

## Place de l'analgésie péridurale en 2016 (en dehors de l'obstétrique)

Dr Philippe SITBON

*Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif*

### POINTS ESSENTIELS

- Il est recommandé d'utiliser l'analgésie périmédullaire thoracique (APDT) après chirurgie thoracique ou intra-abdominale majeure (gastrique, pancréatique, colique, chirurgie du grêle, œsophagectomie, cystectomie), afin d'améliorer l'analgésie, réduire la durée de l'iléus postopératoire et raccourcir le délai d'extubation.
- L'abord péridural est plus difficile qu'en lombaire ; la voie paramédiane (ou voie latérale) peut faciliter sa réalisation.
- Les anesthésiques locaux et les morphiniques seuls ou en associations sont utilisés pour l'analgésie péridurale. L'association des anesthésiques locaux et des morphiniques, améliore la qualité de l'analgésie notamment à la mobilisation pendant 72h et diminue les effets secondaires de chacun.
- Le mode PCEA a prouvé sa supériorité, en permettant au patient d'ajuster les doses nécessaires à une bonne analgésie, ce qui au final les diminue d'environ 30% et de ce fait, en réduit les effets indésirables.
- L'APDT induit des bénéfices autres que l'analgésie. Elle améliore la fonction respiratoire comparée à la PCA IV et diminue ainsi le risque de pneumopathie dans le cadre de la chirurgie par laparotomie. Elle raccourcit le délai d'apparition des premiers gaz reprise du transit. Elle pourrait diminuer l'incidence de la douleur chronique notamment lorsqu'elle est utilisée en peropératoire. Elle raccourcit le délai de reprise du transit. Son éventuel rôle bénéfique sur le pronostic carcinologique est pour le moment hypothétique.
- Les principaux risques de la péridurale thoracique sont l'hématome péridural souvent lié à un trouble de l'hémostase et l'abcès péridural dont l'incidence est minime. Les effets adverses sont le bloc moteur et l'hypotension qui sont modestes à l'étage thoracique, nécessitant titration et adaptation des doses.
- L'APDT est un élément fondamental de la réhabilitation précoce après chirurgie abdominale majeure. Elle peut prolonger la durée d'hospitalisation mais aucune technique analgésique ne lui est comparable en termes d'analgésie, tant au niveau statique mais surtout dynamique lors de la toux et de la mobilisation. En cas d'impossibilité ou de contre-indication, TAP block bilatéral, infiltration péricatriculaire ou surtout Lidocaïne intraveineuse sont les solutions de remplacement proposées,

supérieures à la morphine seule, mais inférieures à l'APDT. Le bloc paravertébral est équivalent en terme d'analgésie à l'APDT pour la chirurgie thoracique mais avec une variabilité non négligeable.

- L'APDT ne doit pas proposée en routine pour la coelochirurgie abdominale ; infiltration des trocarts et analgésiques IV, dont la lidocaïne donnent des résultats comparables en terme d'analgésie avec moins d'effets adverses et une durée d'hospitalisation raccourcie.

Le contrôle de la douleur postopératoire a largement bénéficié du développement de l'anesthésie locorégionale. Les 20 dernières années ont vu une augmentation des blocs plexiques pour la chirurgie des membres, au détriment de la péridurale lombaire. Parallèlement, l'anesthésie péridurale thoracique (APDT) associée à l'anesthésie générale s'est imposée comme « Gold standard » de la prise en charge des patients opérés d'une chirurgie thoracique ou digestive lourde<sup>1</sup>. Quand cette technique a émergé dans les années 80, son but était essentiellement analgésique alors qu'actuellement son utilisation constitue l'un des points centraux qui participent à une réhabilitation rapide du patient<sup>2</sup>. Ainsi, les « Références formalisées d'experts » de la Sfar sur l'analgésie postopératoire de 2008 nous disent : « Il est recommandé d'utiliser l'analgésie périmédullaire après chirurgie thoracique ou intra-abdominale majeure (gastrique, pancréatique, colique, chirurgie du grêle, œsophagectomie, cystectomie), afin d'améliorer l'analgésie, réduire la durée de l'iléus postopératoire et raccourcir le délai d'extubation »<sup>3</sup>. Mais il semblerait qu'on pourrait y ajouter probablement un rôle dans la diminution de la morbidité, peut-être dans le raccourcissement de la durée d'hospitalisation et enfin un effet possible sur la récurrence locale ou métastatique pour la chirurgie carcinologique. Afin de simplifier et clarifier cette discussion, nous ne traiterons dans ce texte que de l'anesthésie péridurale thoracique.

## 1. Le geste technique

### a. Anatomie

Les vertèbres thoraciques sont caractérisées de T4 à T10 par l'inclinaison postéro-inférieure de leurs apophyses épineuses, avec un angle variant de 25 à 45°. Ceci va rendre la classique ponction interépineuse plus difficile qu'à l'étage lombaire où les apophyses épineuses sont plus horizontales.

### b. Geste technique

En raison de ces particularités anatomiques, deux voies d'abord sont décrites pour atteindre l'espace péridural thoraciques : l'abord médian et l'abord paramédian (ou voie latérale).

L'abord médian nécessite une inclinaison très céphalique de l'aiguille de Tuohy. L'étroitesse du passage entre l'épineuse supérieure et inférieure rend le geste technique plus délicat qu'à l'étage lombaire, avec le risque de buter à tout moment entre les deux épineuses, sans trouver l'angle permettant le franchissement du ligament jaune et l'accès à l'espace péridural. Ceci n'est plus vrai à partir de la vertèbre T11, d'où un geste qui sera plus facile (**Figure 1**). La distance Peau-Espace péridural étant plus grande par la voie paramédiane pourra nécessiter l'usage d'aiguille de 100mm.

Ces difficultés anatomiques peuvent faire préférer l'usage de l'abord paramédian pour réaliser une APDT. La proéminence de l'épineuse de C7 et le bord inférieur de l'omoplate

(T7) sont les repères de surfaces généralement utilisés pour déterminer approximativement le niveau de ponction choisi, malgré une grande variabilité parmi les patients. Actuellement l'échographie de repérage semble prendre un essor important et permet d'être plus précis dans la sélection de l'espace recherché. Le patient est placé en position assise, cou et dos fléchis. Après la réalisation d'une anesthésie locale soignée, l'aiguille de Tuohy est introduite 1 cm latéralement à l'épineuse de la vertèbre recherchée. La technique de la voie paramédiane est décrite d'après Manion <sup>4</sup> (**Figure 2**). Le cathéter doit être positionné au niveau thoracique pour la chirurgie thoracique et intra-abdominale afin de bloquer les métamères concernés par la chirurgie (**Tableau 1**)<sup>5</sup>. Ceci évitera une distribution lombo-sacrée des anesthésiques locaux et limitera le bloc moteur des membres inférieurs associé.



**Figure 1.-** Rachis thoracique de profil et angle de l'aiguille de Tuohy selon l'espace visé pour l'abord péri-dural médian.

**Figure 2.-** Abord péri-dural thoracique paramédiane (voie latérale). Vues transversales et postérieure du rachis thoracique. (D'après Manion S.C. Anesthesiology. 2011 Jul;115(1):181-8.)

L'aiguille de Tuohy, avec son biseau en position céphalique, est introduite perpendiculairement à la peau sous anesthésie locale, à environ 1 cm latéralement du bord de l'apophyse épineuse du segment ciblé et avancé jusqu'au contact de la lame homolatérale ou de l'apophyse transverse. Si la lame n'est pas atteinte, éviter d'avancer l'aiguille latéralement, ce qui placerait l'aiguille dans l'espace paravertébral. Noter la profondeur de la lame sur l'aiguille (A). Retirer l'aiguille à la peau (B). Avancer de nouveau l'aiguille légèrement médialement sans changer de direction céphalocaudale (C). Avec cette direction, la lame à nouveau devrait être contacté (D). De légères modifications médiale de l'aiguille sont effectuées jusqu'à ce que l'aiguille entre en contact avec la masse osseuse de façon un peu plus superficielle (~ 2-5 mm) par rapport à la profondeur initiale (A) de la lame latérale. Ceci suggère que l'extrémité de l'aiguille péri-durale est à la jonction de la lame et de l'apophyse épineuse. Si les contacts aiguille-os est beaucoup moins profond que la profondeur d'origine de la lame latérale (1 cm ou plus), il est probable que l'aiguille a contacté la partie postérieure de l'apophyse épineuse et que l'angle est trop médial. Si tel est le cas, l'aiguille doit être retirée et repositionnée de façon légèrement plus latérale. Après l'angle correct médial déterminé, l'aiguille est retirée et avancée avec le même angle par rapport à la ligne médiane, mais par petits incréments céphaliques à la même profondeur que dans D (E). Si l'os est contacté, diriger l'aiguille avec un angle un peu plus céphalique et avancer. Si l'os n'est plus contacté et si la profondeur dépasse la profondeur notée précédemment, le mandrin de l'aiguille péri-durale est enlevé et la technique de la perte de résistance est commencée avec une seringue de sérum physiologique. (cf. fin de texte).

Type de chirurgie	Métamères analgésiés	Ponction de l'espace péri-dural
<b>Cardiaque</b>	T1-T10	T2-T4
<b>Thoracique</b>	T3-T9	T6-T7
<b>Thoracoabdominale</b>	T4-T9	T1-T10
<b>Abdominale sus-mésocolique</b>	T4-T12	T7-T9
<b>Abdominale sous-mésocolique</b>	T8-L2	T8-T10
<b>Aorte abdominale</b>	T8-L2	T10-T12
<b>Membres inférieurs</b>	T12-S1	L1-L4

**Tableau 1.-** Niveau de ponction et zones d'analgésie souhaitée selon la chirurgie (D'après Fletcher D. et Jayr C. Ann Fr Anesth Réanim 2009 ; 28(3) : e95-e124)

## 2. Produits utilisés

Les anesthésiques locaux et les morphiniques seuls ou en associations sont utilisés pour l'analgésie péri-durale. L'association des deux produits, améliore la qualité de l'analgésie notamment à la mobilisation pendant 72h<sup>6</sup> et diminue les effets secondaires de chacun<sup>5</sup>. L'analgésie péri-durale utilisant des anesthésiques locaux et un morphinique induit une analgésie supérieure à la morphine péri-durale seule, elle-même égale ou supérieure à la morphine parentérale (Grade A). En dehors de patients au statut hémodynamique précaire, justifiant de l'utilisation de morphinique péri-dural seul, on privilégiera l'association d'un morphinique et d'un anesthésique local.

### a. Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux de longue durée d'action sont privilégiés. La bupivacaïne est de plus en plus délaissée au profit des énantiomères S (Lévobupivacaïne et Ropivacaïne), potentiellement moins cardiotoxiques en cas de surdosage. Cependant, aucun produit n'a prouvé sa supériorité, y compris en terme de bloc moteur<sup>7</sup>. De nombreux protocoles utilisent différentes concentrations d'anesthésiques locaux avec différents débits continus avec de surcroît, concernant le mode PCEA, différentes doses pour le bolus. Les meilleures combinaisons entre dose d'AL horaire, la quantité de morphinique horaire avec différents débits de perfusion ont été étudiés ; les meilleures combinaisons étant celles qui procurent la meilleure analgésie avec le minimum d'effets secondaires<sup>8</sup>. On pourrait résumer cette question ainsi : c'est la quantité, en mg, d'anesthésiques locaux administrés qui importe et qu'un produit administré avec une concentration faible nécessitera un volume ou un débit d'administration plus élevé. Une étude de Liu et al. <sup>9</sup> comparait les 3 mélanges suivants : ropivacaïne à 0,2% + fentanyl 4 µg/ml - ropivacaïne 0,1% + fentanyl 2 µg/ml et ropivacaïne 0,05% + fentanyl 1 µg/ml en mode PCEA. La concentration de ropivacaïne à 0,05% + fentanyl 1 µg/ml entraînait moins de bloc moteur avec des scores de douleur au repos, à la toux et à la mobilisation ainsi que des taux de nausées et vomissements identiques. Dans cette même étude, le groupe recevant de la ropivacaïne 0,05% utilisait des volumes de solution plus importants avec au total

une quantité d'AL dans les 3 groupes identiques. Dans une étude plus récente chez des patients opérés de chirurgie gynécologique (sous-ombilicale) et bénéficiant d'une PCEA posée en lombaire, les mêmes concentrations de ropivacaïne (0,2 0,1 et 0,05% associées au fentanyl 4 µg/ml confirmaient une efficacité analgésique identique avec de surcroît, le même délai de reprise des premiers gaz<sup>10</sup>. La disponibilité de poches conditionnées avec 200ml de solutions d'anesthésiques locaux incite actuellement à utiliser les concentrations de 2 mg/ml pour la ropivacaïne et 0,625 ou 1,25mg/ml pour la lévobupivacaïne. La lévobupivacaïne à 1,25 mg/ml est aussi efficace en perfusion péridurale thoracique continue que la ropivacaïne à 2 mg/ml<sup>11</sup>. Pour la bupivacaïne, des concentrations à 0,125 mg/ml peuvent être retenues.

### **b. Morphiniques**

L'action des morphiniques administrés en péridural est spinale, par diffusion jusqu'à la moelle et ses racines ainsi que supra-spinale par diffusion céphalique dans le LCR et par résorption systémique par les veines de l'espace péridural.

Le choix du morphinique fait intervenir sa liposolubilité. Le morphinique administré en péridural doit traverser la dure-mère et l'arachnoïde pour rentrer dans le LCR. Un morphinique liposoluble comme le Sufentanil sera stocké plus longtemps dans la graisse péridurale et aura une diffusion cérébrospinale moins importante avec théoriquement moins d'effets secondaires. Cependant après une administration prolongée, les concentrations plasmatiques deviennent aussi élevées qu'après administration intraveineuse. Au final peu d'études ont comparé l'administration de morphiniques liposolubles à des morphiniques hydrosolubles comme la morphine mais il semble que les différences soient faibles. Là encore, d'autres arguments font préférer l'un à l'autre par exemple la moindre dangerosité de la manipulation de la morphine par rapport au Sufentanil ou au Fentanyl dans des structures de soins non intensifs. C'est la solution qui a été retenue dans notre service.

### **c. Autres médicaments**

La clonidine, largement testée est progressivement abandonnée en raison de ses effets hypotenseurs et sédatifs.

### **d. Mode d'administration, associations.**

Le mode PCEA a prouvé sa supériorité, en permettant au patient d'ajuster les doses nécessaires à une bonne analgésie, ce qui au final les diminue d'environ 30% et de ce fait, en réduit les effets indésirables<sup>12</sup>.

Aucune « recette » d'association entre les différentes molécules n'a pu prouver de supériorité. Il a bien été montré que le meilleur compromis devait être réalisé entre la dose horaire en mg d'anesthésique locaux et la dose horaire de morphinique. On peut donc faire varier la concentration de l'anesthésique local, la concentration du morphinique et la vitesse horaire d'injection. Pour complexifier le tout, le mode PCEA justifie de baisser la vitesse horaire du mélange en permettant au patient de réaliser un complément d'analgésie en s'auto-administrant un bolus.

A titre d'exemple, voici le protocole que nous utilisons dans notre service :

- **En peropératoire**, nous utilisons une solution de Ropivacaïne 2mg/ml + Sufentanil 1µg/ml. Après la dose test et après l'induction de l'anesthésie générale, un bolus de 10 à 15ml du mélange est injecté à la seringue électrique en 30 minutes, relayé par une perfusion continue à la vitesse de 5ml/h. L'efficacité de l'APDT est confirmée par la baisse possible du

morphinique IV.

- **En SSPI**, le relais est pris par l'installation de la PCEA utilisant une association de :
  - **Ropivacaïne** 2mg/ml (200ml)+ **Morphine** 5 mg/200 ml:
  - **Débit de base** : 5 ml/h soit 10 mg/h de Ropivacaïne et 125 µg/h de Morphine
  - **Bolus** : 3 ml soit 6 mg de Ropivacaïne et 75µg de Morphine
  - **Période réfractaire** : 20 min

Tous ces paramètres sont modifiables selon la taille et l'âge du patient ainsi que des effets indésirables observés.

L'APDT reste une technique délicate qui présente un taux d'échec important. Une base de données colligeant 25000 APDT, retrouvait un taux d'échec de 32%<sup>13</sup>. Une étude tomodensitométrie réalisée dans notre service retrouvait 16% d'échec durant les 48 premières heures postopératoires; l'analyse de l'imagerie indiquant soit une distribution latéralisée ou en mosaïque de la solution, soit un cathéter à l'extérieur de l'espace péridural<sup>14</sup>.

### 3. Effets antalgiques de l'analgésie péridurale

L'analgésie péridurale est l'élément clé du traitement de la douleur postopératoire après chirurgie thoracique, chirurgie abdominale et dans la prise en charge analgésique des fractures de côtes<sup>5</sup>. Ceci constitue, comme déjà cité en introduction, une recommandation de la RFE douleur de la Sfar<sup>3</sup>. Cette analgésie est supérieure à la PCA seulement durant les premières 24h pour la douleur au repos mais est elle reste supérieure pendant plusieurs jours à la PCA morphine pour l'analgésie dynamique<sup>15</sup>.

### 4. Autres bénéfices de l'analgésie péridurale

#### a. Sur la fonction respiratoire

Même si le risque respiratoire postopératoire est en diminution au fil des années, ce risque est réduit en chirurgie thoracique et abdominale par l'usage de l'analgésie péridurale. Ceci a été démontré dans une méta-analyse récente qui conclue que chez les patients subissant une chirurgie abdominale ou thoracique, l'analgésie péridurale diminue le risque de pneumonie postopératoire par rapport à l'analgésie systémique. L'analgésie péridurale diminue aussi le risque de ventilation prolongée ou de réintubation et améliore certains paramètres de la fonction pulmonaire ainsi que l'oxygénation du sang. La base physiologique qui sous-tend ces résultats reste incertaine; l'hypothèse la plus probable étant le meilleur contrôle de la douleur avec l'analgésie péridurale, ce qui améliore la fonction respiratoire<sup>16</sup>. Ainsi l'APDT comparée à la PCA morphine améliore comme attendu les scores de douleur, mais également le débit de pointe mesuré à 48h (-10% et -34% respectivement) chez des patients opérés d'une chirurgie abdominale sus-mésocolique<sup>17</sup>.

#### b. Sur le stress hormonal périopératoire

L'APDT aux anesthésiques locaux bloque l'activité sympathique et ses conséquences métaboliques. On observe une stabilisation de la glycémie, une diminution des catécholamines, de la cortisolémie, de la rénine, de l'ADH, du catabolisme, de la consommation d'oxygène. Ceci n'est plus vrai pour la péridurale lombaire<sup>1</sup>.

#### c. Sur la mortalité cardio-vasculaire

Une méta-analyse de 2001 montre que l'analgésie péridurale postopératoire poursuivie au moins 24 heures après la chirurgie diminue la mortalité par infarctus du myocarde. L'analyse des sous-groupe suggère que l'analgésie péridurale thoracique est supérieure à l'analgésie péridurale lombaire<sup>18</sup>. Là encore l'hypothèse physiologique n'est pas claire ; un bloc sympathique haut diminue la réponse au stress chirurgical et diminue l'activité sympathique. Ceci pourrait préserver la circulation coronaire. En chirurgie cardiaque, une étude a montré que l'APDT haute diminue la douleur, réduit le délai d'extubation, améliore la fonction respiratoire et réduit les troubles du rythme<sup>19</sup>, mais une méta-analyse ne montre pas d'incidence sur la mortalité ou sur la diminution des infarctus du myocarde<sup>20</sup>.

#### **d. Sur le tube digestif et l'iléus postopératoire**

La douleur, l'augmentation du tonus sympathique, l'utilisation d'analgésiques morphiniques et l'inflammation du tube digestif contribuent à une hypomotilité intestinale. Plusieurs études confirment que l'APDT réduit la durée de l'iléus intestinal<sup>21,22</sup> ce que ne fait pas l'anesthésie péridurale lombaire<sup>23</sup>. Kuo en 2006 a montré une supériorité des anesthésiques locaux administrés en APDT par rapport à une perfusion intraveineuse continue de lidocaïne chez des patients opérés d'une chirurgie colique ; même si la lidocaïne IV exerçait un effet positif, l'APDT induisait une meilleure analgésie, une moindre consommation de morphine, une reprise du transit plus rapide et une moindre sécrétion de cytokines<sup>24</sup>. Une étude récente comparant APDT et analgésie morphinique systémique chez des patients opérés de péritonite, retrouve une reprise du transit plus rapide et moins de rupture anastomotique dans le groupe APDT<sup>25</sup>. Chez des patients opérés d'une colectomie par cœlioscopie, l'APDT ne fait pas mieux que la perfusion d'anesthésiques locaux administrés en I.V. en per- et postopératoire pendant 24h<sup>26</sup>.

#### **e. Sur la thrombose veineuse**

Une méta-analyse publiée en 2000 concluait que les blocs neuroaxiaux (rachianesthésie et anesthésie péridurale) utilisés en périopératoire étaient associés à une diminution de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire<sup>27</sup>. Cependant la plupart de ces études étaient antérieures à l'introduction des moyens de prophylaxie modernes comme les HBPM. Les études plus récentes ne retrouvent pas ce bénéfice<sup>21,22</sup>. Au contraire, Amini et al. Dans une étude rétrospective étudiant des patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avec ou sans APDT retrouvaient une baisse de la mortalité et une diminution des complications postopératoires à l'exception des thromboses veineuses profondes dont le nombre était plus élevé. Ce résultat inattendu des auteurs était attribué à l'immobilisation plus prolongée avec l'APDT.

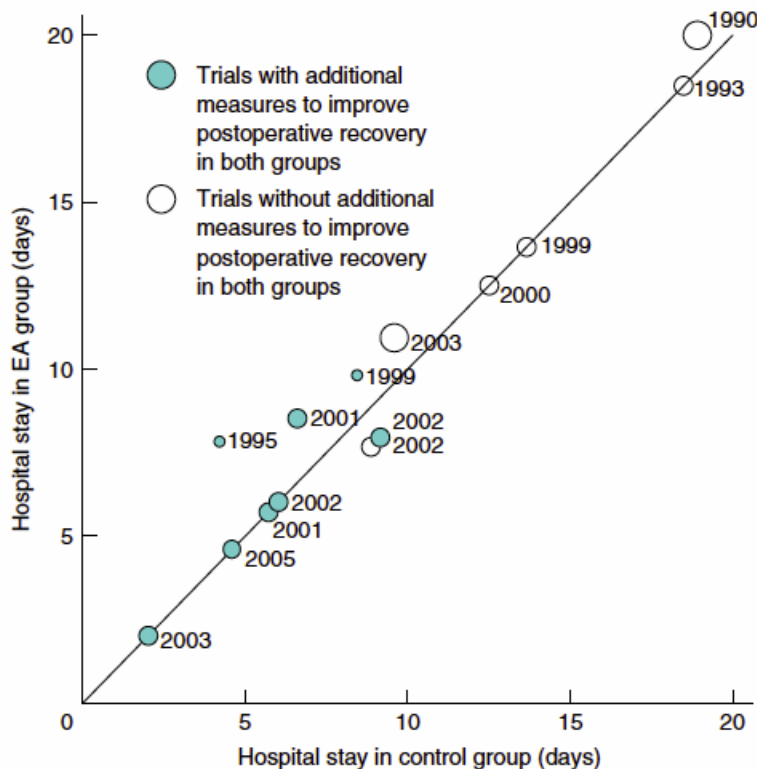
### **5. Péridurale et diminution de la chronicisation de la douleur**

On sait que la douleur aiguë postopératoire est un facteur de risque de chronicisation de la douleur. Il est tentant de penser que l'APDT qui est supérieure à l'analgésie systémique pourrait réduire les douleurs chroniques postopératoires. Les résultats sont contradictoires ; Lavand'homme et al. constatent une réduction des douleurs chroniques à 6 mois lors de l'utilisation de la péridurale débutée avant l'incision, alors que ceci n'est pas retrouvé par Bong et al. sur les douleurs chroniques post-thoracotomies<sup>28</sup>. Salengros<sup>29</sup> a montré une diminution de la surface d'hyperalgésie lorsque la péridurale est utilisée en peropératoire ; la surface d'hyperalgésie est considérée comme source ou élément

pronostique d'un risque de chronicisation de la douleur postopératoire<sup>30</sup>.

## 6. Péridurale et durée d'hospitalisation

Plusieurs méta-analyses n'ont pas pu démontrer une diminution de la durée d'hospitalisation induite spécifiquement par l'APDT. Dans une méta-analyse récente consacrée à la chirurgie colique, Marret et al. <sup>31</sup> n'ont également pas retrouvé ce lien, mais ont bien montré que les derniers travaux sur le sujet intégrant l'APDT ou l'analgésie IV dans un programme de réhabilitation multimodal, retrouvaient une diminution de la durée d'hospitalisation. Au final, il semble que ce soit plus le programme de réhabilitation incluant l'APDT que l'APDT seule qui diminue la durée d'hospitalisation (**Figure 3**). Une étude rétrospective récente réalisée au Massachussets General Hospital sur une série de 634 patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie, a montré que la réussite d'une analgésie péridurale était un facteur indépendant de diminution de la durée de séjour. Dans la même étude, une durée d'utilisation de la péridurale inférieure à 5 jours, était également un facteur de diminution de la durée d'hospitalisation. Pour résumer l'une des conclusions de cet article, une péridurale réussie raccourcit la durée de séjour seulement si elle est utilisée 3 jours ou moins.



**Figure 3.-** Représentation « L'Abbé plot », de la durée d'hospitalisation avec ou sans APDT. Les cercles pleins représentent les études (avec l'année de publication) dans lesquelles un programme de réhabilitation était réalisé.



## 7. Analgésie péridurale et chirurgie carcinologique

La chirurgie carcinologique est un moment à haut risque de dissémination de cellules tumorales par la manipulation de la tumeur<sup>32</sup>. La période périopératoire pourrait aussi avoir un rôle encore plus néfaste sur la dissémination métastatique et la récurrence locale des tumeurs. Le mécanisme pourrait être en rapport avec une baisse de l'activité des Lymphocytes Natural Killer liée au stress chirurgical et à la morphine ou bien à un effet protecteur des anesthésiques locaux. Plusieurs modèles animaux semblent montrer un effet protecteur de l'analgésie péridurale. Le mécanisme impliqué serait le bloc sympathique (qui diminue la croissance cellulaire chez la souris), la diminution induite de la consommation de morphine et potentiellement un effet protecteur des anesthésiques locaux. Ceci a conduit à s'interroger sur un éventuel rôle bénéfique de l'analgésie locorégionale sur la récurrence locale et métastatique lors de la chirurgie carcinologique. Binczak et al. ont analysé de façon rétrospective les résultats d'une ancienne étude prospective sur l'analgésie péridurale en chirurgie carcinologique, qui avait été réalisée dans notre établissement. Ils ne retrouvent pas de différence significative en terme de récurrence cancéreuse même s'il existait une certaine tendance positive pour la péridurale<sup>33</sup>. Deux études rétrospectives semblent montrer un effet positif de l'ALR chez l'homme; une analyse secondaire des résultats modère les conclusions. Pour répondre à ces questions, deux études prospectives sont en cours dont nous n'aurons les résultats que dans plusieurs années<sup>34</sup>.

## 8. Risques de l'APDT

Les bénéfices de l'APDT doivent être mis en balance avec le risque car il s'agit d'une technique invasive.

- Le risque majeur est constitué par l'hématome épidual pouvant entraîner une compression médullaire. Ce risque est difficile à évaluer ; une étude rétrospective récente, l'estime à 1/8291. Ce risque doit être relativisé car dans cette étude, beaucoup des patients ayant présenté un hématome péridural présentaient un trouble de l'hémostase ou une thérapeutique antiagrégante plaquettaire ou anticoagulante inadaptée ou non recommandée par les guidelines. Ainsi sans traitement anticoagulant, ce risque est estimé entre 1/150 000 à 1/250 000<sup>35</sup> et semble-t-il est plus important que pour la péridurale lombaire obstétricale<sup>36</sup>. Le taux de plaquettes minimum pour réaliser une analgésie péridurale est controversée, car reposant sur peu de data. Un taux de plaquettes >100 000 a longtemps été une règle communément admise mais actuellement ce taux minimum se situe plutôt vers 75 000 en France (accord professionnel) ; il varie de 50000 à 100000 selon les pays. Quand une thrombopénie est associée à un hématome épidual cela est souvent associé à un autre trouble de la coagulation ou à une diathèse hémorragique<sup>37</sup>.

- Le risque infectieux lié à l'analgésie péridurale semble minime, compris entre 1/10 000 et 1/24 000. Il se traduit par un abcès péridural pouvant se compliquer d'ostéite ou de méningite. Ceci justifie des règles d'asepsie strictes avec un habillage chirurgical lors de la pose, ceci en dehors du cadre de l'obstétrique où le cathéter est retiré en fin de l'accouchement. Le cathéter est contaminé dans 5,8% des cas essentiellement (76%) par du staphylocoque *Epidermidis* mais ceci n'induit qu'exceptionnellement un

abcès<sup>38</sup>.

- La morbidité engendrée par l'APDT reste faible au final avec par exemple, cette photographie récente réalisée en Suisse de façon rétrospective qui retrouvait 1abcès, 1 complication neurologique persistante et 1 rupture de cathéter pour 7273 actes recensés<sup>39</sup>.

## 9. Faut-il injecter la péridurale en peropératoire ? Le risque hémodynamique.

Tous les bénéfices reconnus de l'APDT semblent liés à ses effets sur l'analgésie précoce en postopératoire et sur la limitation du stress chirurgical.

Le bloc sympathique induit par l'APDT est présent même avec des concentrations faibles d'anesthésiques locaux et peut faire craindre une hypotension peropératoire.

L'anesthésie générale peut avoir des conséquences hémodynamiques significatives lorsqu'elle est associée à une anesthésie péridurale, en particulier lorsque les poumons sont ventilés mécaniquement. L'hypotension qui est peut en résulter lors de l'utilisation de cette technique combinée peut apparaître pour plusieurs raisons:

1) Lors d'une APDT, il existe un bloc sympathique suspendu, étendu aux métamères touchés par le blocage nerveux médullaire. Il en résulte un renforcement compensatoire de l'activité sympathique des métamères non concernés. Les agents anesthésiques hypnotiques notamment en cas de surdosage, atténuent ou inhibent cette vasoconstriction compensatoire, par l'intermédiaire d'un effet central sur le tonus sympathique.

2) Les agents anesthésiques peuvent avoir de façon dose-dépendante un effet dépresseur cardiaque pour l'APDT haute ; cet effet semble compensé par une augmentation du tonus sympathique des métamères non bloqués ; ceci avait été montré dans une étude où malgré une baisse mesurée de la contractilité cardiaque sous APDT haute, la pression artérielle restait stable<sup>40</sup>.

3) La ventilation mécanique peut diminuer le retour veineux, contribuant à une diminution du débit cardiaque, mécanisme qui peut être renforcé par l'hypovolémie.

Selon le type d'étude et le monitoring utilisé on peut observer une hypotension modérée. Ainsi dans une étude récente comparant APDT et cathéter d'infiltration péricatriculaire en chirurgie hépatique, les auteurs observaient une PAM à 57,7 vs 61,2 mmHg respectivement avec un volume de remplissage de 1618 ml vs 1450 ml. Cependant, une titration des agents hypnotiques, adaptée à la profondeur de l'anesthésie pourrait probablement diminuer l'incidence de cette hypotension. Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie permet une titration minimale des doses d'hypnotique et le monitoring moderne de la précharge ou du débit cardiaque (Doppler œsophagien, variabilité respiratoire de la pression artérielle,...) permettent une meilleure anticipation des problèmes hémodynamiques et un traitement plus adapté face à une hypotension peropératoire. Ainsi une étude rétrospective française ne retrouvait pas de grandes variations hémodynamiques chez des patients opérés d'une chimiothérapie intrapéritonéale bénéficiant d'une APDT ; les patients opérés de cette chirurgie à haut risque hémodynamique, étaient équipés d'un BIS pour le monitoring de la profondeur de l'anesthésie et d'un Doppler œsophagien permettant l'adaptation de leur volémie tout au long de l'intervention<sup>41</sup>.

Malgré cela le risque d'hypotension existe et peut faire contre-indiquer

l'APDT (utilisant des anesthésiques locaux) en peropératoire, lorsque le risque hémorragique est important ou le statut cardio-vasculaire précaire. Souvent, cette hypotension est légère à modérée et peut être tolérée. Si le traitement de l'hypotension est nécessaire, le traitement le plus logique est l'éphédrine<sup>42</sup> puis en cas de non réponse, à un agent alpha adrénergique, tel que la Phényléphrine<sup>43</sup>. L'utilisation de la Noradrénaline avec l'APDT n'est pas beaucoup documentée et pourrait augmenter la pression artérielle en étant délétère sur le débit cardiaque. Cependant en cas d'hypotension réfractaire son usage peut être utile<sup>44</sup>. Chez des volontaires sains bénéficiant d'une APDT, Holte et al.<sup>45</sup> ont montré que le volume plasmatique restait inchangé et que l'hypotension était corrigée aussi bien par l'éphédrine ou le remplissage vasculaire mais au détriment d'une hémodilution pour le remplissage.

Chez le sujet âgé, la prudence est requise car le nombre de métamères bloqué peut être plus important avec un risque d'hypotension plus élevé, lorsque le niveau de ponction est en lombaire bas (L3/L4)<sup>46</sup>. Les volumes injectés et les débits de perfusion doivent être réduits et bien évalués. Ceci n'est pas retrouvé quand la ponction est thoracique ; lors d'une ponction en T3/T4, le nombre de métamères bloqués est un peu plus important chez le sujet âgé (C4-L3) que chez le sujet jeune (C4-L1) mais la baisse de la pression artérielle moyenne n'est pas différente entre les groupes de patients d'âges différents même s'il se dégage une certaine tendance ( $\Delta_{\text{maxPAM}} = -12 \pm 9$  mmHg chez le sujet jeune contre  $-22 \pm 18$  chez le sujet âgé)<sup>47</sup>.

Au final, dans la plupart des études démontrant un bénéfice de la péridurale autre que l'analgésie, ont été réalisées lorsque l'APDT était injectée en peropératoire. Concernant le bénéfice d'injecter la péridurale en peropératoire sur l'analgésie postopératoire, les études sont divergentes, mais l'étude de Lavand'homme<sup>48</sup> montre que le bénéfice à 6 mois sur la diminution de la douleur chronique postopératoire ne se retrouvait que lorsque l'APDT était injecté avant l'incision.

### **Alternatives à l'analgésie péridurale**

- a. **Pour la chirurgie thoracique**, la pose d'un cathéter paravertébral est une excellente alternative ; l'efficacité analgésique semble comparable avec un plus faible retentissement hémodynamique<sup>49 50</sup>. Une étude récente donne une photographie de l'utilisation de l'APDT en chirurgie thoracique en France<sup>51</sup> : 67% contre 27% pour le bloc paravertébral avec une forte progression du BPV en comparaison avec une étude antérieure. L'ajout d'une rachianesthésie à la morphine au bloc paravertébral améliore encore l'analgésie postopératoire avec des scores de douleur très proches de l'APDT<sup>52</sup>. Le bloc paravertébral est également une alternative à l'APDT pour l'analgésie après fractures de 1 à 3 côtes<sup>53</sup>. Cependant en raison de la variabilité de l'extension du bloc nerveux lors du BPV et donc de la variabilité de son efficacité analgésique, beaucoup de praticiens préfèrent l'APDT au BPV pour l'analgésie en chirurgie thoracique.
- b. **Concernant la chirurgie abdominale majeure avec laparotomie**, actuellement aucune technique ne procure une analgésie de qualité équivalente à l'APDT. Cependant, la réalisation de l'APDT est consommatrice de temps au bloc opératoire, n'est pas dénuée de tout risque et pourrait

ralentir la réhabilitation du patient et augmenter aussi la durée d'hospitalisation. Ainsi plusieurs études réalisées ou en cours de réalisation, visent à prouver qu'il existe des méthodes alternatives à l'APDT dans un cadre de « Fast-track surgery » avec des résultats acceptables. Les alternatives à l'APDT sont l'infiltration continue péricicatricielle d'anesthésiques locaux, le TAP-block bilatéral ou la perfusion intraveineuse continue de lidocaïne.

- i. **Infiltration continue péricicatricielle d'anesthésiques locaux (IPAL)** a fait la preuve de son efficacité analgésique pour de nombreux types de chirurgie<sup>54</sup>. Associée à la PCA morphine, cette technique procure de bons scores d'analgésie postopératoire avec une reprise du transit accélérée<sup>55</sup>. Cependant l'APDT comparée à l'IPAL est supérieure en terme d'analgésie et de récupération fonctionnelle pour le même type de chirurgie<sup>56</sup>. D'autres études minimisent cette supériorité analgésique en insistant sur le temps d'hospitalisation qui pourrait être raccourci sans péridurale. Ainsi dans une étude réalisée dans le cadre de la chirurgie hépatique, qui intégrait un programme de réhabilitation précoce, les patients ayant bénéficié d'IPAL vs APDT gagnaient en moyenne un jour (5,75 vs 6,5) dans leur temps d'aptitude au retour à domicile avec des scores de douleur peu différents mais avec une consommation de morphine plus élevée<sup>57</sup>. Cette étude est isolée et sera bientôt suivie d'autres du même genre<sup>58</sup>. Pour la chirurgie gynécologique avec incision de Pfannenstiel, IPAL et APDT sont quasi équivalents en termes de douleur<sup>59</sup>. Même si on ne peut pas conclure définitivement, actuellement, l'IPAL reste inférieure en terme d'analgésie mais constitue une bonne alternative à l'APDT, notamment si il existe une contre-indication à cette dernière.
- ii. **Le TAP-Block bilatéral** a lui aussi démontré une certaine efficacité en chirurgie abdominale par laparotomie ; cette analgésie est insuffisante et qualifiée de marginale dans une méta-analyse récente<sup>60</sup>. Il existe peu d'études comparatives avec la PCEA. Une étude montre des scores de douleur similaires au repos et au mouvement entre TAP et APDT mais avec une perfusion continue bilatérale pour le TAP durant 3 jours ce qui alourdit de façon notoire la technique<sup>61</sup>.
- iii. **La morphine intrathécale.**  
Pour la laparotomie cette technique n'a vraiment été comparée à l'APDT que pour la chirurgie hépatique. En effet l'ablation du cathéter péridural peut se révéler problématique en cas de résection hépatique importante entraînant une baisse du taux de prothrombine. Dans une étude comparant les deux techniques, on observe des scores de douleur comparables notamment pour les 24 premières heures, mais avec des consommations de morphine postopératoire plus importantes à 48h<sup>62</sup>.
- iv. **La lidocaïne intraveineuse.** A ce jour dans la chirurgie colique, l'APDT est supérieure à la lidocaïne IV en ce qui concerne les scores de douleur qui sont plus bas, ainsi que le niveau de cytokines pro-inflammatoires et la reprise plus précoce des premiers gaz<sup>63</sup>.

## 10. Quel avenir pour l'APDT ?

On ne peut plus simplement évaluer une technique d'analgésie en terme de consommation de morphine, de scores de douleur ou de complications. Son évaluation et la comparaison à d'autres techniques nécessitent l'étude de son retentissement sur la réhabilitation postopératoire et sur la durée de séjour. Les techniques chirurgicales évoluent, avec en particulier l'avènement et le développement de la cœliochirurgie. Ainsi, alors que l'APDT reste le gold standard pour la chirurgie abdominale majeure par laparotomie, cette technique devient peu différente en terme d'analgésie pour la cœliochirurgie colorectale mais avec des durées de séjour plus importantes<sup>64</sup>. Le groupe PROSPECT conclue que pour ce type de chirurgie, les scores de douleurs sont plus élevés, mais acceptables avec l'analgésie intraveineuse par rapport à l'analgésie péridurale et recommandent d'associer l'infiltration des orifices de trocart, des corticoïdes, des AINS ou des anti-cox2 et  $\pm$  de la morphine et de la lidocaïne intraveineuse et ne recommandent pas l'APDT<sup>65</sup>. La rachianesthésie à la morphine suivie d'une PCA morphine peut également être proposée pour la cœliochirurgie ; elle apporte des scores d'analgésie aussi satisfaisants que l'APDT mais avec moins d'effets indésirables et une durée d'hospitalisation plus courte<sup>64</sup>. Le TAP block bilatéral fait lui aussi bien pour l'analgésie<sup>66</sup>. A ce jour, on ne peut donc pas recommander l'utilisation de l'APDT en routine pour la cœliochirurgie.

Pour intégrer l'APDT pour chirurgie abdominale par laparotomie dans un contexte de réhabilitation rapide, le challenge consiste à associer des co-analgésiques, réévaluer une à deux fois par jour son efficacité, ses effets indésirables avec infirmières ou kinésithérapeutes et ainsi reconsidérer le débit et les bolus de la PCEA. Ceci permet d'optimiser l'analgésie, limiter le bloc moteur, débiter précocement le lever et les exercices qui accéléreront la réhabilitation rapide et donc au final raccourciront la durée d'hospitalisation.

## Conclusion

L'analgésie péridurale thoracique est un des éléments clés participant à une réhabilitation rapide du patient opéré d'une chirurgie abdominale lourde ou d'une chirurgie thoracique. Sa réalisation doit respecter les recommandations des sociétés savantes afin de limiter ses effets indésirables potentiels. Un monitoring adapté permet probablement de contrôler au mieux ses effets hémodynamiques peropératoires. Des études prospectives devraient permettre de savoir dans quelques années si son utilisation périopératoire a une incidence sur la récurrence carcinologique. Son utilisation est actuellement « challengée » par les techniques d'infiltration, les blocs périphériques et la co-analgésie intraveineuse qui permettent de se rapprocher de l'excellente qualité de l'analgésie qu'elle procure en évitant ses effets indésirables qui allongent souvent la durée d'hospitalisation. A ce jour elle reste la référence pour la chirurgie abdominale lourde par laparotomie.

## Références

1. Fletcher D, Jayr C. [Indications for postoperative epidural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e95-e124.
2. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98.
3. [Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:1035-41.
4. Manion SC, Brennan TJ. Thoracic epidural analgesia and acute pain management. *Anesthesiology* 2011;115:181-8.
5. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama* 2003;290:2455-63.
6. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997;85:124-9.
7. Macias A, Monedero P, Adame M, Torre W, Fidalgo I, Hidalgo F. A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacaine/fentanyl, or bupivacaine/fentanyl for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2002;95:1344-50, table of contents.
8. Curatolo M, Schnider TW, Petersen-Felix S, et al. A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupivacaine, fentanyl, and clonidine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2000;92:325-37.
9. Liu SS, Moore JM, Luo AM, Trautman WJ, Carpenter RL. Comparison of three solutions of ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999;90:727-33.
10. Iijima T, Ishiyama T, Kashimoto S, et al. A comparison of three different concentrations of ropivacaine with fentanyl for patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 2007;105:507-11.
11. De Cosmo G, Congedo E, Lai C, et al. Ropivacaine vs. levobupivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia after lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:1020-5.
12. Silvasti M, Pitkanen M. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:471-6.
13. Ready LB. Acute pain: lessons learned from 25,000 patients. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:499-505.
14. Motamed C, Farhat F, Remerand F, Stephanazzi J, Laplanche A, Jayr C. An analysis of postoperative epidural analgesia failure by computed tomography epidurography. *Anesth Analg* 2006;103:1026-32.
15. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101:832-40.
16. Popping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramer MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008;143:990-9; discussion 1000.
17. Misquith JC, Rao R, Ribeiro KS. Serial Peak Expiratory Flow Rates in Patients Undergoing Upper Abdominal Surgeries Under General Anaesthesia and Thoracic Epidural Analgesia. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2016;10:UC01-4.

18. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-8.
19. Bakhtiary F, Therapidis P, Dzemali O, et al. Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:460-4.
20. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101:153-61.
21. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004088.
22. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005059.
23. Scott AM, Starling JR, Ruscher AE, DeLessio ST, Harms BA. Thoracic versus lumbar epidural anesthesia's effect on pain control and ileus resolution after restorative proctocolectomy. *Surgery* 1996;120:688-95; discussion 95-7.
24. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:640-6.
25. Tyagi A, Seelan S, Sethi AK, Mohta M. Role of thoracic epidural block in improving post-operative outcome for septic patients: a preliminary report. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:291-7.
26. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:241-8.
27. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Bmj* 2000;321:1493.
28. Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:786-93.
29. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:608-16.
30. Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:1-3.
31. Marret E, Remy C, Bonnet F, Postoperative Pain Forum G. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94:665-73.
32. Liu Z, Jiang M, Zhao J, Ju H. Circulating tumor cells in perioperative esophageal cancer patients: quantitative assay system and potential clinical utility. *Clin Cancer Res* 2007;13:2992-7.
33. Binczak M, Tournay E, Billard V, Rey A, Jayr C. Major abdominal surgery for cancer: does epidural analgesia have a long-term effect on recurrence-free and overall survival? *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:e81-8.
34. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105:106-15.

35. Horlocker TT. What's a nice patient like you doing with a complication like this? Diagnosis, prognosis and prevention of spinal hematoma. *Can J Anaesth* 2004;51:527-34.
36. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, et al. The Risk and Outcomes of Epidural Hematomas After Perioperative and Obstetric Epidural Catheterization: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg* 2012.
37. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010;148:15-25.
38. Steffen P, Seeling W, Essig A, Stiepan E, Rockemann MG. Bacterial contamination of epidural catheters: microbiological examination of 502 epidural catheters used for postoperative analgesia. *J Clin Anesth* 2004;16:92-7.
39. von Hosslin T, Imboden P, Luthi A, Rozanski MJ, Schnider TW, Filipovic M. Adverse events of postoperative thoracic epidural analgesia, a retrospective analysis of 7273 cases in a tertiary care teaching hospital. *Eur J Anaesthesiol* 2016.
40. Goertz AW, Seeling W, Heinrich H, Lindner KH, Schirmer U. Influence of high thoracic epidural anesthesia on left ventricular contractility assessed using the end-systolic pressure-length relationship. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:38-44.
41. Desgranges FP, Steghens A, Rosay H, et al. [Epidural analgesia for surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: a risky technique?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:53-9.
42. Goertz AW, Hubner C, Seefelder C, et al. The effect of ephedrine bolus administration on left ventricular loading and systolic performance during high thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:101-5.
43. Goertz AW, Seeling W, Heinrich H, Lindner KH, Rockemann MG, Georgieff M. Effect of phenylephrine bolus administration on left ventricular function during high thoracic and lumbar epidural anesthesia combined with general anesthesia. *Anesth Analg* 1993;76:541-5.
44. Takakura K, Nagaya M, Mori M, Koga H, Yoshitake S, Noguchi T. Refractory hypotension during combined general and epidural anaesthesia in a patient on tricyclic antidepressants. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:111-4.
45. Holte K, Foss NB, Svensen C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology* 2004;100:281-6.
46. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG. The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesth Analg* 2002;94:1325-30, table of contents.
47. Wink J, Wolterbeek R, Aarts LP, Koster SC, Versteegh MI, Veering BT. Upper thoracic epidural anaesthesia: effects of age on neural blockade and cardiovascular parameters. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:767-75.
48. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103:813-20.
49. Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Novak Jankovic V. Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:256-60.
50. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009121.



51. Gayraud G, Bastien O, Taheri H, Schoeffler P, Duale C. [A French survey on the practice of analgesia for thoracic surgery]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2013;32:684-90.
52. Dango S, Harris S, Offner K, et al. Combined paravertebral and intrathecal vs thoracic epidural analgesia for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anaesth* 2013;110:443-9.
53. Mohta M, Verma P, Saxena AK, Sethi AK, Tyagi A, Girotra G. Prospective, randomized comparison of continuous thoracic epidural and thoracic paravertebral infusion in patients with unilateral multiple fractured ribs--a pilot study. *The Journal of trauma* 2009;66:1096-101.
54. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006;203:914-32.
55. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007;107:461-8.
56. Jouve P, Bazin JE, Petit A, et al. Epidural versus continuous preperitoneal analgesia during fast-track open colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:622-30.
57. Hughes MJ, Harrison EM, Peel NJ, et al. Randomized clinical trial of perioperative nerve block and continuous local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open liver resection (LIVER 2 trial). *Br J Surg* 2015;102:1619-28.
58. Mungroop TH, Veelo DP, Busch OR, et al. Continuous wound infiltration or epidural analgesia for pain prevention after hepato-pancreato-biliary surgery within an enhanced recovery program (POP-UP trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:562.
59. Fassoulaki A, Chassiakos D, Melemenis A. Intermittent epidural vs continuous wound infusion of ropivacaine for acute and chronic pain control after hysterectomy or myomectomy: a randomized controlled trial. *Pain medicine* 2014;15:1603-8.
60. Baeriswyl M, Kirkham KR, Kern C, Albrecht E. The Analgesic Efficacy of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block in Adult Patients: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2015;121:1640-54.
61. Ganapathy S, Sondekoppam RV, Terlecki M, Brookes J, Das Adhikary S, Subramanian L. Comparison of efficacy and safety of lateral-to-medial continuous transversus abdominis plane block with thoracic epidural analgesia in patients undergoing abdominal surgery: A randomised, open-label feasibility study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:797-804.
62. De Pietri L, Siniscalchi A, Reggiani A, et al. The use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after liver resection: a comparison with epidural analgesia. *Anesth Analg* 2006;102:1157-63.
63. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:640-6.
64. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 2011;98:1068-78.
65. Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H, collaboration P. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2013;15:146-55.

66. Niraj G, Kelkar A, Hart E, et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesia* 2014;69:348-55.