de 7 j. A contrario, l'injection IT chez le rat de 4,6 mg/kg de magnésium isotonique sur une durée de 30 j ne produit aucun effets neurologiques cliniques avec, tout de même, une atteinte dose-dépendante modérée histologique sur la substance grise à un seuil de 9,2 mg/kg (99). Son intérêt en clinique humaine est suffisant pour avoir suscité deux méta-analyses récentes (100, 101). La première (n=1145 patients, 18 études dont 11 administrations IT) retrouve comme différences significatives un raccourcissement de l'installation du bloc (2,2 min [IC95%, 1-3,4min]), un allongement de sa durée (23,8 min [5,6-42,1] min) et du délai de demande antalgique (39,6 min [16,3-63]min) ainsi qu'une réduction de consommation de morphine postopératoire de 30 % (-6 mg [-10,4/-1,6]mg) (100). Sur l'ensemble des patients, aucune neurotoxicité n'a été observée sur ce collectif de patients avec les doses de 50-100mg utilisées dans ces études. De même, le magnésium IT n'augmente pas le risque d'hypotension artérielle (RR 0,78 [0,55-1,11]) par rapport aux AL seuls. Une autre méta-analyse (101) a retrouvé l'allongement de la durée du bloc sensitif lors du magnésium IT associée à un opiacé liposoluble avec ou sans AL (différence moyenne standardisée : -1,05 [IC95%, -1,7/-0,41]) seulement en dehors de l'obstétrique. En dissociant l'effet des AL, le magnésium prolonge significativement la durée d'analgésie uniquement associée à un opiacé liposoluble (-0,95 [-1,61/-0,29]) et pas avec un AL (-1,31 [-2,98/0,35]). La durée et le délai d'installation du bloc ne sont pas modifiés dans ces deux analyses. La potentialisation des opiacés IT est une perspective intéressante, mais son utilisation en pratique doit, cependant, être plus largement validée sur l'établissement de la dose optimale et de l'absence de neurotoxicité spécifique.

### 6) Principaux effets pharmacodynamiques de la rachianesthésie

### 6.1) Effets cardiovasculaires :

La RA produit un bloc sympathique préganglionnaire provoquant une vasodilatation artérielle et veineuse. La baisse du tonus capacitif avec redistribution distale et splanchnique réduit le retour veineux, le débit cardiaque et la fraction d'éjection. La vasodilatation du secteur résistif provoque une baisse des résistances artérielles. L'ensemble expose au risque d'hypotension artérielle et hypoperfusion tissulaire. Trois paramètres vont moduler ses conséquences : la volémie, le degré du tonus vasculaire préalable et l'évolution de la FC. La baisse de pression artérielle (PA) est relativement modeste pour des blocs dont le niveau supérieur est situé en T10, mais les niveaux des blocs sensitif et sympathique ne sont pas superposables. Le retentissement dépendra du terrain cardiovasculaire et de la volémie. Chez un sujet jeune, un bloc en T4 produit une baisse de 10-15% des résistances vasculaires sans effet sur la PA. Chez les sujets âgés, la baisse des résistances dépasse les 20 % et l'incidence d'hypotension artérielle est de 32 % **(102)**. Le débit cardiaque baisse d'environ 10 % par baisse du volume d'éjection. L'association sufentanil 5 µg-bupivacaïne hyperbare 12,5 mg assure une stabilité du débit cardiaque mesuré par impédance par rapport à 15 mg de bupivacaïne hyperbare seule **(103)** sans remplissage préalable. Malgré une fréquence identique d'hypotension (10,5 %), le débit cardiaque a été amélioré dès la 2<sup>ème</sup> minute et maintenu 30 min après RA AL-opiacé **(103)**. L'extension céphalique a été moins importante dans le groupe AL-opiacé liposoluble (T8 [T4-T12] vs T6 [T4-T8],  $p=0,006$ ). Ces résultats sont en accord avec l'intégrité du tonus vasoconstricteur obtenu grâce à la réduction d'AL de moitié. La FC au cours de la RA est stable ou discrètement abaissée, fonction de la baisse du retour veineux et de la pression auriculaire droite. La désactivation des récepteurs cardiopulmonaires est responsable de cette baisse relative par prédominance parasympathique. L'analyse oscillatoire de la FC montre que la variabilité de la composante haute fréquence, reflet du tonus parasympathique, et la FC de base sont prédictifs de l'apparition d'une bradycardie < 45/min **(104)**. D'autres facteurs de risques ont été proposés comme l'âge <50 ans, une hauteur de bloc > T6, un score ASA I, un traitement par  $\beta$ -bloquant, un intervalle PR > 0,2 et une FC < 60 de base **(105)**. Chez les sujets âgés, il existe une altération de l'autorégulation cérébrale au cours des épisodes hypotensifs sous RA comme le montre une étude observationnelle au cours de la fracture de hanche **(106)**. Avec un âge moyen de  $85\pm 8$  ans, les vitesses systolique, moyenne et diastolique du Doppler transcrânien sont réduites 5 et 10 min après RA (bupivacaïne 7,5 mg isobare) et synchrones des épisodes hypotensifs sans, cependant, de traduction clinique postopératoire. Aucune modification doppler n'a été observée dans le groupe contrôle ( $55\pm 4$  ans). Au cours des fractures de hanche, comorbidités et hypovolémie s'associent pour aggraver l'instabilité l'hémodynamique. L'association bupivacaïne hyperbare 7,5 mg-sufentanil 5 µg réduit significativement le recours aux vasoconstricteurs **(107)**. Sur la même population, 90 % des patients

ayant reçu 10 mg de bupivacaïne isobare ont nécessité un vasoconstricteur pour hypotension peropératoire (médiane 35mg [0-50]mg) contre seulement 10 % des patients randomisés dans le groupe bupivacaïne 4mg-fentanyl 20 µg (0 mg [0-5]mg) (**108**). Sur un collectif de 1131 patients opérés de fracture du col fémoral, (**109**) 93,7 % des patients ayant présenté une chute de pression artérielle > 20 % des valeurs de base avait reçu une dose de bupivacaïne hyperbare supérieure à 7,5 mg, cette dose correspondant au seuil optimal sur courbe ROC. La clonidine IT augmente le risque d'hypotension artérielle, que celle si soit associée avec un opiacé (OR 1,78 [IC 95 %, 1,02-3,12]) (**81**) ou avec un AL (RR 1,81 [1,44-2,28]) (**76**). Si l'âge jeune et le score ASA I sont associés à la survenue de bradycardie symptomatique (**105**), l'incidence d'arrêt cardio-circulatoire (ACR) survenant sous RA est par contre plus importante chez les sujets âgés ou présentant un score ASA ≥ II (**110**). L'incidence d'ACR a été de 6,4±1,2 pour 10000 RA avec 6/26 ACR d'évolution fatale dont 5 survenant au cours de PTH (**111**). Ces 6 cas se sont produits tardivement après la RA chez les non survivants (42±19 min vs 17±16 min) et précédés d'une bradycardie, mécanisme protecteur extrême du ventricule gauche en cas d'hypovolémie et d'un bloc sympathique important. Le remplissage préalable ne permet qu'une correction hémodynamique inconstante avec une probable supériorité des colloïdes par rapport aux cristalloïdes (**112**, **113**). L'apport excessif de cristalloïdes expose au risque de rétention urinaire et majore l'œdème interstitiel postopératoire. Au cours de PTH, l'apport iv avant RA (bupivacaïne hyperbare 10 mg) de 8 ml/kg d'un colloïde type HES augmente le débit cardiaque évalué par Flow-Trach® au cours des 30 min suivant la RA par rapport à un volume identique de cristalloïde (**111**). Chez des patients plus graves (ASA III) opérés de fracture de hanche monitoré par cathéter artériel pulmonaire, l'administration de 500 ml d'un colloïde type HES avant 15 mg de bupivacaïne isobare s'accompagne d'une stabilité des pressions de remplissage, de l'index de travail du ventricule gauche sans apport de vasoconstricteur peropératoire par rapport à un apport de 1500 ml de cristalloïde (**113**). Le recours aux vasoconstricteurs constitue une approche thérapeutique adaptée en s'assurant de l'absence de défaut de précharge. L'éphédrine possède un effet en partie α-adrénergique indirect prédominant sur le segment veineux et β-adrénergique moindre produisant un effet chronotrope et inotrope positif. La phényléphrine est un effet α<sub>1</sub>-adrénergique direct élevant la PAM et baissant la FC par activation du baroréflexe avec, dans certaines circonstance, une réduction modérée du débit cardiaque (**114**). Elle doit être administrée par titration (50-75µg) ou en administration continue (25 à 50 µg/ml) proposée en prophylaxie avant césarienne (**115**). La DE95 de la phényléphrine en curatif en obstétrique est de 159 µg (IC 95 %, 122 µg-371 µg). L'adrénaline, puissant α et β agoniste, sera à proposer en cas de menace vitale, particulièrement en présence d'une bradycardie associée. Titrée sur la pression artérielle, l'adrénaline (4 µg puis 0,05 µg/kg/min) restaure la PA, le débit cardiaque, la fraction d'éjection par rapport à la phényléphrine (40 µg puis 0,5 µg/kg/min) (**114**). La mise en position de Trendelenburg ne permet pas de rétablir significativement le débit cardiaque en un

temps suffisamment rapide (116) et expose au risque de progression céphalique du bloc. La RA latéralisée réduit le risque d'hypotension artérielle avec une incidence de 0-6% contre 9 %-28 % au cours d'une RA bilatérale (29).

## 6.2) Effets respiratoires

En l'absence de prémédication, la RA avec un bloc limité au compartiment abdominal réduit modérément la fonction expiratoire abdominale sans répercussion clinique. En cas d'extension thoracique haute, la réduction de la participation intercostale à l'effort ventilatoire réduit le volume de réserve expiratoire et la capacité vitale de 300-400ml sans modifier volume courant ni fréquence respiratoire. Avec un niveau en T4, la capacité vitale forcée est réduite d'environ 100 ml ainsi que le peak-flow de 0,5-0,8 l/s (117). Cette situation dure entre 3 à 4h et peut devenir cliniquement péjorative chez un patient porteur d'une pathologie obstructive ou restrictive préalable. L'absence d'extension cervicale préserve la fonction inspiratoire, mais, même en l'absence de modifications des paramètres ventilatoire, on assiste à une variabilité accrue de la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> (118). L'administration IT de 300 µg de morphine sur la réponse ventilatoire a été comparée à 0,14 mg de morphine iv, dose jugée équianalgésique (119). Dans cette étude, les deux modalités analgésiques réduisent la réponse ventilatoire à l'hypoxie de manière plus tardive pour la voie IT (médiane 7h [range 6-8]h vs 3,5 h [2-6]h) et prolongée dépassant la 12e heure. La même modification quantitative et temporelle apparaît pour la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (6h [5-7]h vs 3h [2-4]h). Le sufentanil, chez des volontaires sains, à des doses de 12,5 µg, 25 µg et 50 µg (120) réduit modestement, mais significativement la PaO<sub>2</sub> d'environ 5 mmHg sur les trois heures sans effet dose dépendant. Le sufentanil augmente de manière non dose dépendante la PaCO<sub>2</sub> sur les 6 heures suivant la RA avec un pic plus tardif pour la dose de 50 µg (3h vs 2h). Par contre, il existe un effet dose-dépendant sur le score de désaturation avec 29 épisodes de SpO<sub>2</sub> < 85 % dépassant 5 s uniquement dans le groupe sufentanil 50 µg, sans différence sur le rythme respiratoire entre les trois groupes. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est significativement réduite dans les groupes 25 µg et 50 µg par rapport aux valeurs de bases sur les 2 premières heures. Aucune étude n'a évalué des doses plus faibles (2,5 ou 5 µg), mais ces données cliniques associées à la prudence et à la qualité de l'analgésie produite par des doses faibles de sufentanil sont des arguments supplémentaires pour ne pas dépasser 5 µg en ambulatoire et 7,5-10 µg au cours de chirurgies en hospitalisation. L'effet central de la morphine IT semble le mécanisme principal des réponses à l'hypoxie et l'hypercapnie, en particulier par le noyau du tractus solitaire, zone riche en chémorécepteur artériel, même si une altération des chémorécepteurs périphériques carotidiens n'est pas exclue (119). La morphine augmente le risque de désaturation < 85 % avec un OR de 3,49 [IC95%, 1,25-9,73] et un nombre nécessaire pour nuire (NNN) de 38 (74). En pratique, les données issues d'études prospectives

montrent que l'association fentanyl-AL n'augmente pas l'incidence de dépression respiratoire par rapport à un AL seul (0,4 % vs 0, soit un OR de 6,37 [0,12-325] et un NNN de 325). Une autre analyse de la littérature retrouve 6 épisodes de SpO<sub>2</sub> < 85 % et/ou FR < 10/min avec des doses de 300 µg à 4 mg (**63**) donnant un OR significatif de 7,86 [1,54-40,3] et un NNN de 15. La réduction des doses de morphine IT < 200 µg réduit le retentissement ventilatoire, mais nécessite une surveillance protocolée, des doses supérieures nécessitant alors une unité de soin continue. Cette attitude peut varier en fonction des comorbidités du patient ainsi que de son âge et doit être envisagée à priori.

Enfin, la clonidine produit une sédation par action sur le locus coeruleus qui participe aussi à la modulation respiratoire comme chémorécepteur central. Le retentissement de l'association clonidine-opiacés IT sur la mécanique ventilatoire n'a pas été évaluée, mais la méta-analyse regroupant 7 essais évaluant cette association à la morphine seule (clonidine 30 µg à 15 µg, morphine jusqu'à 500 µg) ne montre pas de dépression respiratoire avec un OR non significatif de 1,16 [IC95%, 0,36-3,68] (**81**). Une sédation est fréquemment observée au cours d'une RA. L'administration de dose croissante de bupivacaïne 0,5 % hyperbare provoque une sédation en relation avec l'extension céphalique (**121**). L'effet est majoré après administration iv d'1 mg de midazolam avec 27 % des patients nécessitant une stimulation prononcée. Une autre étude utilisant une sédation par propofol, guidée par monitoring bispectrale montre, qu'avec 17,5 mg de bupivacaïne hyperbare, la quantité de propofol pour l'induction et l'entretien (maintien d'un index entre 65 et 75) sont significativement inférieures respectivement de 16 % et 31 %, à 7,5 mg de bupivacaïne (**122**). On retrouve l'association entre le niveau métamérique élevé et la sédation caractérisée par la réduction des doses de propofol de 31 % dans le groupe forte dose. La réduction des afférences vers les centres régulateurs, la perte de contraction musculaire, l'absence de sensation douloureuse et les modifications de la thermorégulation sont probablement impliqués dans cette sédation métamérique dépendante. L'association à une sédation iv doit être adaptée au patient, son âge, ses comorbidités et monitorée.

### **6.3) Thermorégulation**

L'hypothermie sous RA est fréquente, souvent méconnue, non accompagnée de la sensation de froid (par augmentation de la température cutanée) et le plus souvent négligée (**123**). Sur un collectif de 120 patients sous RA, 77 % des patients ont présenté une température < 36 °C en fin d'intervention et 22 % < 35 °C. La RA réduit les seuils de frisson et de vasoconstriction de 0,6 °C (**124**) par redistribution centro-périphérique ainsi que le gain et la capacité de réponse à l'hypothermie. Cette altération est dépendante du nombre de métamères bloqués (**125**). Un âge élevé aggrave ces mécanismes et la survenue d'hypothermie avec un seuil de frisson à 35,2±0,7 °C après 80 ans contre

36,1±0,6 °C avant (126). La sédation et/ou l'anesthésie générale réduisent de manière dose-dépendante l'adaptation thermorégulatrice (124) et aggraveront l'hypothermie et ses conséquences associées à une RA. Le réchauffement par convection externe débutée 15min avant une anesthésie neuraxiale permet de restaurer une normothermie peropératoire au cours de césariennes (37,1±0,4 °C vs 36±0,5 °C, p<0,05) (127) sans bénéfice en cas de réchauffement débuté après réalisation de la RA (128). Proposer avant la RA en particulier chez les sujets âgés un réchauffement externe produit un bénéfice, mais doit être poursuivi durant l'intervention et suivi au minimum par température tympanique.

## 7) Complications (autres que cardio-respiratoires et thermique)

### 7.1) Rétention urinaire (RU)

La RU postopératoire est multifactorielle, avec des facteurs de risques liés au patient, à l'intervention et à la technique anesthésique. Son incidence varie selon le critère retenu et peut représenter 70 % d'une population chirurgicale mixte (129). La vessie est sous la double innervation sympathique (T10-L2, relaxation du détrusor et fermeture du sphincter urétral interne) et parasympathique (S2-S4, contraction du détrusor et relaxation du col vésical) et contrôlé par un réflexe complexe impliquant le tronc cérébral. Le sphincter interne est composé de muscle lisse tandis que le sphincter externe strié reçoit une innervation issue du nerf pudendal innervant aussi les muscles élévateurs de l'anus qui participent au contrôle de miction. La RA bloque les voies afférentes et efférentes S2-S4 en 60s avec un effet maximal à la 5e minute. La récupération fonctionnelle apparaît après régression du bloc en S2-S3. L'incidence varie de 16,2 % [IC95%, 15,9 %-16,5] sur critères clinique à 25 % [21,1 %-28,9 %] par diagnostique ultrasonique (129). Utilisant les ultrasons, la RA augmente le risque de RU pour un volume urinaire > 500 ml (OR de 3,97 [IC95%, 1,32-11,89]) (130) et de (3,22 [1,94-5,36]) pour un volume > 400 ml (131). La récupération de la miction après RA est corrélée au volume du LCR (12). La récupération fonctionnelle complète du détrusor après 10 mg de bupivacaïne hyperbare est de 460±60 min (132). Il existe un délai entre la récupération clinique de la sensation d'uriner et sa réalisation, ce délai étant de 91,6±44 min avec un AL de courte durée d'action, associé à 10 µg de sufentanil (133). Le critère récupération du bloc en S2 est insuffisant en soi pour permettre la miction. La cinétique rapide de la chloroprocaine permet une récupération mictionnelle plus précoce que la bupivacaïne (103 min vs 462min) (134). À dose équivalente, 15 mg de ropivacaïne ne réduit pas ce délai (311 min [90-410]min) par rapport à la L-bupivacaïne (347 min [225-433]min) et à la bupivacaïne racémique (369 min [270-513]min) (55). L'utilisation de 15 mg de ropivacaïne permet une récupération mictionnelle dans le même délai que 10 mg de L-bupivacaïne, respectivement 285±65 min et 284±57 min (53). À dose équianalgésique, aucune différence n'est retrouvée entre

12 mg de ropivacaïne hyperbare et 8 mg de L-bupivacaïne hyperbare, respectivement 302±48 min et 298±68 min au cours de cure de hernie inguinale (54). La ropivacaïne réduit le délai de récupération uniquement à la dose de 8mg (56) par rapport à la même dose de bupivacaïne (165±45 min et 200±50 min,  $p<0,05$ ) au prix d'un nombre d'échecs peropératoire de 16 %. Les opiacés possèdent une action facilitatrice parasympathique sacrée, réduisent les afférences issues de la vessie et possède une action sphinctérienne. L'adjonction de fentanyl (20-50µg) n'augmente pas l'incidence de RU avec un OR de 1,15 [0,35-3,72] (74). La réduction d'AL permise par l'adjuvant rapproche ainsi le risque de RU de celui observé après AG. L'association bupivacaïne 2,5 mg + fentanyl 25 µg au cours de « saddle-block » pour brachythérapie prostatique raccourcit la reprise mictionnelle par rapport à la bupivacaïne 5mg seule (126±55 min vs 169±65 min,  $p<0,05$ ) (135). A contrario, la morphine IT, de par ses propriétés et sa durée d'action médullaire, augmente ce risque qui dépasse les 30 %, un OR de 3,9 [1,94-7,86] et un NNN de 6,5 (74). Enfin, la RA latérale ne réduit pas clairement le risque avec une incidence non différente de 8-9% contre 2-5% en chirurgie ambulatoire avec utilisation d'AL < 12,5 mg pour la bupivacaïne et <15 mg pour la ropivacaïne, même si l'effectif est trop faible pour en tirer des conclusions (29). En utilisant une évaluation ultrasonique, l'incidence de volume vésicale > 500 ml a été de 30 % avec 6 mg de bupivacaïne hyperbare en rachi latéralisée contre 35 % après RA conventionnelle pour un volume de perfusion peropératoire identique de l'ordre de 600ml et les délais de miction spontanée identiques, respectivement 3,41±1,04 h et 3,21±52 h (136). Cependant, la réduction des doses d'AL <10mg et l'adjonction d'un opiacé liposoluble constituent un moyen à entreprendre, associé à l'identification d'autres facteurs de risques correctifs de RU (perfusion excessive, pathologie prostatique préalable, réduction durée d'intervention, infiltration associée du site opératoire, bloc nerveux périphérique...) (137).

## 7.2) Céphalées post-ponction rachidienne (CPP)

L'incidence de CPP a considérablement diminuée depuis l'introduction d'aiguille de faible calibre à biseaux atraumatiques, passant de plus de 20 % avec une aiguille de 22 g à biseau traumatique à moins de 1,5 % pour une aiguille de 27 G atraumatique (138). Les aiguilles atraumatiques réduisent le risque de CPP (OR 0,26 [IC95%, 0,11-0,62]) et la réduction du calibre de l'aiguille produit le même bénéfice (OR 0,18 [0,09-0,36] (139). Cette combinaison nécessite un apprentissage car un risque d'échec de détection du LCR est possible (OR approchant la significativité 0,48 [0,24-1] (139). D'autres situations à risque sont à connaître, comme l'âge jeune, le sexe féminin, un antécédent de brèche symptomatique ou certaines anomalies du tissu élastique. Les CPP chez le sujet âgé sont rares. En obstétrique, une étude prospective comprenant plus de 400 parturientes retrouve une incidence de 9 % de CPP après RA continue réalisée avec un cathéter de 28 G (inséré avec une aiguille atraumatique 22 G) contre 4 % avec une analgésie péridurale, différence non significative dans cette

étude (140). La perte de volume et de pression du LCR favorise l'affaissement des structures intracrâniennes avec rehaussement des méninges en signal IRM. Dans le même temps, on observe une vasodilatation intracérébrale avec possibilité de CPP à pression sous-arachnoïdienne non augmentée, ce mécanisme vasculaire constituant pour certains le mécanisme principal (141, 142). Ces deux hypothèses, probablement complémentaires, font proposer le Blood-Patch comme moyen thérapeutique, ce dernier ayant permis d'observer les phénomènes vasculaires suspectés (143). L'injection de sang autologue augmente dans un modèle animal instantanément et durablement la pression dans l'ESA (144). Le déplacement antérieur du sac dural crée un effet brutal avec une onde de pression rostrale du LCR. Parallèlement, une vasoconstriction immédiate corrige la vasodilatation observée après réalisation d'une brèche dure-mérienne. Le Blood-Patch désactiverait ainsi des récepteurs locaux en particulier adénosine et favoriserait une vasoconstriction cérébrale. Celle-ci survient aussi avec un Blood-Patch réalisé à distance de la brèche durale. Une injection supplémentaire sous-durale augmente l'effet vasoconstricteur dépassant les valeurs de bases (144). Sa réalisation nécessite une technique aseptique rigoureuse le plus tôt possible après l'évènement et fait partie de l'information apportée au patient en consultation préopératoire en cas de proposition de RA.

Les signes cliniques de CPP apparaissent généralement en quelques heures avec une céphalée uni- ou bilatérale à prédominance fronto-occipitale s'aggravant en orthostatisme et corrigée par le décubitus. On retrouve fréquemment des acouphènes, une diplopie quelques fois tardive par traction des nerfs oculomoteurs (principalement la VIe paire crânienne qui possède un long trajet intracrânien), des nausées ainsi qu'une photophobie. Une des complications redoutables est l'hématome sous-dural souvent plus tardif avec aggravation des symptômes et évolution comateuse. Cet évènement rare, estimé à environ 1/1000 brèches durales est plus souvent associé à une brèche volumineuse et négligée même si d'autres circonstances les favorisent comme des anomalies vasculaires spinales, la déshydratation, le post-partum et le sexe féminin (146). Sa survenue lors d'une brèche avec aiguille de fin calibre atraumatique est très rare, mais possible (147).

### **7.3) Autres complications neurologiques : troubles neurologiques transitoires (TNT), hémorragiques et infectieuses**

La lidocaïne hyperbare possède une réelle neurotoxicité avec une incidence de TNT multipliée par 7 par rapport aux autres AL (3), ce qui l'a exclue de notre pratique. En France, en 2002, l'incidence de neuropathie a été évaluée à 2,5 pour 10000 RA [IC95%, 0-5,1], celle de syndrome de la queue de cheval de 0,8/10000 RA [0-2,3] et celle de méningite de 0,3/10000 RA [0-1,4] (111). Un registre rétrospectif suédois comportant plus de 1510000 anesthésies neuraxiales a retrouvé une incidence



de complications sévères de 1/20000-30000 RA (145). Une autre étude rétrospective retrouve une incidence de neuropathie imputable à la RA de 4/10000 [IC95%, 0-8] (148). Les mécanismes sont multiples, ischémique, traumatique, neurotoxique et compressif (94, 95, 149). Les TNT associent des douleurs lombaires irradiant aux membres inférieurs sans lésions authentifiées, disparaissent habituellement en 7-10j et habituellement contrôlés par les AINS. L'incidence de paresthésie lors de la réalisation de la RA est difficile à connaître et le lien avec une neuropathie prolongée difficile à établir. Une étude prospective non randomisée portant sur 620 patients utilisant une aiguille atraumatique 25 G a relevé 6,95 % de paresthésie lors d'une RA réalisée en décubitus latéral avec une approche médiane contre 9,15 % (p=0,03) en position assise, risque encore plus important en cas de ponctions répétées (34,1 % vs 18,6 %, p=0,04) (150). Une autre étude observationnelle retrouve une incidence de 13,6 % de paresthésie lors de RA (151) avec, au moment de la douleur, reflux de LCR dans 86,7 % des cas attestant le passage dans l'ESA. Aucun cas de déficit prolongé n'a été décrit dans ces deux études, rejoignant ainsi les résultats décrits sur 4767 RA regroupant 298 paresthésies (96) avec 2 % de déficit neurologique régressant dans deux tiers des cas en moins de 7 jours. Les syndromes de la queue de cheval sont rares même si d'autres éléments que la lidocaïne ont été décrits comme la position de lithotomie ou une concentration élevée d'AL au sein de la queue de cheval lors de RA continue avec cathéter de fin calibre (48, 152) ou une mauvaise distribution. Trois facteurs sont associés à la neurotoxicité expérimentale : quantité totale, concentration locale et durée d'exposition des AL. Si les variations du débit sanguin médullaire liées aux AL sont transitoires et sans conséquence clinique, la neurotoxicité fait intervenir essentiellement les modifications de concentrations du glutamate (153) et la toxicité mitochondriale (154-156). Les AL possèdent une toxicité concentration dépendante par nécrose, altération mitochondriale et apoptose (156). À ce titre, expérimentalement, la bupivacaïne est aussi toxique que la lidocaïne, avec une toxicité nécrotique précoce et apoptose retardée alors que la lidocaïne détruit le cytosquelette neuronal et active plus précocement les caspases (156). La neurotoxicité des formes S des AL (ropivacaïne et L-bupivacaïne), évaluées à des doses 10 fois supérieures à celles utilisées en pratique, est inférieure à celle observée avec la lidocaïne et la bupivacaïne racémique (157, 158). L'atteinte neurologique produit une dégénération axonale concentration et dose dépendante centrée sur les racines postérieures et sur la partie latérale de la corne postérieure. La rupture de la barrière sang-nerf et l'injection intrafasciculaire, plus fréquemment observées après bloc nerveux périphérique, produit des lésions traumatiques et ischémiques durables. Une neuropathie diabétique augmente le risque neuropathique sur une analyse rétrospective incluant 567 patients avec une incidence de 0,4 % [IC95%, 0,1 %-1,3 %] (159). Enfin, la méconnaissance du niveau réel de ponction rend possible un traumatisme du conus médullaris (145) ou une répartition non uniforme autour d'une

terminaison médullaire basse méconnue, motivant le développement du repérage par ultrason, en particulier en cas de difficulté de ponction.

Concernant le risque infectieux, la méningite représente le risque majeur. L'incidence dans le registre suédois (145) est d'un évènement pour 53000 RA. Sur les 12 cultures positives, le streptocoque  $\alpha$ -hémolytiques d'origine orale est majoritaire dans > 90 % des cas. Le principal mode de contamination est le non-respect des procédures lors de la ponction rachidienne ou de la manipulation du cathéter de RA continue, en particulier l'absence de lavage des mains ou du port du masque (praticien et aide). Celles-ci ont été décrites et diffusées (<http://www.sfar.org/article/187/les-blocs-perimedullaires-chez-l-rsquo-adulte-rpc-2006>). Une contamination groupée est possible (160), là aussi d'origine humaine et iatrogène, nécessitant alors une analyse des cas et une déclaration au CCLIN comme évènement grave avec recherche des facteurs contributifs. La culture du LCR oriente l'enquête étiologique et le traitement antibiotique, débuté avant la réception des résultats associant une C3G et de la vancomycine, sera secondairement adapté. Les prélèvements peuvent rester négatifs. Concernant les patients présentant une infection articulaire documentée nécessitant une chirurgie d'exérèse et opérés sous RA, le risque d'infection neuro-méningée est rare. Une étude rétrospective n'a pas observé (161) de méningites ou abcès péri-duraux iatrogènes au cours de révision prothétique septique effectuées sous RA. Sur un collectif plus important (12465 RA sur près de 6 ans), une méningite iatrogène à *S.aureus* a été documentée après RA pour reprise de prothèse de genou et infection documentée au même germe (148). Le respect des procédures par le praticien et l'aide est impératif ainsi que l'analyse du bénéfice patient, cette complication certes rare étant d'une gravité extrême.

Les complications hémorragiques après RA sont inférieures à 1/220000 RA (162) et varient entre 1/22 000 au cours de la chirurgie de hanche à 1/50000 au cours des césariennes et 1/480 000 sur l'ensemble des procédures (145). Les signes cliniques associent des douleurs lombaires puis un déficit sensitivomoteur. Un scanner doit être réalisé en urgence suivi d'une décompression chirurgicale au mieux dans les 6h. Malgré cela, l'évolution peut être péjorative avec séquelles douloureuses résiduelles. Des recommandations existent pour l'usage des anticoagulants (héparine non fractionnée, HBPM, antiXa injectable, ...) après RA ainsi que pour les nouveaux anticoagulants oraux (163, 164). Leurs respects constituent un élément de prévention sans cependant annuler le risque. Une attention particulière doit être apportée à certains terrains spécifiques comme l'insuffisance rénale, les poids extrêmes et l'âge élevé qui, pour toutes ces molécules, modifient leur cinétique d'installation et d'élimination.

La controverse concernant le choix de l'antiseptique pour la réalisation de la RA persiste. La chlorexidine a été incriminée dans la survenue de méningite ou d'arachnoïdite chez l'animal en cas d'application directe (165). Deux études récentes offrent un éclairage nouveau. La première a été réalisée sur neurones humains et cellules de Schwann de rat (166). La chlorexidine 2 % et la povidone iodée 10 % ont été administrées à concentrations décroissantes, la viabilité cellulaire mesurée par colorimétrie et la morphologie en microscopie. Les deux solutions réduisent la viabilité de manière concentration dépendante avec un effet plus marqué de la chlorexidine pour les concentrations élevées (dilution allant de 1/200<sup>e</sup> à 1/100<sup>e</sup>). La destruction cellulaire apparaît pour la chlorexidine à une concentration de 0,1 % contre 0,5 % pour la povidone iodée, correspondant à une dilution de 1/20<sup>e</sup>. Une aiguille de RA de diamètre 0,7 mm provoque une ouverture durale d'environ 0,38 mm<sup>2</sup>. La quantité de chlorexidine « emportée » au sein de l'aiguille de RA par une injection d'1ml produit une concentration dans le LCR et les racines de 0,0001372 %, soit une dilution de 1/145773<sup>e</sup>. Il apparaît donc, qu'aux concentrations utilisées en pratique clinique, avec respect du temps de séchage de l'antiseptique appliqué, la quantité délivrée des deux antiseptiques sera sans conséquences sur la viabilité neuronale. La seconde étude est une analyse rétrospective portant sur 11095 patients opérés sous RA et l'apparition ou l'aggravation d'une paresthésie ou d'un déficit neurologique dans la semaine suivant l'intervention (148). Avec un suivi neurologique rigoureux, cette étude a inclus 12465 RA réalisées avec chlorhexidine 2 % en solution alcoolique. Le type d'aiguille était variable (18-27G) avec 94 % de biseau atraumatique. Parallèlement, 42 % de patients ont eu un bloc nerveux périphérique et 6,6 % présentait une anomalie clinique neurologique préalable. Sur l'ensemble des troubles observés, 57/1188 ont été retenus (incidence de 0,46 % [IC95%, 0,3 %-0,58 %]) avec seulement 5 d'entre eux en rapport direct avec la procédure RA, soit une incidence de 0,04 % [0-0,08 %]. Les solutions utilisées contenaient de la bupivacaïne, seule ou associée à la morphine, au fentanyl ou à la clonidine. La récupération complète du déficit est survenue entre 2 et 30 jours, sans méningite ou arachnoïdite avec, par contre, une méningite à *S.aureus* chez un patient opéré dans un contexte de reprise septique de genou. Ces données, certes rétrospectives, mais rigoureuses font de la chlorexidine alcoolique un antiseptique adapté à la préparation cutanée avant RA.

## 8) RA en injection unique et RA continue

### 8.1) Injection unique

Après éliminations des contre-indications (refus, anticoagulation efficace, certaines pathologie valvulaire obstructive majeure, l'hypovolémie non corrigée, insuffisance cardiaque décompensée, neuropathie démyélinisante en poussée, sepsis au point de ponction, antécédent de neuropathie-

TNT après une précédente RA) l'injection unique constitue la principale indication de la RA. Le niveau sensitif à obtenir varie en fonction de l'intervention (tableau 2).

Site opératoire	Niveau sensitif supérieur
Césarienne – chirurgie sus-mésocolique	T4 (mamelon)
Chirurgie viscérale et urologique sous-ombilicale	T6 (xyphoïde)
Hanche – hernie inguinale – délivrance vaginale	T10 (ombilic)
Varices - genou - cuisse	T12 (pubis)
Cheville - pied	L1-L2 (pli inguinal)
Périnéal	S2

**Tableau 2.- niveau supérieur sensitif chirurgical**

Comme cela a été décrit précédemment, les niveaux sensitifs vont varier en fonction des patients, des conditions de conservation de l'AL injecté et de la solution choisie. Les facteurs non modifiables et imprévisibles sont essentiellement le volume, la densité du LCR et le rétrécissement du canal spinal. Rappelons que le volume du LCR est inversement corrélé à l'extension maximale du bloc sensitif, sa régression en S2, la récupération de miction et positivement avec l'installation du bloc moteur (**12, 20**). La dose totale administrée est le déterminant principal du niveau et de la durée du bloc sensitif et moteur, le volume ayant peu d'impact (**45, 167**) sauf en cas de périrachianesthésie séquentielle en obstétrique (**168**) ou l'augmentation d'1 ml au cours d'une injection IT augmente par deux la probabilité de succès analgésique jugé sur la DE50 de l'AL. La morphologie (taille et poids) et l'âge influencent le délai d'installation, la durée et la régression du bloc sur une modélisation mathématique avec la bupivacaïne « isobare » (15-22,5 mg) (**169**). Cependant, la taille et le poids font varier le modèle en sens opposé, l'application en pratique est limitée aux populations extrêmes et peu pratique. Le rôle du volume de LCR est ici prédominant car variant inversement à l'IMC (**19, 22**). L'âge raccourcit l'installation du bloc moteur d'environ 8 min (19,6±10,8 min pour une population de 34±10 ans contre 11,6±4,8 min pour un âge de 71±8ans) et la récupération complète du bloc sensitif et moteur en S2 d'environ 90 min (**170**). L'âge réduit l'extension maximale du bloc sensitif (**20**) et accroît le risque d'hypotension artérielle (**102, 103, 106, 109**) au-delà de 7,5 mg de bupivacaïne. La densité de la solution détermine aussi les blocs sensitif et moteur. Par analogie, on observe une relation entre la densité du LCR (élément non contrôlable) et l'extension maximale sensitive (**39**). Les solutions isobares prolongent la durée du bloc sensitif et souvent moteur par rapport à la forme hyperbare et produisent une extension céphalique maximale moins importante et moins prévisible (**171**). L'injection IT de 15 mg de bupivacaïne hyperbare produit un bloc sensitif maximal plus important, d'installation plus précoce et avec une incidence d'hypotension plus

importante (172) que la forme isobare. Ceci renforce la nécessité de réduire la dose d'AL, en particulier pour la bupivacaïne hyperbare, chez le sujet âgé et l'intérêt des adjuvants comme le sufentanil (103). Cependant, la baricité intervient différemment selon la réalisation d'une RA. Ainsi, chez un patient maintenu en décubitus latéral après l'injection IT de 8 mg de bupivacaïne hyperbare, il existe un bloc asymétrique prédominant sur le côté dépendant d'installation statistiquement plus lente que dans le groupe de patients repositionnés en décubitus dorsal immédiatement après l'injection ( $22\pm 8$  min vs  $18\pm 7$  min respectivement) (173) ? Cette asymétrie s'accompagne d'une régression plus lente du bloc sensitif (récupération de deux segments,  $67\pm 19$  min vs  $60\pm 17$  min). En obstétrique, il existe une relation entre hypobaricité (bupivacaïne 10mg) et extension céphalique. L'intensité du bloc moteur et l'incidence d'hypotension artérielle (174) sont significativement plus importantes avec une solution hypobare qu'hyperbare, résultats confirmés par une étude plus récente (175). A contrario, dans cette étude, aucune relation n'est retrouvée en baricité et évolution du bloc en cas d'injection en RA latéralisée.

## 8.2) RA latéralisée

La RA latéralisée va utiliser au maximum le concept de baricité pour obtenir un bloc sensitif et moteur volontairement asymétrique dominant du côté opéré (dépendant). En ambulatoire, une RA latéralisée réduit la durée de sortie de la structure de 47 min [IC95%, -67/-27] (29) avec, cependant, un effectif analysé faible (2 études, n=170). Elle réduit la fréquence des hypotensions artérielles (29, 173). Les délais d'installation du bloc sensitif et moteur sont plus lents qu'une RA conventionnelle, mais ces différences sont trop faibles pour être cliniquement importante (176). Cette technique réduit aussi le recours aux vasopresseurs même si le bloc sensitif n'est jamais strictement latéralisé, avec une latéralisation complète du côté dépendant allant de 53 % à 93 % (29, 54, 173, 177-179). Cependant, l'extension sensitive et motrice est constamment plus importante du côté dépendant que non dépendant lors de l'installation de la RA. Cette technique s'adresse aussi bien à l'ambulatoire qu'à l'hospitalisation de certains patients à risque. L'incidence de RU, à dose équivalente d'AL et sans morphine IT, semble identique entre une RA latéralisée et conventionnelle (29, 54, 136, 179). Une solution hypobare n'existe pas en tant que telle même si la quasi-totalité des AL à 37 °C deviennent hypobares et que l'association à un opiacé réduit de manière supplémentaire la baricité. En pratique, on associe 1,8-2 ml de bupivacaïne « isobare » et 3,2-3 ml d'eau stérile pour obtenir une concentration de 0,18 % dans un volume de 5 ml. La dose habituelle pour un succès anesthésique d'une RA latéralisée varie en fonction de l'intervention, de 4-6mg (arthroscopie genou) à 8 mg (hernie inguinale, éveinage, hanche) pour la bupivacaïne, et de 7,5 mg pour la ropivacaïne (arthroscopie) à 10 mg (éveinage, hernie inguinale, hanche) en l'absence adjuvant. La bupivacaïne hyperbare évite une manipulation supplémentaire source potentielle d'erreur et d'infection. La

position du patient dépendra de la possibilité ou non de le mobiliser et de l'AL choisi. Dans le cas d'une RA latéralisée hypobare, l'injection sera faite côté à opérer en haut en orientant le biseau de l'aiguille vers le haut. Une RA latéralisée hyperbare se fera côté du patient à opérer en bas en injectant vers le bas le biseau orienté dans le même sens. Le patient doit être maintenu sur ce côté sur une durée d'environ 15 min pour favoriser l'installation unilatérale adaptée à l'intervention. À dose équivalente, un bloc strictement unilatéral sera plus fréquent avec une solution hyperbare qu'iso ou hypobare (**180-182**). Une solution hypobare expose au risque de bilatéralisation et d'extension céphalique du bloc après remise en décubitus, cela même après 30 min de position latérale (**29**). Le choix de l'aiguille se portera plutôt vers une aiguille atraumatique 25 G permettant une distribution unilatérale adéquate sans majorer le risque de CPP. La proportion de bloc strictement unilatéral obtenue avec 8 mg de bupivacaine hyperbare est supérieure avec une aiguille atraumatique 25 G qu'une aiguille à biseau tranchant de même calibre (66 % de bloc sensitif et 73 % de bloc moteur contre 13 % et 40 %) (**177**). Une vitesse d'injection de 0,02 ml/s (soit 1,2 ml/min) n'a pas d'influence par rapport à une injection plus rapide de 15 ml/min avec 8mg de bupivacaine hyperbare. Cependant, la même dose d'AL injectée avec une aiguille Whitacre® de 27 G à une vitesse de 0,5 ml/min produit un bloc strictement unilatéral dans 40 % des cas contre seulement 5,3 % en cas d'injection à 7,5 ml/min (**183**), l'augmentation de la vitesse produisant une diffusion controlatérale des blocs sensitif, moteur et sympathique. Cependant, il est impossible en pratique de maintenir constante la pression lors de l'injection. Une vitesse de 1,5 à 2,5 ml/min après obtention du reflux spontanée du LCR sans barbotage constitue un bon compromis. L'association de fentanyl réduit la dose d'AL de 25 % et la durée de séjour en SSPI de 35 % grâce à une récupération plus rapide du bloc moteur (**184**). Le sufentanil 5 µg permet d'obtenir un DE95 de la ropivacaine 0,5 % (rendue hypobare avec 1 ml d'eau et 1 ml de sufentanil 5 µg) au cours des fractures de hanche de 9 mg [IC95%, 8-14]mg (**185**). Dans cette étude, les doses de 6 et 8 mg de ropivacaine s'accompagnent d'un taux élevé d'échec, respectivement 55 % et 88 %, et l'étude retrouve l'effet hémodynamique dose dépendant sur l'incidence d'hypotension artérielle (baisse de PAS > 30 % des valeurs de base). L'association sufentanil 2,5 µg- 5 mg de bupivacaine hyperbare au cours de RA latéralisée pour arthroscopie de genou est aussi efficace que 10 mg de bupivacaine seule avec un délai d'installation plus court (4,8±1,6 min vs 6,3±1,7 min, p<0,05) et une durée de bloc moteur réduite (4,9±2,2 h vs 2±1,1 h, p<0,05) (**186**).

### **8.3) RA continue**

Cette technique utilise le fractionnement de la dose d'AL atténuant les contraintes d'une RA conventionnelle, en particulier hémodynamique, critère décisionnel recherché chez certains patients jugés fragiles. La pose nécessite une asepsie stricte avec habillage chirurgicale du praticien. Un filtre

est connecté au cathéter. Le cathéter est inséré au travers de l'aiguille utilisée pour la ponction rachidienne avec une orientation céphalique sur une longueur de 30 mm. Différents dispositifs existent avec aiguille de Tuohy ou rachidienne adaptée. La RA est initiée avec 2,5-5 mg de bupivacaïne puis entretenu par bolus de 1,25-2,5 mg. Une solution hyperbare sera privilégiée en cas de chirurgie en décubitus dorsal, hypo- ou isobare pour le décubitus latéral. Une solution hypobare nécessite une injection en décubitus latéral prolongé (20-30min) qui la rend intéressante en cas de chirurgie sur le membre dépendant permettant ainsi de ne pas mobiliser le patient. Les réinjections se font en fonction du niveau sensitif nécessaire avec possibilité ensuite de faire varier la baricité du produit ou la position du patient (proclive en cas de solution hypobare, déclive pour hyperbare). La forme hypobare semble moins appropriée pour la RA continue en cas d'injection en décubitus dorsal comme le suggère une étude prospective ayant comparé avec un cathéter de 20 G **(187)** la bupivacaïne 0,5 % hypo-, iso- ou hyperbare (bolus de 7,5 mg puis entretien par 2,5 mg pour niveau sensitif en T10). L'extension du bloc sensitif varie en fonction de la baricité (hyperbare>isobare>hypobare), dans une moindre mesure pour les blocs moteur (hyperbare=isobare > hypobare) et sympathique (hyperbare>isobare=hypobare). La forme isobare, dans les conditions de cette étude, représente le meilleur compromis, mais l'utilisation de forme hyperbare est possible en réduisant les doses (incrément de 2,5 mg par ex). Le bénéfice hémodynamique de la RA est bien documentée **(47, 188-190)**. Sur une analyse rétrospective, l'incidence d'hypotension artérielle avec 5 mg de bupivacaïne est significativement réduite par rapport à une AG (34 % vs 83 %), la dose de 2,5 mg produisant un bénéfice supplémentaire avec une incidence d'hypotension artérielle de 4 % **(188)**. L'incidence d'hypotension artérielle a été de 80 % au cours d'une RA (bupivacaïne hyperbare 10-15 mg) contre aucun épisode avec une RA continue réalisée avec par un bolus de 5 mg puis 2,5 mg **(189)**. Chez des patients de plus de 75 ans avec RA réalisée a comparé 7,5 mg de bupivacaïne hyperbare ou une RA continue (bolus de 2,5 mg, réinjection 2,5 mg pour obtenir un niveau sensitif en T12 **(47)**). Avec une réduction de 50 % de la dose d'AL dans le groupe RA conventionnelle par rapport à l'étude précédente **(189)**, la RA continue réduit les d'épisodes d'hypotension (31 % contre 68 %) et le recours aux vasopresseurs. L'extension céphalique du niveau sensitif, à la limite de la significativité, est inférieure chez les patients du groupe RA continue (médiane à T8 (T6-T10) contre T10 (T8-T12),  $p=0,05$ ). L'installation du bloc est plus lente sous RA continue ( $9\pm 0,9$  min contre  $17\pm 1,4$  min) et sa régression plus rapide ( $117\pm 18$  min vs  $185\pm 7$  min,  $p<0,05$ ) **(189)**. La titration de l'AL réduit la dose totale d'AL (5 mg [2,5-10] mg vs 7,5 mg) **(47)**. Chez des patients âgés porteurs de cardiopathies documentées, la RA continue a été comparée à une AG associant sévoflurane-rémifentanil ou propofol-rémifentanil guidée sous AIVOC **(190)**. Avec une dose médiane de 7,5(2,5-20)mg de bupivacaïne iso-hyperbare, les patients sous RA continue ont nécessité moins d'éphédrine (27 % contre 100 % sous propofol et 80 % sous sévoflurane) pour l'objectif hémodynamiques proposé. La

baisse de PAM a été de  $26\pm 17\%$  sous RA continue contre  $47\pm 8\%$  dans le groupe propofol et  $46\pm 12\%$  dans le groupe sévoflurane.

L'approche paramédiane facilite l'insertion du cathéter IT, réduit le nombre de ponction et de redirection d'aiguille permettant un taux de succès à la première tentative de  $85\%$  contre  $45\%$  (**191**). Un des problèmes majeurs de la RA continue est la crainte de complications neurologiques, en particulier syndrome de la queue de cheval. Si les cathéters de très fin calibre ( $< 28\text{ G}$ ) ont été incriminés, on note dans une étude rétrospective un syndrome de la queue de cheval survenant avec un cathéter de 20gauge sur 603 procédures, avec comme AL la lidocaïne hyperbare  $5\%$  (**192**). Dans ce recueil, l'incidence de paresthésie lors de la réalisation de la RA continue a été de  $17,2\%$  contre  $6,3\%$ , en injection unique (**192**). Trois patients ont présenté des paresthésies persistantes résolutive pour deux d'entre eux en 4j, soit une incidence de  $0,5\%$  [IC95%,  $0,1\% - 1,45\%$ ]. Une distribution inadéquate de l'AL majore aussi le risque de neurotoxicité (**152, 192, 193**). L'accumulation distale lors d'injection itérative en position dorsale est favorisée par la malposition du cathéter ou du (des) orifice(s). Dans le cas d'un niveau insuffisant, l'extension anesthésique devra plutôt privilégier le changement de position du patient que des injections itératives pour ne pas aggraver l'accumulation caudale. Une étude prospective incluant des patients âgés de plus de 80 ans a retrouvé comme seul élément prédictif de mauvaise distribution de l'AL une orientation caudale de l'extrémité du cathéter observée dans  $13,75\%$  des cas (**193**). La direction des cathéters restent assez imprévisible. On retrouve ainsi une orientation céphalique souhaitée du cathéter dans  $50\%$  à  $71,3\%$ , horizontale dans  $20\%$  à  $34\%$  et caudale (non recherchée) dans  $7\%$  à  $16\%$  après opacification (**152, 193, 194**) en particulier avec les cathéters de diamètre inférieur à  $28\text{ G}$ . L'incidence de CPP après RA continue est variable et souvent supérieure à l'injection unique allant de  $3,4\%$  pour des cathéters 20-24 G à  $33\%$  pour des cathéters de 28 gauge, ces derniers majoritairement utilisés en obstétrique (**192**). Sur plus de 3000 anesthésies neuraxiales dont 333 RA continue (majoritairement 28 gauge), l'incidence de CPP après RA continue est de  $1,5\%$  (**195**) contre  $0,9\%$  après RA conventionnelle et  $1,7\%$  après péri-RA séquentielle. Ce risque est majoré en obstétrique sur une étude prospective ayant inclus plus de 400 femmes (**140**) avec une incidence de CPP de  $9\%$  après RA continue contre  $4\%$  sous péridurale, différence non significative dans cette étude. L'incidence de dysesthésie en postpartum a été plus importante ( $5,3\%$  vs  $1\%$ ) toute résolutive en quelques jours sans syndrome de la queue de cheval. Les échecs de RA continue se sont progressivement réduits depuis 30 ans passant de  $20\%$  (**187**) à moins de  $1,5\%$  (**152, 195**). Les difficultés techniques varient de  $0\%$  à  $37\%$  (**152, 194-196**). L'ablation d'un cathéter de RA continu peut être difficile atteignant  $8,1\%$  dans l'étude d'Arkoosh et al. (**140**) dont un cathéter laissé en place après rupture. La résistance et la distension élastique lors de leur manipulation sont variables. Une étude expérimentale retrouve une corrélation entre la force



maximale mesurée juste avant rupture et le diamètre externe du cathéter ( $r=0,957$ ,  $p<0,001$ ) ainsi qu'avec son épaisseur ( $r=0,9$ ,  $p<0,001$ ) (**197**). La distensibilité varie aussi en fonction de ses deux paramètres avec un lien statistique moins net, mais encore significatif. L'ablation d'un cathéter de RA continue doit être réalisée de manière aseptique par un personnel en ayant la maîtrise. Analysés en microscopie électronique après retrait, les cathéters périurinaires de 24 G et de RA continu 28 G ne montrent aucune anomalie contrairement aux cathéters de 22 G présentant de nombreuses érosions en relation avec la difficulté d'insertion du set utilisé (**196**). Le choix doit être fait après avoir testé plusieurs dispositifs. Une dernière précaution consiste à sécuriser le cathéter et l'identifier pour éviter toute injection IT iatrogène pendant la durée d'analgésie habituellement courte et inférieure à 24h.

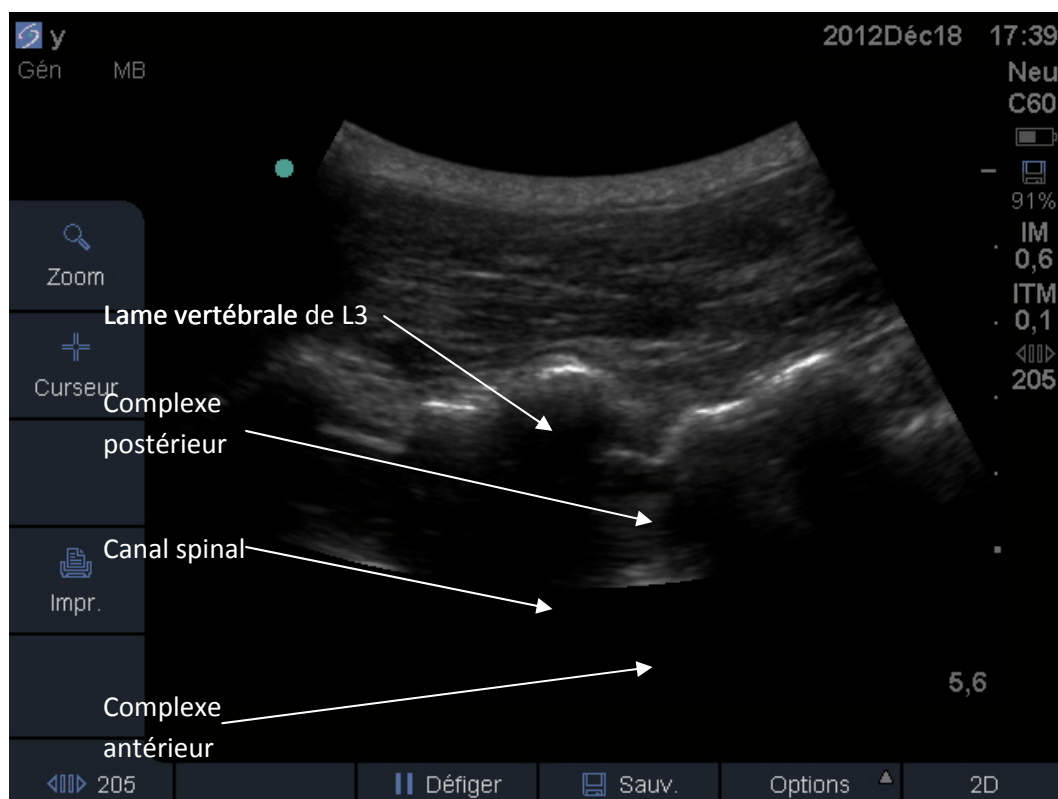
### 9) Échographie et RA

D'introduction récente, l'usage des ultrasons (US) pour l'anesthésie neuraxiale est en plein développement. La plupart des données concernent le repérage par US du niveau de ponction et d'orientation de l'aiguille. Une étude ancienne avec opacification de cathéters de RA continue a montré dans 59 % des cas au moins un niveau d'écart entre le niveau estimé et le niveau réellement ponctionné (**152**). La correspondance radiologique du repérage L2L3 par la palpation manuelle est de 30 % contre 60 % avec l'échographie et de 28 % contre 71 % pour les niveaux inférieurs (**198**). Sur une étude IRM (690 patients), la médiane [range] de la ligne de Tuffier se trouve en position L4L5 [L3-L4/L5S1], le cône médullaire au  $\frac{1}{3}$  infL1 [ $\frac{1}{3}$ supT12 /  $\frac{1}{3}$ supL3] et l'extrémité du sac dural en  $\frac{1}{3}$  moyen de S2 [ $\frac{1}{3}$ supS1 /  $\frac{1}{3}$ infS3] (**199**). Il existe aussi une ascension de la ligne de Tuffier avec l'âge et une baisse du cône médullaire rapprochant ainsi ses deux structures. L'existence d'anomalie transitionnelle lombosacrée (sacralisation L5 ou lombalisation S1) ne modifie pas le niveau des lignes de Tuffier et du cône médullaire (**199**). Ces anomalies présentes dans 8-12% des cas, peuvent être contournées en échographie sur une coupe paramédiane sagittale oblique en décomptant en direction céphalique de L5S1 puis caudal de T12. Le sacrum apparaît comme une ligne hyperéchogène horizontale et la jonction L5S1 par un interstice hypoéchogène (**figure 1**).



Figure 1 : image sagittale médiane du rachis, jonction L5-S1, sonde 2-5MHz.

La coupe sagittale paramédiane oblique visualise l'espace inter-lamaire et le complexe postérieur (ligament jaune-espace péri-dural-dure mère), le canal spinal et le complexe antérieur (dure mère antérieure-ligament longitudinal vertébral postérieur-partie postérieure du corps vertébral) (**figure 2**).



*Figure 2 : coupe sagittale paramédiane oblique du rachis en L3-L4, sonde 2-5MH. Complexe postérieur : ligament jaune-espace péri-dural-dure mère postérieure. Complexe antérieur : dure mère antérieure-ligament longitudinal vertébral postérieur-partie postérieure du corps vertébral.*

La coupe sagittale paramédiane dégage les apophyses articulaires en ligne continue reliant les apophyses supérieures et inférieures, avec une ombre acoustique antérieure (**figure 3**).



Figure 3 : coupe sagittale paramédiane du rachis en L4-L5 et S1, sonde 2-5MHz.

La coupe transverse, après identification du niveau vertébral, permet d'estimer la profondeur de ponction et la direction de l'aiguille (figure 4).

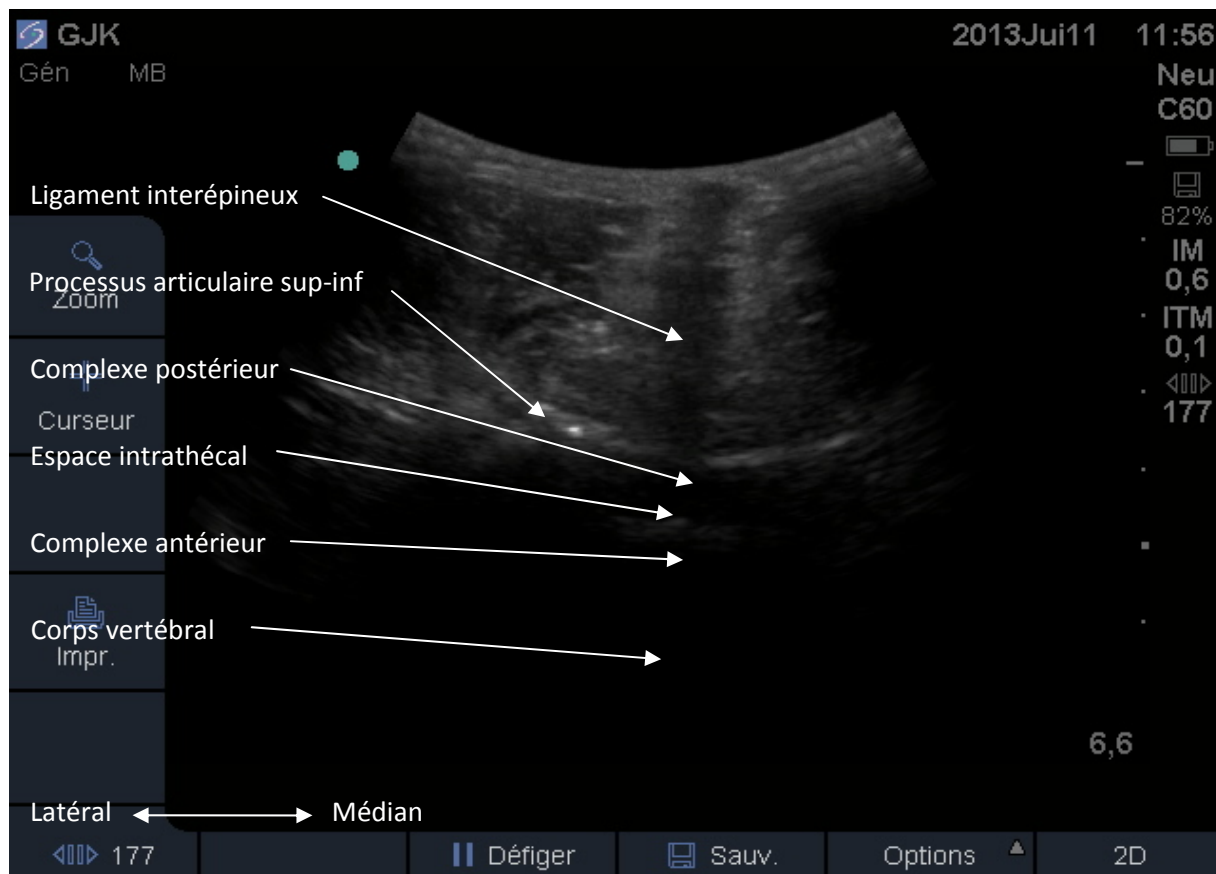


Figure n°4.- Image rachis coupe transverse en L4. Complexe postérieur : ligament jaune-espace péridural-dure mère postérieure. Complexe antérieur : dure mère antérieure-ligament longitudinal vertébral postérieur-partie postérieure du corps vertébral.

La plupart des études sur les US et l'abord neuraxial ont été réalisées en obstétrique précisant la profondeur de l'espace péridurale avec une réduction du nombre de ponction et de redirection d'aiguille (2). En chirurgie orthopédique, une étude observationnelle (IMC  $31,4 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$ ) a observé 84 % de succès à la première ponction sans redirection nécessaire dans 62 % des cas avec un repérage échoguidée (200), ainsi qu'une concordance entre la profondeur de l'aiguille et la mesure échographique préalable de l'ESA (coefficient 0,82 [IC95% 0,72-0,91]). Chez des patients présentant un IMC  $> 38 \text{ kg/m}^2$ , le repérage par US a réduit par deux le nombre de passage de l'aiguille (6 vs 13) et le nombre de tentatives, avec un taux de succès à la première ponction de 65 % contre 32 % par les repères visuels (201). La durée de réalisation de la RA est réduite sous US avec une durée de  $5 \pm 4,9 \text{ min}$  contre  $7,3 \pm 7,6 \text{ min}$  (201). L'incidence de rotation des corps vertébraux est dans cette étude de 15 %. La réduction du nombre de ponction par l'échorepérage avant RA est d'autant plus important que les échecs de RA sont corrélés au nombre de ponctions avec un seuil  $\geq 3$  ponctions dans l'étude de Fuzier et al. (75) Les deux obstacles pour l'usage des US sont la qualité des images et la courbe d'apprentissage. Chez l'adulte, la sonde doit être à basse fréquence. En dehors de

l'obstétrique, la mauvaise qualité d'image US varie de 1 à 15 %, en particulier avec l'âge élevé et les artéfacts générés par les lésions arthrosiques. La qualité d'acquisition des images a été évaluée sur une étude observationnelle réalisée sur 100 patients en chirurgie orthopédique (202) avec comme objectif principal la précision des images US pour la prédiction d'une ponction rachidienne difficile. Malgré une visibilité complète (définie par la visualisation de l'ensemble complexe postérieur-espace intrathécal-complexe antérieur) inférieure de la coupe transversale médiane par rapport à la coupe sagittale paramédiane oblique (38-60% contre 70-72%), la courbe ROC montre une performance supérieure de la coupe transverse sur l'objectif principal avec un ASC de 0,61, une valeur prédictive positive de 85 % et négative de 30 %. Une notion importante faisant le lien avec l'apprentissage est l'absence de différence entre novices et experts dans cette étude, avec un ASC respectif de 0,66 et 0,57. Chez deux anesthésistes novices en abord US rachidien, un repérage échographique correct des apophyses épineuses (objectif : 90 % de succès) a été obtenu au bout de 36 et 22 procédures (203). La formation nécessite une évaluation plus précise portant sur les massifs osseux, articulaires et les structures neuraxiales. Le développement de l'imagerie et des fantômes mimant les structures rachidiennes permettent un entraînement régulier pour améliorer la courbe d'apprentissage. La conséquence de l'introduction du gel utilisé pour la ponction échoguidée a été récemment évaluée sur une étude animale (204). Les auteurs ont évalué 48h après injection IT de 0,2 ml de gel US dans le LCR, le comportement des animaux ainsi que les modifications histologiques par rapport à un groupe contrôle. Le contenu protéique du LCR a été multiplié par 10 dans le groupe US et l'ensemble des animaux ont présenté des troubles moteurs modérés. Parallèlement, on retrouve un afflux de cellules immunocompétentes (lymphocyte T en majorité) au sein des trois méninges avec prédominance au sein de la substance grise et ceci même à distance du point de ponction. Même si la dose de gel utilisée ici dépasse celle utilisée en pratique clinique et l'absence de correspondance humaine, l'apprentissage, les difficultés de ponction sont susceptibles de provoquer une réaction inflammatoire inappropriée méningée dont les conséquences à long terme sont inconnues. Cette étude ne remet pas en cause la qualité de l'imagerie obtenue par l'échorepérage. L'amélioration des conditions de réussite d'une RA nécessite un apprentissage et bénéficiera probablement des améliorations techniques échographiques et de la réduction de l'encombrement des sondes.

## 10) Chloroprocaine (CP)

La CP, amino-ester utilisé en IT dès les années 50, bénéficie d'un renouveau en particulier grâce à une cinétique d'installation et de récupération rapide compatible avec une utilisation en ambulatoire et une modification de sa composition après observation de syndrome de la queue de cheval lors d'injection non intentionnelle (brèche dure-mérienne lors de péridurale) de forte dose dépassant 400 mg de CP chez 8 patientes avec séquelles neurologiques partielles prolongées dont une

arachnoïdite extensive (205). La présence de bisulfite associé à un pH bas (3,1) ou, dans une autre forme commerciale, de méthylparaben, ont été évoqués comme éléments contributifs (206) même si ce dernier n'était pas présent dans la forme responsable de toxicité. Développée ensuite avec EDTA, puis sans conservateur, la CP a été évaluée en clinique humaine avec succès, en particulier vis-à-vis de la lidocaïne et la bupivacaïne. Expérimentalement, les études ont montré un profil rassurant sur sa toxicité (156) même si elle a été évoquée (207) chez l'animal lors d'utilisation de cathéters IT. Une revue récente fait le point sur la CP (208) et confirme que la forme actuelle sans conservateur, largement utilisée au cours de RA en injection unique chez volontaires et patients, possède un profil d'efficacité clinique sans surrisque neurotoxique. La forme prochainement disponible en France est la CP 1 % sans conservateur avec comme indication la chirurgie de l'adulte d'une durée inférieure à 40 min. Elle se présente sous une forme isobare même si, comme tous les AL isobares, la CP sera discrètement hypobare à température 37 °C. L'étude pivot de phase III (*eudraCT 2007-00968-25*) a comparé la CP 1 % à la bupivacaïne 0,5 % isobare aux doses respectives de 50 mg et 10 mg. Sur le critère principal (étude de non infériorité), la CP permet d'obtenir un niveau sensitif en T10 aussi rapide qu'avec la bupivacaïne, respectivement en 7,9±6 min et 9,4±6,5 min. Le bloc moteur obtenu avec la CP est plus précoce (5,7±4,9 min vs 7,6±5,9 min, p<0,05), les délais de levée des blocs moteur (Bromage=0) et sensitif plus rapides (100,3±27,7 min vs 220,3±57 min, 109,2±25,7 min vs 235,5±63,9 min, p<0,05) ainsi que la sortie du patient de l'unité d'ambulatoire (190±95,4 min vs 324±77,2 min, p<0,05). Aucune RU n'a été observée avec la CP contre 2/64 avec la bupivacaïne. Avec 40 mg de CP 2%, le délai de récupération du bloc sensitif en L1 est réduit de 50 % par rapport à 7,5 mg de bupivacaïne hyperbare (82 min vs 160 min), celui en S2 de 185 min [IC95%, 159min-212min]), la durée du bloc moteur de 43 min [16min-70min] et de déambulation de 40 min [16min-64min] (209). L'association 20 µg de fentanyl-40mg de CP2% produit un bloc sensitif plus élevé (médiane T5 vs T8), une durée du bloc sensitif en L1 plus longue (77±7 min vs 53±19 min) et améliore la durée de tolérance du garrot (51±8 min vs 34±14 min) (210). Le risque de TNT avec la CP n'est pas supérieur à celui observé avec la bupivacaïne lors d'administration IT dans les études rétrospectives et prospectives (208). Une analyse rétrospective sur plus de 500 RA utilisant la CP 2 % sans conservateur n'a retrouvé aucun TNT (211). Les auteurs ont observé 4 TNT dans un collectif (non publié) de 4000 RA. Avec une limite supérieure estimée à 0,6 %, l'incidence est comparable à celles observées (3, 96) et très nettement inférieure à la lidocaïne, molécule possédant une cinétique comparable à la CP. La durée moyenne de bloc sensitif en T10 est de 80 min pour 40 mg et 100 min pour 50 mg de CP à 1 %. Une analgésie systémique, l'infiltration ou un bloc nerveux seront proposés pour anticiper l'analgésie postopératoire (209, étude pivot de phase III) de la CP, comme cela avait été observé avec la ropivacaïne (46). Enfin, rappelons que la récupération mictionnelle avec la CP est rapide, en moyenne 103min pour une dose de 30 mg (134), mais peut atteindre 203 min [102-

394]min pour une dose de 50 mg (212), ce délai correspondant d'ailleurs à la sortie du patient dans cette étude. Pour prolonger le débat, la conférence d'expert sur l'ambulatoire autorise la sortie d'un patient ayant eu une RA sans miction spontanée, mais insiste sur la notion de facteurs de risques et l'évaluation du volume vésical avant sa sortie, la CP en réduisant le risque de RU n'annule pas ces précautions.

### Conclusion

La RA tient encore toutes ses promesses. Le rappel des connaissances physiologiques en particulier sur la dynamique du LCR et des mesures essentielles de réalisation sont des prérequis à son succès en réduisant le risque iatrogène, en particulier hémodynamique et neurologique. Si la dose totale et la baricité de l'AL sont deux des principaux déterminants de distribution des AL, il existe une importante variabilité en fonction du sexe, de la température et de la présence d'adjuvant. L'association à un opiacé liposoluble améliore les conditions hémodynamiques et l'analgésie sans effet sur le risque de RU ni ventilatoire clinique. La morphine IT produit une analgésique efficace et prolongée avec un risque de dépression respiratoire (>200 µg) et de RU. La clonidine prolonge l'analgésie au prix d'une sédation et du risque d'hypotension qui l'oriente plutôt vers la prévention de chronicisation douloureuse. La néostigmine se heurte à des effets secondaires digestifs. Les complications neurologiques de la RA sont devenues rares avec un ensemble de facteurs contributifs liés aux patients, aux molécules, à la technique utilisée et au matériel choisi. La RA latéralisée est une technique satisfaisante pour réduire la durée du bloc anesthésique augmentant cependant la durée de réalisation de l'acte par le décubitus latéral prolongé préalable. La RA continue est adaptée à la prise en charge de patients fragiles en particulier pour limiter le retentissement hémodynamique. La RA s'adapte aux contraintes de l'ambulatoire grâce à la RA latérale, certains adjuvants et la CP. Cette technique s'intègre parfaitement dans le cahier des charges d'un ambulatoire maîtrisé. L'échographie neuraxiale permet une identification fiable du niveau de ponction et améliore probablement le succès d'une RA après un apprentissage rigoureux. L'existence d'une neurotoxicité animale du gel US inséré en IT est encore une inconnue en clinique humaine, en particulier pour les conséquences à court et moyen terme. Le parallèle avec la restriction lors de l'utilisation de chlorexidine qui, après analyse, se montre sans conséquence clinique nécessite donc une évaluation plus précise avant d'exclure le gel d'une ponction échoguidée. Les informations obtenues avec l'échorepérage sont déjà des avancées cliniques réelles en termes d'efficacité et de précision du geste.

### Références



- 1) Memtsoudis SG, Kuo C, Ma Y, Edwards A, Mazumdar M, Liguori G. Changes in anesthesia-related factors in ambulatory knee and shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 327-31.
- 2) Perlas A. Evidence for the use of ultrasound in neuraxial blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: S43-S46.
- 3) Zaric D, Pace NL. Transient neurologic symptom (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane database Syst Rev* 2009. CD003006.
- 4) Edsbagge M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287: R1450–1455.
- 5) May C, Kaye JA, Attack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology.* 1990; 40: 500-503.
- 6) Haroun AA, Mahafza WS, Al Najar MS. Arachnoid granulations in the cerebral dural sinuses as demonstrated by contrast-enhanced 3D magnetic resonance venography. *Surg Radiol Anat.* 2007; 29: 323-8.
- 7) Jonhston M. The importance of lymphatics in cerebrospinal fluid transport. *Lymphat Res Biol* 2003; 1: 41-5.
- 8) Greitz D., Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by IMR imaging. *Acta Radiol* 1993; 34: 321-8.
- 9) Wagshul ME, Eide PK, Masden JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS* 2011; 18: 5.
- 10) Barkhof F, Kouwenhoven M, Scheltens P, Sprenger M, Algra P, Valk J. Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow. Effect of aging and relation to CSF void on modulus MR. *Acta Radiol* 1994; 35: 123-30.
- 11) Enzmann DR, Pelc NJ. Normal flow patterns of intracranial and spinal cerebrospinal fluid defined with phase-contrast cine MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 467-74.
- 12) Higuchi H, Hirata JI, Adachi Y, Kazama T. Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 106-14.
- 13) Ridgway JP, Turnbull L, Smith M. Demonstration of pulsatile cerebrospinal-fluid flow using magnetic resonance phase imaging. *Br J Radiol* 1987; 60: 423–427.
- 14) Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006; 104: 810–819.
- 15) Urayama K. Origin of lumbar cerebrospinal fluid pulse wave. *Spine* 1994; 19: 441–5.

- 16) Lundberg, N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Ejnar Munksgaard; Copenhagen: 1960.
- 17) Perez-Figares JM, Jimenez AJ, Rodriguez EM: Subcommissural organ, cerebrospinal fluid circulation, and hydrocephalus. *Microsc Res Tech* 2001; 52: 591-607.
- 18) Jimenez AJ, Fernandez-Llebrez P, Perez-Figares JM: Neural input and neural control of the subcommissural organ. *Microsc Res Tech* 2001; 52: 520-533.
- 19) Sullivan JT, Grouper S, Walker MT, Parrish TB, McCarthy RJ, Wong CA. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume in humans using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2006; 103: 1306-10.
- 20) Higuchi H, Adachi Y, Kazama T. The influence of lumbosacral cerebrospinal fluid volume on extent and duration of hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia: a comparison between seated and lateral decubitus injection positions. *Anesth Analg* 2005; 101: 555-60.
- 21) Prats-galino A, Reina MA, Puigdemivol-Sanchez A, Juanes Mendez JA, De Andres JA, Collier CB. Cerebrospinal fluid volume and nerve root vulnerability during lumbar puncture or spinal anaesthesia at different vertebral levels. *Anaesth Intensive care* 2012; 40: 643-7.
- 22) Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, Leighton M. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology* 1996; 84: 1341-9.
- 23) Fanning N, Arzola C, Balki M, Carvalho JCA. Lumbar dural sac dimensions determined by ultrasound helps predict sensory block extent during combined spinal-epidural analgesia for labor. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 283-8.
- 24) Hogan Q. Size of human lower thoracic and lumbosacral nerve roots. *Anesthesiology* 1996; 85: 37-42.
- 25) Jawan B, Lee JH, Chong ZK, Chang CS. Spread of spinal anesthesia for caesarean section in singleton and twin pregnancies. *Br J Anaesth* 1993; 70: 639-41.
- 26) Hebl JR, Horlocker TT, Kopp SL, Schroeder DR. Neuraxial blockade in patients with preexisting spinal stenosis, lumbar disk disease, or prior spine surgery: efficacy and neurologic complications. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 111: 1511-9.
- 27) Lee RR, Abraham RA, Quin CB. Dynamic physiologic changes in lumbar CSF volume quantitatively measured by three-dimensional fast spin-echo MRI. *Spine* 2001; 26: 1172-8.
- 28) Ruppen W, Steiner LA, Drewe J, Hauenstein L, Brugger S, Seeberger MD. Bupivacaine concentrations in the lumbar cerebrospinal fluid of patients during spinal anesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: 832-8.
- 29) Nair GS, Abrishami A, Lhermitte J, Chung F. Systemic review of spinal anaesthesia using bupivacaine for ambulatory knee arthroscopy. *Br J Anaesth* 2009; 102: 307-15.

- 30) Steiner LA, Hauenstein L, Ruppen W, Hampl KF, Seeberger MD. Bupivacaine concentrations in lumbar cerebrospinal fluid in patients with failed spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: 839-44.
- 31) Reina MA, Dittman M, Garcia AL, van Zundert A. New perspectives in the microscopic structure of human dura mater in the dorsolumbar region. *Reg Anesth* 1997; 22: 161-6.
- 32) Vandebeele F, Creemers J, Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat* 1996; 189: 417-30.
- 33) Reina MA, De Leon Casasola O, López A, De Andrés JA, Mora M, Fernández A. The origin of the spinal subdural space: ultrastructure findings. *Anesth Analg* 2002; 94: 991-5.
- 34) Davis H, King WR. Densities of cerebrospinal fluid of human beings. *Anesthesiology* 1954; 67: 666-72.
- 35) Levin E, Muravschik S, Gold MI. Density of normal human cerebrospinal fluid and tetracaine solutions. *Anesth Analg* 1981; 60: 814-7.
- 36) Richardson MG, Wissler RN. Density of cerebrospinal fluid in pregnant and nonpregnant humans. *Anesthesiology* 1996; 85: 326-30.
- 37) Lui ACP, Polis TZ, Cicutti NJ. Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients a body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45: 297-303.
- 38) Schiffer E, Van Gessel E, Gamulin Z. Influence of sex on cerebrospinal fluid density in adults. *Br J Anaesth* 1999; 83: 943-4.
- 39) Schiffer E, Van Gessel E, Fournier R, Weber A, Gamulin Z. Cerebrospinal fluid density influences extent of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 1325-30.
- 40) Heller AR, Zimmermann K, Seele K, Rössel T, Koch T, Litz RJ. Modifying the baricity of local anesthetic for spinal anesthesia by temperature adjustment. *Anesthesiology* 2006; 105: 346-53.
- 41) McLeod GA. Density of spinal anaesthetic solutions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine with or without dextrose. *Br J Anaesth* 2004; 92: 547-51.
- 42) Stienstra R, Van Poorten F. The temperature of bupivacaine 0.5% affects the sensory level of spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 272-6.
- 43) Callesen T, Jarnviq I, Thaqe B, Krantz T, Christiansen C. Influence of temperature of bupivacaine on spread of spinal analgesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 17-9.
- 44) Malinovsky JM, Charles F, Kick O, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M. Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 1457-60.
- 45) Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P, Charles F, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M. Intrathecal bupivacaine in humans: influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology* 1999; 91: 1260-6.

- 46) McNamee DA, McClelland AM, Scott S, Milligan KR, Wetman L, Gusfafsion U. Spinal anaesthesia: comparison of plain ropivacaine 5 mg ml<sup>-1</sup> with bupivacaine 5 mg ml<sup>-1</sup> for major orthopedic surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 720-6.
- 47) Minville V, Fourcade O, Grousset D, Chassery C, Nguyen L, Asehnoune K, Colombani A, Goulamine L, Samii K. Spinal anaesthesia using single injection small-dose bupivacaine versus continuous catheter injection techniques for surgical repair of hip fracture in elderly patient. *Anesth Analg* 2006; 102: 1559-63.
- 48) Liu SS. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 888-906.
- 49) Ben-David B, Levin H, Solomon E, Admoni H, Vaida S. Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: the effect of saline dilution. *Anesth Analg* 1996; 83: 716-20.
- 50) Gentili M, Senlis H, Houssel P, Monnier B, Bonnet F. Single-shot spinal anesthesia with small doses of bupivacaine. *Reg Anesth* 1997; 22: 511-14.
- 51) Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 194-8.
- 52) Fattorini F, Ricci Z, Rocco A, Romano R, Pascarella MA, Pinto G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 637-44.
- 53) Breebaart MB, Vercauteren MP, Hoffmann VL, Adriaensen HA. Urinary bladder scanning after day-case arthroscopy under spinal anaesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine, and levobupivacaine. *Br J Anaesth* 2003; 90: 309-13.
- 54) Casati A, Moizo E, Marchetti C, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg* 2004; 99: 1387-92.
- 55) Luck JF, Fettes PDW, Wildsmith JAW. Spinal anaesthesia for elective surgery: a comparison of hyperbaric solutions of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. *Br J Anaesth* 2008; 101: 705-10.
- 56) Gautier PE, De Kock M, Van SVan Steenberge A, Poth N, Lahaye-Goffart B, Fanard L, Hody JL. Intrathecal Ropivacaine for Ambulatory Surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 1239-45.
- 57) Lee YY, Ngan Kee WD, Fong SY, Liu JT, Gin T. The median effective dose of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine after intrathecal injection in lower limb surgery. *Anesth Analg* 2009; 109: 1331-4.
- 58) Michalek-Sauberer A, Kozek-Langenecker SA, Heinzl H, Deusch E, Chiari A. Median effective local anesthetic doses of plain bupivacaine and ropivacaine for spinal anesthesia administered via a spinal catheter for brachytherapy of the lower abdomen. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 4-9.

- 59) Whiteside JB, Burke D, Wildsmith JA. Comparison of ropivacaine 0.5% (in glucose 5%) with bupivacaine 0.5% (in glucose 8%) for spinal anaesthesia for elective surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90: 304-8.
- 60) Marret E, Thevenin A, Gentili M, Bonnet F. Comparison of intrathecal bupivacaine and ropivacaine with different doses of alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 670-6.
- 61) Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Shafer SL. Cephalad movement of morphine and fentanyl in humans after intrathecal injection. *Anesthesiology* 2003; 99: 166-73.
- 62) Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739-53.
- 63) Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anesthetic in patients undergoing major surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009; 102: 156-67.
- 64) Swenson JD, Owen J, Lamoreaux W, Viscomi C, McJames S, Cluff M. The effect of distance from injection site to the brainstem using spinal sufentanil. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 306-9.
- 65) 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.
- 66) Kim JY, Kim KB, Shin CS, Ha SH, Kim MK, Lee JS. The effect of intrathecal fentanyl on cerebral state index-guided sedation during spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64: 1307-11.
- 67) Wang C, Chakrabarti MK, Withwan JG. Specific enhancement by fentanyl of the effects of bupivacaine on nociceptive afferent but not on sympathetic pathways. *Anesthesiology* 1993; 79: 766-73.
- 68) Kallio H, Snall EV, Suvanto SJ, Tuomas CA, Livonen MK, Pokki JP, Rosenberg PH. Spinal hyperbaric ropivacaine-fentanyl for day-surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 48-54.
- 69) Singh H, Yang J, Thornton K, Giesecke AH. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. *Can J Anaesth* 1995; 42: 987-91.
- 70) Fournier R, Van Gessel E, Weber A, Gamulin Z. A comparison of intrathecal analgesia with fentanyl or sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg* 2000; 90: 918-22.
- 71) Lim SY, Cho JE, Hong JY, Koo BN, Kim JM, Kil HK. Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil in low-dose bupivacaine spinal anesthesia for transurethral prostatectomy. *Br J Anaesth* 2009; 103: 750-4.
- 72) Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better analgesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 1997; 85: 560-5.

- 73) Fournier R, Weber A, Gamulin Z. Intrathecal sufentanil is more potent than intravenous for postoperative analgesia after total-hip replacement. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 249-54.
- 74) Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetic for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2012; 153: 784-93.
- 75) Fuzier R, Bataille B, Fuzier V, Richez AS, Maguès JP, Choquet O, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Spinal anesthesia failure after local anesthetic injection into cerebrospinal fluid: a multicenter prospective analysis of its incidence and related risk factors in 1214 patients. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 322-6.
- 76) Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramer MT. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetic for surgery: a systemic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 159-67.
- 77) Dobrydnjov I, Axelsson K, Thörn SE, Matthiesen P, Klockhoff H, Holmström B, Gupta A. Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: a randomized double-blinded study. *Anesth Analg* 2003; 96: 1496-503.
- 78) De Kock M, Gautier P, Fanard L, Hody JL, Lavand'homme P. Intrathecal ropivacaine and clonidine for ambulatory knee arthroscopy: a dose-response study. *Anesthesiology* 2001; 94: 574-68.
- 79) Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, Collet V, De Kock MF. An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2008; 107: 948-55.
- 80) De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg* 2005; 101: 566-72.
- 81) Engelman E, Marsala C. Efficacy of adding clonidine to intrathecal morphine in acute postoperative pain: meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 21-7.
- 82) Fournier R, Van Gessel E, Weber A, Gamulin Z. Epinephrine and clonidine do not improve intrathecal sufentanil analgesia after hip replacement. *Br J Anaesth* 2002; 89: 565-6.
- 83) Yoon MH, Choi J. Pharmacologic interaction between cannabinoid and either clonidine or neostigmine in the rat formalin test. *Anesthesiology* 2003; 99: 701-7.
- 84) Yoon MH, Choi J, Kwak SH. Characteristic of interactions between intrathecal gabapentin and either clonidine or neostigmine in the formalin test. *Anesth Analg* 2004; 98: 1374-9.
- 85) Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:222-7

- 86) Guevara-López U, Aldrete JA, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Pando RE, López-Muñoz FJ. Absence of histological changes after the administration of a continuous intrathecal clonidine in Wistar rats. *Pain Pract* 2009; 9: 122-9.
- 87) Hood DD, Eisenach JC, Tong C, Tommasi E, Yaksh TL. Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methylsulfate, clonidine, and their combination in sheep. *Anesthesiology* 1995; 82: 428-35.
- 88) De Kock M, Eisenach J, Tong C, Schmitz AL, Sholtes JL. Analgesic doses of intrathecal but not intravenous clonidine increase acetylcholine in cerebrospinal fluid in humans. *Anesth Analg* 1997; 84: 800-3.
- 89) Naguib M, Yaksh TL. Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with  $\alpha_2$  receptor systems. *Anesthesiology* 1994; 80: 1338-48.
- 90) Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S, et al. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. *Anesthesiology* 1995; 82: 412-27.
- 91) Ho KM, Ismail H, Lee KC, Branch R. Use of intrathecal neostigmine as an adjunct to other spinal medications in perioperative and peripartum analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 41-53.
- 92) Almeida RA, Lauretti GR, Mattos AL. Antinociceptive effect of low-dose intrathecal neostigmine combined with intrathecal morphine following gynecologic surgery. *Anesthesiology* 2003; 98: 495-8.
- 93) De Oliveira GS, Balliu B, Nader A, McCarthy RJ. Dose-ranging effects of intrathecal epinephrine on anesthesia-analgesia. A meta-analysis and metaregression of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 423-32.
- 94) 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.
- 95) Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 685-690.
- 96) Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, Schroeder DR, Besse JA. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: Central nervous system complications. *Anesth Analg* 1997; 84: 578-584.
- 97) Woolf CH, Chong MS. Preemptive analgesia-treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 293-9.

- 98) Saeki H, Matsumoto M, Kaneko S, Tsuruta S, Cui YJ, Ohtake K, Ishida K, Sakabe T. Is intrathecal magnesium sulfate safe and protective against ischemic spinal cord injury in rabbits? *Anesth Analg* 2004; 99: 1805-12.
- 99) Chanimov M, Cohen ML, Grinspun Y, Herbert M, Reif R, Kaufman I, Bahar M. Neurotoxicity after spinal anaesthesia induced by serial intrathecal injections of magnesium sulfate. An experimental study in rat models. *Anaesthesia* 1997; 52: 223-8.
- 100) Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. The analgesic efficacy and safety of neuraxial magnesium sulfate: a quantitative review. *Anaesthesia* 2013; 68: 190-202.
- 101) Morrison AP, Hunter JM, Halpern SH, Banerjee A. Effect of intrathecal magnesium in the presence or absence of local anaesthetic with and without lipophilic opioids: a systematic review and meta-analysis.
- 102) Rook GA, Freund PR, Jacobson AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. *Anesthesiology* 1997; 85: 99-105.
- 103) Asehnoune K, Larousse E, Tadié JM, Minville V, Droupy S, Benhamou D. Small-dose bupivacaine-sufentanil prevents cardiac output modifications after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 1512-5.
- 104) Chatzimichali A, Zoumprouli A, Metaxari M, Apostolakis I, Daras T, Tzanakis N, Askitopoulou H. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 234-41
- 105) Pollard JB. Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. *Anesth Analg* 2001; 92: 252-6
- 106) Minville V, Asehnoune K, Salau S, Bourdet B, Tissot B, Lubrano V, Fourcade O. The effects of spinal anesthesia on cerebral blood flow in the very elderly. *Anesth Analg* 2009; 108: 1291-4
- 107) Olofsson C, Nygård EB, Bjersten AB, Hessling A. Low-dose bupivacaine with sufentanil prevents hypotension after spinal anesthesia for hip repair in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1240-8.
- 108) Ben-David B, Frankel R, Arzumov T, Marchevsky Y, Volpin G. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology* 2000; 92: 6-10.
- 109) Wood RJ, White SM. Anaesthesia for 1131 patients undergoing proximal femoral fracture repair: a retrospective, observational study of effects on blood pressure, fluid administration and perioperative anaemia. *Anaesthesia* 2011; 66: 1017-22.



- 110) Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87: 479-86.
- 111) Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, Bouaziz H, Samii K. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97: 1274-80.
- 112) Xie R, Wang L, Bao H. Crystalloid and colloid preload for maintaining cardiac output in elderly patients undergoing total hip replacement under spinal anesthesia. *J Biomed Res* 2011; 25: 185-90.
- 113) Marhofer P, Faryniak B, Oismüller C, Koinig H, Kapral S, Mayer N. Cardiovascular effects of 6% hetastarch and lactated Ringer's solution during spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 399-404.
- 114) Brooker RF, Butterworth JF 4th, Kitzman DW, Berman JM, Kashtan HI, McKinley AC. Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia. A randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. *Anesthesiology* 1997; 86: 797-805.
- 115) Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2012; 114: 377-90.
- 116) Zorko N, Kamenik M, Starc V. The effect of Trendelenburg position, lactated Ringer's solution and 6% hydroxyethyl starch solution on cardiac output after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 108: 655-9.
- 117) Lirk P, Kleber N, Mitterschiffthaler G, Keller C, Benzer A, Putz G. Pulmonary effects of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in parturients undergoing spinal anaesthesia for elective caesarean delivery: a randomised controlled study. *Int J Obst Anesth* 2010; 19: 287-92.
- 118) Steinbrook RA, Concepcion M. Respiratory effects of spinal anesthesia: resting ventilation and single-breath CO<sub>2</sub> response. *Anesth Analg* 1991; 72: 182-6.
- 119) Bailey PL, Lu JK, Pace NL, Orr JA, White JL, Hamber EA, Slawson MH, Crouch DJ, Rollins DE. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1228-34.
- 120) Lu JK, Schafer PG, Gardner TL, Pace NL, Zhang J, Niu S, Stanley TH, Bailey PL. The dose-response pharmacology of intrathecal sufentanil in female volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 372-9.

- 121) Gentili M, Huu PC, Enel D, Hollande J, Bonnet F. Sedation depends on the level of sensory block induced by spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81: 970-1.
- 122) Ozkan-Seyhan T, Sungur MO, Senturk E, Karadeniz M, Basel A, Senturk M, Akpir K. BIS guided sedation with propofol during spinal anaesthesia: influence of anaesthetic level on sedation requirement. *Br J Anaesth* 2006; 96: 645-9.
- 123) Arkilic CF, Akça O, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Temperature monitoring and management during neuraxial anesthesia: an observational study. *Anesth Analg*. 2000; 91: 662–6.
- 124) Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 313-38
- 125) Leslie K, Sessler DI. Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology*. 1996; 84: 1327–31.
- 126) Vassilieff N, Rosencher N, Sessler DI, Conseiller C. The shivering threshold during spinal anesthesia is reduced in the elderly. *Anesthesiology*. 1995; 83: 1162–6.
- 127) Horn EP, Schroeder F, Gottschalk A, Sessler DI, Hiltmeyer N, Standl T, et al. Active warming during cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002; 94: 409–414.
- 128) Butwick AJ, Lipman SS, Carvalho B Intraoperative forced air-warming during cesarean delivery under spinal anesthesia does not prevent maternal hypothermia. *Anesth Analg* 2007; 105: 1413-19.
- 129) Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2009; 110: 1139-57.
- 130) Lamonerie L, Marret E, Deleuze A, Lembert N, Dupont M, Bonnet F: Prevalence of postoperative bladder distension and urinary retention detected by ultrasound measurement. *Br J Anaesth* 2004; 92: 544-6.
- 131) Hansen BS, SOreide E, Warland AM, Nilsen OB. Risk factor of postoperative urinary retention in hospitalized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 545-8.
- 132) Kamphuis ET, Ionescu TI, Kuipers PW, de Gier J, van Venrooij GE, Boon TA. Recovery of storage and emptying functions of the urinary bladder after spinal anesthesia with lidocaine and with bupivacaine in men. *Anesthesiology* 1998; 88: 310-6.
- 133) Kamphuis ET, Kuipers PW, van Venrooij GE, Kalkman CJ. The effects of spinal anesthesia with lidocaine and sufentanil on lower urinary tract functions. *Anesth Analg* 2008; 107: 2073-8.
- 134) Choi S, Mahon P, Awad IT. Neuraxial anesthesia and bladder dysfunction in the perioperative period: a systematic review. *Can J Anaesth* 2012; 59: 681-703.

- 135) Flaishon R, Ekstein P, Matzkin H, Weinbroum AA. An evaluation of general and spinal anesthesia techniques for prostate brachytherapy in a day surgery setting. *Anesth Analg* 2005; 101: 1656-8.
- 136) Voelckel WG, Kirchmair L, Rehder P, Garoscio I, Krappinger D, Luger TJ. Unilateral anesthesia does not affect the incidence of urinary retention after low-dose spinal anesthesia for knee surgery. *Anesth Analg* 2009; 109: 986-7.
- 137) Karason S, Olafsson TA. Avoiding bladder catheterisation in total knee arthroplasty: Patient selection criteria and low-dose spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 639-45.
- 138) Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91: 7186-25.
- 139) Halpern S. Postdural puncture headache and spinal needle design. *Anesthesiology* 1994; 81: 1376-83.
- 140) 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.
- 141) Raskin NH. Lumbar puncture headache: a review. *Headache* 1990; 30: 197-200.
- 142) Boezaart AP. Effects of cerebrospinal fluid loss and epidural blood patch on cerebral blood flow in swine. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 401-6.
- 143) Fournet-Fayard A, Malinovsky JM. Post-dural puncture headache and blood-patch: Theoretical and practical approach. *Ann Fr Anesth Réanim* 2013, in press.
- 144) Kroin JS, Nagalla KS, Buvanendran A, McCarty RJ, Tuman KJ, Ikankovitch AD. The mechanisms of intracranial pressure modulation by epidural blood and others injectates in a postdural puncture rat model. *Anesth Analg* 2002; 95: 423-9.
- 145) Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950-9.
- 146) Zeidan A, Farhat O, Maaliki H, Baraka A. Does postdural puncture headache left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literature. *Int J Obst Anesth* 2006; 15: 50-8.
- 147) Cantais E, Behnamou D, Petit D, Palmier B. Acute subdural hematoma following spinal anesthesia with a very small spinal needle. *Anesthesiology* 2000; 93: 1354-6.
- 148) Sviggum HP, Jacob AK, Arendt KW, Mauermann ML, Horlocker TT, Hebl JR. Neurologic complications after chlorhexidine antisepsis for spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 139-44.

- 149) Neal JM, Bernardis CM, Hadzic A, Hebl JR, Hogan QH, Horlocker TT, Lee LA, Rathmell JP, Sorenson EJ, Suresh S, Wedel DJ. ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 404-15.
- 150) Fernandez SDR, Taboada M, Ulloa B, Rodriguez J, Masid A, Alvarez J. Needle-induced paresthesia during single-shot spinal anesthesia. A comparison of sitting versus lateral decubitus position. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 41-4.
- 151) Pong RP, Gmelch BS, Bernardis CM. Does a paresthesia during spinal needle insertion indicate intrathecal needle placement? *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 28-32.
- 152) Van Gessel EF, Forster A, Gamulin Z. Continuous spinal anesthesia: where do spinal catheters go? *Anesth Analg* 1993; 76: 1004-7.
- 153) Ohtake K, Matsumoto M, Wakamatsu H, Kawai K, Nakakimura K, Sakabe T. Glutamate release and neuronal injury after intrathecal injection of local anesthetics. *Neuroreport* 2000; 11: 1105-9.
- 154) Zhong Z, Qulian G, Yuan Z, Wangyuan Z, Zhihua S. Repeated intrathecal administration of ropivacaine causes neurotoxicity in rats. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 929-36.
- 155) Li L, Zhang T, Diao Y, Wang J. Injection of ropivacaine into the subarachnoid changes the ultrastructure and proteome of the rat spinal cord. *Xenobiotica* 2013; in press.
- 156) Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV, Rosenberg A, Recio-Pinto E, Zhang J, Blanck TJ, Xu F. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg* 2009; 108: 997-1007.
- 157) Takenami T, Wang G, Nara Y, Fukushima S, Yagishita S, Hiruma H, Kawakami T, Okamoto H. Intrathecally administered ropivacaine is less neurotoxic than procaine, bupivacaine, and levobupivacaine in a rat spinal model. *Can J Anaesth* 2012; 59: 456-65.
- 158) Takenami T, Yagishita S, Murase S, Hiruma H, Kawakami T, Hoka S. Neurotoxicity of intrathecally administered bupivacaine involves the posterior roots/posterior white matter and is milder than lidocaine in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 464-72.
- 159) Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, Horlocker TT. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensitivomotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg* 2006; 103: 1294-9.
- 160) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial meningitis after intrapartum spinal anesthesia - New York and Ohio, 2008-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59: 65-9.

- 161) Gritsenko K, Marcello D, Liguori GA, Jules-Elysée K, Memtsoudis SG. Meningitis or epidural abscesses after neuraxial block for removal of infected hip or knee prostheses. *Br J Anaesth* 2012; 108: 485-90.
- 162) Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011; 107 Suppl 1: i96-106.
- 163) Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesth* 2010; 27: 999-1015.
- 164) Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011; 30: 645-50.
- 165) Henschen A, Olson L. Chlorexidine-induced degeneration of adrenergic nerves. *Acta Neuropathol* 1984; 63: 18-23.
- 166) Doan L, Piskoun B, Rosenberg AD, Blanck TJ, Phillips MS, Xu F. In vitro antiseptic effects on viability of neuronal and Schwann cells. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 131-8.
- 167) Sheskey MC, Rocco AG, Bizzarri-Schmid M, Francis DM, Edstrom H, Covino BG. A dose-response study of bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62: 931-5.
- 168) Parpaglioni R, Frigo MG, Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno D. Minimum local analgesic dose: effect of different volumes of intrathecal levobupivacaine in early labor. *Anesthesiology* 2005; 103: 1233-7.
- 169) Schnider TW, Minto CF, Bruckert H, Mandema JW. Population pharmacodynamic modeling and covariate detection for central neural blockade. *Anesthesiology* 1996; 85: 502-12.
- 170) Veering BT, Burm AG, van Kleef JW, Hennis PJ, Spierdijk J. Spinal anesthesia with glucose-free bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987; 66: 965-70.
- 171) Tetzlaff JE, O'Hara J, Bell G, Grimm K, Yoon HJ. Influence of baricity on the outcome of spinal anesthesia with bupivacaine for lumbar spine surgery. *Reg Anesth* 1995; 20: 533-7.
- 172) Critchley LA, Morley AP, Derrick J. The influence of baricity on the haemodynamic effects of intrathecal bupivacaine 0.5%. *Anaesthesia* 1999; 54: 469-74.

- 173) Casati A, Fanelli G, Aldegheri G, Colnaghi E, Casaletti E, Cedrati V, Torri G. Frequency of hypotension during conventional or asymmetric hyperbaric spinal block. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 214-9.
- 174) Hallworth SP, Fernando R, Columb MO, Stocks GM. The effect of posture and baricity on the spread of intrathecal bupivacaine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005; 100: 1159-65.
- 175) Loubert C, Hallworth S, Fernando R, Columb M, Patel N, Sarang K, Sodhi V. Does the baricity of bupivacaine influence intrathecal spread in the prolonged sitting position before elective cesarean delivery? A prospective randomized controlled study. *Anesth Analg* 2011; 113: 811-
- 176) Fanelli G, Borghi B, Casati A, Bertini L, Montebugnoli M, Torri G. Unilateral bupivacaine spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy. Italian Study Group on Unilateral Spinal Anesthesia. *Can J Anaesth* 2000; 47: 746-51.
- 177) Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, Aldegheri G, Leoni A, Casaletti E, Torri G. Effects of spinal needle type on lateral distribution of 0.5% hyperbaric bupivacaine. *Anesth Analg* 1998; 87: 355-9.
- 178) Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, Leoni A, Berti M, Aldegheri G, Torri G. Does speed of intrathecal injection affect the distribution of 0.5% hyperbaric bupivacaine? *Br J Anaesth* 1998; 81: 355-7.
- 179) Cappelleri G, Aldegheri G, Danelli G, Marchetti C, Nuzzi M, Iannandrea G, Casati A. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2005; 101: 77-82.
- 180) Kuusniemi KS, Pihlajamäki KK, Pitkänen MT, Korkeila JE. Low-dose bupivacaine: a comparison of hypobaric and near isobaric solutions for arthroscopic surgery of the knee. *Anaesthesia* 1999; 54: 540-5.
- 181) Kuusniemi KS, Pihlajamäki KK, Pitkänen MT. A low dose of plain or hyperbaric bupivacaine for unilateral spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*; 2000; 25: 605-10.
- 182) Kaya M, Oğuz S, Aslan K, Kadioğullari N. A low-dose bupivacaine: a comparison of hyperbaric and hypobaric solutions for unilateral spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 17-22.
- 183) Enk D, Prien T, Van Aken H, Mertes N, Meyer J, Brüssel T. Success rate of unilateral spinal anesthesia is dependent on injection flow. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 420-7.
- 184) Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, Ravaska P, Korttila K. Intrathecal hyperbaric bupivacaine 3 mg + fentanyl 10 microg for outpatient knee arthroscopy with tourniquet. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 342-6.

- 185) Lilot M, Meuret P, Bouvet L, Caruso L, Dabouz R, Deléat-Besson R, Rousselet B, Thouverez B, Zadam A, Allaouchiche B, Boselli E. Hypobaric Spinal Anesthesia with Ropivacaine Plus Sufentanil for Traumatic Femoral Neck Surgery in the Elderly: A Dose-Response Study. *Anesth Analg* 2013, in press.
- 186) Aydın F, Akan B, Susleyen C, Albayrak D, Erdem D, Gogus N. Comparison of bupivacaine alone and in combination with sufentanil in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1915-9.
- 187) Van Gessel EF, Forster A, Schweizer A, Gamulin Z. Comparison of hypobaric, hyperbaric, and isobaric solutions of bupivacaine during continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 279-84.
- 188) Minville V, Asehnoune K, Delussy A, Fourcade O, Colombani A, Rabinowitz A, Samii K. Hypotension during surgery for femoral neck fracture in elderly patients: effect of anaesthetic techniques. A retrospective study. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74: 691-6.
- 189) Favarel-Garrigues JF, Sztark F, Petitjean ME, Thicoipé M, Lassié P, Dabadie P. Hemodynamic effects of spinal anesthesia in the elderly: single dose versus titration through a catheter. *Anesth Analg* 1996; 82: 312-6.
- 190) Biboulet P, Jourdan A, Van Haevre V, Morau D, Bernard N, Bringuier S, Capdevila X. Hemodynamic profile of target-controlled spinal anesthesia compared with 2 target-controlled general anesthesia techniques in elderly patients with cardiac comorbidities. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 433-40.
- 191) Rabinowitz A, Bourdet B, Minville V, Chassery C, Pianezza A, Colombani A, Eychenne B, Samii K, Fourcade O. The paramedian technique: a superior initial approach to continuous spinal anesthesia in the elderly. *Anesth Analg* 2007; 105: 1855-7.
- 192) Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, Chantigian RC, Schroeder DR, Besse JA. Neurologic complications of 603 consecutive continuous spinal anesthetics using macrocatheter and microcatheter techniques. Perioperative Outcomes Group. *Anesth Analg* 1997; 84: 1063-70.
- 193) Biboulet P, Capdevila X, Aubas P, Rubenovitch J, Deschodt J, d'Athis F. Causes and prediction of maldistribution during continuous spinal anesthesia with isobaric or hyperbaric bupivacaine. *Anesthesiology* 1998; 88: 1487-94.
- 194) Standl T, Beck H. Influence of the subarachnoid position of microcatheters on onset of analgesia and dose of plain bupivacaine 0.5% in continuous spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1994; 19: 231-6.

- 195) Puolakka R, Haasio J, Pitkänen MT, Kallio M, Rosenberg PH. Technical aspects and postoperative sequelae of spinal and epidural anesthesia: a prospective study of 3,230 orthopedic patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 488-97.
- 196) Puolakka R, Pitkänen MT, Rosenberg PH. Comparison of three catheter sets for continuous spinal anesthesia in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 585-90.
- 197) Deusch E, Benrath J, Weigl L, Neumann K, Kozek-Langenecker SA. The mechanical properties of continuous spinal small-bore catheters. *Anesth Analg* 2004; 99: 1844-7.
- 198) Furness G, Reilly MP, Kuchi S. An evaluation of ultrasound imaging for identification of lumbar intervertebral level. *Anaesthesia* 2002; 57: 277-80.
- 199) Kim JT, Bahk JH, Sung J. Influence of age and sex on the position of the conus medullaris and Tuffier's line in adults. *Anesthesiology* 2003; 99: 1359-63.
- 200) Chin KJ, Perlas A, Singh M, Arzola C, Prasad A, Chan V, Brull R. An ultrasound-assisted approach facilitates spinal anesthesia for total joint arthroplasty. *Can J Anaesth* 2009; 56: 643-50.
- 201) Chin KJ, Perlas A, Chan V, Brown-Shreves D, Koshkin A, Vaishnav V. Ultrasound imaging facilitates spinal anesthesia in adults with difficult surface anatomic landmarks. *Anesthesiology* 2011; 115: 94-101.
- 202) Chin KJ, Ramlogan R, Arzola C, Singh M, Chan V. The utility of ultrasound imaging in predicting ease of performance of spinal anesthesia in an orthopedic patient population. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 34-8.
- 203) Halpern SH, Banerjee A, Stocche R, Glanc P. The use of ultrasound for lumbar spinous process identification: A pilot study. *Can J Anaesth* 2010; 57: 817-22.
- 204) Pintaric TS, Hadzic A, Strbenc M, Podpecan O, Podbregar M, Cvetko E. Inflammatory response after injection of aqueous gel into subarachnoid space in piglets. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 100-5.
- 205) Winnie AP, Nader AM. Santayana's prophecy fulfilled. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 558-64.
- 206) Na KB, Kopacz DJ. Spinal chloroprocaine solutions: density at 37 degrees C and pH titration. *Anesth Analg* 2004; 98: 70-4.
- 207) Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K. Sodium bisulfite: scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? *Anesthesiology* 2004; 100: 85-91.
- 208) Goldblum E, Atchabahian A. The use of 2-chloroprocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 545-52.



- 209) Lacasse MA, Roy JD, Forget J, Vandenbroucke F, Seal RF, Beaulieu D, McCormack M, Massicotte L. Comparison of bupivacaine and 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for outpatient surgery: a double-blind randomized trial. *Can J Anaesth* 2011; 58: 384-91.
- 210) Vath JS, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added fentanyl. *Anesth Analg* 2004; 98: 89-94.
- 211) Hejtmanek MR, Pollock JE. Chloroprocaine for spinal anesthesia: a retrospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar;55(3):267-72.
- 212) Casati A, Danelli G, Berti M, Fiore A, Fanelli A, Benassi C, Petronella G, Fanelli G. Intrathecal 2-chloroprocaine for lower limb outpatient surgery: a prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation. *Anesth Analg* 2006; 103: 234-8.