

INFLUENCE DE L'ANALGÉSIE LOCORÉGIONALE SUR LA MÉCANIQUE OBSTÉTRICALE

**Audrey Stalla-Bourdillon (1), Gabriela Moyano (1), Sonia Levenet (1),
Clément Hoffmann (2), Frédéric J. Mercier (1)**

**(1) Département d'Anesthésie-Réanimation, APHP- Hôpital Antoine
Béclère & Université Paris-Sud, 92141 Clamart-Cedex, France**

**(2) Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital d'Instruction des
Armées Percy**

101, avenue Henri Barbusse, BP 406, 92141 Clamart Cedex

INTRODUCTION

L'augmentation considérable de l'emploi de l'analgésie péridurale en France en 30 ans (1980 : 4 % - Rapport périnatalité 2010 : 82 %) traduit la fréquence et l'intensité de la douleur au cours du travail ainsi que la prise de conscience de l'efficacité de cette technique. Cette large utilisation a entraîné par ailleurs une réduction des anesthésies générales en urgence (qui est la source principale des complications anesthésiques graves à l'accouchement). S'il est bien démontré que le contrôle de la douleur du travail est optimal avec l'analgésie péridurale [1], cette technique a en revanche la réputation d'altérer la mécanique obstétricale. En effet, l'analgésie péridurale a longtemps été suspecté d'avoir un effet négatif sur les différents paramètres du travail obstétrical (allongement des 1^{er} et 2^{ème} stades du travail, augmentation du taux d'extraction instrumentale et du taux de césarienne).

Pour bien comprendre cette problématique, il faut tout d'abord rappeler que la « péridurale » n'est en fait qu'une voie d'administration des médicaments (au même titre par exemple que la voie veineuse) : ses effets dépendent donc avant tout de la nature et de la concentration des produits injectés. Les anesthésiques locaux restent actuellement indispensables pour fournir une bonne analgésie péridurale au cours du travail et ces produits sont effectivement susceptibles d'entraîner un bloc moteur pouvant retentir sur la marche du travail. Les produits actuellement disponibles sont la lidocaïne, la bupivacaine, la ropivacaine et la lévobupivacaine. La lidocaïne est responsable d'un bloc moteur important par rapport à son effet sensitif antalgique. De ce fait, elle ne doit plus être utilisée pendant le travail normal : elle ne demeure utile que pour obtenir un effet anesthésique rapide et dense (pour un forceps, une révision utérine ou une césarienne). L'évolution des pratiques, centrée sur la réduction du bloc moteur, a ainsi conduit progressivement à l'emploi de solutions très diluées de bupivacaine, ropivacaine ou lévobupivacaine (autour de 0,10 %), associé à un morphinique puissant (sufentanil essentiellement en France).

1. INFLUENCE DE L'ANALGÉSIE LOCORÉGIONALE (ALR) SUR LE TAUX DE CÉSARIENNE

L'analyse de la littérature montre clairement que l'analgésie péridurale moderne n'augmente pas le taux de césarienne. Il n'y a plus d'ambiguïté à ce sujet: en effet, toutes les études bien construites sont totalement concordantes sur ce point [2, 3, 4]. Les études discordantes antérieures étaient liées à l'emploi de doses trop importantes (anesthésiques, au lieu d'être seulement analgésiques) et/ou étaient entachées de graves biais méthodologiques. Il faut en effet bien comprendre que dans la pratique quotidienne, la péridurale est employée plus souvent pour des situations obstétricales dystociques qu'eutociques. Il a également été bien établi qu'une douleur intense traduit une situation dystocique qui elle-même est à l'origine d'un risque majoré de césarienne [5, 6]. La péridurale est ainsi intimement liée à des situations à risque majoré de césarienne sans pour autant en être la cause. C'est ainsi qu'elle ressort régulièrement dans les analyses multivariées comme facteur de risque « indépendant » de césarienne, à la place du facteur de risque « douleur » que la péridurale occulte (en la faisant disparaître efficacement) ; ce type d'analyse multivariée est donc intrinsèquement inapproprié dans ce contexte. Par ailleurs, le déclenchement ou la stimulation du travail peut dans certaines conditions obstétricales défavorables conduire à une augmentation importante (x 2) du taux de césariennes. L'âge avancé (> 35 ans vs < 20 ans) est un autre exemple de facteur de risque important et indépendant de césariennes (x 6). Ces situations défavorables conduisent elles aussi à un recours plus fréquent à la péridurale [7].

2. INFLUENCE DE L'ALR SUR LE PREMIER STADE DU TRAVAIL (DILATATION CERVICALE)

L'allongement du premier stade du travail (= dilatation cervicale) sous analgésie péridurale est en revanche parfois retrouvé, y compris dans des études randomisées. Néanmoins, cet allongement reste modeste lorsqu'il est observé (une demi-heure sur une durée de travail de 7 heures en moyenne dans la méta-analyse de Sharma et al. [3]). De plus, cet allongement n'est plus retrouvé dans d'autres études randomisées [4], notamment quand des concentrations d'anesthésiques locaux ont été davantage allégées. Ceci souligne une fois encore que la péridurale n'est qu'une « voie d'abord » pharmacologique dont les effets sont éminemment variables en fonction de la nature et de la concentration des produits administrés. Ainsi, deux études randomisées ont établi que la péridurale effectuée précocement (< 3 cm versus > 5 cm de dilatation cervicale) n'allongeait pas la durée du premier stade du travail en utilisant une concentration de bupivacaïne $\leq 0,25$ % (ici sans morphinique associé), que le travail soit stimulé par l'ocytocine [8] ou spontané [9]. Deux grandes études publiées en 2005 et 2006 ont même retrouvé une dilatation cervicale significativement plus courte de 40 à 90 minutes en moyenne, lorsqu'une analgésie périmédullaire moderne « light » (légère) était posée précocement en début de travail (versus une mise en œuvre plus tardive) ; ce résultat positif était observé avec une rachianalgésie-péridurale combinée [10] mais aussi avec une péridurale seule utilisant une solution de ropivacaïne à 0,1 % + fentanyl 2 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ [11]. Enfin, une dernière étude randomisée chinoise de 2009 comportant un effectif colossal (N \approx 6400 x 2) n'a retrouvé aucune différence sur cette durée de travail lorsque la péridurale était posée à 1,6 versus 5,1 cm de dilatation cervicale moyenne (ropivacaïne 0,125 % + sufentanil 0,3 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ en bolus initial de 15 ml, relayée par

une analgésie autocontrôlée par la patiente) [12]. En conséquence, dès lors que le travail est engagé, le critère déterminant de la mise en place d'une analgésie péridurale doit être l'intensité douloureuse et non l'avancée de la dilatation cervicale.

3. INFLUENCE DE L'ALR SUR LE DEUXIÈME STADE DU TRAVAIL (DONT LE TAUX D'EXTRACTION INSTRUMENTALE)

Les anomalies induites par la péridurale qui sont susceptibles de retentir sur les modalités d'accouchement concernent surtout le second stade du travail (de la dilatation complète à la naissance). Dans les années 80, en raison des fortes concentrations d'anesthésiques locaux utilisés (bupivacaïne 0,5 % ou lidocaïne 2 %), le bloc moteur induit était souvent important et pouvait réellement altérer la descente et la rotation de la présentation par la relaxation induite sur le plancher pelvien et les muscles psoas. De plus, le bloc moteur peut effectivement entraver les efforts expulsifs maternels en fin de travail. Une méta-analyse récente incluant 11 études a confirmé le bénéfice de l'utilisation d'une solution faiblement concentrée en anesthésique local en termes de réduction d'extraction instrumentale, sans perte de qualité analgésique [13].

Il a été démontré par la suite que l'analgésie péridurale ne prolongeait plus la durée du second stade du travail à condition d'utiliser un anesthésique local très dilué associé à un morphinique. De même, le taux de forceps n'était plus significativement majoré quand cette technique moderne d'analgésie péridurale « allégée » (APDM) était utilisée [14]. Dans la pratique courante, certaines patientes nécessitent davantage d'anesthésiques locaux (en concentration ou en volume); ceci explique probablement pourquoi une prolongation modeste (de 15 minutes en moyenne) du second stade du travail est encore retrouvée dans des métaanalyses récentes, parfois même associée à une augmentation modeste du taux d'extraction instrumentale [4]. Néanmoins, les deux grandes études publiées en 2005 et 2006 ont confirmé que la durée du second stade et le taux de forceps n'étaient pas majorés par une pose très précoce de l'analgésie péri-médullaire (dès 2 cm de dilatation cervicale) [10, 11]; de plus, la dernière étude chinoise précédemment mentionnée a corroboré ce résultat sur un collectif colossal de 12 793 parturientes [12].

Dans une étude récente, des auteurs ont étudié la progression du mobile fœtale par échographie périnéale et évaluation tridimensionnelle (angle de progression et de distance mobile-symphyse pubienne) au cours du deuxième stade du travail chez des patientes bénéficiant ou non d'une analgésie péridurale. Les paramètres de progression de la tête fœtale dans les 2 groupes étaient comparables aux différents temps du second stade du travail où ils étaient mesurés. Malgré certaines limites méthodologiques, cette étude est une des rares à étudier des critères objectifs échographiques [15].

4. APDM AMBULATOIRE

Parmi les nouveautés techniques et/ou pharmacologiques qui se sont développées durant ces 30 dernières années, la « péridurale ambulatoire » est celle qui a été le plus médiatisée. La première étude référencée s'intéressant spécifiquement à ce sujet date de 1993 [16]. Malgré l'usage d'une très basse concentration de bupivacaïne (0,04 %) associée au fentanyl, 17 % des parturientes dans cette série présentaient un bloc moteur faible mais interdisant le lever. La chute (bénigne) d'une parturiente, malgré deux heures de déambulation préalable sans difficulté

apparente, a conduit les auteurs à adjoindre une épreuve de flexion partielle des genoux. Ce test a révélé que 12 % des parturientes ne pouvaient le pratiquer correctement (ces parturientes n'ont donc pas été autorisées à déambuler bien qu'elles tenaient debout). Une hypotension orthostatique empêchant le lever a aussi été observée dans 9 % des cas. Par ailleurs, la solution trop diluée d'anesthésique local n'a été suffisante que dans la moitié des cas. Ceci a fréquemment conduit à une interruption prématurée de la déambulation par insatisfaction de la parturiente vis-à-vis de son analgésie, et par la nécessité qui en résultait d'injecter un bolus d'anesthésique local plus concentré. Enfin, seulement 68% des parturientes aptes à déambuler ont choisi de le faire, et le plus souvent une seule fois pour aller dans la salle de bains ou aux toilettes.

Un meilleur taux de succès de déambulation (93 %) et d'efficacité analgésique a été obtenu ensuite avec un anesthésique local paradoxalement un peu moins dilué (bupivacaïne 0,125 %), toujours associé à un morphinique (sufentanil 10 µg) mais sans dose-test préalable à la lidocaïne [17]. La déambulation a aussi favorisé les mictions spontanées (80 versus 22 %), ce qui a permis d'éviter plus souvent le sondage vésical.

Hormis l'expérience des différentes équipes, le taux de succès de l'analgésie péridurale ambulatoire paraît à l'évidence dépendre :

- De la motivation des parturientes pour la déambulation,
- De l'intensité de l'analgésie requise.
- Et de la disponibilité des équipes obstétricales et anesthésiques pour la mettre en œuvre.

Contrairement à l'opinion communément admise, la péridurale ambulatoire ne semble pas favoriser objectivement la mécanique obstétricale et notamment le taux d'extraction instrumentale [18]. Il faut cependant souligner que les équipes disposant d'une expérience importante de la péridurale ambulatoire ont pourtant régulièrement fait état d'une impression obstétricale très favorable : la dilatation leur paraissait en moyenne plus rapide et la stimulation par l'ocytocine moins souvent nécessaire. En fait, une grande étude randomisée a permis de mieux comprendre cette discordance : la réduction du taux d'extraction instrumentale et la plus grande vitesse de dilatation cervicale étaient liées à l'emploi d'une technique d'analgésie périmédullaire « light » (= allégée), et non à la déambulation elle-même [19]. Ainsi, c'est la disparition du bloc moteur obligatoirement recherchée pour mobiliser les parturientes (c'est-à-dire « l'aptitude à déambuler ») qui semble induire principalement ces effets favorables sur la mécanique obstétricale ; en revanche, le rôle propre de la déambulation est faible ou nul, notamment sur les durées de travail [20]. Les bénéfices de la déambulation (ou plus simplement du maintien de la mobilité) sont donc essentiellement une meilleure autonomie maternelle, une réduction des sondages vésicaux et peut être une réduction des besoins de stimulation du travail par l'ocytocine et des besoins en anesthésique local [18, 20]; ces bénéfices ne sont pas négligeables et contribuent à une augmentation de la satisfaction des parturientes vis-à-vis de leur analgésie.

La déambulation s'adresse aux patientes sans pathologie personnelle et surtout sans pathologie fœtale substantielle. Le rythme cardiaque fœtal doit continuer à être surveillé (idéalement par téléométrie) durant la déambulation sous analgésie péridurale et la parturiente doit rester accompagnée. Le conjoint est généralement le plus à même de jouer ce rôle d'accompagnant. Les structures prenant en

charge principalement des grossesses non-pathologiques sont donc les meilleures candidates au développement en routine de cette technique.

5. RACHIANALGÉSIE-PÉRIDURALE COMBINÉE (RPC)

A côté du principe fondamental «anesthésique local dilué + morphinique liposoluble» indispensable au succès de la péridurale ambulatoire, certaines équipes utilisent la technique de rachianalgésie-péridurale combinée (RPC) [18, 19]. Un morphinique puissant (sufentanil en France) éventuellement associé à une minidose de bupivacaine ($\leq 2,5$ mg) ou de ropivacaine (≤ 4 mg) est alors injecté dans le liquide céphalo-rachidien par une aiguille fine (25-27 gauge) pointe-crayon de rachianesthésie insérée elle-même dans l'aiguille de Tuohy. Puis l'aiguille de rachianesthésie est retirée et le cathéter est introduit à travers la Tuohy comme d'habitude dans l'espace péridural. Cette rachianalgésie initiale fournit un soulagement très rapide (≤ 5 min), fiable et très puissant, y compris au niveau périnéal ; de plus, elle donne très peu de bloc moteur et la déambulation est donc souvent possible durant cette période [10, 18, 19]. La durée de la rachianalgésie est malheureusement limitée (90 min en moyenne) ; la rachianalgésie nécessite donc habituellement un relais par le cathéter péridural. La place de cette technique combinée par rapport à l'analgésie péridurale utilisée seule est un sujet qui reste très controversé : certaines équipes l'utilisent systématiquement et d'autres jamais. Son intérêt est discutable chez une parturiente ayant une douleur modérée en début de travail, car il n'y a pas de bénéfice objectif par rapport à l'analgésie péridurale seule, en termes de réduction de bloc moteur et/ou de mécanique obstétricale [21]. En revanche, cette technique analgésique puissante est très utile chez les parturientes ayant une dilatation rapide, avancée, ou une douleur très intense ; cependant, dans cette dernière situation, la déambulation n'est bien sûr pas associée. Par ailleurs, la rachianalgésie-péridurale combinée est délicate à gérer dans les situations à haut risque obstétrical et/ou anesthésique car la fonctionnalité du cathéter péridural (pour une éventuelle césarienne urgente) ne peut être établie de façon fiable qu'à la fin de la durée de la rachianalgésie [22].

6. PCEA, PIEB, SEULS OU COMBINÉS

La « PCEA » (Patient Controlled Epidural Analgesia) fait appel à une pompe programmable qui permet à la parturiente de s'auto-administrer des bolus par voie péridurale avec un bouton-poussoir selon ses besoins propres [23]. Les réglages des doses des bolus et des périodes « d'interdiction » (temps minimal de sécurité séparant deux bolus acceptés par la machine) sont déterminés par l'anesthésiste-réanimateur. La PCEA permet de réduire en moyenne d'un tiers la dose analgésique reçue et/ou de diminuer le nombre d'interventions pour défaut d'analgésie par rapport à une perfusion péridurale classique à la seringue électrique. Le bénéfice de la PCEA seule en termes de réduction du bloc moteur est cependant assez modeste et ne se traduit pas habituellement par une amélioration détectable de la mécanique obstétricale. Actuellement le mode d'administration à intervalle régulier d'un bolus programmé (PIEB) couplé ou non à un mode PCEA suscite beaucoup d'intérêt. En effet, dans une méta-analyse récente incluant 694 parturientes, le mode d'administration à intervalle régulier d'un bolus programmé (PIEB), avec ou sans PCEA, a été comparé au mode d'administration continue (CEI), avec ou sans PCEA également [24]. Il apparaît que la consommation globale d'anesthésique

local est diminuée et que le score de satisfaction maternelle est augmenté lors de l'utilisation du mode PIEB (\pm PCEA). Le taux d'extraction instrumentale et d'interventions pour défaut d'analgésie a également tendance à diminuer, bien que ces 2 derniers bénéfiques restent à confirmer sur des effectifs encore plus importants. L'effet bolus obtenu lors d'injections discontinues permettrait une meilleure diffusion de l'anesthésique local dans l'espace péri-dural au travers des cathéters [25]. Il est par ailleurs montré qu'en dessous de 80 ml.h⁻¹ de débit continu, les cathéters multiperforés se comportent comme des cathéters monopерforés. Ce phénomène a aussi tendance à limiter la diffusion de l'anesthésique local [26]. Dans une étude randomisée en double aveugle de Capogna et al. [27] utilisant des anesthésiques locaux faiblement concentrés, le bloc moteur était moins souvent retrouvé au moins une fois pendant le travail avec le mode PIEB + PCEA par rapport au mode CEI + PCEA (3 % vs. 37 %, respectivement) ; il y avait aussi un bénéfice significatif en termes de taux d'extraction instrumentale (7 % vs. 20 %, respectivement) [27]. Ce bénéfice obstétrical nécessiterait d'être confirmé car, jusqu'alors, il n'était pas significatif dans les études antérieures [24]. Les auteurs dans une revue récente proposent différentes explications pour ce moindre bloc moteur et en particulier une moindre diffusion/concentration d'anesthésique local au centre du nerf en mode PIEB + PCEA [25]. La plupart des pompes actuellement sur le marché ne disposent pas encore du mode PIEB, surtout dans sa version couplée au mode PCEA. Mais une adaptation des logiciels devrait survenir rapidement et au moins une marque de pompe en France propose déjà ce mode PIEB + PCEA.

7. ROPIVACAÏNE, LÉVOBUPIVACAÏNE, ET ANALGÉSQUES ADJUVANTS PAR VOIE PÉRIDURALE

L'utilisation de la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne a contribué au développement d'analgésies péri-durales efficaces et sans bloc moteur. Des études suggèrent un bénéfice de la ropivacaïne (versus bupivacaïne) pour diminuer le bloc moteur, favoriser la déambulation et peut être aussi la miction spontanée. Néanmoins, pour des concentrations diluées autour de 0,10 %, il n'apparaît pas de supériorité de la ropivacaïne (versus bupivacaïne) en termes de mécanique obstétricale et de taux d'extraction instrumentale [28]. Sur ces critères obstétricaux, une autre étude confirme que la lévobupivacaïne, la ropivacaïne et la bupivacaïne donnent tous trois des résultats similaires [29]. Par ailleurs, la qualité analgésique et la réduction du bloc moteur avec la ropivacaïne et la lévobupivacaïne sont équivalentes lorsqu'ils sont tous deux associés à un morphinique liposoluble [30], comme cela est recommandé.

D'autres adjuvants comme la clonidine, voire la néostigmine ont été proposés pour améliorer l'analgésie, limiter les doses d'anesthésique local et réduire ainsi davantage le bloc moteur et ses conséquences potentiellement néfastes sur la mécanique obstétricale [31]. La clonidine qui agit sur les récepteurs alpha-2 situés dans la moelle épinière paraît particulièrement intéressante pour maintenir ou restaurer l'efficacité de l'analgésie péri-durale en fin de travail (75 μ g en un seul bolus péri-dural). Elle peut éviter ainsi de recourir à des anesthésiques locaux plus concentrés. Néanmoins, le bénéfice en termes de bloc moteur n'est pas clair et différentes études retrouvent parfois des effets indésirables maternels ou fœto-néonataux dose-dépendants (baisse de la pression artérielle et/ou sédation maternelle modérées, réduction de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ou des scores néonataux NACS). Inversement, l'adjonction de clonidine paraît réduire le taux de prurit induit par le sufentanil [32]. Enfin, une étude récente confirme son bénéfice

analgésique mais suggère que son adjonction (1,36 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) systématique à une solution de lévobupivacaïne + sufentanil pourrait (paradoxalement) augmenter le taux d'extraction instrumentale [33]. Son utilisation en routine en « triple association » (avec l'anesthésique local et le morphinique liposoluble) reste donc débattue [34]. Nous pensons que ceci doit probablement conduire, si l'on fait ce choix d'une « triple association », à l'emploi de concentrations plus faibles de clonidine ($\approx 0,75 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$). Il reste que si le bénéfice analgésique de l'addition de clonidine à l'association « anesthésique local dilué + morphinique liposoluble » ne fait aucun doute, son impact positif, neutre ou négatif sur la mécanique obstétricale n'est pas clair, y compris pour ces plus faibles concentrations. Par ailleurs, lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec la néostigmine à la phase initiale du travail, la clonidine n'a pas montré de bénéfice en ce qui concerne les paramètres de mécanique obstétricale comme la durée du travail et/ou le mode d'accouchement. Néanmoins, il est retrouvé une diminution significative de la consommation horaire d'anesthésiques locaux, comme l'illustre la méta-analyse récente de Zhang et al. [35].

CONCLUSION

L'évolution de l'analgésie péridurale a été marquée durant ces trente dernières années par une réduction des concentrations d'anesthésiques locaux (en particulier grâce à l'adjonction d'un morphinique liposoluble). Ceci permet aujourd'hui d'aboutir à une disparition très fréquente du bloc moteur tout en préservant la qualité de l'analgésie. La ropivacaïne ou la lévobupivacaïne, administrée en PCEA, associée ou non à la rachianalgésie-péridurale combinée complètent cet arsenal thérapeutique sophistiqué. Dans ces conditions, l'influence négative de la péridurale sur la mécanique obstétricale est maintenant très faible ou nulle ; elle est parfois même remplacée par une influence bénéfique se traduisant par une dilatation cervicale un peu plus rapide si la péridurale est initiée en tout début de travail. Le critère d'initiation d'une analgésie périmédullaire aujourd'hui doit donc être l'intensité douloureuse et/ou la demande maternelle et non plus la traditionnelle avancée de la dilatation cervicale [36, 37, 38].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirovic Z, Gates S, Newburn M, Jordan S, Lavender T, Neilson JP. Pain management for women in labour : an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD009234
- [2] Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl Nature):S69-77.
- [3] Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 2004;100:142-8.
- [4] Anim-Somuah M, Smyth R, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD000331.
- [5] Hess PE, Pratt SD, Soni AK, Sarna MC, Oriol NE. An association between severe labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000;90:881-6.
- [6] Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Intensity of labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg* 2001;92:1524-8.
- [7] Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, Barrett JF, Rice A. Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: a meta-analysis. *JAMA* 1998;280:2105-10.

- [8] Chestnut DH, Vincent RD, McGrath JM, Choi WW, Bates JN. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are receiving intravenous oxytocin? *Anesthesiology* 1994;80:1193-200.
- [9] Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD, Penning DH, Choi WW, Bates JN, McFarlane C. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology* 1994;80:1201-8.
- [10] Wong CA, Scavone BM, Peacemen AM, McCarthy RJ, Sullivan JT, Diaz NT, Yagmour E, Marcus RJ, Sherwani SS, Sproviero MT, Yilmaz M, Patel R, Robles C, Grouper S. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 2005;352:655-65.
- [11] Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:600-5.
- [12] Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X, Labor Analgesia Examining Group. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2009;111:871-80.
- [13] Sultan P, Murphy C, Halpern S, Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2013;60:840-54.
- [14] Chestnut DH, Laszewski LJ, Pollack KL, Bates JN, Manago NK, Choi WW. Continuous epidural infusion of 0.0625% bupivacaine / 0.0002% fentanyl during the second stage of labor. *Anesthesiology* 1990;72:613-8.
- [15] Maroni E, Youssef A, Rainaldi MP, Valentini MV, Turchi G, Morselli-Labate AM, Paccapelo A, Pacella G, Contro E, Arcangeli T, Rizzo N, Piliu G, Ghi T. The descent of the fetal head is not modified by mobile epidural analgesia: a controlled sonographic study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:512-6.
- [16] Breen TW, Shapiro T, Glass B, Foster-Payne D, Oriol NE. Epidural anesthesia for labor in an ambulatory patient. *Anesth Analg* 1993;77:919-24.
- [17] Cohen SE, Yeh JY, Riley ET, Vogel TM. Walking with labor epidural analgesia. The impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose. *Anesthesiology* 2000;92:387-92.
- [18] Stewart A, Fernando R. Maternal ambulation during labor. *Curr Opin Anesthesiol* 2011;24:268-273.
- [19] Nageotte MP, Larson D, Rumney 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.
- [20] Frenea S, Chirossel C, Rodriguez R, Baguet JP, Racinet C, Payen JF. The effects of prolonged ambulation on labor with epidural analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:224-9.
- [21] Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD003401.
- [22] 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.
- [23] Halpern SH, Carvalho B. Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesth Analg* 2009;108:921-8.
- [24] George RB, Allen TK, Habib AS. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2013;116:133-4.
- [25] Capogna G, Stirparo S. Techniques for the maintenance of epidural labor analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2013;26:261-7.
- [26] Fegley AJ, Lerman J, Wissler R. Epidural multiorifice catheters function as single-orifice catheters: an in vitro study. *Anesth Analg* 2008; 107: 1079-81.
- [27] Capogna G, Camorcia M, Stirparo S, Farcomeni A. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. *Anesth Analg* 2011;113:826-31.
- [28] Halpern SH, Breen TW, Campbell DC, Muir HA, Kronberg J, Nunn R, Fick GH. A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2003;98:1431-5.
- [29] Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH, Zahn J, Hossain S, Bodian CA. Local anesthetics and mode of delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth Analg* 2007;105:756-63.

- [30] Purdie NL, McGrady EM. Comparison of patient-controlled epidural bolus administration of 0.1% ropivacaine and 0.1% levobupivacaine, both with 0.0002% fentanyl, for analgesia during labour. *Anaesthesia* 2004;59:133-7.
- [31] Roelants F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:233-7.
- [32] Wallet F, Clement HJ, Bouret C, Lopez F, Broisin F, Pignal C, Schoeffler M, Derre E, Charpiat B, Huissoud C, Aubrun F, Viale JP. Effects of a continuous low-dose clonidine epidural regimen on pain, satisfaction and adverse events during labour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:441-7.
- [33] Bazin M, Bonnin M, Storme B, Bolandard F, Vernis L, Lavergne B, Pereira B, Bazin JE, Dualé C. Addition of clonidine to a continuous patient-controlled epidural infusion of low-concentration levobupivacaine plus sufentanil in primiparous women during labour. *Anaesthesia* 2011;66:769-79.
- [34] Paech M, Pan P. New recipes for neuraxial labor analgesia: simple fare or gourmet combos? *Int J Obstet Anesth* 2009;18:201-3.
- [35] Zhang N, Xu MJ. Effects of epidural neostigmine and clonidine in labor analgesia: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Nov 5. doi: 10.1111/jog.12517. Epub ahead of print.
- [36] Nageotte M. Timing of conduction analgesia in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:598-9.
- [37] Wong CA. The influence of analgesia on labor--is it related to primary cesarean rates? *Semin Perinatol* 2012;36:353-6.
- [38] Sng BL, Leong WL, Zeng Y, Siddiqui FJ, Assam PN, Lim Y, Chan ES, Sia AT. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD007238.