

## Utilisation des adjuvants associés aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale au cours du travail

Anne Galland<sup>1</sup>, Marie-Pierre Bonnet<sup>12</sup>

<sup>1</sup> *Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France*

<sup>2</sup> *INSERM UMR 1153, Équipe de recherche en Épidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé), Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), DHU Risques et grossesse, Université Paris Descartes*

### POINTS ESSENTIELS

- L'objectif de l'utilisation de molécules adjuvantes pour l'analgésie péridurale obstétricale est d'améliorer la qualité de l'analgésie et/ou de diminuer les effets secondaires et le retentissement sur le travail obstétrical des anesthésiques locaux par une diminution de leur concentration.
- Les morphiniques liposolubles (sufentanil et fentanyl) constituent les molécules adjuvantes de référence aux anesthésiques locaux : ils accélèrent l'installation de l'analgésie et en prolongent la durée, tout en diminuant la survenue des hypotensions artérielles et l'intensité du bloc moteur.
- Cependant l'administration de morphiniques s'accompagne d'effets secondaires à la fois maternels et fœtaux, motivant l'utilisation de nouvelles molécules.
- L'adrénaline accélère l'installation de l'analgésie et en prolonge la durée, mais au prix d'une augmentation du bloc moteur. Son utilisation en tant qu'adjuvant péridural n'est pas recommandée en pratique.
- La clonidine, agoniste alpha 2 adrénergique, potentialise la durée et la qualité de l'analgésie péridurale sans entraîner de bloc moteur, tout en s'accompagnant d'une épargne d'anesthésiques locaux.
- Cependant, la clonidine doit être utilisée avec prudence du fait d'une augmentation de la survenue d'hypotension maternelle et de sédation, ainsi que du risque d'anomalie du rythme cardiaque fœtal et d'un risque parfois rapporté d'augmentation du taux d'extractions instrumentales.
- La néostigmine péridurale diminue significativement les doses d'anesthésiques locaux et l'incidence du prurit, sans majorer l'incidence de

nausées, d'hypotension ni de sédation, et sans effets indésirables néonataux retrouvés.

- Toutefois des études de plus grande envergure sont nécessaires avant d'intégrer la néostigmine dans la pratique courante.
- La combinaison d'une faible dose de clonidine et de néostigmine ouvre une piste intéressante car leur mode d'action synergique permet une action analgésique efficace et apparemment bien tolérée.
- L'adjonction péridurale de dexmédétomidine n'a pas été étudiée dans le contexte du travail obstétrical.

## Introduction

L'analgésie péridurale constitue le « gold standard » pour la prise en charge de la douleur du travail obstétrical. En France, les taux d'analgésie péridurale sont parmi les plus élevés au monde, avec 70% des parturientes qui bénéficient de cette technique (1). L'effet analgésique de la péridurale repose sur le bloc sensitif induit par l'administration d'un anesthésique local dans l'espace péridural. Cependant l'efficacité analgésique des anesthésiques locaux est concentration-dépendante, et s'accompagne d'un bloc sympathique et surtout moteur, historiquement à l'origine d'une augmentation de la fréquence des extractions instrumentales (2). A l'inverse une péridurale dite « ambulatoire » utilisant de faible concentration d'anesthésiques locaux semble bénéfique grâce à une disparition du bloc moteur, non seulement en première partie de travail, en permettant la déambulation qui faciliterait la descente du mobile fœtal, mais également en seconde partie de travail en permettant à la mère de ressentir et d'accompagner les contractions (3,4). Surtout, des essais randomisés de grande taille ont montré une diminution du taux d'extractions instrumentales avec une péridurale faiblement dosée (« low dose ») par rapport à une péridurale dite « traditionnelle » (5). Se rapprocher de la physiologie en procurant un bloc analgésique différentiel, sans bloc sympathique ni moteur, est ainsi un des enjeux majeurs en anesthésie obstétricale.

Le défi actuel consiste donc à réduire au maximum les doses d'anesthésiques locaux, principalement grâce à leur association à des molécules adjudantes additives ou synergiques. L'adjonction de ces molécules est également intéressante pour la gestion des situations d'analgésie imparfaite. L'utilisation de divers adjuvants se

développe donc dans le but d'obtenir une analgésie péridurale de qualité, dénuée de bloc moteur ou sympathique, et avec une excellente tolérance maternelle et fœtale.

Les morphiniques liposolubles constituent la molécule adjuvante de référence aux anesthésiques locaux ; cependant leur administration s'accompagne d'effets secondaires à la fois maternels et fœtaux, motivant l'utilisation de nouvelles molécules.

### **I. Adjonction systématique de morphiniques liposolubles aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale du travail obstétrical: une pratique généralisée**

Généralisée depuis les années 1990, l'adjonction d'un morphinique liposoluble à l'anesthésique local offre de nombreux avantages. Les opiacés liposolubles administrés par voie péridurale, majoritairement le fentanyl ou le sufentanil, provoquent une analgésie par leur action spinale via les récepteurs médullaires aux opiacés, sans bloc moteur ni sympathique. Ils se fixent sur les récepteurs opiacés  $\mu$  pré et post synaptiques au niveau de la corne postérieure de la moelle, entraînant une inhibition du message afférent nociceptif.

La morphine a été la première substance opiacée à être utilisée au cours du travail. Cependant il faut atteindre des doses de 7,5 mg par voie péridurale pour obtenir une analgésie satisfaisante, et qui par ailleurs demeure retardée (45-60 min) et limitée à la première partie du travail. Surtout, l'administration de doses aussi élevées de morphine par voie péridurale comporte des effets secondaires importants et particulièrement dangereux, notamment une dépression respiratoire qui contre-indique de telles pratiques.

Le sufentanil et le fentanyl sont les deux morphiniques liposolubles actuellement les plus utilisés. Leur action avec les anesthésiques locaux est synergique. Ils accélèrent l'installation de l'analgésie et en prolongent la durée. Van de Steenberge et al. (6) ont montré que l'adjonction de 7,5  $\mu$ g de sufentanil réduit le délai d'installation de l'analgésie de 2 minutes, en prolonge la durée de 45 minutes et augmente de manière significative la satisfaction maternelle par rapport à la bupivacaïne seule. Ces opiacés permettent également une épargne en anesthésiques locaux qui s'accompagne d'une diminution de la fréquence et de la sévérité des hypotensions artérielles secondaires au bloc sympathique et une diminution du bloc moteur. En effet

l'adjonction de 7,5 µg de sufentanil à la bupivacaïne, lévobupivacaïne ou ropivacaïne diminue la MLAC (*Minimum Local Anesthetic Concentration*) de ces molécules en divisant les besoins en anesthésiques locaux par 4,2 (IC 95% = 3,6–4,8) (7). Cette diminution est dose-dépendante (8).

Initialement, l'adjonction de morphiniques liposolubles était proposée en administration discontinue par bolus manuels en début de travail à la dose de 5 à 10 µg pour le sufentanil en association à la bupivacaïne 0,125% (1,25 mg/mL) ou à la ropivacaïne 0,2% (2 mg/mL), et de 50 µg de fentanyl avec la bupivacaïne 0,125%. Par la suite, du fait de l'évolution des modes d'administration en péridural, les morphiniques liposolubles ont été associés en administration continue aux anesthésiques locaux. Chesnut et al. (9) ont montré que l'entretien de l'analgésie péridurale par de la bupivacaïne 0,0625% (0,625 mg/mL) associée à du fentanyl à 2 µg/mL diminue l'incidence du bloc moteur sans diminuer l'efficacité analgésique de la péridurale et sans effets adverses néonataux comparé à la bupivacaïne 0,125% seule. En effet l'administration continue d'un opiacé en péridural permet également de diminuer la quantité totale d'anesthésiques locaux délivrée sur toute la durée du travail, puisque 30 µg/h de fentanyl en péridural réduit la MLAC de la bupivacaïne administrée en perfusion continue d'un facteur 3 (10). Les doses utilisées sont donc de 1 à 3 µg/mL pour le fentanyl.

L'adjonction de morphiniques liposolubles est enfin également clairement bénéfique lorsque l'analgésie péridurale est administrée en mode PCEA (*Patient Controlled Epidural Analgesia*) : des concentrations de sufentanil combinées à la bupivacaïne 0,125% comprises entre 0,15 et 0,25 µg/mL sont habituellement utilisées.

Les opiacés sont ainsi devenus des adjuvants indispensables aux anesthésiques locaux pour l'initiation et l'entretien de l'analgésie péridurale car ils procurent une analgésie plus rapide, de durée prolongée et de meilleure qualité, sans effet secondaire majeur. Leur intérêt principal consiste donc en une réduction de la dose totale d'anesthésiques locaux, ce qui permet avant tout de diminuer le risque de bloc moteur, mais aussi le risque de toxicité aux anesthésiques locaux et de rachianesthésie totale accidentelle.

Cependant malgré la généralisation de la péridurale « *low dose* », certaines méta-analyses retrouvent toujours une augmentation de la durée de la seconde partie de travail et du taux d'extractions instrumentales observées dans le contexte du travail avec péridurale comparé au travail sans péridurale (11). Par ailleurs, l'adjonction d'un

opiacé en péri médullaire s'accompagne d'effets secondaires, notamment une incidence accrue de prurit, dont la physiopathologie est encore mal connue. Il existe également une inquiétude quant aux effets comportementaux néonataux potentiels et leur influence possible sur l'allaitement (11). Les effets foetaux d'une exposition aux opiacés sont en effet mal connus, la plupart des études limitant l'exploration du bien-être foetal au score d'Apgar à la naissance et au pH au cordon.

Face à ces effets potentiellement délétères des morphiniques, d'autres molécules sont donc étudiées comme adjuvants aux anesthésiques locaux en administration péridurale ; l'objectif est d'améliorer encore l'analgésie et de réduire toujours plus le bloc moteur, voire d'avoir des effets bénéfiques sur le déroulement du travail.

## **II. Adrénaline**

Lorsqu'elle est administrée par voie péridurale, l'adrénaline possède une activité analgésique intrinsèque par son action sur les récepteurs alpha-adrénergiques de la corne postérieure de la moelle. Cette molécule potentialise également les effets des anesthésiques locaux par son effet vasoconstricteur qui diminue leur résorption systémique. Ainsi, son utilisation en péridural accélère l'installation de l'analgésie et en prolonge la durée (12), mais au prix d'une augmentation du bloc moteur. Lysak et al. (13) ont comparé plusieurs solutions administrées en mode PCEA au cours du travail : l'ajout d'adrénaline (1 : 400 000, soit 2,5 µg/mL) à une solution associant bupivacaïne et fentanyl majore significativement le bloc moteur par rapport à une solution de bupivacaïne et fentanyl ou encore de bupivacaïne seule. L'adrénaline n'est donc pas recommandée comme adjuvant analgésique pour la péridurale obstétricale (14). Par ailleurs, les concentrations très faibles d'anesthésiques locaux utilisées actuellement en péridural limitent suffisamment le risque de toxicité systémique, l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline perd donc ainsi tout son intérêt dans cette indication.

L'adrénaline associée à la lidocaïne est également classiquement utilisée comme « dose-test » pour la détection d'une éventuelle injection intravasculaire. Cependant la valeur prédictive positive d'une tachycardie maternelle secondaire au passage systémique d'adrénaline est très mauvaise dans ce contexte où la fréquence cardiaque des femmes enceintes est physiologiquement accélérée, et cette tachycardie est encore accentuée par la douleur liée aux contractions utérines. Par ailleurs,

l'utilisation de cathéters multiperforés sensibilise le test d'aspiration pour détecter le positionnement en intravasculaire de ce cathéter. Ainsi actuellement la plupart des auteurs ne recommandent plus l'utilisation d'adrénaline en routine comme « dose-test » pour la détection d'un passage intravasculaire du cathéter péri-dural. L'utilisation de cathéters multiperforés, le test d'aspiration et l'injection incrémentielle des solutions d'anesthésiques très diluées utilisées actuellement suffisent à détecter un mauvais positionnement du cathéter.

### III. Clonidine

La clonidine est un agent agoniste alpha 2 adrénergique. Administrée par voie péri-durale, cette molécule possède un effet analgésique selon un mode d'action spinal par stimulation des récepteurs alpha adrénergiques de la corne dorsale et par inhibition de la libération de la substance P, sans effet neurotoxique. La clonidine augmente le taux d'acétylcholine dans le liquide céphalorachidien. La liaison de cette dernière aux récepteurs muscariniques et nicotiques spinaux entraîne également une analgésie par production de monoxyde d'azote. Les études animales réalisées rapportent l'absence d'effet néfaste de la clonidine sur le débit sanguin utéro-placentaire et le fœtus.

La clonidine procure une analgésie très intéressante dans le contexte obstétrical, car elle ne s'accompagne pas de bloc moteur. Administrée en bolus, une dose de 60-75 µg semble être optimale. Des doses plus importantes de 150 µg entraînent une incidence accrue d'hypotension maternelle, de sédation et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (15), alors qu'à la dose de 30 µg elle perd son effet analgésique (16).

Comme les adjuvants opiacés, la clonidine permet une épargne en anesthésiques locaux : 75 µg de clonidine réduisent la MLAC de la ropivacaïne de 64%, de manière similaire à 5 µg de sufentanil. Elle potentialise la qualité ainsi que la durée de l'analgésie. En effet, cet effet analgésique persiste 4 heures après l'administration. Cependant son administration en bolus s'accompagne d'une augmentation significative du taux d'hypotensions maternelles nécessitant l'utilisation de vasopresseurs et de solutés de remplissage (17).

L'adjonction de la clonidine aux anesthésiques locaux administrés en continu au cours du travail a été étudiée à différentes concentrations (4,5 µg /mL (18), 1,36 µg

/mL(19)) en association à une solution de bupivacaïne et de sufentanil ou fentanyl. L'ajout de clonidine procure une analgésie de meilleure qualité avec une meilleure satisfaction maternelle en comparaison à une solution péridurale d'anesthésiques locaux et de morphiniques, tout en permettant une épargne en anesthésiques locaux et opiacés. Dans ces études la pression artérielle maternelle est significativement plus basse dans le groupe clonidine, mais sans différence de survenue d'épisodes d'hypotension (définis par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg), de recours aux vasopresseurs, ni de différences sur les issues néonatales. Paech et al. (18) retrouvent des scores de sédation maternelle significativement plus élevés dans le groupe clonidine, alors que Bazin et al. (19) ne retrouvent pas de différence de sédation entre les groupes, mais notent une augmentation statistiquement significative du taux d'extractions instrumentales dans le groupe clonidine, comme dans l'étude de Wallet et al. (20), sans qu'une causalité puisse être établie.

Les effets néonataux de la clonidine sont principalement observés en cas d'administration intrathécale et ont entraîné une contre-indication de l'utilisation de cette voie d'administration. Par voie péridurale, l'utilisation de la clonidine n'est pas associée à une altération des scores d'Apgar ou du devenir néonatal. Quelques cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal ont été rapportés avec des doses de clonidine péridurale de 150 µg ou des bolus répétés de 75 µg. Par conséquent, l'utilisation de clonidine péridurale n'est pas recommandée dans un contexte d'anomalie du rythme cardiaque fœtal.

Ainsi les effets analgésiques de la clonidine sont très intéressants mais ses effets secondaires maternels et fœtaux en diminuent la portée. L'administration continue pourrait améliorer la tolérance de la clonidine par rapport à une administration en bolus mais reste encore peu explorée

Son efficacité comme adjuvant analgésique est bien établie, mais les conditions de sécurité pas encore réunies. Ainsi la clonidine est une molécule efficace que l'on préfère toutefois encore utiliser le plus souvent en seconde intention, en cas notamment d'analgésie imparfaite.

#### **IV. Néostigmine**

La néostigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, qui, administrée par voie périmédullaire, stimule les récepteurs muscariniques et nicotiniques spinaux par

le biais d'une augmentation du taux d'acétylcholine dans le liquide céphalo-rachidien. L'acétylcholine est un neuromédiateur impliqué dans les voies descendantes antinociceptives modulant les signaux douloureux périphériques. Les études expérimentales menées rapportent l'absence de neurotoxicité de la néostigmine. Elle procure une analgésie efficace par voie intrathécale mais cette voie d'utilisation a rapidement été abandonnée du fait d'effets secondaires à type de nausées et vomissements très invalidants. Ces effets ne sont cependant pas observés lorsque la néostigmine est administrée par voie péridurale (21).

Administrée en péridural en début de travail, 4 µg/kg de néostigmine associés à 10 mg de ropivacaïne procurent une analgésie équivalente à 20 mg de ropivacaïne seule, mais inférieure à 10 µg de sufentanil avec 10 mg de ropivacaïne (22). Cette dose de néostigmine péridurale ne s'accompagne pas d'effets aderses maternels ou fœtaux. Des doses plus élevées procurent également une analgésie efficace en début de travail : 500 µg de néostigmine associés à 10 µg de sufentanil procurent une analgésie de qualité et surtout sans bloc moteur en début de travail, équivalente à 20 µg de sufentanil. En comparaison, une dose de 200 µg de néostigmine péridurale est inefficace. Enfin une dose supérieure de 750 µg n'améliore pas l'analgésie et comporte un risque d'altération de la perfusion utéro-placentaire par vasoconstriction directe et en provoquant des contractions utérines (23).

L'administration continue de néostigmine au cours du travail n'est rapportée que dans une seule étude qui compare en mode PCEA une solution de bupivacaïne 1,25 mg/mL associée à la néostigmine à 4 µg/mL à une solution de bupivacaïne seule pendant toute la durée du travail chez 50 parturientes. L'adjonction de néostigmine réduit les doses de bupivacaïne de 19%, avec cependant des scores de sédation plus élevés, mais sans autres effets indésirables maternels ou fœtaux (24).

Une méta-analyse récente s'est intéressée à l'administration péridurale de néostigmine en contexte obstétrical, avec un total de 536 parturientes exposées à cette molécule (21). Il en ressort que l'adjonction de néostigmine par voie péridurale diminue de manière significative les doses d'anesthésiques locaux et l'incidence du prurit, sans majorer l'incidence de nausées, d'hypotension ni de sédation, et sans effets indésirables néonataux retrouvés.

L'utilisation de néostigmine en bolus comme seul adjuvant semble être insuffisante en termes d'analgésie. Cependant, associée au sufentanil en début de travail, elle permettrait de diminuer les doses totales d'anesthésiques locaux et

d'opiacés, tout en procurant une analgésie sélective de qualité, en particulier à la dose de 500 µg ou 6-7 µg /kg. Son utilisation continue au cours du travail pourrait également permettre une réduction des doses d'anesthésiques locaux au prix d'une sédation légère. Toutefois ces résultats encourageants n'ont été rapportés que chez un effectif total de femmes limité ; des études de plus grande envergure sont nécessaires afin de confirmer ces données et de garantir surtout l'absence d'effets indésirables maternels ou fœtaux, notamment en cas d'administration de bolus répétés ou en continu.

## **V. Combinaison clonidine-néostigmine**

Du fait de leur mode d'action synergique, quelques auteurs se sont intéressés à la combinaison de clonidine et de néostigmine comme adjuvants par voie périmédullaire. Elles ont un mode d'action commun par augmentation du taux d'acétylcholine dans le LCR. Par ailleurs la clonidine diminue le tonus sympathique dans le tronc intermédiolatéral de la moelle, alors que la néostigmine stimule le tonus sympathique via une augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau des neurones préganglionnaires sympathiques, ce qui confère un intérêt hémodynamique théorique à leur utilisation combinée.

Roelants et al. (25) ont comparé un bolus péridural de 150 µg de clonidine seule à 750 µg de néostigmine seule et à 3 combinaisons : clonidine 75 µg avec 250, 500 ou 750 µg de néostigmine. La combinaison de 75 µg de clonidine avec 500 ou 750 µg de néostigmine procure une analgésie de qualité à 30 minutes chez 74 et 82 % des patientes respectivement. La clonidine ou la néostigmine seule, ainsi que la clonidine associée à 250 µg de néostigmine procurent une analgésie insuffisante et de trop courte durée. Dans tous les groupes recevant les deux molécules associées, la quantité d'anesthésiques locaux consommée durant le travail est réduite de 41% en moyenne par rapport au groupe néostigmine seule. Enfin la combinaison de 75 µg de clonidine à la néostigmine n'entraîne dans cette étude aucun effet adverse maternel ou fœtal, alors qu'on observe 15% d'hypotension et 30% de sédation dans le groupe recevant 150 µg de clonidine seule. Selon ces auteurs, la combinaison de 75 µg de clonidine avec 750 µg de néostigmine était la plus efficace pour initier l'analgésie péridurale pour le travail obstétrical sans entraîner d'effets secondaires significatifs. Une seconde étude par Van de Velde et al.(26) a montré que 75 µg de clonidine

associés à 500 µg de néostigmine administrés en péridural prolongent la durée de l'analgésie obtenue par injection intrathécale de sufentanil et ropivacaïne en début de travail de 52% par rapport à une administration placebo de sérum physiologique (144 min (105-163) vs 95 min (70-120)  $p < 0,05$ ), et diminue la quantité totale de ropivacaïne consommée de 41% (12,7 (9,6 -16,9) mg vs 7,5 (3 – 11,9) mg/h ,  $p < 0,05$ ). Enfin, une méta-analyse récente confirme l'effet bénéfique de la combinaison de clonidine et de néostigmine en termes d'analgésie et d'épargne en anesthésiques locaux sans retrouver d'effets adverses maternel, foetal ni sur la durée du travail ou le mode d'accouchement (27).

L'association de 75 µg de clonidine à 500 µg de néostigmine en bolus péridural semble suffire à procurer une analgésie efficace et potentialise également les effets d'une rachianalgésie en début de travail sans bloc moteur ou sympathique. Cette combinaison pourrait contribuer à diminuer la consommation totale d'anesthésiques locaux durant le travail, sans effet indésirables majeurs retrouvés dans les quelques études réalisées. Elle n'a pas été évaluée comme adjuvant en infusion continue ni en mode PCEA pour le maintien de l'analgésie.

## **VI. Kétamine**

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate qui possède une action analgésique spinale, le glutamate étant un neurotransmetteur excitateur important impliqué dans la genèse du signal douloureux. Cependant son administration péridurale est limitée par des effets indésirables maternels majeurs (sédation, dysphorie, nystagmus). De plus son administration péri-neurale est pour le moment impossible en France du fait de la neurotoxicité d'un de ses conservateurs, le chlorobutanol.

## **VII. Dexmédétomidine**

La dexmédétomidine est un agoniste alpha 2-adrénergique sélectif 8 fois plus puissant que la clonidine, dont l'intérêt en tant que molécule adjuvante a été exploré en administration intrathécale, périnerveuse (bloc du plexus brachial) et également péridurale mais en dehors du contexte du travail obstétrical.

Une méta-analyse sur l'adjonction neuraxiale de dexmédétomidine a été publiée

en 2014 (28). Sur les seize études incluses, quatre s'intéressent à l'administration par voie péridurale de cette molécule à des doses allant de 1 à 2 µg/kg. Cette méta-analyse rapporte que l'administration neuraxiale de la dexmédétomidine comme adjuvant aux anesthésiques locaux est associée à une diminution statistiquement significative des scores de douleur en postopératoire et à une prolongation de la durée de l'analgésie (7 heures, IC95% 5,2-8,6). Cependant on retrouve également des scores de sédation plus élevés et une fréquence accrue de bradycardie (OR 2,7 (IC 95% 1,18-6,1)), mais sans augmentation du risque d'hypotension artérielle.

Une « mini-dose » de dexmédétomidine a été étudiée par voie péridurale lors de césariennes programmées sous rachi-péridurale combinée. L'addition de 0,5 µg/kg de dexmédétomidine en péridural ne modifie pas les caractéristiques du bloc anesthésiques, mais est associée à une réduction significative des doses de morphinique additionnelles nécessaires en péridural en per ainsi qu'en post-opératoire. Cette « mini-dose » semble être mieux tolérée puisqu'on ne retrouve pas d'augmentation significative des effets adverses maternels (notamment pas plus de bradycardie, hypotension ou sédation) ou fœtaux (29).

## **Conclusion**

De très nombreuses molécules adjuvantes ont été proposées dans la littérature, cependant actuellement les molécules opiacées restent les adjuvants de référence aux anesthésiques locaux pour l'analgésie péridurale du travail obstétrical. La clonidine est le seul adjuvant en dehors des morphiniques dont l'utilisation soit passée en pratique courante, soit en administration continue associée aux anesthésiques locaux et aux opiacés soit en bolus, le plus souvent en seconde intention en cas d'analgésie imparfaite. La néostigmine n'est pas utilisée en pratique courante en France bien que cette molécule semble digne d'intérêt. La combinaison de faibles doses de clonidine et de néostigmine ouvre une piste intéressante, car leur mode d'action synergique permet une action analgésique efficace et apparemment bien tolérée. L'utilisation de dexmédétomidine par voie péridurale n'a pas été étudiée dans le contexte du travail obstétrical. Ses effets hémodynamiques et sédatifs sont peu encourageants, cependant une dose réduite semble mieux tolérée. L'étude des voies de la douleur ouvre le champ à de nombreuses molécules pour l'administration pendant le travail. Cependant leur validation en utilisation périmédullaire est un processus long, d'autant plus en

contexte obstétrical, ou entrent en jeu à la fois la sécurité maternelle et fœtale.

### Références

1. Blondel B, Kermarrec M. Les naissances en 2010 et leur évolution en 2003. 2010;
2. Chestnut DH, Vandewalker GE, Owen CL, Bates JN, Chol WW. The Influence of Continuous Epidural Bupivacaine Analgesia on the Second Stage of Labor and Method of Delivery in Nulliparous Women. *J Am Soc Anesthesiol.* 1987;66:774-80.
3. Stalla-Bourdillon A, Moyano G, Levenet S, Hoffman C, Mercier FJ. Influence de l'analgésie locorégionale sur la mécanique obstétricale . *Anesth Réanim.* 2015;1:167-172.
- 4 Stewart A, Fernando R. Maternal ambulation during labor. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:268-73.
- 5 Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 7 juill 2001;358(9275):19-23.
6. Van Steenberge AV, Debroux HC, Noorduyn H. Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery - A Double-Blind Trial. *Br J Anaesth.* 1987;59:1518-22.
- 7 Buyse I, Stockman W, Columb M, Vandermeersch E, Van de Velde M. Effect of sufentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour. *Int J Obstet Anesth.* 2007;16:-:22-8.
8. Polley LS, Columb MO, Wagner DS, Naughton NN. Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology.* 1998;89:626-32.

- 9 Chestnut DH, Owen CL, Bates JN, Ostman LG, Choi WW, Geiger MW. Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized, double-blind comparison of 0.0625% bupivacaine/0.0002% fentanyl versus 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology*. 1988;68:754-9.
10. Ginosar Y, Columb MO, Cohen SE, Mirikatani E, Tingle MS, Ratner EF, et al. The Site of Action of Epidural Fentanyl Infusions in the Presence of Local Anesthetics: A Minimum Local Analgesic Concentration Infusion Study in Nulliparous Labor: *Anesth Analg*. 2003;1439-45.
11. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000331.pub3>
12. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. *Anesth Analg*. 1987;66:447-51.
13. Lysak SZ, Eisenach JC, Dobson CE. Patient-controlled Epidural Analgesia during Labor: A Comparison of Three Solutions with a Continuous Infusion Control. *J Am Soc Anesthesiol*. 1990;72:44-9.
- 14 Mercier FJ, Benhamou D. Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1998 12:397-407.
15. Chassard D, Mathon L, Dailler F, Golfier F, Tournadre JP, Boulétreau P. Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth*. 1996;77:458-62.
16. Aveline C, El Metaoua S, Masmoudi A, Boelle P-Y, Bonnet F. The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor. *Anesth Analg*. 2002;95:735-40.

17. Dewandre PY, Decurninge V, Bonhomme V, Hans P, Brichant JF. Side effects of the addition of clonidine 75 µg or sufentanil 5 µg to 0.2% ropivacaine for labour epidural analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:149-54.
18. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Evans SF. Patient-controlled epidural analgesia in labor: the addition of clonidine to bupivacaine-fentanyl. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25:34-40.
19. Bazin M, Bonnin M, Storme B, Bolandard F, Vernis L, Lavergne B, et al. Addition of clonidine to a continuous patient-controlled epidural infusion of low-concentration levobupivacaine plus sufentanil in primiparous women during labour. *Anaesthesia.* 2011;66:769-79.
20. Wallet F, Clement HJ, Bouret C, Lopez F, Broisin F, Pignal C, et al. Effects of a continuous low-dose **clonidine** epidural regimen on pain, satisfaction and adverse events during labour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:441-7.
21. Cossu AP, De Giudici LM, Piras D, Mura P, Scanu M, Cossu M, et al. A systematic review of the effects of adding neostigmine to local anesthetics for neuraxial administration in obstetric anesthesia and analgesia. *Int J Obstet Anesth.* - 2015;24:237-46.
22. Roelants F, Rizzo M, Lavand'homme P. The Effect of Epidural Neostigmine Combined with Ropivacaine and Sufentanil on Neuraxial Analgesia During Labor: *Anesth Analg.* - 2003;1161- 6.
23. Roelants F, Lavand'homme PM. Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. *Anesthesiology.* 2004;101:439-44.
24. Ross VH, Pan PH, Owen MD, Seid MH, Harris L, Clyne B, et al. Neostigmine Decreases Bupivacaine Use by Patient-Controlled Epidural Analgesia During Labor: A Randomized Controlled Study: *Anesth Analg.* 2009;109:524-31.

25. Roelants F, Lavand'homme PM, Mercier-Fuzier V. Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia: evaluation of efficacy and local anesthetic-sparing effect. *Anesthesiology*. 2005;102:1205-10.
26. Van de Velde M, Berends N, Kumar A, Devroe S, Devlieger R, Vandermeersch E, et al. Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labour analgesia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:207-14.
27. Zhang N, Xu M. Effects of epidural neostigmine and clonidine in labor analgesia: A systematic review and meta - analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 1 2015;41:214-21.
28. Wu H-H, Wang H-T, Jin J-J, Cui G-B, Zhou K-C, Chen Y, et al. Does Dexmedetomidine as a Neuraxial Adjuvant Facilitate Better Anesthesia and Analgesia? A Systematic Review and Meta-Analysis. Eldabe S, éditeur. *PLoS ONE*. 26 mars 2014;9:e93114.
29. Yousef AA, Salem HA, Moustafa MZ. Effect of mini-dose epidural dexmedetomidine in elective cesarean section using combined spinal–epidural anesthesia: a randomized double-blinded controlled study. *J Anesth*. 2015;29:708-14.