

AVANT-PROPOS

LE DEVOIR DE MÉDECINE

Le Club de Périfœtologie Formation (CPF) est une structure virtuelle largement ouverte sur le réel. Au-delà du jeu de mots, il n'ambitionne pas de devenir une nouvelle société savante (celles qui existent remplissent fort bien leurs fonctions ...), pas plus que de créer un nouveau journal (encombrement stérique...). Il reste ce qu'il est : un lieu de rencontres et d'échanges scientifiques entre ceux qui ne confondent pas la Médecine avec un Art ou avec un recueil de recettes. La technoscience que nous exerçons (qui inclue bien entendu toute la dimension psychoaffective de l'être humain) est exigeante : elle nécessite de posséder les outils généraux du savoir qui constitue son environnement ; elle impose de reclarifier sans cesse les pratiques cliniques permises par les connaissances du moment. Cette relation dialectique qui unit classiquement la théorique à la pratique subit pourtant une polarité : c'est la pratique qui impose sa demande quand bien même le savoir est insuffisant. C'est la question qui est posée par la douleur fœtale à laquelle a été en partie consacrée la matinée du Samedi 24 Octobre des IVèmes Journées du CPF. En effet, bien que les connaissances fondamentales sur la sensorialité fœtale restent très limitées, le praticien ne peut faire l'impasse sur sa réalité. Ainsi, s'impose à tous un véritable Devoir de Médecine dont le bien-fondé sera peut-être un jour remis en question.

Remercions vivement les orateurs de leurs efforts talentueux et l'Institut THERAMEX qui a pris en charge l'édition et la diffusion de cette brochure originale.

P. Edelman

SOMMAIRE

Préface

La Douleur en Obstétrique

C. Sureaup. 3

Pharmacologie et utilisation des analgésiques en cours de grossesse et du travail

E. Jacqz-Aigrainp. 7

Actualités de l'analgésie loco-régionale au cours du travail

F.J. Mercierp. 11

Techniques d'analgésie alternatives à l'anesthésie locorégionale pour l'accouchement

J. Hamza, L. Simon, S. Delaporte-Cerceau, G. Boulayp. 19

Analgésie postopératoire après césarienne

D. Benhamoup. 25

Sensorialité du fœtus : des molécules aux circuits neuronaux

M. Simmoneau, P. Evrardp. 33

Evaluation de la douleur fœtale

T. Debillonp. 41

L'analgésie fœtale : propositions pratiques

F. Audibert, D. Mahieu-Caputo, D. Benhamou, E. Jacqz-Aigrain,

R. Frydmanp. 43

PRÉFACE

LA DOULEUR EN OBSTÉTRIQUE

C. Sureau

Institut Théramex - 38-40, Avenue de New-York - 75016 Paris

Non, l'accouchement n'est pas le « mal joli », oublié dès la naissance.

Notre propos n'est pas de rappeler ici l'historique de cette lutte engagée par les obstétriciens et les sages-femmes, pour les parturientes, dès qu'ils eurent à leur disposition des drogues ou des techniques possédant quelque efficacité, dès que les problèmes de survie furent à peu près résolus. Il est simplement d'insister sur quelques faits trop souvent méconnus ou oubliés, concernant la sédation des douleurs maternelles et de renforcer l'attention due au problème délicat de la douleur fœtale.

Dans les deux cas, phénomènes biologiques et considérations théoriques s'intriquent, pour compliquer un débat où s'affrontent les idéologies.

La douleur maternelle

Il ne faut pas se lasser de rappeler que les seules personnes à avoir milité pendant des années pour rendre l'accouchement moins douloureux sont les praticiens conscients de ces problèmes pour avoir trop longtemps assisté quasiment impuissants à ces douleurs qui nous paraissent aujourd'hui d'un autre âge. Dans les années 50 encore, malgré les tentatives héroïques et non dépourvues de risques ou d'inconvénients, de l'inhalation de chloroforme, d'éther, ou de protoxyde d'azote, d'administration d'ocytocin ou de spasmalgine, l'atmosphère d'une salle de travail, hospitalière surtout, était tout simplement dantesque. Dès la porte franchie, le visiteur était saisi, entouré, assommé par le vacarme insupportable des hurlements incontrôlés. Toute nouvelle parturiente, entrant dans cette salle, subissait l'agression sonore de ces plaintes, auxquelles elle ne tardait pas à joindre les siennes, stimulées par sa propre douleur et surtout son angoisse.

Déjà l'intrication angoisse-douleur, le cercle vicieux de la crainte et de la souffrance étaient reconnus, de même que leur influence délétère sur l'état fœtal et la trace qu'elles laissaient dans le subconscient ou la conscience des mères traumatisées. C'est dans ce contexte qu'apparut ce qu'on allait appeler bien vite, trop vite peut-être, accouchement sans douleur ou sans crainte, ou mieux psychoprophylaxie. Ce fut, véritablement, profondément une révolution culturelle, et pour ceux qui n'ont pas connu cette période, et qui sont curieux de l'histoire de l'obstétrique, je ne peux mieux faire

que de leur conseiller de voir ce film que certaines chaînes programment encore de temps à autre, « le Cas du Dr. Laurent » avec Jean Gabin dans le rôle titre. Film remarquable, malgré quelques faiblesses, car il révèle parfaitement les enjeux et les conséquences de l'introduction de cette non pas « méthode », mais « attitude », permettant à la femme grâce à une préparation, toujours nécessaire, et que les autorités sanitaires envisagent aujourd'hui de réduire sous d'absurdes prétextes économiques, de devenir maîtresse de son destin, sujet volontaire et actif, et non plus objet, passif et éperdu, transfixié par une douleur insupportable.

L'origine de cette révolution était double, anglaise et soviétique, diverse dans son interprétation et sa méthodologie, convergente dans ses objectifs.

Malheureusement, toute révolution comporte souvent des excès. Celle-là ne fit pas exception. Ses excès furent liés à la connotation inutilement politique que certains de ses promoteurs lui attribuèrent dès le début. J'ai le souvenir en 51 ou 52 d'un meeting à la Mutualité au cours duquel étaient rapportés avec délectation des témoignages enthousiastes affirmant la disparition de toute douleur maternelle, de toute souffrance fœtale, de tout interventionnisme obstétrical, dans la mesure exclusive où la ligne du Parti et l'enseignement qu'il prodiguait étaient suivis avec docilité. Faute de quoi le châtiment de la sanction douloureuse rappelait inévitablement les femmes soviétiques aux bienfaits de l'observance idéologique.

Ces excès auraient pu tuer ces tentatives pourtant légitimes. Heureusement, quelques praticiens moins inféodés eurent la sagesse de reconnaître l'élément novateur dans le fatras politico-conceptuel, l'étudièrent, en proclamèrent le bien fondé et l'introduisirent largement en milieu hospitalier aussi bien que libéral, malgré les réticences que révèle parfaitement le film précité.

Des réticences analogues se firent jour lorsque la péridurale commença de se répandre. On insista sur les incidents et les très rares accidents, on souligna l'incertitude des conséquences foeto-néonatales avant que l'expérience confirme l'absence totale dans ce domaine de « conflit d'intérêt foeto-maternel » et l'effet heureux sur la santé fœtale de la sédation de la douleur maternelle.

Mais curieusement un autre obstacle se dressa alors et cet obstacle mérite qu'on s'y arrête un instant. Il s'agit d'un obstacle conceptuel, présent aujourd'hui encore, moins dans ce domaine précis que dans d'autres de la gynécologie-obstétrique, à l'esprit d'un nombre considérable d'administrateurs, de juristes, de législateurs, d'économistes, mais aussi hélas de praticiens éloignés de nos préoccupations quotidiennes, c'est le concept de « convenance ».

Abominable convenance, critiquable médecine de confort, que l'on nous oppose sans cesse, à propos de la contraception, fut-elle chirurgicale, et soumise à l'action restrictive de l'Article 16.3 du Code civil, de la lutte contre l'infertilité, de l'eugénisme rampant, et que les instances sanitaires nous objectèrent pour éviter de la prendre en charge, jusqu'à ce qu'en 1994 un décret de Mme. Veil, admette la légitimité administrative de l'analgésie obstétricale.

On reconnaît aujourd'hui l'absurdité de ce combat d'arrière garde. Il n'en reste pas moins que, le jour où les contraintes budgétaires rendront inévitables des coupes sombres, les premières victimes désignées seront les parturientes car si « l'environnement de la naissance » a un coût, bien faible au demeurant, les conséquences médicales, psychologiques et au bout du compte financières du défaut d'accompagnement et de la douleur ne sont pas immédiatement perceptibles et n'intéressent donc pas les politiques uniquement préoccupés du court terme.

La douleur fœtale

Que dire alors du deuxième volet de cette présentation, la douleur fœtale ?

D'abord ce fœtus est-il une personne, au sens juridique du terme ? La règle bien connue des juristes, « infans conceptus » ne concerne que les intérêts patrimoniaux du fœtus, à condition qu'il naisse vivant.

Juridiquement, le fœtus n'est pas une personne réelle, et son statut, corrélatif du concept de médecine fœtale, est exclusivement un statut médical, dont l'Académie de Médecine a d'ailleurs récemment réclamé la reconnaissance officielle.

Néanmoins cette « personne potentielle » est sensoriellement active, capable de mémorisation et d'habituation. Le problème de ses sensations douloureuses se pose donc et l'attention des obstétriciens a été judicieusement attirée sur cette question par les pédiatres néonatalogues, eux-mêmes préoccupés par les conséquences éventuelles à long terme des douleurs ressenties par les nouveau-nés, matures ou prématurés, à l'occasion d'actes médicaux ou chirurgicaux majeurs, ou mineurs tels qu'une circoncision.

Un nouveau champ d'investigation et de réflexion s'ouvre ainsi à nous. D'un point de vue juridique d'abord : si l'analgésie est plus que légitime, indispensable y compris pour un acte non médicalement justifié pour la personne, mais décidé en fonction de la position idéologique de ses parents, que se passera-t-il en cas d'accident ? Le cas est survenu et le Conseil d'Etat s'est soigneusement abstenu de prendre position sur la licéité de la circoncision, ne considérant que celle de l'anesthésie...

Mais la réflexion doit surtout être médicale, et nous verrons dans les articles réunis ici, la nécessité de poursuivre les recherches concernant cette sensibilité fœtale, et en attendant leurs résultats d'adopter des attitudes de prudence et de précaution, orientées dans le doute vers l'analgésie en particulier à partir de 20-24 semaines, pour les actes potentiellement douloureux in utero.

Ces recherches révéleront, espérons-le, quel est l'impact exact de ces phénomènes douloureux sur la mémoire, et l'édification ultérieure de la personnalité ; elles permettront peut-être de préciser la légitimité d'une action analgésiante identique, lorsque ce fœtus est dépourvu d'avenir, c'est à dire en cas d'interruption de grossesse, et quelle attention doit être accordée à son fugitif présent.

En tout cas, on sait déjà que contrairement à ce qui fut dit, il y a quelques années dans un film assez médiocre mais spectaculaire et du procès en diffamation auquel conduisit sa critique, le fœtus qui subit une IVG précoce ne « crie » pas d'effroi devant la canule qui le menace.

On appréciera mieux peut-être aussi les mécanismes de la « souffrance » fœtale et l'on déterminera si cette « souffrance » est également une douleur.

Il sera certainement satisfaisant, enfin, de voir confirmées des notions nées de la pratique de l'électrocardiographie et de l'électroencéphalographie fœtales qui ont révélé que le travail normal n'est en rien une agression pour le fœtus, et que celui-ci supporte avec sérénité les contractions utérines normales, peut-être même en dormant, observation éminemment réconfortante pour le praticien, comme pour la parturiente.

PHARMACOLOGIE ET UTILISATION DES ANALGESIQUES EN COURS DE GROSSESSE ET DU TRAVAIL

E. Jacqz-Aigrain

I.M.A.G.E. - Unité de Pharmacologie Pédiatrique - Hôpital Robert Debré
48, Boulevard Sérurier, 75019 Paris

Utilisation des analgésiques en cours de grossesse et du travail

Evaluation du risque de la prescription

En cas de prescription à visée curative maternelle, le bénéfice attendu du traitement est, à l'évidence, élevé. L'évaluation des données disponibles doit permettre de choisir un médicament ayant les risques les plus faibles et parfois d'orienter la surveillance.

Lorsque le médicament est ancien, les données animales sont souvent incomplètes ou difficiles à analyser, ne répondant pas aux exigences méthodologiques actuelles. Par contre, les données humaines en cours de grossesse peuvent être importantes et le médicament largement utilisé chez la femme enceinte. Quelque soient les résultats des études animales, les données humaines priment. Si elles sont suffisantes et rassurantes, le médicament peut être prescrit chez la femme enceinte. A l'inverse, la connaissance d'effets malformatifs ou foetotoxiques peuvent peser dans le choix thérapeutique.

Lorsque le médicament est plus récent et que sa prescription chez la femme enceinte est encore peu importante, l'absence d'effet malformatif au cours d'études animales bien conduites est un élément rassurant, car il n'y a pas d'exemple de médicament non tératogène chez l'animal qui se soit révélé tératogène chez l'homme. A l'inverse, si les données animales sont inquiétantes, le bénéfice attendu de la molécule doit être important pour que la prescription soit justifiée, et on préférera toujours, pour un bénéfice équivalent, prescrire une molécule plus ancienne et mieux connue. Pour de telles molécules, l'exposition accidentelle en début de grossesse doit donner lieu à une analyse précise du dossier (notamment des dates d'exposition) et conduire parfois à des investigations orientées ; cette situation n'est en aucun cas une indication systématique à l'interruption de grossesse.

Médicaments analgésiques utilisés

Le paracétamol

Le paracétamol est un antalgique de choix en cours de grossesse.. Ce médicament n'est pas tératogène à doses thérapeutiques dans l'espèce humaine. Sa pharmacocinétique et l'effet antalgique sont équivalents en cours de grossesse et en dehors de la grossesse. Les cas rapportés de surdosage en paracétamol en cours de grossesse sug-

gèrent que la toxicité foetale est limitée [1]. Le paracétamol est éliminé des réactions de sulfo-et de glucuroconjugaison. Chez le nouveau-né, les réactions de sulfoconjugaison prédominent sur les réactions de glucuroconjugaison, mais l'élimination du paracétamol est efficace.

Le dextropropoxyphène + paracétamol (Di-Antalvic®)

Les données disponibles sur le dextropropoxyphène sont limitées, mais celles sur le propoxyphène sont plus nombreuses. Ce médicament n'est pas tératogène à doses élevées chez l'animal (40 fois les doses thérapeutiques humaines pour le propoxyphène). Quelques syndromes de sevrage néonatal ont été rapportés en cas d'utilisation maternelle prolongée à fortes doses. Il n'y a pas, par contre, de détresse respiratoire rapportée en cas d'utilisation au cours du travail.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS agissent par inhibition des cyclooxygénases. Cette inhibition est irréversible pour l'acide salicylique et réversible pour l'ibuprofène, l'indométacine, etc... Ces médicaments exercent des effets anti-agrégants plaquettaires, antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires.

Les données expérimentales mettent en évidence des effets foetotoxiques importants : fermeture du canal artériel (rat, lapin, brebis) avec HTA pulmonaire, épaissement et raréfaction des artérioles (aspirine, indométacine, naproxène), altérations rénales affectant le flux sanguin, la croissance rénale (indométacine 10 à 15 mg/kg/jour en prises répétées), mort foetale en cas d'administration chronique à fortes doses (indométacine 28 mg/kg chez le singe).

La toxicité des AINS a été mise en évidence en cours de grossesse dans l'espèce humaine.

En période anténatale, une réduction de la diurèse et du volume du liquide amniotique sont possibles de même qu'une fermeture du canal artériel.

Chez le nouveau-né ont été rapportés les complications toxiques suivantes : anurie, hypertension artérielle pulmonaire, hémorragie, troubles digestifs et entérocolite ulcéro-nécrosante. Ces complications justifient la contre indication de l'utilisation des AINS au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre de grossesse. Ces médicaments sont parfois prescrits dans des indications très limitées (risques vasculaires, menace d'accouchement prématuré) sous stricte surveillance de la grossesse en milieu spécialisé. L'information aux patientes des risques de ces médicaments est importante pour limiter toute automédication en cours de grossesse [2].

Les analgésiques morphiniques

L'analgésie en Obstétrique est soit une analgésie péridurale (50 % des naissances en France) utilisant les anesthésiques locaux et les morphiniques, soit une analgésie par voie systémique (50 % des cas environ) réalisée par l'administration de morphiniques systématique ou à la demande.

Lors d'utilisation prolongée en cours de grossesse, les morphiniques peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage, néonatal, rapportée par exemple avec l'héroïne, la méthadone et la buprénorphine.

En cas d'utilisation au cours du travail, les analgésiques morphiniques peuvent être responsables d'une dépression respiratoire néonatale. Sa survenue dépend de nombreux facteurs : type de produit utilisé, dose et voie d'administration. Elle a été rapportée avec plusieurs morphiniques dont la morphine, la péthidine et la nalbuphine, qui ont un transfert placentaire rapide et élevé et une élimination néonatale lente [3, 5].

En cas d'indication d'un traitement analgésique en cours de grossesse, il convient de traiter efficacement une femme enceinte avec des médicaments pour lesquels le rapport bénéfice/risque maternel et foetal a été évalué.

L'évaluation du risque de la prescription doit tenir compte surtout du terme de la gros-

sesse et des données disponibles chez la femme enceinte. Une adaptation du schéma posologique est souvent nécessaire, surtout en fin de grossesse, car les modifications pharmacologiques sont importantes. La majorité des médicaments traversent le placenta et une surveillance anténatale est justifiée, qui sera orientée en cas de risque connu.

En cas de traitement analgésique de la douleur du travail, les médicaments traversent le placenta et exposent à des risques néonataux, qui rendent leur utilisation difficile. La surveillance du nouveau-né est essentielle.

Le traitement analgésique à visée foetale peut être indiqué en cas d'intervention douloureuse pour le fœtus : pose d'un drain, intervention chirurgicale, interruption de grossesse. Les données d'utilisation sont très limitées et les indications et modalités d'utilisation doivent être évaluées.

Tableau

Paramètres pharmacocinétiques des morphiniques chez le nouveau-né

	F/M	T _{1/2} NN (h)	T _{1/2} Ad (h)
Morphine	> 0.80	3.9 - 18.3	3
Péthidine	0.75	3.9 - 59.4	5.5
Nalbuphine	0.6 - 0.9	?	2.5
Fentanyl	> 0.8	1.2 - 15.9	3

F/M : rapport foeto-maternel au cordon, T_{1/2} : demi-vie d'élimination, NN : nouveau-né, Ad : adulte

Références

- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN.** Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reprod Toxicol* 1997;11:85-94.
- Bavoux F.** Toxicité foetale des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Presse Méd* 1992 ; 21 : 1909-1912.
- Wilson SJ, Errick JK, Balkon J.** Pharmacokinetics of nalbuphine during parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:340-344.
- Moreland TA, Brise JE, Mohamdee O, Walker CH.** The influence of dose-delivery time interval on neonatal plasma pethidine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:549-553.
- Belsey EM, Rosenblatt DB, Lieberman BA, Redshaw M, Caldwell J, Notarianni L, Smith RL, Beard RW.** The influence of maternal analgesia on neonatal behaviour : I. pethidine. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:398-406.

ACTUALITÉS DE L'ANALGÉSIE LOCO-RÉGIONALE AU COURS DU TRAVAIL

F. J. Mercier

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Antoine Bécère,
157, rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart cedex

L'objet principal de cet article est de préciser en quoi les nouveautés que sont la déambulation, la rachianalgésie-péridurale combinée, et la PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) sont en train de modifier profondément non seulement l'analgésie mais surtout la philosophie de la « péridurale » afin de satisfaire davantage les attentes des parturientes. Le lecteur pourra trouver ailleurs des informations plus complètes concernant les aspects classiques de l'analgésie péridurale (1) ; les éléments essentiels de ce précédent article sont néanmoins rappelés ci-dessous.

Rappels

Chez la plupart des femmes, les seuils douloureux augmentent de façon physiologique en fin de grossesse (2). Pourtant, le travail et l'accouchement provoquent une douleur aiguë intense pour 2/3 des parturientes ; dans 20 % des cas, elle est même considérée comme intolérable (3). Ces données (que certains ont pu juger excessives) ont été largement confirmées récemment auprès de 1091 parturientes d'origine nordique (4). Une analgésie puissante au cours du travail est donc souvent nécessaire et constitue une exigence maternelle légitime à laquelle on ne doit pas opposer l'existence de facteurs psychogènes et/ou socioculturels, même s'ils sont bien réels et nombreux. L'intensité douloureuse reste en effet principalement influencée par la primiparité, l'utilisation d'oxytocine et surtout par le stade du travail (4). De plus, le caractère « naturel » de l'accouchement ne doit pas égarer : la douleur, qu'elle soit d'origine pathologique (maladie, accident), thérapeutique (post-opératoire) ou naturelle (accouchement) mérite la même attention puisque dans tous les cas elle fait mal !

Compte-tenu des caractéristiques de la douleur énoncées ci-dessus, il n'est pas étonnant que l'analgésie péridurale se soit tant développée ces vingt dernières années. En effet, comparée aux autres techniques (Dolosal®, protoxyde d'azote inhalé, bloc des nerfs honteux ou paracervical), elle est la seule qui procure une analgésie régulièrement efficace (4, 5).

L'intérêt de l'analgésie péridurale ne se limite pas à calmer la douleur du travail. Elle présente d'autres avantages qui sont d'ailleurs souvent méconnus des parturientes :

- La péridurale atténue de façon très nette les conséquences potentiellement délétères de la douleur (l'hyperventilation maternelle et la stimulation sympathique) (1).
- Le développement de la péridurale au sein des maternités permet de réduire considérablement le nombre d'anesthésies générales pratiquées en urgence. En effet, à condition qu'une analgésie péridurale satisfaisante pour le travail soit déjà en place, l'extension à une anesthésie permettant la césarienne est obtenue normalement dans un délai de 7 à 12 minutes (6). Cet aspect « prophylactique » de la péridurale est impor-

tant car il est bien établi que c'est dans ce contexte d'anesthésie générale en urgence que surviennent la plupart des complications maternelles graves d'origine anesthésique (7). De plus, sauf urgence extrême rare, il a été montré sur la plupart des larges séries de césariennes pour souffrance fœtale que les paramètres néonataux sont meilleurs après une anesthésie locorégionale qu'après une anesthésie générale (8, 9) - Enfin, la péridurale présente des avantages spécifiques en cas de situations obstétricales particulières (toxémie, gémellaire, siège, et même utérus cicatriciel) (1, 10) ou en cas de pathologies maternelles à risque anesthésique spécifique (asthme, terrain allergique) (1).

Pourquoi le recours à une analgésie régulièrement efficace (péridurale) reste-t-il discuté dans le cadre de l'accouchement ?

A l'issue de ce tour d'horizon résumant les intérêts multiples de l'analgésie péridurale pour le travail et l'accouchement, et en laissant de côté le problème de la disponibilité de cette technique qui est liée à celle des anesthésistes, on peut s'interroger : Pourquoi un certain nombre de femmes hésitent-elles encore actuellement à recourir à cette méthode si performante ? La réponse semble tenir essentiellement en 2 points :

- 1 - La crainte de complications neurologiques et/ou de la douleur lors de la ponction.
- 2 - La crainte d'interférences avec le déroulement naturel de l'accouchement, c'est-à-dire :

- d'une altération de la mécanique obstétricale
- et d'une altération de la perception du travail en raison d'une anesthésie sensitive trop profonde et/ou la perte de l'autonomie avec l'impossibilité de déambuler.

Quelles réponses doit-on apporter pour s'affranchir de ces objections persistantes contre l'analgésie péridurale ?

1 - La crainte de complications neurologiques est une question que l'anesthésiste ne peut éluder puisque ces complications, actuellement tout à fait exceptionnelles (1/11 000-20 000) et le plus souvent transitoires (11), existent cependant et sont surtout largement médiatisées. De plus, le devoir d'information envers les patientes a été précisé ces dernières années et il apparaît que des complications même exceptionnelles ne peuvent être passées sous silence dès lors qu'elles sont potentiellement graves. Il est vrai qu'il n'existe pas de « risque zéro » en médecine et la péridurale n'échappe pas à cette règle. Cependant, à condition de respecter « les règles de l'art », les complications neurologiques liées à l'analgésie péridurale pour le travail sont :

- plus rares que les complications neurologiques périphériques d'origine obstétricale ou chirurgicale (3 à 4 fois plus fréquentes et encourues dès lors que la femme souhaite enfanter (11)) ;
- et surtout nettement plus rares que les complications neurologiques et/ou vitales de l'anesthésie générale en urgence rendue nécessaire par l'absence de cathéter péridural déjà en place. Ce dernier point illustre un concept fondamental que l'on doit expliquer à la parturiente : il faut raisonner en termes de balance bénéfices / risques qui peut être favorable à une technique malgré ses risques propres.

La crainte de la douleur lors de la ponction péridurale est un problème qui doit être facilement résolu. Pour cela, il faut :

- que l'anesthésiste accepte l'idée que la ponction puisse être parfois douloureuse bien que la zone ligamentaire soit classiquement peu innervée et donc normalement peu sensible ;
- qu'il accepte en conséquence de prendre le temps nécessaire pour effectuer systé-

matiquement une anesthésie locale de la peau qui soit de bonne qualité ;
- et qu'il explique à la parturiente que la ponction péridurale sera interrompue à tout moment en cas de douleur, le temps de renforcer l'anesthésie locale de la zone de ponction.

2 - La crainte d'interférences avec le déroulement naturel de l'accouchement est un problème réel à l'origine d'une longue réflexion de la communauté médicale ayant débuté dans les années 80 (12) et dont l'aboutissement ultime pourrait être la « PCEA » et/ou la « péridurale ambulatoire ».

Le problème a été abordé en 2 temps :

. Le premier temps (années 80) a été centré sur la réduction du bloc moteur induit par la péridurale afin d'éviter un retentissement sur la mécanique obstétricale. On doit tout particulièrement à Chestnut d'avoir réalisé plusieurs études d'une très grande qualité (12) grâce à sa double formation en obstétrique puis en anesthésie. La mise en évidence du rôle joué par le type d'anesthésique local (Xylocaïne®, Marcaïne®) et surtout par la dose et la concentration utilisées ont conduit à une métamorphose de la péridurale pour le travail, qui est passée d'une technique anesthésique (Xylocaïne® à 2 % ou Marcaïne® à 0,5 %) une véritable technique analgésique utilisant la Marcaïne® entre 0,125 et 0,0625 % associée avec un morphinique (fentanyl ou sufentanil). Dans ces conditions précises, l'analgésie obtenue demeure le plus souvent bonne (c'est-à-dire suffisante pour la parturiente) et le retentissement sur la mécanique obstétricale (taux de forceps, de césariennes), bien qu'encore débattu (13), est nettement réduit (12, 13), et semble finalement nul ou faible.

. Dans un deuxième temps (début des années 90), l'adoption de ces nouvelles modalités d'analgésie a permis l'émergence d'une nouvelle préoccupation : la satisfaction éprouvée par la mère lorsqu'elle conserve la sensation d'un travail naturel, « malgré la péridurale ». Dans l'idéal, la sensation d'un travail « complètement » naturel (mis à part la douleur) passe par :

- la perception conservée du bas de son corps,
- la mobilité du fait de l'absence de bloc moteur prononcé,
- la sensation de ses contractions,
- et finalement l'autonomie grâce à la capacité de déambuler.

En pratique les deux premiers objectifs doivent être toujours recherchés en utilisant la dose et la concentration minimales nécessaires pour procurer l'analgésie requise par la parturiente. Les deux derniers objectifs doivent pouvoir être proposés et être régulièrement atteints avec les parturientes qui sont motivées et qui n'exigent pas de principe une analgésie complète. L'objet de la dernière partie de cet exposé est d'examiner les modalités de ces deux derniers objectifs, puis de conclure en émettant des recommandations pratiques.

La péridurale ambulatoire

1 - La littérature concernant la « péridurale ambulatoire » reste jusqu'à présent étonnamment pauvre par le nombre de publications et surtout par la rareté des études fournissant des données quantifiées précises. La première étude, faite par Breen et coll. (14), date de 1993 et demeure actuellement une des meilleures sur le sujet. Étaient retenues comme contre-indications à la déambulation : 1) un bloc moteur des membres inférieurs, 2) une hypotension orthostatique, 3) une anomalie obstétricale (présentation ou RCF anormaux), 4) une analgésie devenant insuffisante au cours du travail et nécessitant le passage à une solution d'anesthésique local plus concentrée ($\geq 0,125$ %). L'insatisfaction des parturientes (rare : 4,3 %) a été principalement reliée à 2 causes : un délai trop long (et/ou une puissance trop faible de l'analgésie) et une

réponse trop lente lors de la recrudescence de la douleur. Malgré l'usage d'une très faible concentration de Marcaïne® (0,04 %) associée au fentanyl, 13 parmi les 77 parturientes de l'étude (17 %) ont présenté un bloc moteur très faible mais détectable en position allongée et interdisant le lever. La chute (sans gravité) d'une parturiente, malgré 2 heures de déambulation préalable sans difficulté apparente, a conduit les auteurs à adjoindre une épreuve de flexion partielle des genoux lorsque le lever était autorisé. Ce test, réalisé sur les 16 dernières parturientes de l'étude a révélé que deux d'entre elles (10-15 %) étaient dans l'impossibilité de le pratiquer correctement alors qu'elles n'avaient pas de bloc moteur détectable en position allongée et qu'elles pouvaient tenir debout jambes tendues ; ces parturientes n'ont pas été autorisées à déambuler. Une hypotension orthostatique empêchant le lever était présente dans 9 % des cas. La solution très diluée d'anesthésique local (Marcaïne® 0,04 % + fentanyl) n'a suffi pour l'ensemble du travail et de l'accouchement que dans la moitié des cas. Ceci a fréquemment conduit à une interruption prématurée de la déambulation de par la nécessité d'injecter un bolus d'anesthésique local concentré. Au total, 68 % des parturientes ont choisi de déambuler mais le plus souvent (69 %) une seule fois pour aller dans la salle de bains ou aux toilettes (32 % de miction spontanée). Il est possible également que l'usage (inutile) d'une dose-test à la Xylocaïne® adrénalinée dans cette étude ait favorisé ce taux relativement important d'échec de déambulation.

En effet, d'autres équipes rapportent des résultats beaucoup plus favorables sans dose-test mais avec des solutions d'emblée légèrement plus concentrées en Marcaïne® (0,06 à 0,10 %). Cependant, les résultats obtenus demeurent pour l'instant mal quantifiés. Ainsi, Guedj (15) rapporte, sur un collectif de 35 parturientes, 34 succès (97 %) de déambulation avec une analgésie très satisfaisante et 89 % de miction spontanée. Juette (16), à partir d'une expérience très large acquise durant un an et demi sur la base d'analgésies péridurales ambulatoires quotidiennes, rapporte "des résultats très probants ainsi qu'une analgésie idéale dans la majorité des cas, très satisfaisante pour la quasi totalité". Il est également probable qu' hormis l'expérience des différentes équipes, le taux de succès de l'analgésie péridurale ambulatoire soit très dépendant de la psychologie de la population prise en charge et notamment de l'importance de la motivation des parturientes pour la déambulation et de l'intensité de l'analgésie réclamée et obtenue. Afin d'établir des comparaisons et de bénéficier de l'expérience des équipes obtenant les meilleurs résultats, il serait souhaitable de disposer à l'avenir d'une quantification chiffrée de ces deux paramètres. A l'heure actuelle, on ne dispose en particulier d'aucune donnée chiffrée sur le besoin analgésique réclamé et sur celui obtenu.

2 - A côté du principe fondamental "anesthésique local très dilué + morphinique puissant " indispensable au succès de la péridurale ambulatoire, certaines équipes utilisent une ou deux méthodes supplémentaires pour réduire davantage encore la quantité totale d'anesthésique local utilisée (tout en maintenant, voire en améliorant dans certains cas, la qualité globale de l'analgésie). Ces deux méthodes ont d'ailleurs été développées bien avant l'avènement de la péridurale ambulatoire.

La première méthode consiste à utiliser la technique de rachianalgésie-péridurale combinée (17, 18). Brièvement, l'aiguille de Tuohy est placée dans l'espace péridural selon la technique habituelle de perte de résistance et sert d'introducteur à une aiguille longue et très fine de rachianesthésie (Whitacre® 27 Gauge) qui permet de franchir la dure-mère avec un risque de céphalées post-brèches quasi nul (0,1-0,2 %) (18). Puis un morphinique puissant (ex : sufentanil 5 microgrammes) éventuellement associé à une minidose de Marcaïne® ($\leq 2,5$ mg) est injecté dans l'espace intrathécal contenant le liquide céphalo-rachidien. L'aiguille de rachianesthésie est ensuite retirée et le cathéter est introduit comme d'habitude à travers l'aiguille de Tuohy dans l'espace péridural. Cette injection intrathécale initiale fournit une analgésie spectaculaire car très rapide (≤ 5 minutes), fiable et très puissante y compris au niveau des racines sacrées responsables de l'innervation périnéale ; de plus, elle donne très peu (voire pas du tout)

de bloc moteur (19). Sa durée est malheureusement limitée à 2 heures en moyenne ; la déambulation est très souvent possible dans notre expérience durant cette période. Dès que cette analgésie intrathécale commence à s'estomper, le relais est pris par le cathéter péridural selon les modalités habituelles décrites plus haut pour la péridurale utilisée seule, avec ou sans déambulation. La place de cette technique par rapport à l'analgésie péridurale utilisée seule est actuellement un grand sujet de discussion, voire de polémique entre les équipes : ainsi, certains l'utilisent systématiquement (18) et d'autres jamais (15). Si son intérêt peut être discuté chez une parturiente ayant une douleur modérée en début de travail (20), il apparaît en revanche très net chez celles ayant une dilatation rapide, avancée, ou une douleur très intense ; dans cette dernière situation, la déambulation n'est bien sûr pas associée. La limite d'utilisation de la rachianalgésie-péridurale combinée est discutée ailleurs ; elle concerne essentiellement les situations à haut risque obstétricale et/ou anesthésique (19).

La deuxième méthode consiste à utiliser la technique de "PCEA" (Patient Controlled Epidural Analgesia) (21). Cette technique fait appel à une pompe programmable qui permet à la parturiente de s'autoadministrer des bolus par voie péridurale avec un bouton-poussoir selon ses besoins propres. Les volumes des bolus, la solution administrée et les périodes "d'interdiction" (temps minimal de sécurité séparant deux bolus acceptés par la machine) sont déterminés par le médecin anesthésiste. Par rapport à une perfusion équianalgésique classique à la seringue électrique, la PCEA permet de réduire en moyenne d'un tiers la dose reçue et/ou de diminuer le nombre d'interventions pour défaut d'analgésie (21). Ce dernier point présente le double avantage de réduire la charge de travail de l'équipe médicale et l'insatisfaction qui résulte régulièrement du délai d'attente d'un supplément d'analgésie (14, 22). Par rapport aux injections intermittentes administrées par la sage-femme, la dose reçue est du même ordre de grandeur (21) mais la PCEA présente l'avantage pour la parturiente de pouvoir ajuster plus précisément l'analgésie au niveau souhaité ; ceci peut être une source de satisfaction importante en particulier lorsque la parturiente souhaite une analgésie modérée ne "gommant" pas la sensation du travail (22). La PCEA peut être proposée à toutes les femmes hormis celles ne disposant pas d'un niveau de compréhension suffisant et celles dont le travail est très rapide et/ou avancé. La PCEA mérite un développement très large. Cette diffusion se heurte actuellement essentiellement à un défaut d'information, à des considérations financières, et peut-être plus accessoirement à des difficultés techniques potentielles en cas d'association à la déambulation. Enfin, elle nécessite une information précise quant au rythme adéquat du maniement du bouton-poussoir, afin que la patiente ne prenne de retard dans l'entretien de son analgésie.

La rachianalgésie-péridurale combinée et la PCEA peuvent être aussi utilisées conjointement (23, 24). D'autres produits comme la ropivocaïne (25), la clonidine (26, 27), et/ou d'autres produits en cours de développement devraient faciliter davantage encore le développement d'une analgésie locorégionale sans bloc moteur tout en maintenant une efficacité analgésique optimale. Les données les plus récentes semblent confirmer notamment que la ropivocaïne (désormais disponible en France) permet de réduire davantage encore le bloc moteur et favoriser ainsi la déambulation (28).

Aujourd'hui, il est trop tôt pour savoir si la péridurale ambulatoire favorise réellement la mécanique obstétricale. Mais ceci ne doit pas étonner puisque Breen et coll. (14) citent 13 références montrant que l'effet propre de la déambulation (avant l'avènement de la péridurale ambulatoire) restait débattue dans la littérature obstétricale. Cependant, certaines de ces études suggèrent que la déambulation en elle-même pourrait : 1) augmenter l'intensité des contractions et réduire le besoin de stimulation par l'oxytocine, 2) réduire la douleur et l'inconfort des parturientes, 3) réduire la durée de la phase de dilatation du travail et, 4) augmenter bien naturellement la satisfaction maternelle. Il apparaît en tout cas clairement qu'elle n'entraîne pas d'effets délétères, à condition bien sûr que le travail soit suivi avec la même rigueur qu'à l'accoutumée. Pour ce qui concerne la péridurale ambulatoire comparée à la péridurale non ambu-

latoire, un travail préliminaire récent confirme l'absence d'effets délétères (mais également l'absence de bénéfices) sur l'état néonatal (29). En revanche, aucune amélioration de la mécanique obstétricale (nombre de forceps, de césariennes) n'était retrouvée dans l'unique étude comparative (randomisée) publiée jusqu'à récemment (17). Cette étude bénéficiait pourtant d'un collectif relativement important : 98 parturientes sous rachianalgésie-péridurale combinée ambulatoire versus 99 parturientes sous péridurale non ambulatoire, cette dernière faisant appel à une concentration forte d'anesthésique local (Marcaïne® 0,25 %). Il y a cependant de bonnes raisons d'être optimiste. Ainsi récemment, un travail préliminaire très comparable a mis en évidence a contrario une dilatation cervicale souvent nettement plus rapide après rachianalgésie-péridurale combinée "légère" qu'après péridurale classique "lourde" (Marcaïne® 0,25 %). Ceci était observé malgré l'absence de toute tentative de déambulation dans les deux groupes (30). Par ailleurs, une équipe disposant d'une expérience considérable de la péridurale ambulatoire fait état d'une impression très favorable quant à l'amélioration de la dynamique obstétricale : la dilatation paraît être en moyenne nettement plus rapide, la stimulation par l'oxytocine moins souvent nécessaire, et la douleur souvent plus modérée par rapport à la période antérieure des analgésies péridurales classiques (non ambulatoires et avec de la Marcaïne® concentrée) (16). Enfin, un travail récent paru dans le New England Journal of Medicine va en partie dans le même sens. En effet, dans cette étude, l'absence de déambulation constitue un facteur de risque indépendant de césarienne pour dystocie (risque relatif = 1,6). En revanche, la réduction du taux d'extraction instrumentale et la plus grande vitesse de dilatation cervicale semblent surtout liées à l'emploi d'une technique d'analgésie locorégionale allégée et non à la déambulation elle-même (31).

En bref, il faut retenir que la disparition du bloc moteur obligatoirement recherchée dans l'analgésie locorégionale ambulatoire a très probablement des effets favorables sur la mécanique obstétricale. Le rôle propre de la déambulation est moins clair. Cependant, il semble que la déambulation permette de réduire le besoin en oxytocine et le stimulus douloureux du travail. Il est bien établi que la réduction franche du bloc moteur obtenue par l'emploi d'anesthésiques locaux dilués (depuis le début des années 90) a eu une influence nette sur le taux d'extractions instrumentales et peut-être également sur le taux de césariennes. A ce jour, une seule étude suggère un bénéfice supplémentaire de la déambulation lorsqu'elle est surajoutée à une analgésie péridurale employant des anesthésiques locaux très dilués. Cela pourrait signifier que le "taux plancher" lié à l'analgésie locorégionale est déjà proche d'être atteint du seul fait de l'emploi d'anesthésiques locaux très dilués (associés à un morphinique puissant comme le sufentanil).

Quelles recommandations doit-on apporter pour la pratique de l'analgésie péridurale aujourd'hui ?

1 - Utiliser de principe une concentration de Marcaïne® diluée (0,08 à 0,1 %) ou de Naropeine® diluée (0,1 à 0,125 %) associée d'emblée à un morphinique puissant (par ex. le sufentanil 0,25 à 0,5 mcg/mL).

2 - Eviter d'augmenter la concentration d'anesthésique local sauf bien sûr en cas de manœuvre et/ou d'extraction instrumentale pour l'accouchement. En cas d'analgésie insuffisante, il faudra vérifier tout d'abord l'absence de globe vésical et s'assurer que la péridurale est suffisamment symétrique et étendue (hypoesthésie sus-ombilicale). Puis une injection péridurale de clonidine (~ 75 mcg) pourra être effectuée, ce qui semble permettre d'éviter régulièrement le recours à un bolus d'anesthésiques locaux concentrés (27).

3 - Utiliser la rachianalgésie-péridurale combinée en cas de douleur intense avec dilatation rapide et/ou avancée.

4 - Développer la péridurale ambulatoire quelles que soient les modalités préférées (classique avec injections discontinues, ou combinée à la rachianalgésie et/ou à la PCEA).

La principale réserve à la déambulation est actuellement de nature structurelle : il faut disposer de moyens de surveillance obstétricaux équivalents à ceux habituellement employés en routine pour le travail non ambulatoire (RCF, tocodynamométrie externe pour la plupart des équipes) et d'un moyen d'appel parturiente / sage-femme fonctionnant dans les deux sens. Ceci nécessite l'acquisition d'équipement téléométriques "passant" effectivement à travers les murs des locaux.

Les autres considérations sont plus contingentes : un bloc moteur "infraclinique" doit être écarté avant d'autoriser la déambulation ; il est recherché en faisant pratiquer une épreuve de flexion partielle des genoux, une fois la parturiente levée avec succès. Le retentissement hémodynamique des péridurales permettant la déambulation est très faible et une étude importante a montré que les rares cas d'hypotensions apparaissent constamment dans 30 premières minutes, avant même le lever (32) (ou au plus tard au lever (14)). L'espacement du monitoring régulier de la pression artérielle après cette première période précédant la déambulation paraît donc légitime. La PCEA peut être utilisée à condition de limiter les doses délivrables et d'utiliser le bouton-poussoir en position assise (23). L'administration d'un faible débit d'oxytocine reste en théorie envisageable à l'aide d'une pompe portable fiable. En pratique, elle ne peut être pas souhaitable du fait des risques d'hypertonie, et elle ne devrait probablement pas être nécessaire chez les parturientes eutociques à qui s'adresse cette forme d'analgésie. Enfin, la parturiente doit être accompagnée durant la déambulation. Le conjoint est généralement le plus à même de jouer ce rôle.

Références

1. **Mercier FJ, Lhuissier C, Paqueron X.** Anesthésie et analgésie péridurale. Genesis : n°8, paris : NHA communication 1994, pp 19-27.
2. **Mercier FJ, Benhamou D.** Modifications des seuils douloureux au cours de la grossesse. in : Ch. Chapron et coll ; la douleur en Gynécologie. Paris : Arnette Blackwell 1997, pp327-33.
3. **Melzack R.** (Guest Editorial). Labour pain as a model of acute pain. Pain 1993, 53: 117-120.
4. **Ranta P, Spalding M, Kangas-Saarela T, Hollmen A, Jouppila P, Jouppila R.** Maternal expectations and experiences of labour pain - options of 1091 Finnish parturients. Acta Anaesthesiol Scand 1995, 39: 60-66.
5. **Morgan BM, Bulpitt CJ, Clifton P et coll.** Analgesia and satisfaction in childbirth (The Queen Charlotte's 1000 mother survey). Lancet 1982, 2 : 808-810.
6. **Price ML, Reynolds F, Morgan BM.** Extending epidural blockade for emergency caesarean section. Int J Obstet Anesth 1991, 1:13-18.
7. **Report** on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom (1988-1990). London : Her Majesty Stationery Office, pp 80-96.
8. **Ong BY, Cohen MM, Palahniuk RJ.** Anesthesia for cesarean section - Effects on neonates. Anesth Analg 1989, 68: 270-275.
9. **Mercier FJ, Hamza J.** Souffrance foetale (chronique et aiguë). In : P. Schoeffler ; Anesthésie et analgésie en obstétrique ; collection d'Anesthésiologie et de Réanimation : tome 33. Paris : Masson 1992, pp 222-249.
10. **Benhamou D, Mercier FJ.** Situations obstétricales particulières : place de l'anesthésie loco-régionale. Cah Anesthésiol 1994, 42: 735-738.
11. **MacDonald R.** Problems with regional anaesthesia : hazards or negligence ? Br J Anaesth 1994, 73: 64-68.
12. **Chestnut DH.** Epidural anesthesia and instrumental vaginal delivery (Editorial views). Anesthesiology 1991. 74: 805-808.
13. **Marx GF, Segal S, Datta S, Lurie S, Grosman RA, Chestnut DH, Camann W, Gould DB, Smeltzer JS, Chaddwick HS, Glosten B. Thorp Jr JM [9 Letters] - Thorp JA, Hu DH,**

Albin RM, Meyer BA, Cohen GR, Yeast JD, Hedrick J, Mckensie DR, Gerald KB [Response]. The effects of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171 : 1396-1410.

14. Breen TW, Shapiro T, Glass B, Foster-Payne D, Oriol NE. Epidural anesthesia for labor in an ambulatory patient. *Anesth Analg* 1993, 77 : 919-924.

15. Guedj P. Une péridurale qui « marche ». *Ann Fr Anesth Réanim* 1994, 13: 433-434.

16. Juette JL. L'analgésie péridurale déambulatoire. Recueil des Communications orales, journée post-universitaire du 2 avril 1996, Conseil Départemental des Hauts-de-Seine de l' Ordre des Sages-Femmes, Espace CHEVREUIL, Nanterre.

17. Collis RE, Davies DW, Ayeling W. Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia during labour. *Lancet* 1995, 345: 1413-16.

18. Morgan BM, Kadim MY. Mobile regional analgesia in labour. *Br J Obstet Gynecol* 1994, 101: 839-841.

19. Mercier FJ, Bouaziz H, Benhamou D. Transition from intrathecal analgesia to epidural anesthesia for emergency cesarean section using a combined spinal epidural technique. *Anesth Analg* 1996, 83 : 434.

20. Mercier FJ, Benhamou D. Analgésie rachidienne et péridurale combinée pour le travail (réponse). *Ann Fr Anesth Réanim* 1996. 15: 1136-7.

21. Paech MJ. Patient-controlled epidural analgesia in obstetrics (Review). *Int J Obstet Anesth* 1996, 5: 115-125.

22. Gambling DR. Epidural infusions in labour should be abandoned in favour of patient-controlled epidural analgesia (Proposer). *Int J Obstet Anesth* 1996, 5: 59-63.

23. Morey RJ, Macdonald R, Fisk NM, Morgan BM. Patient control of combined spinal epidural anaesthesia. *Lancet* 1994, 344 : 1238.

24. Morgan BM. « Walking » epidurals in labour (Editorial). *Anaesthesia* 1995, 50 : 839-840.

25. Benhamou D. La ropivacaïne. CARO, Bordeaux, 1997.

26. Benhamou D. Que penser des alpha-2 agonistes ? CARO, Bordeaux, 1997.

27. Laurent D, Achraoui J, Mercier FJ, Dounas M, Attané D, Nenhamou D. Douleurs pelviennes de fin de travail sous analgésie péridurale : intérêt d'un bolus additionnel de 75 mg de clonidine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998, 17 : 1038 (R451).

28. Miclot D, Gautier P, De Kock M, Van Stenberg A, Fanard I, Hody JL, Lamy M. Comparaison en double aveugle des associations ropivacaine 0.125 % et bupivacaine 0.125 % avec sufentanil pour l'analgésie épidurale obstétricale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998, 17 ; 887 (R150)

29. Fernando R, Gill P, Urquhart J, Patel M, Morgan B. Neurobehavioural changes in neonates after ambulatory combined spinal epidural (CSE) analgesia during labour. In : proceedings of the 26th annual meeting of the Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology 1994: 16.

30. Tsen I, Seigal S, Datta S. Combined spinal/epidural vs. epidural analgesia : effects on progression and outcome of labor. In : proceedings of the 28th annual meeting of the Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology 1996: 16.

31. Nageotte MP, Larson D, Rummey PJ, Sidhu M, Hollenbach K. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. *N Eng J Med* 1997, 337: 1715-9.

32. Shennan A, Cooke V, Lloyd-Jones F, Morgan B, De Swiet M. Blood pressure changes during labour and whilst ambulating with combined spinal epidural analgesia. *Br J Obstet Gynecol* 1995, 102 : 192-197.

TECHNIQUES D'ANALGÉSIE ALTERNATIVES A L'ANESTHÉSIE LOCOREGIONALE POUR L'ACCOUCHEMENT

J. Hamza, L. Simon, S. Delaporte-Cerceau, G. Boulay

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
82, av Denfert-Rochereau, 75014 Paris

L'anesthésie locorégionale et notamment l'analgésie péridurale est la méthode la plus efficace pour soulager les douleurs de l'accouchement. Elle n'est malheureusement pas toujours possible, et il est donc nécessaire de pouvoir disposer de techniques alternatives le cas échéant. Parmi celles-ci, les plus couramment employées sont les alternatives médicamenteuses (analgésie par inhalation et analgésie morphinique) qui feront l'objet de ce texte.

Analgésie par inhalation

Elle comporte l'administration d'un agent pharmacologique par voie inhalée. L'autoadministration par inhalation d'agents anesthésiques gazeux à des concentrations infra-anesthésiques telles qu'elles ne modifient ni la conscience, ni l'intégrité des réflexes laryngés peut être utilisée pour soulager les douleurs du travail.

I - Le protoxyde d'azote (N₂O)

Le mode d'administration classique est l'inhalation intermittente : la patiente inhale dès que la contraction est ressentie et cesse lorsque l'intensité de la contraction est maximale. Avec cette méthode, le protoxyde d'azote inhalé atteint son efficacité maximale en 45 secondes c'est-à-dire au pic de douleur ressentie mais peut être totalement éliminé avant la contraction suivante. De plus, l'élimination néonatale du protoxyde d'azote se fait rapidement par voie respiratoire, ce qui représente un avantage par rapport aux morphiniques utilisés par voie parentérale.

Le débit cardiaque, la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont diminués par l'inhalation intermittente de protoxyde d'azote (24) : cet effet semble lié à la qualité de l'analgésie procurée. Un mélangeur de sécurité assurant une FiO₂ minimale de 30 % doit être installé afin d'éviter l'inhalation de protoxyde d'azote pur. Cependant, une FiO₂ de 50 % doit être maintenue pour éviter des épisodes de désaturation maternelle, surtout en cas d'utilisation préalable ou concomitante de péthidine (16). Dans ce cas, la surveillance de l'oxygénation par un oxymètre de pouls est recommandée.

L'efficacité analgésique de cette méthode est controversée : l'administration intermittente du mélange équimoléculaire est réputée entraîner 50 % de bons résultats. A l'inverse, une étude récente randomisée en double aveugle s'interroge sur son efficacité réelle (4). Vingt-six femmes ont participé à cette étude visant à évaluer l'effet d'une inhalation intermittente de N₂O sur la douleur et sur la saturation en oxygène (SpO₂) durant la première partie du travail. Les scores de douleur (échelle visuelle analogue) pour chacune de cinq contractions utérines consécutives pendant le travail étaient

mesurés après l'administration randomisée de N₂O ou d'air comprimé. Aucune différence statistiquement significative dans les scores de douleur n'était observée. La SpO₂ observée entre les contractions était significativement plus élevée après inhalation intermittente de N₂O. Celle-ci ne paraît donc pas prédisposer à une désaturation en oxygène mais son effet analgésique doit encore être démontré.

2 - L'isoflurane (Forane®)

Utilisé seul à une concentration de 0,5 à 0,7 %, l'inhalation d'isoflurane procure une analgésie de meilleure qualité que celle de N₂O mais aussi une sédation plus importante (13).

Dans une étude récente (1), l'administration d'Entonox® (mélange équimoléculaire de N₂O et O₂) a été comparée avec un mélange d'Entonox® et de 0,25 % d'isoflurane pour le soulagement des douleurs durant la phase de dilatation chez 39 mères. Les scores de douleur (échelle visuelle analogue) pour chacune de cinq contractions utérines consécutives pendant le travail étaient mesurés après l'administration randomisée d'Entonox® ou du mélange d'Entonox® et de 0,25 % d'isoflurane. Les scores de soulagement de la douleur étaient significativement meilleurs avec le mélange Entonox®-isoflurane. Aucun effet secondaire à l'inhalation prolongée n'était noté.

L'analgésie morphinique par voie parentérale

Les morphiniques par voie parentérale peuvent soulager la douleur du travail et représentent le mode d'analgésie le plus employé dans de nombreux pays. L'utilisation prudente des analgésiques morphiniques durant le travail peut ne pas affecter le nouveau-né tandis que les doses excessives utilisées pour améliorer le confort maternel peuvent devenir nocives pour le nouveau-né.

1 - La morphine

La morphine n'est plus employée pendant le travail du fait de son risque de dépression respiratoire sévère chez le nouveau-né (23). La perméabilité accrue du cerveau néonatal à la morphine et la sensibilité accrue des récepteurs morphiniques du nouveau-né militent contre son emploi en obstétrique.

2 - La péthidine

Autorisée en France dès 1952, la péthidine demeure le morphinique le plus utilisé, en particulier parce que, dans la limite d'une dose totale de 200 mg, elle peut être employée par la sage-femme sans autorisation médicale.

Administrée par voie intraveineuse, la péthidine apparaît dans le sang foetal dans les 90 secondes suivant l'injection maternelle. Le métabolisme hépatique de la péthidine permet d'obtenir de la norpéthidine, dérivé actif qui déprime le système nerveux central davantage que la péthidine.

Les concentrations maternelles et focales de péthidine s'équilibrent rapidement (5) tandis que la norpéthidine apparaît dans le sang foetal en concentration croissante. L'immaturation hépatique et le ralentissement de l'élimination rénale expliquent que la demi-vie d'élimination néonatale de la péthidine (11 heures (20) à 22 heures) et de la norpéthidine (30 heures (20) à 60 heures) soient particulièrement longues. Ceci conduit à un risque d'accumulation foetale de la péthidine et de la norpéthidine dont les conséquences néonatales ne sont pas négligeables.

La péthidine administrée par voie intraveineuse directe chez la mère peut diminuer la variabilité du rythme cardiaque foetal (26). Quant aux effets sur le tonus utérin et la dilatation cervicale, on note surtout une augmentation du tonus de base utérin (22).

La dépression respiratoire néonatale est fréquente après emploi de péthidine. Cette dépression respiratoire a été corrélée avec l'intervalle de temps entre l'injection de la drogue et la naissance. Dès 1953, Guilhem et coll (8) notaient l'importance de ce délai, le pourcentage de nouveau-nés déprimés augmentant nettement lorsque l'administration de péthidine avait lieu plus de 2 heures avant l'accouchement. Les scores d'Apgar (19) ainsi que les tests neurocomportementaux sont moins bons lorsque l'intervalle de temps entre l'injection de la drogue et la naissance augmente. Les effets respiratoires spécifiques ont été étudiés dès 1955 : diminution de la saturation artérielle en oxygène (21), diminution de la ventilation/minute avec hypercapnie et acidose (11), diminution de la réponse ventilatoire au CO₂ malgré un score d'Apgar normal (7). Enfin, plus récemment, la relation entre stade de sommeil et dépression respiratoire liée aux morphiniques a été étudiée (10). Des nouveau-nés exposés à des doses modérées de péthidine et jugés cliniquement normaux à la naissance (scores d'Apgar normaux) présentaient lors d'une surveillance respiratoire de longue durée des épisodes d'apnée plus longs et plus nombreux et surtout une durée d'hypoxie (SaO₂ < 90 %) plus longue que les nouveau-nés du groupe contrôle ; le point important est que cette dépression respiratoire ne se révèle que pendant la phase de sommeil agité, équivalent chez le nouveau-né du sommeil paradoxal de l'adulte. La diminution physiologique de la réponse ventilatoire à l'hypoxie lors du sommeil agité (17) semble donc potentialisée par l'utilisation de péthidine chez le nouveau-né.

Même de faibles doses de péthidine peuvent influencer le comportement néonatal sans doute par l'intermédiaire de la norpéthidine. En effet, les effets attribués à la norpéthidine peuvent persister pendant 3 jours après la naissance (12) : somnolence et diminution du cri (2) et diminution du réflexe de succion pendant les premières heures de vie pour une dose moyenne supérieure à 130 mg (3) ont été rapportés.

Par voie intramusculaire, la dose habituelle est de 50 mg, renouvelable. L'effet maximal est atteint en 30 minutes, et dure environ 3 heures.

Par voie intraveineuse, l'efficacité semble meilleure avec une analgésie plus rapide (1 à 2 minutes) mais plus brève (30 minutes). Alors que la voie intraveineuse continue (30 à 50 mg/heure) est moins utilisée, l'autoadministration par voie intraveineuse discontinue paraît séduisante (18). Une pompe automatique est programmée avec une dose unitaire fixe (10 à 20 mg) et un délai de sécurité de 10 à 15 minutes. La patiente commandant elle-même les injections participe activement à sa propre analgésie. Cette technique permet d'avoir une meilleure analgésie par rapport à la voie intramusculaire (70 % de satisfaction contre 40 %). L'écueil de cette technique est représenté par la dose totale de péthidine reçue par la patiente : elle est souvent supérieure lors de l'auto-administration à celle reçue lors d'une administration discontinue par la sage-femme et comporte donc des risques néonataux. En tout état de cause, la surveillance postnatale de la respiration et l'indication large de la naloxone (Narcan®) pour antagoniser l'effet du Dolosal® sont essentiels.

3 - Le fentanyl

Puissant morphinique (environ 100 fois plus puissant que la péthidine) avec un délai d'action rapide, le fentanyl est dénué de métabolites actifs. Son volume de diffusion élevé rend les effets d'une seule dose éphémères. Le fentanyl apparaît dans le sang foetal 1 minute après l'injection maternelle et le pic de concentration foetale est observé à 5 minutes. Chez la femme, le rapport de concentration foeto-maternel moyen est de 0,31 et l'élimination plasmatique d'une seule dose de fentanyl est complète à 98,6 % en 60 minutes.

Le fentanyl à la dose de 100 mcg fournit une analgésie comparable à la péthidine à la dose de 100-150 mg. A ces doses, les deux drogues dépriment la respiration de manière similaire. Une corrélation directe existe entre la concentration plasmatique de fentanyl et ses effets analgésique et dépresseur respiratoire. Dans une étude, des parturientes en travail actif recevaient des doses de 50 à 100 mcg de fentanyl toutes les

heures (14). L'analgésie apparaissait en 5 minutes et restait satisfaisante pendant environ 45 minutes. La dose totale de drogue variait de 50 à 600 mcg. À l'accouchement, les concentrations de fentanyl dans le sang ombilical étaient inférieures à 0,4 ng/mL. Les concentrations maternelles ne dépassaient pas 0,5 ng/mL. Les mères se plaignaient seulement d'une sédation modérée. Les nouveau-nés, évalués à 1 et 24 heures avec le score avaient un score neurosensoriel d'Amiel-Tison identique qu'ils aient ou non été exposés au fentanyl.

Une autre étude a comparé le fentanyl donné toutes les heures à la péthidine 25-50 mg donnés toutes les 2 à 3 heures (15). Les scores de douleur ne différaient pas entre les deux groupes. Le soulagement de la douleur n'était complet dans aucun des 2 groupes, en particulier lors de la dilatation cervicale complète. La différence majeure entre les deux groupes était l'incidence des effets secondaires. Aucune des parturientes dans le groupe fentanyl ne souffrait de nausées, de vomissements, ou d'une sédation notable. Par contre, 20 % des patientes du groupe péthidine éprouvaient des effets secondaires. Les scores neurocomportementaux du nouveau-né étaient comparables dans les 2 groupes. Cependant, 13 % des bébés du groupe péthidine ont dû recevoir de la naloxone à la naissance contre seulement 2 % (un nouveau-né) dans le groupe fentanyl.

4 - La nalbuphine (Nubain®)

Le principe d'action de ce morphinique agoniste-antagoniste est l'association d'un effet agoniste sur les récepteurs kappa (responsables de l'analgésie et de la sédation) à un effet antagoniste sur les récepteurs mu (responsables de l'analgésie mais aussi de la dépression respiratoire). Le but est ainsi d'assurer une analgésie de bonne qualité sans prendre le risque d'une dépression respiratoire.

La nalbuphine traverse rapidement le placenta. Le passage transplacentaire de la nalbuphine est variable avec un rapport foeto-maternel situé entre 0,3 et 0,6 (25).

La nalbuphine procure une analgésie comparable à celle de la morphine, mais avec un effet-plafond tant pour la dépression respiratoire, ce qui est souhaité, que pour l'analgésie, ce qui l'est moins. Cet effet-plafond est observé pour une dose de 0,5 mg/kg qu'il est donc inutile de dépasser. Une étude en double-aveugle a comparé la nalbuphine et la péthidine pour l'analgésie contrôlée par la patiente (ACP) pendant le travail (6). La nalbuphine procurait une meilleure analgésie que la péthidine et induisait moins de nausées et vomissements. Le retentissement foetal et néonatal (RCF, Apgar, nécessité de réanimation, et scores neurosensoriels) ne différait pas entre les 2 groupes.

La nalbuphine a été donnée durant le travail par bolus intraveineux intermittent (10-20 mg, toutes les 4-6 h) et par ACP (2-4 mg en dose de charge puis 1 mg à la demande toutes les 6 à 10 minutes). L'ACP diminue la consommation de nalbuphine en comparaison des bolus intraveineux.

Bien que l'effet-plafond pour la dépression respiratoire rende peu vraisemblable le développement d'une bradypnée néonatale avec la nalbuphine, des incidents néonataux (cyanose, bradypnée, apnée, hypotonie et bradycardie) ont été publiés par certains (9). L'oxygénothérapie ainsi qu'une assistance ventilatoire ont été nécessaires durant les 24 premières heures de vie.

Ces résultats incitent à prôner une utilisation prudente de la nalbuphine et une surveillance respiratoire néonatale comme pour toute utilisation de morphinomimétique.

Conclusion

Bien que moins efficace que l'analgésie péridurale, l'administration systémique de morphinomimétiques par voie parentérale peut apporter un certain soulagement aux douleurs obstétricales. Le mode d'administration contrôlé par la patiente semble être dans ce contexte le moyen le plus efficace d'obtenir une satisfaction optimale de la patiente même si le soulagement de la douleur demeure incomplet, notamment en fin de travail. Les données pharmacocinétiques plaident par ailleurs pour l'abandon de la péthidine au profit de la nalbuphine ou des morphiniques liposolubles (fentanyl, sufentanil) dont les effets sur le nouveau-né, notamment respiratoires, persistent mais sont de plus brève durée.

Références

1. **Arora S, Tunstall M, Ross J.** Self-administered mixture of Entonox and isoflurane in labour. *Int J Obstet Gynecol* 1992; 1: 199-202
2. **Belsey E.M., Rosenblatt D.B., Lieberman B.A. et coll.** The influence of maternal analgesia on neonatal behaviour I. Pethidine *Br J Obstet Gynaecol.*, 1981. 88, 398-406
3. **Berg E., Barrier G., Loose J.P., Lassner J.** Effets sur le nouveau-né de la péthidine administrée pendant le travail *Cah. Anesthésiol.*, 1980, 28: 703-714
4. **Carstoniu J, Levytam S, Norman P, Daley D, Katz J, Sandler AN.** Nitrous oxide in early labor. Safety and analgesic efficacy assessed by a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1994, 80: 30-35.
5. **Crawford JS, Rudofsky S.** The placental transmission of pethidine. *Br J Anaesth* 1965 ; 37 : 929.
6. **Frank EJ, McAteer R, Cattermole B, Loughnan, Stafford LB, Hitchcock AM.** Nalbuphine for obstetric analgesia. *Anaesthesia*, 1987;42:697-703.
7. **Gerhardt T, Bancalari E, Cohen H, Marciasloza M.** : Respiratory depression at birth, value of Apgar score and ventilatory measurements in its detection. *J.Pediatr.* 1977; 90: 971-975
8. **Guilhem P., Pontonnier A., Baux R. et coll.** Les effets sur le nouveau-né de la péthidine. *Gynecol. Obstet.*, 1953, 52, 196-201
9. **Guillonneau M., Jacqz-Aigrain E., De Crepy A. et coll.** Perinatal adverse effects of Nalbuphine given during parturition. *Lancet*, 1990, 335 : 1588.
10. **Hamza J, Benlabed M, Orhant E, Escourrou P, Curzi L, Gaultier C.** Neonatal pattern of breathing during active and quiet sleep after maternal administration of meperidine. *Pediatr Res* 1992 ; 32 : 412-416.
11. **Koch G., Wandel H.** Effect of pethidine on the postnatal adjustment of respiration and acid-base balance. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 1968, 47: 27-37.
12. **Kuhnert BR, Linn PL, Kennard MJ, Kuhnert PM.** Effect of low dose meperidine on neonatal behavior. *Anesth Analg* 1985;64:335-342
13. **McLeod D.D., Ramayya G.P., Tunstall M.E.** Self administered isoflurane in labour. *Anaesthesia*, 1985; 40: 424-426.
14. **Rayburn W, Rathke A, Leuschen MP, Chleborad J, Weidner W.** Fentanyl citrate analgesia during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 :202-206.
15. **Rayburn WF, Smith CV, Parriott JE, Woods RE.** Randomized comparison of meperidine and fentanyl during labor. *Obstet Gynecol* 1989;74:604-606
16. **Reed P.N., Colquhoun A.D., Hanning C.D.** Maternal oxygenation during normal labour. *Br. J. Anaesth.*, 1989. 62. 316-318.
17. **Rigatto H, Kalapesi L, Leahy FN, Durand M, McCallum M, Cates D.** Ventilatory response to 100 % and 15 % O₂ during wakefulness and sleep in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 1982; 7: 1-10
18. **Rosen M.** Utilisation de la péthidine dans l'accouchement : L'auto-administration automa-

tisoe. Cah. Anesth., 1976, 24, 679-689.

19. Shnider S.M., Moya F. Effects of meperidine on the newborn infant. Am. J. Obstet. Gynecol. 1964; 89: 1009-1015.

20. Talafre M.L., Rovei V., Barrier G., Lassner J., San Juan M., Morselli P.L., Sureau C. Pharmacocinétique de la péthidine chez le nouveau-né et la mère pendant le travail. INSERM, 1979, 89: 287-296.

21. Taylor ES, vonFumetti HH. Essig LL, Goodman SN, Walker LC :The effects of Demerol and trichloroethylene on arterial oxygen saturation in the newborn. Am J Obstet Gynecol 1955; 69:348-51

22. Tournaire M., Catinat-Ozil D., Bréart G., Scherrer P., Baron J.M., Leroy B. Influence de la péthidine sur l`activité utérine et la dilatation cervicale lors du travail spontané. J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 1980; 9: 261-266

23. Way WL, Costley EC, Way EL. Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine. Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 454-461

24. Westling F., Milsom I., Zetterstrom H., Ekstrom-Jodal B. Effects of nitrous oxide/oxygen inhalation on the maternal circulation during vaginal delivery Acta. Anaesthesiol. Scand., 1992;36:175-181

25. Wilson SJ, Errick JF, Balkon J. Pharmacokinetics of nalbuphine during parturition. Am J Obstet Gynecol 1986;155:340-344.

26. Zimmer EZ, Divon MY, Vadasz A. Influence of meperidine on fetal movements and heart rate beat-to-beat variability in the active phase of labor. Am J Perinatol 1988; 5: 197-200

ANALGESIE POSTOPERATOIRE APRES CESARIENNE

D. Benhamou

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Antoine-Béclère
157, rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart

Introduction

Aux Etats-Unis, la césarienne est l'intervention chirurgicale la plus fréquemment pratiquée (905.000/an) et représente 24,1 % des naissances (1) alors qu'elle est la seconde intervention pratiquée en France. Ce pourcentage élevé de césariennes a nettement augmenté avec l'élargissement des indications du monitoring foetal qui a permis d'intervenir plus rapidement et donc a probablement contribué à réduire la mortalité et la morbidité néo-natales (2). Assurer une période postopératoire confortable et sans risque est donc un défi quantitativement important.

Si nous estimons la douleur postopératoire de la césarienne comparable à celle de l'hystérectomie par voie abdominale, l'intensité de cette douleur vient en troisième position après celle de la chirurgie thoracique et celle de la chirurgie abdominale sus-ombilicale (3). En effet, 35-55 % des patientes souffrent de douleurs intenses et 30-40 % de douleurs modérées dans les 48 premières heures qui suivent la chirurgie. Par ailleurs, la durée de ces douleurs est de 48 heures en moyenne (1-4 jours). A ce défi quantitatif s'ajoute donc un défi qualitatif qui explique l'intérêt croissant porté à ce sujet.

De façon générale, l'analgésie postopératoire est un domaine qui a été longtemps négligé et sous-évalué (4,5) et ce n'est que depuis quelques années que l'amélioration de la prise en charge de ce problème par les Anesthésistes eux-mêmes a vu le jour. En effet, la qualité de l'analgésie postopératoire est surestimée par les médecins et les enquêtes ont bien montré qu'il y a une grande divergence entre "le vécu du malade" et l'impression du médecin lui-même. Les méthodes d'analgésie postopératoire ont beaucoup évolué ainsi que le matériel de monitoring nécessaire à la surveillance des patientes dans la période postopératoire immédiate. Le but de cette revue n'est pas de décrire toutes les méthodes d'analgésie mais de passer en revue les principales modalités utilisées en pratique quotidienne en présentant leurs avantages et leurs inconvénients.

L'analgésie "idéale" après césarienne serait celle qui assure le confort de la mère avec le moins de sédation possible afin de ne pas altérer la relation mère-enfant. Cette analgésie (postopératoire) est le complément logique de la technique anesthésique utilisée (peropératoire) laquelle dépend souvent de la structure hospitalière sous-jacente : aux Etats Unis, 41 % des femmes ayant bénéficié d'une césarienne reçoivent une anesthésie générale, 34 % une rachianesthésie et 21 % une anesthésie péridurale (6). De grandes variations existent, et par exemple à l'Hôpital Antoine Béclère, ces pourcentages deviennent : anesthésie loco-régionale 89 % (rachianesthésie pour la chirurgie réglée surtout et péridurale pour les césariennes en cours de travail), anesthésie générale 11 %.

Rachianesthésie

L'injection d'un morphinique en même temps que l'anesthésique local (le plus souvent la bupivacaïne) lors de la ponction améliore la qualité de l'analgésie per et post-opératoire, la durée de cette dernière dépendant du morphinique utilisé. En effet, les morphiniques ayant une liposolubilité importante (fentanyl, sufentanil) seront associées à une installation rapide, une courte durée d'action et à l'absence de dépression respiratoire tardive. A l'inverse, ceux qui ont un pka élevé et une faible liposolubilité auront un délai d'installation plus long, une durée d'action plus longue et un risque de dépression respiratoire tardive plus élevé (morphine). Dans la première étude suédoise effectuée à l'échelle nationale en 1981, le risque de dépression respiratoire après l'injection d'un morphinique par voie intrathécale a été estimé à 4-7 % (7). Une nouvelle enquête en 1984 indiquait un taux de dépression respiratoire de 0,36 % expliqué par une meilleure sélection des patients auxquels on appliquait ces techniques (8).

1 - Morphine (sans conservateur) :

De très nombreuses études ont été effectuées avec différentes doses de morphine intrathécale en Obstétrique ainsi que dans d'autres domaines de douleurs aiguës post-opératoires. Depuis Samii en 1980 (9) qui a utilisé des doses de 20 mg de morphine intrathécale pour l'analgésie postopératoire jusqu'aux études les plus récentes utilisant des doses aussi faibles que 0,1mg, la tendance a été de réduire les doses administrées. Aux doses élevées (supérieures à 0,2 mg), les effets secondaires sont très fréquents et le risque de dépression respiratoire augmente proportionnellement à la dose. La définition de cette dépression respiratoire utilisée par les différents auteurs n'est pas univoque (fréquence respiratoire, SpO_2 ,...), et c'est la raison pour laquelle les pourcentages retrouvés dans la littérature ne sont pas toujours concordants. Abouleish a décrit un cas de dépression respiratoire grave 7 heures après injection intrathécale de 1 mg de morphine administrée pour un accouchement par voie basse (10). De ce fait, la conception actuelle du problème consiste à réduire les doses à moins de 0,2 mg ("mini-doses") en espérant conserver la qualité de l'analgésie et éliminer, si possible, tout risque de dépression respiratoire (11). Ainsi, toutes les études récentes sur ce sujet confirment que des doses variant de 0,1 à 1 mg de morphine par voie intrathécale procurent une analgésie de qualité comparable, une notion que Chadwick a qualifié d'"effet plafond" (12). En revanche, il apparaît **une relation dose-durée d'analgésie** : des doses de 0,1 à 0,6 mg de morphine entraînent une analgésie de 17 à 44 heures proportionnellement à la dose (13-16). En fonction de la durée de l'analgésie procurée par la dose initiale de morphine intrathécale, le relais peut être pris par des agents soit morphiniques soit non morphiniques. Plusieurs études récentes suggèrent qu'il est inutile d'employer une dose supérieure à 0,1 mg et que celle-ci est optimale.

2 - Fentanyl (6,25 mg- 12,5 mg) :

Sa grande liposolubilité entraîne une installation rapide de l'analgésie mais une durée d'action beaucoup plus courte (3-6 heures) que la morphine : "Fast in - Fast out". Des doses supérieures de fentanyl entraînent un allongement de la durée d'action mais n'augmentent pas la qualité de cette analgésie et les effets indésirables deviennent plus fréquents (17,18).

3 - Buprénorphine :

A des doses allant de 0,03 mg à 0,045 mg (19), cet agoniste-antagoniste procure une analgésie postopératoire de 173 à 420 minutes respectivement. En raison de sa très grande affinité pour les récepteurs, cet agent est très difficile à antagoniser par la naloxone en cas de dépression respiratoire éventuelle et ne doit donc pas être employé.

4 - Sufentanil :

Une dose intrathécale de 1,25-mg de sufentanil entraîne une analgésie d'installation rapide, d'une durée de 4-5 heures avec très peu d'effets secondaires (20). Cependant,

en raison de la relative courte durée d'action du fentanyl ou du sufentanil (< 6 heures), ces produits représentent des compléments inégalables pour lutter contre les douleurs viscérales peropératoires mais leur association à la morphine intrathécale (c.a.d. association de 2 morphiniques) est nécessaire pour assurer une analgésie postopératoire prolongée.

Anesthésie péridurale

L'anesthésie péridurale pour césarienne nécessite l'utilisation d'anesthésiques locaux comme la bupivacaine à 0,5 % ou la lidocaïne à 2 % avec un cathéter laissé en place pour une éventuelle réinjection. L'analgésie postopératoire utilisant ce cathéter peut avoir recours soit aux anesthésiques locaux et/ou morphiniques soit à d'autres substances non morphiniques.

1- Anesthésiques locaux :

L'anesthésique local le plus utilisé pour l'analgésie postopératoire reste la bupivacaine qui assure une analgésie d'une excellente qualité et sans sédation. Un avantage complémentaire des anesthésiques locaux par rapport à la morphine par voie péridurale serait une reprise du transit beaucoup plus précoce (21). Cependant, les inconvénients ne sont pas négligeables : un bloc moteur partiel et un risque d'escarre, un bloc sympathique pouvant entraîner des chutes de la pression artérielle, une tachyphylaxie, une rétention urinaire (au cas où la sonde urinaire est retirée précocément) sans oublier le risque de migration intravasculaire ou intrarachidienne du cathéter. En pratique, leur emploi postopératoire paraît injustifié dans ce contexte.

2- Morphiniques :

Ces substances entraînent une analgésie efficace, sans bloc sympathique et sans bloc moteur. Cependant, leurs effets indésirables sont multiples et sont d'autant plus fréquents qu'ils surviennent chez la femme enceinte : en effet, le pourcentage de prurit (60-70 %) et celui de nausées et vomissements (20-40 %) sont plus élevés que ceux observés dans la population générale (22) et l'incidence de ces effets indésirables apparaît plus élevée lorsque la morphine est injectée par voie péridurale que lorsque celle-ci est administrée par voie systémique (23-25). L'évaluation de la fréquence de la rétention urinaire est imprécise car la sonde vésicale est souvent laissée en place pendant 24 heures. Cependant, il semble toutefois que la morphine péridurale soit associée à un taux plus élevé de complications urinaires que la méthadone par voie péridurale ou que des antalgiques non-morphiniques par voie systémique (26).

Le risque de dépression respiratoire (0,1-0,4 %) existe toujours (21). Cette dépression peut être biphasique : la première phase, précoce, est attribuée classiquement à la résorption systémique initiale du morphinique qui va imprégner les centres respiratoires et la deuxième phase tardive (12ème heure) serait liée à la migration céphalique d'une partie de la morphine dans le liquide céphalo-rachidien. Cette dépression respiratoire est plus fréquente chez les sujets âgés, insuffisants respiratoires chroniques, après chirurgie longue, en cas d'association avec des morphiniques administrés par voie systémique et enfin en fonction du niveau de ponction de la péridurale (7). Cependant, la césarienne est une chirurgie relativement courte (30min-1h30) et concerne le plus souvent les femmes jeunes. De plus, il semblerait que, du fait de l'imprégnation des centres respiratoires par la progestérone (stimulant des centres respiratoires), l'incidence de la dépression respiratoire soit plus faible.

α - Morphine

Une dose de 3-5 mg est nécessaire et suffisante pour assurer une analgésie postopératoire adéquate après césarienne (28). L'analgésie s'installe en 30-60 minutes ; elle est en général d'excellente qualité et dure approximativement 22-27 heures (13). Les effets secondaires sont identiques à ceux décrits plus haut avec une particularité chez la femme enceinte : apparition d'un herpès labial. Cet effet n'est qu'exceptionnellement

observé avec les morphiniques liposolubles pour lesquels la migration céphalique semble moindre. La fréquence de récurrence de l'herpès serait de l'ordre de 15 % (29). Les concentrations plasmatiques de morphine après injection péridurale sont superposables à celles obtenues par la voie intramusculaire (30) et il n'existe aucun risque pour l'allaitement du nouveau-né (31).

b- Fentanyl

Une dose de 50-100 mg administrée par voie péridurale diminue la fréquence des nausées et vomissements qui surviennent souvent lors des manipulations utérines peropératoires sans effet délétère maternel (31) ni foetal (32,33). En revanche, l'injection de cette dose après l'extraction procure une analgésie postopératoire qui s'installe en 5-10 minutes et persiste pendant 4-5 heures (34). Il semblerait que l'injection de cette dose dans un volume total supérieur ou égal à 10 ml augmente son efficacité (18). L'adjonction d'adrénaline à 1/200.000 au fentanyl prolonge modérément la durée de l'analgésie et augmente la fréquence du prurit de 17 % à 44 % (35).

c- Sufentanil

Le sufentanil se caractérise par une grande liposolubilité et une grande affinité aux récepteurs. Toutes les études (36-38) ayant analysé cet agent retrouvent les mêmes résultats : latence d'installation inférieure à 10 minutes, analgésie de durée moyenne (3-6 heures) et qualité d'analgésie équivalente à celle du fentanyl par voie péridurale. Les effets secondaires seraient plus rares qu'avec la morphine (prurit : 17 % vs 50 %) et les effets néonataux inexistantes. La dose optimale serait de 10-20 mg puisque au-delà de cette dose, la qualité et la durée de l'analgésie ne sont pas modifiées alors que la fréquence du prurit et de la sédation augmentent. Labaille et al ont démontré que des doses de 30 mg et 50 mg dépriment la réponse ventilatoire au CO₂ (39). Madej et al (38) ont montré des modifications de la fréquence respiratoire et de la PetCO₂ avec des doses de 10 mg de sufentanil. Le danger viendrait donc d'une injection intravasculaire accidentelle de ce morphinique très puissant.

3 - Association anesthésiques locaux et morphiniques

Cette association est intéressante dans les chirurgies majeures mais requiert de laisser en place un cathéter pour une perfusion péridurale continue ce qui ne se justifie pas après césarienne.

4 - Clonidine

Une dose de 150 mg de clonidine par voie péridurale procure une analgésie d'excellente qualité qui s'installe en 10-15 minutes et dure environ 4 heures accompagnée d'une sédation constante mais transitoire (40). Cette molécule reste pour l'instant plutôt du domaine de la recherche clinique.

Analgésie par voie systémique

I - Morphiniques

La douleur post-césarienne est une douleur par excès de nociception dont les facteurs locaux responsables expliquent la sensibilité de cette douleur à la morphine ou à ses dérivés. Cependant il a été rapporté quelques cas exceptionnels (41) de douleur au niveau de la cicatrice de Plannenstiel résistante à la morphine et très améliorée par un bloc ilio-inguinal et ilio-hypogastrique. Ces douleurs résiduelles postopératoires prolongées sont alors typiquement des douleurs de déafférentation. Les morphiniques (IV, IM, SC, PCA) sont donc en général nécessaires pour assurer une "bonne" analgésie postopératoire après césarienne à condition d'être administrés à intervalles réguliers (et non à la demande) et à doses suffisantes ce qui n'est pas le cas le plus souvent. En effet, pour être efficace, la concentration plasmatique du morphinique doit rester supérieure ou égale à la "MEAC" (Minimum Effective Analgesic Concentration) qui

représente le taux sérique minimal requis pour assurer une analgésie. Cette MEAC est malheureusement très variable d'un individu à un autre expliquant les difficultés d'équilibration individuelle.

a- La voie sous-cutanée

Cette voie est intéressante à condition que les intervalles entre deux injections ne dépassent pas 4-6 heures afin que les taux sériques restent au delà de la MEAC, la dose optimale étant de 10 mg par cette voie (42)

b- La voie intramusculaire

L'administration de morphinique par voie intramusculaire à la demande de la patiente est insuffisante dans 75 % des cas car les doses prescrites sont insuffisantes. En effet, les doses prescrites par les médecins représentent 50 à 65 % des doses requises alors que celles administrées par les infirmières représentent 40 à 50 % des besoins (43,44). Cette voie est en plus douloureuse et le délai entre la demande et l'injection est souvent long. La dose habituelle est l'équivalent de 5-10 mg de morphine. Par ailleurs, plusieurs études récentes ont montré que les morphiniques administrés par voie intramusculaire peuvent, eux-aussi, être responsables d'une diminution de la réponse ventilatoire au CO₂, d'épisodes apnéiques et de désaturations pouvant être sévères (27,45).

c- La voie intraveineuse

L'injection titrée d'une dose de morphine injectée par voie IV en salle de réveil (10 mg dilués dans 10 ml, injection par 2 à 3ml) assure le "départ" de l'analgésie postopératoire dont le relais sera pris soit par la voie IM, sous-cutanée, sublinguale ou mieux par "l'analgésie auto-administrée" appelée PCA (Patient Controlled Analgesia).

d- L'analgésie auto-administrée (PCA)

Elle permet de donner la possibilité au malade de s'auto-injecter lors de la réapparition de la douleur, une dose de morphinique préétablie à l'aide d'une pompe programmable (exemple : 1 mg / 7 minutes). Cette méthode a donné plus de "satisfaction" que 5 mg de morphine par voie péridurale dans l'analgésie après césarienne malgré le fait que les scores d'analgésie soient meilleurs pour la voie péridurale : ceci pourrait s'expliquer par le fait d'une implication directe de la patiente dans la "gestion" de son analgésie (23-25). Par ailleurs, et toujours en la comparant à 5 mg de morphine par voie péridurale, la technique de PCA donne plus de sédation, moins de prurit (5 % vs 40-45 %) et entraîne des périodes de désaturation en oxygène qui sont plus fréquentes dans le temps mais moins sévères (inférieures à 85 % pendant au moins 30 secondes) que ceux observés après administration péridurale (27,45).

e- La voie sublinguale

La buprénorphine (Temgésic®) peut représenter une alternative intéressante. Elle est 30 à 40 fois plus puissante que la morphine, et sa relation dose-effet suit le principe de l'effet plafond. Sa grande liposolubilité lui procure une installation rapide de l'analgésie. Son utilisation par voie sublinguale à la dose de 0,4 mg toutes les 8 heures présente plusieurs avantages : une voie d'administration facile, un effet de premier passage hépatique réduit, une analgésie d'installation rapide qui dure 6-8 heures (figure 2) (46). La fréquence des effets secondaires est similaire à celle observée avec la morphine. Ce produit ayant une très grande affinité pour les récepteurs apparaît très difficile à déplacer par la naloxone en cas de dépression respiratoire (nécessité de très fortes doses) et il faudra s'en méfier en cas d'utilisation associée de benzodiazépines ou de morphiniques puissants. Le risque de dépression respiratoire existe mais reste infraclinique et s'accompagne toujours d'une sédation importante. Si une dépression respiratoire majeure se manifeste, et du fait que l'antagonisation nécessite de fortes doses de naloxone, d'autres drogues peuvent être utilisées : doxapram (0,5-1mg/kg), almitrine (1-2mg/kg), ou le flumazénil en cas de présence de benzodiazépines.

2 - Les non-morphiniques

Le paracétamol, quelle que soit sa voie d'administration est insuffisant à lui seul pour assurer l'analgésie des premières 24 heures après une césarienne. En revanche, il constitue le complément d'une analgésie morphinique efficace et puissante.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ont été récemment introduits dans cette indication, notamment en complément de la morphine (péridurale ou intrathécale surtout mais également intraveineuse, sous-cutanée ou orale). A condition de limiter leur dose et la durée de leur prescription, ces produits sont sans risque maternel et néonatal.

Discussion

L'analgésie utilisant les morphiniques par voie loco-régionale est donc de qualité très supérieure à celle obtenue avec les autres techniques, en particulier celle obtenue avec la voie intramusculaire qui est très insuffisante. Cependant, nous reconnaissons aujourd'hui que même avec la morphine péridurale ou intrathécale seule, l'analgésie n'est pas toujours parfaite. C'est ainsi que dans l'étude comparative d'Eisenach et al, seulement 65 % des femmes ayant reçu 5 mg de morphine péridurale ont jugé leur analgésie excellente (23). Par ailleurs, afin de limiter le risque d'effet indésirable (respiratoire ou non), il est souhaitable d'utiliser les doses les plus faibles possibles (par exemple morphine péridurale : 2mg et intrathécale 0,1 mg). C'est pourquoi l'analgésie moderne ne se conçoit qu'avec l'association d'un morphinique avec un anti-inflammatoire, éventuellement complétée par l'adjonction de paracétamol.

Analgésie postopératoire et allaitement

Les agents anesthésiques et analgésiques passent pratiquement tous dans le lait maternel (47). La morphine est très souvent utilisée par voie systémique (SC,IM,IV,PCA) avec des doses allant de 40 mg (SC,IM) à 108mg (PCA) par 24 heures (23). Son transfert dans le lait maternel est rapide quelle que soit la voie d'administration (même avec les voies locorégionales) et un rapport lait/plasma de 2,46 à l'équilibre est rapidement atteint (48) ce qui veut dire que la morphine se concentre dans le lait maternel. Cependant, la faible biodisponibilité de la morphine (0,2) chez le nouveau-né, l'effet de premier passage hépatique ainsi que les doses totales faibles transférées en cas d'utilisation courte rendent son usage quotidien sans aucun risque pour le nouveau-né. Une étude récente évaluant quotidiennement les nouveaux-nés par des tests neuro-comportementaux confirme l'inocuité de l'administration de morphine pour l'analgésie maternelle après césarienne (49). En revanche, des altérations significatives de ces tests étaient observées en cas d'administration de péthidine chez la mère (49). Le fentanyl administré à la dose de 2 mg/kg chez la mère est concentré dans le lait maternel (concentration colostrum > concentration plasma maternel) mais les concentrations observées au pic (0,40 ng/ml) sont très insuffisantes pour exposer le nouveau-né à un risque de dépression respiratoire (50). Le sufentanil, utilisé à des doses inférieures ou égales à 30 mcg par voie péridurale, n'est pas retrouvé au niveau du lait maternel(38).

Les anesthésiques locaux passent très peu dans le lait maternel : c'est ainsi que 0,1 % de la dose maternelle de bupivacaine 0,25 % en perfusion continue par voie intrapleurale est retrouvée dans le lait (51). Cette présence d'anesthésiques locaux dans le lait n'a aucune conséquence néonatale car ces substances ne sont pas absorbées dans le tube digestif.

Le paracétamol ne semble pas poser un quelconque risque pour le nouveau-né. De même, le passage dans le lait maternel des AINS est mineur (< à 4 %) de telle sorte que ces produits ne sont pas contre-indiqués après césarienne.

Références

1. **Placeck PJ, Taffel SM.** Recent patterns in cesarean delivery in the United States. *Obstet and Gynecol Clin North Am* 1988, 15: 607-627
2. **Sachs BP, Friedman EA.** Antepartum and intrapartum assessment of the fetus : current status and does it influence outcome ? *Clinics in Anaesthesiology* 1986, 4: 53-65
3. **Benedetti C, Bonica JJ, Bellucci G.** Pathophysiology and therapy of postoperative pain : A review. *Advances in pain research and therapy* 1984, 7: 373-407
4. **Cartwright PD.** Pain control after surgery : a survey of current practice. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1985, 67: 13-16
5. **Melzack R, Abbott FV, Zackon W, Mulder DS, Davis MWL.** Pain on a surgical ward : a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 1987, 29: 67-72
6. **Gibbs CP, Krischer J, Packham BM, Sharp H, Kirschbaum TH.** Obstetric anesthesia coverage- a national survey. *Anesthesiology* 1986, 65:298-306
7. **Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K.** Adverse effects of extradural and intrathecal opiates : report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982, 54 : 479- 485
8. **Rawal N, Arner S, Gustafsson LL, Allvin R.** Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. *Br J Anaesth* 1987, 59: 791-799
9. **Samii K, Chauvin M, Viars P.** Postoperative spinal analgesia. *Br J Anaesth* 1981, 53: 817-819
10. **Abouleish E** : Apnoea associated with the intrathecal administration of morphine in obstetrics. *Br J Anaesth* 1988, 60: 592-594
11. **Abouleish E, Rawal N, Rashad MN.** The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery : a prospective study of 856 cases. *Regional Anesth* 1991, 16: 137-140
12. **Chadwick HS, Ready LB.** Mini-dose intrathecal morphine for analgesia following cesarean section. *Anesthesiology* 1988, 69 : 805
13. **Chadwick HS, Ready LB.** Intrathecal and epidural morphine sulfate for postcesarean analgesia- a clinical comparison. *Anesthesiology* 1988, 68 : 925- 929
14. **Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, Gangolly J, Silao P, Makar A, Moore J, Davis H, Lee J.** Minidose intrathecal morphine for the relief of postcesarean section pain. *Anesth Analg* 1988, 67: 137-143
15. **Abouleish E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D.** Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1988, 67 : 370- 374
16. **Zakowski M et al** : Intrathecal morphine for post-cesarean section analgesia. *Anesthesiology* 1989, 71, 3A :A870
17. **Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, Hertwig LM, Ostheimer GW.** Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1989, 71 : 535
18. **Belzarena SD.** Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992, 74: 653-657
19. **Celleno D, Capogna G.** Spinal buprenorphine for postoperative analgesia after caesarean section. *Acta Anesthesiol Scand* 1989, 33: 236-238
20. **Shnider SM.** Epidural and subarachnoid opiates in obstetrics. Refresher course lecture, American Society of Anesthesiologists, 235, 1989
21. **Thoren T.** Effects of epidural bupivacaine and epidural morphine on bowel function and pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33: 181-185
22. **Writer DWR, Hurtig JB, Edelist G.** Epidural morphine prophylaxis of postoperative pain : report of a double-blind multicentre study. *Can Anesth Soc J* 1985, 32: 330-338
23. **Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM.** Patient-controlled analgesia following cesarean section. A comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988, 68: 444-448
24. **Harrison DH, Sinatra R, Morgese L, Chung JH.** Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988,68: 454-457
25. **Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J.** Analgesia after cesarean delivery : patient evaluations and costs of five opioid techniques. *Regional Anesth* 1991, 16 : 141 - 149
26. **Evron S, Samueloff A, Simon A, Drenger B, Magora F.** Urinary function during epidural

- analgesia with methadone and morphine in post cesarean section patients. *Pain* 1985, 23: 135-144
27. **Brose WG, Cohen SE.** Oxyhemoglobin saturation following cesarean section receiving epidural morphine, PCA, or IM meperidine analgesia. *Anesthesiology* 1989, 70: 948-953
28. **Rosen MA, Hughes SC, Shnider SM, Abboud TK, Norton M, Dailey PA, Curtis JD.** Epidural morphine for the relief of postoperative pain after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1983, 62: 666-672
29. **Crone LAL, Conly JM, Storgard C, Zhitnev A, Cronk SL, Rea LM, Greer K, Berenbaum E, Tan LK, To T.** Herpes labialis in parturients receiving epidural morphine following cesarean section. *Anesthesiology* 1990, 73: 208-213
30. **Chauvin M, Samii M, Viars P.** Plasma concentration of morphine after IM, extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth* 1981, 53 : 911
31. **Zakowski M, Ramanathan S, Turndorf H.** Experience with two epidural morphine doses in postcesarean section analgesia. *Anesthesiology* 1989, 71, 3A :A 833
32. **Preston PG, Rosen MA, Hughes SC, Glostien B, Ross BK, Daniels D, Shnider SM, Dailey PA.** Epidural anesthesia with fentanyl and lidocaine for cesarean section : maternal effects and outcome. *Anesthesiology* 1988, 68 : 938- 943
33. **Benlabeled M, Migdal M, Dreizzen E, Escourrou P, Ecoffey C, Gaultier C.** Neonatal pattern of breathing after cesarean section with or without epidural fentanyl. *Anesthesiology* 1988, 69, 3A :A 651
34. **Naulty JS, Datta S, Ostheimer GW, Johnson MD, Burger GA.** Epidural fentanyl for post-cesarean delivery pain management. *Anesthesiology* 1985, 63: 694-698
35. **Robertson K.** Epidural fentanyl, with and without epinephrine for post-cesarean section analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1985, 32 : 502
36. **Leicht CH, Rosen MA, Dailey PA, Shnider SM, Baker BW, Cheek DB, O'Connor DE.** Evaluation and comparison of epidural sufentanil citrate and morphine sulfate for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1986, 65 : 3A :A365
37. **Tan S, White PF, Cohen SE.** Sufentanil for postcesarean analgesia : epidural vs intravenous administration. *Anesthesiology* 1996, 65 : 3A :A398
38. **Madej TH, Strunin L.** Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. *Anaesthesia* 1987, 42 : 1156-1161
39. **Cohen SE, Labaille T, Benhamou D, Levron JC.** Respiratory effects of epidural sufentanil after cesarean section. *Anesth Analg* 1992, 74: 677-682
40. **Narchi P, Benhamou D, Hamza J, Bouaziz H.** Ventilatory effects of epidural clonidine following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992, 36: 791-795
41. **Sippo WC, Burghardt A, Gomez AC.** Nerve entrapment after Pfannenstiel incision. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157: 420-421
42. **Lasagna L, Beecher HK.** The optimal dose of morphine. *J A MA* 1954, 156 : 230- 234
43. **Marks RM :** Undertreatment of medical patients with narcotic analgesics. *Ann Int Med* 1973, 78 : 173
44. **Utting JE :** Postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1979, 34 : 320
45. **Daley MD, Sandler AN, Turner KE, Vosu H, Slavchenko P.** A comparison of epidural and intramuscular morphine in patients following cesarean section. *Anesthesiology* 1990, 72: 289-294
46. **Abid A, Benhamou D, Labaille T.** Analgésie postopératoire après césarienne : Buprénorphine sublinguale versus morphine sous cutanée : *Annales Fran,caises d'Anesthésie-Réanimation* 1990, 9: 275-279
47. **Rivera-Calimin L :** The significance of drugs in breast milk. *Clinics in Perinatology* 1987, 14 : 51
48. **Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Viby Mogensen J.** Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33: 426-428
49. **Wittels B, Scott DT, Sinatra RS.** Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior : a preliminary study. *Anesthesiology* 1990, 73: 864-869
50. **Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL.** Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth* 1992, 39: 231-235
51. **Baker PA et al :** Interpleural bupivacaine for postoperative pain during lactation. *Anesth Analg* 1989, 69 : 400

SENSORIALITE DU FOETUS : DES MOLECULES AUX CIRCUITS NEURONAUX

M. Simmoneau et P. Evrard

Laboratoire de Neurobiologie du Développement, INSERM CRI 9701,
Service de Neuropédiatrie, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris

Introduction

Longtemps sous-estimé, le problème de la douleur du jeune enfant est devenu une priorité pédiatrique durant la dernière décennie. La "douleur foetale", ou tout au moins certaines réactions du fœtus à des stimuli "nociceptifs", viennent de s'imposer à l'attention des obstétriciens et des spécialistes de la neurologie foetale. Sans faire ici l'historique détaillé de ces questions, nous en citerons quelques étapes.

- En 1967, Paul I. Yakovlev et André-Roch Lecours ont systématisé les cycles de maturation des voies longues et des voies associatives au cours du développement.
- Dans un travail de visionnaire rédigé en 1970, Anatole Dekaban a tracé un système d'analyse de la maturation postnatale du cortex cérébral chez l'enfant.
- En 1976, Jean-Pierre Changeux observait et développait le concept de stabilisation sélective des synapses, crucial pour comprendre, pour prévenir et pour améliorer le traitement de certaines douleurs chroniques et rebelles.
- En 1977, Eland fut un des premiers à documenter combien les douleurs de l'enfant étaient négligées. Après avoir subi des chirurgies comparables, les adultes recevaient 20 fois plus souvent des analgésiques que les enfants âgés de 4 à 8 ans.
- Depuis 1984, Maria Fitzgerald a publié des études de la maturation des voies de la douleur, réalisées sur des modèles animaux, qui nous permettent une réflexion de grand intérêt sur les applications possibles à l'enfant. Les travaux de Fitzgerald sont résumés ci-dessous.
- Le travail d'Anand (1987) a contribué à rompre l'"indifférence médicale" relative à la douleur du nouveau-né. Il compare des prématurés subissant des ligatures du canal artériel sous anesthésie minimale et sous fentanyl. Les premiers manifestent des réponses de stress, telles qu'une augmentation des catécholamines, de l'hormone de croissance, du glucagon, des corticostéroïdes, et des modifications du taux d'insuline. Les prématurés du premier groupe ("anesthésie minimale") présentent des complications plus fréquentes et une mortalité post-opératoire supérieure par rapport au groupe sous Fentanyl. Suite à cette publication, plusieurs éditoriaux critiquent la pratique de l'anesthésie minimale chez les prématurés.
- Depuis 1987, un intérêt considérable s'est développé pour essayer de comprendre et de soulager la douleur des prématurés, des nouveau-nés et des enfants. De manière tout à fait pratique, les spécialistes de la douleur de l'enfant nous ont déjà permis d'améliorer de façon spectaculaire la qualité de la vie des enfants que nous soignons. Sur le plan plus théorique, ils ont aussi mis fin à certains mythes dangereux, parmi lesquels : (i) "le système nerveux de l'enfant ne peut percevoir la douleur car il est immature"; (ii) "le jeune enfant ne garde pas de "trace mémorisable" d'une douleur ; (iii) d'autres mythes encore, parmi lesquels : "la douleur n'a pas d'effet nocif", "l'enfant métabolise les opiacés différemment des adultes et pourrait en devenir plus vite dépendant". Certains de ces mythes ont probablement été favorisés ou entretenus par des facteurs psychologiques et sociologiques, parmi lesquels la lente émergence du concept de qualité de la vie et des a priori philosophiques sur la douleur et par les carences de nos connaissances sur le développement du système nerveux.

Maintenant que ces mythes dangereux et tenaces ont été largement effacés, nous devons nous garder des simplifications excessives qui pourraient freiner le développement de nos connaissances et de nos méthodes préventives et thérapeutiques contre la douleur de l'enfant dès sa naissance, et qui pourraient créer d'autres mythes. Parmi les simplifications excessives, nous devons relever les assertions suivantes, assez souvent présentes ou sous-jacentes dans certaines publications sur "douleur et commencement de la vie" :

- les modèles animaux sont facilement applicables à l'homme ;
- à la fin du deuxième trimestre de gestation, le système anatomique et neurochimique qui construit une représentation douloureuse est arrivé à maturité ;
- les réactions du fœtus à certains stimuli (notamment "nociceptifs") et la maturation physiologique qu'elles entraînent ont la même signification qu'une perception douloureuse.

Il faut souligner aussi que la stabilisation synaptique, la modulation cérébrale et les mémoires développementales successives n'ont fait l'objet jusqu'ici d'aucune étude précise dans la "douleur" du commencement de la vie. Il s'agit cependant de vastes domaines du développement neurologique, tous les trois profondément influencés par l'environnement et très certainement par les stimuli "douloureux" et/ou "nociceptifs", mais aussi par de nombreuses médications.

Le développement des voies de la douleur : neuroanatomie et neurochimie régionales

I - Des audacieuses comparaisons entre le petit de l'homme et le petit du rat

La gestation de 21 jours et demi chez le rat n'est ni une forme "comprimée" des 40 semaines de gestation chez l'homme, ni l'équivalent du premier trimestre de cette gestation. Cependant certains repères connus peuvent être utilisés dans des études comparatives : le développement du système nerveux du rat à la naissance correspond à 24 semaines de gestation chez l'homme ; deux à trois semaines de vie pour le rat correspondent aux premières années postnatales chez l'homme.

2 - Développement anatomique des voies de la douleur

Tant chez l'homme et chez le rat, les stimuli douloureux atteignent la moëlle par deux groupes principaux d'afférences : les fibres polymodales C non myélinisées, et les fibres A delta finement myélinisées répondant à des récepteurs mécaniques à seuil élevé. Chez le rat, les cellules du ganglion postérieur A et C sont présentes au 15^{ème} jour de la vie embryonnaire et envoient leurs prolongements périphériques et centraux vers la peau, les muscles et la moëlle. Les premières synapses centrales observées chez le rat et chez l'homme se situent au niveau des motoneurons au jour embryonnaire 13-14 chez le rat et à 5 semaines de gestation chez l'homme. Dans la corne postérieure, les larges fibres destinées à être myélinisées (A bêta) et répondant aux récepteurs mécaniques avec seuil bas, sont les premières à arriver dans la corne postérieure du rat aux jours embryonnaires 16-17, et cela correspond avec la survenue de réflexes cutanés. Les événements équivalents surviennent chez le fœtus humain vers la 8^{ème} semaine de gestation, quand les réflexes peuvent être évoqués.

Les fibres C pénètrent la moëlle épinière considérablement plus tard (E19-20 chez le rat, 3 jours plus tard que les fibres A). Cela signifie que la formation de synapses entre les terminaisons des fibres C et les cellules de la corne postérieure, ainsi que le développement d'une activité électrique à ce niveau est un événement essentiellement postnatal chez le rat et qu'il est très immature à la naissance. Quand les fibres A et C atteignent la corne postérieure, elles le font d'une manière géographiquement pré-établie.

Chez l'humain ce timing n'est pas connu mais les études neurochimiques suggèrent que ce phénomène commencerait dans le troisième mois de la gestation. Il se poursuit probablement jusqu'à une période proche de la naissance.

Les fibres C de petit diamètre, et portant l'information nociceptive, se terminent dans la Substance Gélatineuse de la corne postérieure. Cette région d'interneurones a fait l'objet de nombreuses

recherches. Ces interneurons jouent probablement un rôle important dans la modulation segmentaire et descendante des inputs douloureux et non douloureux dans la moëlle. C'est une zone également très riche en neuropeptides et en activités enzymatiques. Chez le rat, les cellules de cette région, ayant fini leur division et leur migration depuis le 16^{ème} jour embryonnaire (E16), ne commencent leur développement axonal et dendritique qu'après la naissance et le continuent jusqu'au 20^{ème} jour postnatal (P20). Ceci est fort différent du comportement des neurones dont le corps cellulaire est localisé dans la moëlle épinière et dont les axones forment des voies supraspinales. Leur développement est en effet terminé à la naissance.

La croissance des interneurons de la Substance Gélatineuse coïncide avec la croissance des fibres C dans cette région et continue se poursuit donc très tardivement. Chez l'homme, peu d'études ont été réalisées mais la maturation de ces interneurons se poursuit jusqu'à la naissance.

3 - Le développement chimique des voies de la douleur

Des neuropeptides, monoamines et catécholamines ont été démontrés ou pressentis comme des neurotransmetteurs ou des neuromodulateurs au niveau des voies de la douleur. Il s'agit notamment de la substance P, de la somatostatine, de la calcitonine, du peptide vasoactif intestinal (VIP) que l'on trouve au niveau des fibres afférentes A ou C. La corne postérieure de la moëlle contient des "enképhalines" et le 5-OH-tryptophane (5-H-T) se trouve dans les fibres descendantes du tronc cérébral qui se terminent dans la corne postérieure. La noradrénaline et la dopamine sont des neurotransmetteurs des voies descendantes.

Toutes ces substances sont détectées bien avant la naissance dans la moëlle épinière (à partir de 8 à 10 semaines de vie foetale chez l'homme) et à partir de E16-E18 chez le rat. Les enképhalines sont d'apparition postnatale chez le rat et apparaissent après tous les autres peptides dans la moëlle humaine (12 à 14 semaines de gestation). Dans ces structures, le VIP apparaît lui aussi tardivement (12 à 14 semaines de gestation chez l'homme) et au jour embryonnaire 17-18 chez le rat.

Tous ces peptides augmentent en quantité dans la période périnatale chez le rat et chez l'homme, et nombre d'entre eux apparaissent dans la Substance Gélatineuse en période postnatale seulement.

Le 5-H-T apparaît plus tard que les peptides précités. Il apparaît dans la période postnatale et les taux adultes sont atteints à P14 chez le rat. Chez l'homme, il apparaît après la 6^{ème} semaine de vie.

La substance P est très différemment répartie dans la moëlle suivant l'âge du rat. De plus, les quantités dans la moëlle diminuent très fortement dans les trois premiers mois de vie postnatale. Au niveau de la moëlle épinière foetale humaine, la substance P n'est pas présente à 12 semaines de gestation mais peut être mise en évidence dès la 16^{ème} semaine de gestation (Charnay et col., 1983).

4 - La sensibilité aux opiacés au cours du développement de la moëlle épinière

La morphine injectée au rat traverse mieux sa barrière hémato-encéphalique chez l'animal immature que chez le rat adulte. Chez le rat, les effets analgésiques de la morphine ne sont pas détectés avant le 7^{ème} jour postnatal et la sensibilité complète à la morphine n'est atteinte qu'au 14^{ème} jour de vie postnatale. Ceci correspond à l'apparition des récepteurs mu, de haute affinité, dans la moëlle épinière du rat. Les récepteurs kappa se développent avant les récepteurs mu et ceci coïncide avec la survenue de l'analgésie par ketacylazocine. Les récepteurs delta se développent les derniers à P12. Ces résultats concordent bien avec les études in vitro sur le réflexe de flexion du rat nouveau-né qui démontrent une sensibilité morphinique de l'activité évoquée C à partir de P8.

Chez l'homme, le développement des récepteurs est moins connu. Il commence avant la naissance. En effet, il existe un effet clinique de la morphine et d'autres opioïdes et leur efficacité chez le nouveau-né prématuré et chez le nouveau-né à terme est proportionnelle aux doses reçues.

Les fibres contenant les enkephalines sont postnatales chez le rat. Chez l'homme, elles apparaissent entre 12 et 14 semaines de gestation. La densité de ces fibres augmente au début de la vie prénatale. A notre connaissance, il n'y a pas eu jusqu'ici d'étude physiologique pour tester la fonction du système endogène opiacé spinal, ni chez le fœtus humain ni chez le rat.

Les voies de la douleur et de la nociception : physiologie du développement

L'analyse fonctionnelle des voies montre d'abord le fonctionnement des neurones sensitifs primaires innervant les tissus périphériques, ensuite les cellules de la corne postérieure, puis les connexions spinales réflexes et enfin des voies ascendantes. Ces différentes voies sont contrôlées et modulées par des circuits locaux inhibiteurs dans la moëlle et par des voies inhibitrices descendantes du tronc.

1 - Les afférences

Les récepteurs sensoriels primaires de large diamètre (fibres A delta) sont très immatures chez le rat nouveau-né (également chez les poulets). Par contre les récepteurs des fibres C polymodales sont bien développés à la naissance et ont les mêmes propriétés que chez l'adulte.

2 - Les connexions dans la corne postérieure

Bien qu'elles soient en place tôt, les fibres C ne forment de synapse mature centrale que tard après la naissance chez le rat (études réalisées par la présence de réflexes et par des enregistrements électrophysiologiques). Une stimulation de la racine dorsale par les fibres C ou une stimulation douloureuse au niveau de la queue de l'animal produit un potentiel avec une longue latence et de longue durée. Il peut être enregistré au niveau de la corne ventrale. Ce potentiel peut être bloqué par les antagonistes de la substance P ; il est réduit aussi par la morphine et par d'autres opioïdes avec effet réversible par la naloxone. Ce potentiel lent est particulièrement évident chez le rat nouveau-né et peut être évoqué à partir de nombreuses racines dorsales voisines. Cela semble provenir d'une dépolarisation disséminée sur les cellules de la moëlle en réponse à la libération de substance P et d'autres substances chimiques provenant des fibres C, plus que d'une excitation évoquée spécifiquement au niveau des synapses (la substance P est largement disséminée à P8 puis s'organise et diminue en quantité). Ce type de réponse se développe à partir de la deuxième semaine de vie chez le rat. De même, la stimulation de la peau de la patte arrière avec de l'huile de moutarde (irritant spécifique des fibres C) n'évoque pas de réaction de retrait de la patte avant P10 (et n'évoque d'ailleurs pas de potentiels au niveau de la moëlle).

L'enregistrement de l'activité des cellules de la corne postérieure du nouveau-né pendant la première semaine de vie révèle des propriétés inhabituelles : le développement des synapses est faible entre les afférences et les cellules de la corne dorsale mais des stimuli simples peuvent évoquer une excitation de longue durée (plusieurs minutes). D'autre part les champs réceptifs sont larges au niveau de la corne postérieure du nouveau-né et vont diminuer durant les deux premières semaines de vie. Ces résultats montrent que de faibles stimuli cutanés peuvent avoir des effets inattendus pendant cette période. Cela peut s'expliquer par le fait que le système d'inhibition n'est pas encore en place ou n'est pas encore fonctionnel.

3 - Le réflexe cutané de flexion (Fitzgerald, 1988)

Le réflexe cutané de flexion est une mesure utile de la fonction nociceptive du système nerveux central. Chez l'adulte, le seuil d'apparition du réflexe est parallèle à la perception de la douleur.

L'étude de Fitzgerald montre très clairement que les réflexes cutanés de flexion chez le nouveau-né (tant chez le rat que chez le poulet et que dans l'espèce humaine) sont exagérés par rapport

à l'adulte. Chez le prématuré, les seuils nécessaires pour provoquer la flexion sont donc plus bas ; les contractions sont plus synchronisées et diffusées, et elles durent plus longtemps ; des stimulations répétées provoquent une considérable hyperexcitabilité ou sensibilisation avec mouvements généralisés de tout le corps.

L'étude de Fitzgerald révèle aussi que les seuils augmentent avec l'âge post-conceptionnel. Le phénomène de sensibilisation avec la répétition des stimuli existe chez le rat et chez l'humain de la même façon. Ce phénomène de sensibilisation commence à diminuer entre 29-35 semaines post-natales chez l'homme et à partir de P8 chez le rat.

Ces observations apportent beaucoup de données importantes concernant le développement du système de la douleur chez le prématuré. En effet, si le réflexe de flexion est exagéré chez le prématuré par rapport au nouveau-né à terme, aucun phénomène semblable n'a pour l'instant été décrit pour le "stretch reflex". Cela pourrait signifier que le réflexe de flexion nous renseigne surtout sur les propriétés des cellules de la corne dorsale et des interneurons inhibiteurs qui modulent le réflexe de flexion et les voies de la douleur en général. Ces mécanismes de contrôle sont de deux ordres : les interneurons de la Substance Gélatineuse et la voie descendante inhibitrice.

Nous avons vu que chez le rat les interneurons de la Substance Gélatineuse se développaient de façon postnatale. Ils agissent en inhibant certains inputs au niveau des cellules de la corne postérieure et vont réduire la taille de leurs champs réceptifs (Fitzgerald, 1985). En d'autres termes, l'input afférent sur les neurones de la corne postérieure devient plus restreint et est soumis à un contrôle plus important au fur et à mesure que la période postnatale avance. Ceci pourrait expliquer les réflexes cutanés exagérés observés en période néonatale chez le rat et l'humain, aussi bien que les effets prolongés et les larges champs réceptifs des neurones dans la corne postérieure des nouveau-nés.

D'autres systèmes provoquent une inhibition segmentaire (par exemple contralatérale) mais la Substance Gélatineuse se développe en postnatal et coïncide avec l'arrivée des fibres afférentes C dans la corne postérieure. Pour les animaux traités à la naissance par la neurotoxine capsaine qui détruit les fibres afférentes C, les champs réceptifs restent larges dans la corne postérieure et le cortex. Les interneurons de la Substance Gélatineuse représentent donc un vrai mécanisme inhibiteur jouant de mieux en mieux son rôle après la naissance.

4 - Les voies descendantes inhibitrices

L'activité synaptique au niveau de la moëlle épinière est modulée par des centres nerveux supérieurs et ceci représente une part essentielle de la transmission sensorielle normale. Le contrôle des voies de la douleur segmentaire par les axones descendants supraspinaux a fait l'objet de nombreuses études (Wall, 1980 ; Melzack, 1968). Peu de choses sont connues chez le nouveau-né humain, mais leur ontogénie chez d'autres mammifères suggère qu'elles sont très immatures voire absentes chez le nouveau-né et que leur développement prend place dans les premières années de la vie. La plupart des études de datation des voies descendantes chez le rat ne distinguent pas les fibres destinées à la substance grise ventrale ou intermédiaire de la moëlle, et celles destinées à la corne postérieure modulant l'influx sensoriel. Les relations entre les différents faisceaux descendants doivent également être élucidés. Les connexions de la corne postérieure sont apparemment les dernières à apparaître puisqu'une dégénérescence de la corne postérieure n'apparaît après section de la moëlle qu'au-delà de P8 chez le rat. Le développement des neurotransmetteurs des voies descendantes est également tardif et uniquement postnatal (5HT et norépinephrine). De plus, la maturation des interneurons est postnatale. Ils modulent également l'activité des fibres descendantes. Certains de ces interneurons sont enkephalinergiques et les cellules contenant les enkephalines ne sont pas observées dans la corne postérieure du rat avant la naissance. Un point supplémentaire déjà évoqué est que les voies descendantes vers la moëlle sont probablement plus dispersées dans la période néonatale par rapport à l'âge adulte.

On peut comparer ce phénomène avec les projections corticospinales dispersées dans la couche Vb du néocortex. Elles se localisent mieux ensuite par mort cellulaire et par stabilisation synaptique, et à P14 le pattern adulte est atteint (Bates et Killackey, 1984). Une modulation de ce type est très vraisemblable pour le système de la douleur.

5 - Le développement des voies supraspinales

Le développement des projections centrales des voies de la douleur n'est pas aussi bien connu que le développement des mécanismes spinaux. L'ontogénie des projections importantes vers le thalamus, le tronc ou le cortex reste à élucider. Par contre le développement de la fonction somatosensorielle en général est mieux compris. Chez le rat, les potentiels d'action à partir de la patte avant apparaissent dans le cortex somato-sensoriel, dans leur forme mature, à partir de P12. Chez les prématurés, les potentiels évoqués somato-sensoriels suggèrent que les afférences thalamiques n'atteignent le cortex qu'à 29 semaines de gestation. On peut corrélérer ce phénomène avec nos connaissances neuroanatomiques. En effet, les fibres thalamocorticales ne pénètrent le cortex qu'entre 26 et 34 semaines de gestation. Auparavant, ils forment des synapses temporaires avec les neurones de la "sous-plaque" pendant une période s'étendant entre 17 et 25 semaines de gestation. Ceci correspond à une période d'attente qui permet aux cellules pyramidales du cortex de se différencier. Les potentiels évoqués somatosensoriels du prématuré, lents et très simples avant 29 semaines de gestation, se montrent mieux développés et avec une latence plus courte à partir de 40 semaines de gestation. De même chez les primates, le cortex sensitif est certainement achevé avant le cortex moteur. Ces informations nous renseignent donc bien sur le fait que les sensations cutanées ont atteint le cortex à la fin du 2ème trimestre de la grossesse. Mais ces informations ne nous apprennent cependant que peu de choses sur la perception douloureuse et sur une éventuelle analyse de l'information par le nouveau-né.

L'approche des mécanismes moléculaires

I - Une multiplicité de récepteurs nociceptifs

Les récepteurs nociceptifs ont été réexaminés chez les souris après manipulation génétique des gènes codant des récepteurs des neurotrophines. Il est en effet possible d'invalider sélectivement un gène, chez la souris, par les techniques de recombinaison homologe (Knock-out) dans les cellules souches ES (Capecchi, 1994 ; Woolf et col., 1998).

Deux types de fibres nociceptives ont été mis en évidence grâce à ces animaux modifiés génétiquement (Snider et McMahon, 1998). Le premier type de fibres fait synapse au niveau de la couche I de la moëlle épinière et correspond à des fibres dont la survie dépend d'un facteur trophique, le NGF, qui active des récepteurs de type trkA. Le second type fait synapse au niveau de la couche II et correspond à des fibres dont la survie dépend d'un autre ligand, le GDNF, qui active des récepteurs membranaires RET.

Ces deux dernières années ont vu la mise en évidence, au niveau moléculaire, de différents types de récepteurs impliqués dans la transduction des messages douloureux. Ces récepteurs ont pu être clonés puis analysés dans des systèmes modèles grâce aux techniques d'électrophysiologie moléculaire comme le " patch-clamp " (Sakmann, 1995) qui permettent d'étudier le fonctionnement d'une seule molécule.

La modalité thermique implique deux types de récepteurs : un canal cationique non sélectif activé par l'augmentation de calcium intracellulaire qui est induite par la chaleur, un récepteur " capsaïcine " VR1.

Les modalités mécaniques entraînent l'activation de mécanorécepteurs qui correspondent à des canaux ioniques couplés à des éléments du cytosquelette qui sont sensibles à des modifications de forme de la membrane de la cellule réceptrice.

Les douleurs liées à l'inflammation impliquent au moins quatre types de canaux :

- les récepteurs vanilloïde (capsaïcine) VR1 ;
- les canaux purinergiques activés par l'ATP dont la concentration est augmentée lors de l'inflammation ;
- les canaux de type DRASIC (Dorsal Root ganglion Acid Sensing Ion Channel). Ces canaux vont être activés par des ions H⁺ libérés au niveau des zones d'inflammations ;
- les canaux sodiques insensibles à la tetrodotoxine qui vont être activés par la prostaglandine E2 dont la concentration augmente dans les zones inflammatoires.

L'identification récente de ces canaux (voir, par exemple, pour une revue récente, Levine, 1998) fait que l'on ne dispose pas encore de données concernant leur mise en place au cours du développement du foetus humain

2 - Une multiplicité de récepteurs au niveau de la synapse entre fibre de type C et neurones de la moëlle épinière

Une multiplicité de récepteurs ont été identifiés sur les éléments post-synaptiques, en particulier des récepteurs du glutamate (du type NMDA et AMPA). En plus, ces neurones expriment des récepteurs de type trkB, ce qui implique que des facteurs trophiques activant les récepteurs trkB (par exemple NT3) modulent les réponses synaptiques (Woolf et col., 1998).

3 - Des mécanismes transitoires de transmission synaptique : une possible hyper-excitabilité du foetus et du prématuré aux stimuli nociceptifs

Au niveau des connexions entre fibres C nociceptives et neurones de la moëlle épinière, il a été récemment montré un mécanisme transitoire impliquant l'activation d'une kinase dépendant du cGMP. Ce mécanisme disparaît au cours du développement (Qian et al., 1996).

Au niveau des connexions des neurones thalamiques avec les neurones corticaux, les synapses changent de régulation au cours du développement postnatal. Durant les premiers jours postnataux, chez le rat, on peut mettre en évidence une importante facilitation synaptique, c'est à dire que la répétition d'une stimulation pré-synaptique donnée va entraîner une réponse synaptique plus grande. Cette potentialisation disparaît là encore, lors de la maturation du système nerveux (Katz et Shatz, 1996). On peut émettre l'hypothèse que ces mécanismes transitoires, sans doute fondamentaux pour la mise en place des connexions, peuvent être responsables d'une hypersensibilité du foetus ou du prématuré à des réponses nociceptives. Cette hypothèse pourrait être testée sur des modèles animaux à des stades pré et postnataux.

Conclusion

Une partie des connexions de base du système de la douleur est présente à la naissance. Des développements majeurs de ce système surviennent cependant après le terme, en particulier le contrôle segmentaire dans la moëlle et les contrôles inhibiteurs descendants ne se développent qu'après la naissance.

Pour un stimulus nociceptif donné, le prématuré peut donc être affecté par un stimulus d'une manière plus intense, plus diffuse et plus longue qu'un nouveau-né à terme ; il en est sans doute de même pour le nouveau-né à terme comparé à l'enfant plus âgé. L'ontogenèse que nous avons résumée cadre bien avec les caractères cliniques des réactions immédiates et à moyen terme à la douleur.

Les programmes de recherche de notre groupe sont surtout focalisés sur les (ré)organisations définitives du système nerveux induites par le cheminement de la douleur dans le système nerveux en développement. Lorsqu'une structure périphérique est lésée dans le système sensoriel, la mort cellulaire survient dans le ganglion postérieur avec comme conséquence une déafférentation au niveau de la moëlle. Le "sprouting" des neurones voisins qui en résulte provoque un agrandissement de la représentation centrale de la région cutanée lésée. Les structures supraspinales peuvent subir le même phénomène (thalamus et cortex) et les cartes du cortex sensoriel peuvent s'en trouver sérieusement modifiées.

L'importance des expériences sensorielles à des stades précoces de développement vient d'être démontrée à nouveau pour les systèmes visuels et auditifs (Barinaga, 1998). Ainsi, il a été clairement montré que des circuits établis lors de ces périodes de développement peuvent être réactivés chez l'adulte (Knudsen, 1998).

On peut donc faire l'hypothèse que certaines stimulations nociceptives intenses du nouveau-né vont modifier à long terme l'organisation du système nerveux central voire même pouvoir générer des circuits neuronaux qui seront réactivés chez l'adulte. L'immense variété des méthodologies moléculaires permettant d'approcher ces mécanismes chez l'animal en développement doit permettre de répondre rapidement à ces questions.

Références

- . **Anand K.J.S., Sippell W.G., Azynsley-Green A.** A randomized trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery : effects on stress response. *Lancet* 1987; 1: 243-248.
- . **Anand K.J.S., Carr D.B., Hickey P.R.** Randomized trial of high dose sufentanil anesthesia in neonates undergoing cardiac surgery : hormonal and hemodynamic stress responses. *Anesthesiology* 1987 ; 67 :A502.
- . **Anand K.J.S. and McGrath P.J.**, Eds. *Pain in neonates*. Elsevier, Amsterdam, 1993.
- **Anand K.J.S., Phil D., Carr D.B.** The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in Newborns and Childrens. *Pediatric Clinics of North America*, 36, 795-822, 1989.
- . **Barinaga M.** Owl study sheds light on how young brains learn. *Science*. 1988 Mar 6 ; 279 (5356) : 1451-2.
- . **Capecchi M.R.** Targeted gene replacement. *Sci Am* 1994 Mar ; 270 (3) : 52-9.
- . **Changeux J.P. and Danchin A.** Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neural networks. *Nature*. 1976 : 264 : 705-711.
- . **Charnay Y. , Paulin C, Chayvialle JA, Dubois PM.** Distribution of substance P-like immunoreactivity in the spinal cord and dorsal root ganglia of the human foetus and infant. *Neuroscience* 1983 Sep ; 10 (1) : 41-55.
- . **Dekaban A.** Developmental anatomy and physiology of the central nervous system from birth to six years of age. In : *Neurology of early childhood*. A. DEKABAN Ed., Williams & Wilkins Publ., Baltimore, 1970, pages 1-49.
- . **Eland J.M., Anderson J.E.** The experience of pain in children. In : *Jacox A., ed. Pain : a source book for nurses and other health professionals*. Boston : Little, Brown, 1977.
- . **Evrard P., Miladin., Bonnier C., and Gressens P.** Normal and abnormal development of the brain. In : *Handbook of Neuropsychology*, Vol. 6 : *Child Neuropsychology*. I. RAPIN, Ed., Elsevier Publ., Amsterdam, 1992, pages 11-44.
- . **Fitzgerald M.** The developmental neurobiology of pain. In : *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. M.R. BOND, Ed., Elsevier, Publ., Amsterdam, 1991, pages 253-259.
- . **Fitzgerald M.** Development of pain pathways and mechanisms. In : *Pain in neonates*. K.J.S. ANAND and P.J. McGRATH, Eds., Elsevier Publ., Amsterdam, 1993, pages 19-33.
- . **Fitzgerald M., Shaw A., and MacIntosh N.** Postnatal development of the cutaneous flexor reflex comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1988: 30: 520-526.
- . **Giannakouloupoulos X., Sepulveda W., Kourtis P., Glover V., and Fisk N.M.** Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*. 1994;344: 77-81.
- . **Huttenlocher P. R. and Bonnier C.** Effects of changes in the periphery on development of corticospinal motor system in the rat. *Developmental Brain Research*. 1991: 60: 253-260.
- . **Kandel E.R. and Schwartz J.H.** *Principles of Neural Science*. Elsevier, Amsterdam, 1985, 979 pages.
- . **Katz L.C. and Shatz C.J.** Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*. 1996: 274 : 1133-1138.
- . **Kinney H.C., Ottoson C.K., and White W. F.** Three dimensional distribution of 3H- naloxone binding to opiate receptors in the human fetal and infant brainstem. *Journal of Comparative Neurology*. 1990:291: 55-78.
- . **Knudsen E.I.** Capacity for plasticity in the adult owl auditory system expanded by juvenile experience. *Science* 1998 Mar 6;279(5356): 1531 -3
- . **Levine J.D.** New directions in pain research : molecules to maladies. *Neuron*. 1998: 20: 649-654.
- . **Melzack R. and Wall P.D.** Pain mechanism : a new theory. *Science*. 1965: 150 : 971.
- **Qian Y, Chao DS, Santillano DR, Cornwell TL, Nairn AC, Greengard P, Lincoln TM, Bredt DS** cGMP-dependent protein kinase in dorsal root ganglion : relationship with nitric oxide synthase and nociceptive neurons *J Neurosci* 1996 16(10):3130-8.
- . **Sakmann B.** Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Science*. 1992:256: 503-512.
- . **Shatz C.J.** The developing brain. *Scientific American*. 1992: 267 :60-67.
- . **Snider W.D. and McMahon S.B.** Tackling pain at the source : New ideas about nociceptors. *Neuron*. 1998: 20: 629-632.
- . **Wall P.D.** The role of substantia gelatinosa as a gate control. In : *Pain*. J.J. BONICA, Ed. Raven Press Publ. New York, 1980, pages 205-231.
- . **Wolf C.J., Mannion R.J., Neumann S.** Null mutations lacking substance : elucidating pain mechanisms by genetic pharmacology. *Neuron*. 1998 Jun;20(6):1063-6
- . **Yakovlev P. I. and Lecours A.R.** The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In : *Regional development of the brain in early life*. A. MINKOWSKI, Ed. Blackwell Publ., Oxford, 1967, pages 370.

EVALUATION DE LA DOULEUR FŒTALE

T. Debillon

Service de Réanimation Néonatale, CHRU - 44093 Nantes cedex I

Introduction

En 1994, Giannakoulopoulos publiait un travail étudiant la réponse hormonale chez le fœtus, lors d'une transfusion in utero. Lorsque ce soin était réalisé par ponction du cordon, les taux de cortisol et de b-endorphine n'étaient pas modifiés. En revanche, si la transfusion était réalisée par ponction transcutanée de la veine ombilicale, dans sa partie intra-abdominale, une élévation significative des hormones précitées était constatée (1). Face à ces résultats, témoignant de la sensibilité du fœtus à une technique de soin à priori douloureuse, l'auteur concluait à l'utilité d'administrer des antalgiques au fœtus pour tous les gestes invasifs. Un parallélisme entre cette étude et les travaux d'Anands, chez le nouveau-né, peut être fait. En effet, les premières études de cet auteur ont aussi concerné les modifications biologiques, constatées non pas chez le fœtus, mais chez le prématuré lors de la période post-opératoire. Après leurs publications, le problème de la reconnaissance et plus précisément de l'évaluation de la douleur chez le prématuré s'est posé et, durant les années suivantes, des grilles d'évaluation ont été proposées. Doit-on faire de même pour le fœtus ? Quels signes pourraient être utiles pour reconnaître la souffrance ou le stress fœtal ? Cet article a pour but d'aborder ce sujet en rappelant les travaux effectués sur ce problème chez le nouveau-né prématuré.

Les connaissances sur le comportement foetal

La reconnaissance du statut de personne pour le fœtus a contribué à s'interroger sur ses compétences sensorielles et/ou motrices. Les travaux réalisés sur ce sujet permettent de dégager des données sur le comportement fœtal habituel. Tout d'abord la motricité apparaît très tôt, dès la 8ème semaine de gestation mais ce n'est que durant le second trimestre que ces mouvements sont mieux organisés. Au troisième trimestre, ils diffèrent selon l'état de vigilance du fœtus, entre les périodes d'éveil et de sommeil (3). La motricité n'est pas régulière durant une même journée avec une activité plus intense en fin de soirée. Certains auteurs ont ainsi évoqué l'existence d'un rythme circadien de la motricité foetale. Les compétences sensorielles, visuelles mais surtout auditives, ont également été étudiées. Ce n'est qu'à partir de 25 à 26 semaines que le fœtus répond, par une modification de sa fréquence cardiaque et de sa motricité, à un stimuli visuel ou auditif (4). Il y aurait même, après la naissance, une reconnaissance des sons entendus in utero (5). Enfin, le rythme cardiaque est aussi un des signes les plus analysés, afin d'étudier le comportement foetal. Dans le travail de Van den Bergh une tachycardie foetale, accompagnée d'une hyperactivité motrice, est mise en évidence lors d'une anxiété et/ou une hyperactivité maternelle (6). Le mécanisme reliant anxiété maternelle et modification du comportement foetal n'est cependant pas clair. Est évoqué un effet direct d'hormones maternelles et/ou placentaires, mais aussi d'un autre facteur soit la prise de médicaments par la mère.

Toutes ces caractéristiques du comportement foetal sont encore succinctes et, de plus,

si l'on souhaite les utiliser pour évaluer la douleur foetale, le problème de leur spécificité se posera. En effet, lors d'une souffrance foetale hypoxique les modifications de la motricité foetale, du rythme cardiaque sont présentes et ont donné lieu à des scores permettant de quantifier la vitalité foetale (7). Reconnaître la douleur à partir de signes qui, pris isolément, ne sont pas spécifiques de la douleur est une difficulté qui a été rencontrée lors des travaux effectués chez le nouveau-né prématuré. La connaissance de la méthodologie utilisée pour élaborer les grilles d'évaluation du nouveau-né peut être ainsi utile avant de débiter ce type de travail chez le fœtus.

Les travaux chez le nouveau-né

Toutes les études effectuées chez le prématuré ont suivi une même procédure. Dans un premier temps, un important travail d'observation est fait, afin de dégager les signes comportementaux et physiques caractéristiques du bien-être et de la douleur. La liste des signes est initialement volontairement exhaustive, puis, un travail de sélection est fait, afin de retenir ceux qui paraissent les plus pertinents pour reconnaître le phénomène souhaité. Cette sélection ne doit pas être faite au hasard mais au contraire suivre une procédure précise, faute de quoi la grille d'évaluation élaborée ultérieurement ne pourra être considérée comme validée. Après cette première étape, les signes sont le plus souvent regroupés sous forme d'items aboutissant à la rédaction de la grille. Celle-ci est ensuite testée, afin d'en vérifier les critères tels que sa sensibilité, spécificité et concordance entre examinateurs. Tout ce travail est nécessaire afin de disposer d'un outil fiable, précis et qui a de plus le mérite de contourner le problème de la subjectivité de l'évaluation.

Entreprendre un travail identique pour le fœtus trouverait une justification. Comme chez le nouveau-né il serait nécessaire, au préalable, de définir quel type de douleur le clinicien souhaite évaluer (douleur aiguë ou prolongée). En effet, selon le type de douleur, les signes retenus pour l'évaluation seront différents. Ensuite une période d'observation afin de recueillir les signes sera nécessaire et on peut considérer qu'actuellement ce travail a débuté. Enfin suivra le travail de validation des outils élaborés, comme cela a pu être fait chez le nouveau-né. Ce n'est qu'ainsi que l'on pourra aboutir à une évaluation de la douleur foetale fiable et rigoureuse.

Références

1. **Giannakouloupoloulos X, Sepulveda W, Kourtis P et al.** Fetal plasma cortisol and b-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994 ; 344 : 77-81.
2. **Anands KJS, Sippel WG, Aynsley-Green A.** Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery : effects on stress response. *Lancet* 1987, i 243-248.
3. **Nijhuis JG.** The third trimester. In *Fetal Behaviour*, Nijhuis ed, Oxford : OUP, 1992, p26-40.
4. **Shabidullah S et Hepper PG.** The developmental origins of fetal responsiveness to an acoustic stimulus. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 1993, 11 : 135-142.
5. **Fifer WP et Moon C.** Psychobiology of newborn auditory preferences. *Seminars in Perinatology* 1989 ; 13, 430-433.
6. **Van den Berg BRH.** Maternal emotions during pregnancy and fetal and neonatal behaviour. In *Fetal Behaviour*, Nijhuis ed, Oxford : OUP, 1992, p157-178.
7. **Manning FA.** The fetal biophysical profil score : current status. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990 ; 17, 147-162.
8. **Debillon T, Sgaggero B, Zupan V et al.** Sémiologie de la douleur chez le prématuré. *Arch Pediatr* 1994, 1, 1085-1092.

L'ANALGÉSIE FŒTALE : PROPOSITIONS PRATIQUES

F. Audibert*, **D. Mahieu-Caputo****, **D. Benhamou***,
E. Jacqz-Aigrain***, **R. Frydman***

*Service de Gynécologie-Obstétrique - Hôpital Antoine Bécère,
157 rue de la Porte de Trivaux - 92141 Clamart Cedex

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris ; *Hôpital Robert Debré, Paris

La question de savoir si le fœtus perçoit des sensations douloureuses reste débattue. Si certains suggèrent que la réponse fœtale à un stimulus nociceptif n'est qu'un réflexe sous-cortical (1), la nécessité d'une analgésie chez le grand prématuré est en revanche généralement admise (2,3). Les moyens d'évaluation objective de la douleur fœtale sont rares ; une des approches est basée sur le développement du système nerveux à différents âges gestationnels (4). Ainsi les connexions thalamo-corticales ne sont établies qu'à partir de 26 SA, ce qui rend peu probable la transmission de signaux douloureux avant ce terme. La mesure d'une réponse de stress biochimique sur le sang fœtal a été effectuée lors de ponctions intrahépatiques et intrafuniculaires (5), démontrant une élévation du cortisol et de la beta-endorphine lors des ponctions intrahépatiques prolongées. D'autres marqueurs biochimiques de la réponse fœtale à un stimulus douloureux sont actuellement à l'étude, tels le GABA, l'adrénaline, la noradrénaline.

Si la possibilité d'une douleur fœtale existe, il devient nécessaire de débattre de la nécessité d'une analgésie fœtale dans certaines situations comme l'interruption tardive de grossesse et les gestes fœtaux invasifs.

A quelles situations s'adresse-t-on ?

Tout d'abord, l'âge gestationnel de 24 SA semble le seuil acceptable en-deçà duquel l'analgésie est probablement inutile. Deux types de situations très différentes doivent être distingués. L'une, non exceptionnelle en France, est l'interruption médicale de grossesse à un terme avancé. Les autres situations plus rares sont les gestes de chirurgie fœtale, essentiellement représentés dans notre expérience par les ponctions ou mise en place de dérivations urinaires ou thoraciques.

Dans le cas de l'interruption médicale de grossesse à partir de 24 SA, la question de l'analgésie fœtale au cours de l'expulsion doit être mise en balance avec le geste fœticide (injection intravasculaire ou intracardiaque de KCl) proposés par certaines équipes compte tenu de la viabilité à ce terme, pour des raisons légales et/ou psychologiques. Notons que l'analgésie fœtale préalable à ce geste nous semble justifiée. Par ailleurs, en l'absence de fœticide, il est peu réaliste d'espérer obtenir une analgésie fœtale prolongée tout au long du travail et de l'expulsion.

Quelle voie d'administration ?

L'analgésique peut être administré à la mère (à condition d'avoir un passage transplacentaire suffisant et un risque maternel limité) ou par voie intravasculaire fœtale, ce qui nécessite un geste invasif en cas d'IMG, ou complique le geste en cas de pose de dérivation par exemple. En pratique, en dehors de l'anesthésie générale maternelle, il

n'existe pas de données sur l'efficacité de l'administration maternelle d'un analgésique. C'est pourquoi nous proposons à l'heure actuelle une administration fœtale directe.

Quels produits ?

Les morphiniques et leurs dérivés s'imposent naturellement comme les antalgiques de choix (fentanyl, sufentanyl...). Les benzodiazépines (Hypnovel®) sont également proposées mais l'effet antalgique est probablement insuffisant. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de bons antalgiques mais non dénués d'effets secondaires fœtaux, particulièrement dans les situations de chirurgie fœtale. Les curares, employés notamment au cours des exsanguino-transfusions in utero, n'ont qu'un effet d'immobilisation fœtale. Enfin les barbituriques (Thiopental®) induisent une sédation très profonde, intéressante notamment au cours du fœticide.

Propositions pratiques

- 1 - Interruption médicale de grossesse à partir de 24 SA :
 - discussion au cas par cas de la nécessité d'un geste fœticide ;
 - analgésie fœtale préalable au fœticide : sufentanyl IV 1 µg/kg de poids fœtal estimé ;
 - fœticide par Thiopental® 10 mg/kg + KCl
- 2 - Geste fœtal invasif type pose de shunt urinaire ou pleural :
 - analgésie fœtale par sufentanyl 0,1 à 1 µg/kg ;
 - éventuellement curarisation (Norcuron®) si le geste nécessite une immobilisation prolongée

Conclusion

Les données scientifiques sur la douleur fœtale et l'analgésie sont encore très pauvres. Il nous semble tout à fait nécessaire de prendre en compte cet aspect de la prise en charge anténatale en encourageant les travaux d'évaluation objective de la douleur et de l'effet analgésique des diverses drogues proposées. Dans l'attente de ces résultats, il existe une justification éthique à l'utilisation systématique de protocole d'analgésie dans les situations que nous avons discutées, au premier rang desquelles figure l'interruption médicale de grossesse au-delà de 24 SA.

Références

1. **Derbyshire SWG.** Fetal stress responses. Lancet 1994 ; 344 : 615.
2. **Anand KJS, Hickey PR.** Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med 1987; 317:1321-9.
3. **Rogers MC.** Do the right thing. Pain relief in infants and neonates. N Engl J Med 1992 ; 326 : 55 6.
4. **Fitzgerald M.** Development of pain pathways and mechanisms. In : Anand KJS, McGrath PJ, eds. Pain research and clinical management. Vol 5. Pain in neonates. Amsterdam : Elsevier, 1993:1938.
5. **Giannakoulopoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk N.** Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. Lancet 1994; 344:77-81.