

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

N° 75 JANV. FEV. 1998

- CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

TRAITEMENT DES CEPHALEES OCCASIONNEES PAR UNE BRECHE DE LA DURE-MERE

Différents gestes techniques sont susceptibles d'entraîner une brèche de la dure-mère, suite à l'effraction de cette membrane par un introducteur, une aiguille ou un cathéter. L'effraction peut être volontaire : c'est le cas pour la ponction lombaire, la rachianesthésie ou les examens myélographiques. Elle peut aussi être accidentelle lors d'une anesthésie péridurale. Enfin, la brèche durale peut survenir de façon spontanée chez des patients n'ayant subi aucune ponction lombaire ou anesthésie locorégionale, mais atteints d'un syndrome d'hypotension intracrânienne. La rupture spontanée d'un kyste arachnoïdien en est la cause la plus fréquente (13, 14).

Quelle qu'en soit l'étiologie, il en résulte une fuite continue de liquide céphalo-rachidien (LCR), proportionnelle à la taille de la brèche et à la pression hydrostatique. Cette fuite est responsable de l'apparition de céphalées (2).

Mécanisme d'apparition des céphalées

Chez l'adulte, 150 ml de LCR sont répartis entre les cavités encéphaliques et la colonne vertébrale. Le LCR est sécrété de façon continue par les plexus choroïdes à raison de 20 ml par heure environ. Sa pression moyenne est de 148 mm H₂O. Des pressions de 70 à 180 mm H₂O sont considérées comme normales (2, 13).

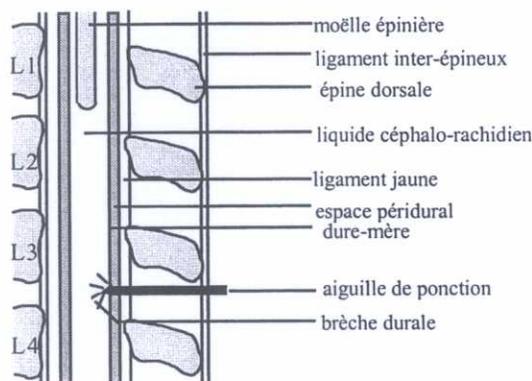


Figure 1 - Schéma d'une coupe longitudinale du rachis au niveau lombaire.

La diminution du volume de LCR et la baisse de la pression intrathécale en dessous d'un seuil critique permettent d'expliquer le phénomène douloureux par deux mécanismes principaux :

* Le LCR ne joue plus son rôle de "cousin protecteur" sur les structures encéphaliques, ce qui engendre des distensions des enveloppes méningées et des vaisseaux, et expliquerait l'exacerbation des céphalées lors du passage du patient de la position allongée à la position verticale (2, 3).

* A ce phénomène mécanique, s'ajoute un phénomène vasculaire de compensation de la diminution du volume intracrânien, par une vasodilatation réflexe au niveau central et par l'installation d'un gradient de pression entre réseaux veineux et réseaux artériels cérébraux. Ce mécanisme pourrait expliquer les sensations douloureuses (2).

Les céphalées liées à une brèche dure-mérienne apparaissent généralement dans les 24 à 36 heures suivant la ponction. Dans la plupart des cas, la douleur est modérée et la résolution spontanée en 3 à 4 jours. Mais dans environ 15 % des cas, elle est très invalidante pour le patient et/ou se prolonge plusieurs semaines (4). Ceci peut même nécessiter une réhospitalisation.

La douleur est exacerbée par le passage du décubitus dorsal à l'orthostatisme (2, 4, 5). Les autres manifestations de la douleur sont moins spécifiques d'une brèche dure-mérienne (douleurs bilatérales, temporales ou occipitales, correspondant à la compression des 3^e et 5^e paires de nerfs crâniens, parfois accompagnées de troubles visuels et auditifs (4). Elles ne doivent pas être confondues avec d'autres pathologies présentant des signes similaires : méningite, migraine, hématome intracrânien, thrombose veineuse cérébrale...). Enfin, des céphalées d'apparition plus précoce peuvent être liées aux caractères physico-chimiques du produit injecté et notamment à sa densité (2).

L'incidence des céphalées est très variable selon les gestes techniques réalisés (ponction lombaire, anesthésie péridurale, rachianesthésie) et surtout selon les séries (de moins de 1 % jusqu'à 30 % des cas). Les principaux facteurs de risque d'apparition des céphalées sont : adulte jeune, sexe féminin, obésité, terrain céphalalgique, manque d'expérience du praticien (4, 6).

Choix du matériel

Certains paramètres tendent à diminuer l'incidence des céphalées (1, 2, 6, 8) :

- réduction du calibre des aiguilles : 20 gauges pour l'anesthésie péridurale, 22 à 26 gauges voire 29 à 32 gauges pour la rachianesthésie, 26 gauges pour la ponction lombaire.

- utilisation du biseau court, peu acéré, d'aiguille à pointe conique ou à pointe crayon.

- utilisation d'aiguilles à embase transparente facilitant la visualisation d'un reflux de LCR.

Enfin, l'insertion du biseau de l'aiguille parallèlement à l'axe longitudinal de la colonne vertébrale aurait un effet moins destructeur sur les fibres dure-mériennes.

Traitements

Le traitement des céphalées occasionnées par une brèche dure a fait l'objet de nombreuses propositions, d'efficacité variable. *L'abstention thérapeutique* pendant 3 à 5 jours est recommandée par plusieurs auteurs (2, 5). En effet, les céphalées mettent rarement en jeu le pronostic vital et le pourcentage de résolution spontanée est important : 53 % en moins de 4 jours ; 72 % en moins de 7 jours (2).

Le repos en décubitus dorsal strict peut réduire l'intensité des céphalées. Cependant, il semblerait que, contrairement aux idées reçues, *l'orthostatisme et l'ambulation précoce* entraîneraient une obturation physiologique de la brèche-mérienne par placage de la dure-mère sur le ligament jaune et/ou par glissement des feuillets méningés les uns sur les autres (2, 6, 9).

Les apports hydriques normaux et la compensation des pertes volémiques éventuelles favoriseraient la sécrétion de L.C.R. mais l'utilité de l'hyperhydratation n'est pas démontrée (2).

Les *antalgiques* (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, opiacés) sont peu efficaces. Ils atténuent provisoirement l'intensité des céphalées mais n'en traitent pas la cause, c'est-à-dire fuite de LCR et vasodilatation intracrânienne (2, 4).

L'utilisation de *benzoate sodique de caféine* administré par voie intraveineuse a fait l'objet de deux études (cf. Tableau I) avec un taux de guérison de 70 % après deux administrations successives. Ce traitement, peu invasif et facile à mettre en oeuvre, a été préconisé comme traitement de première intention par la presse médicale anglo-saxonne et cette indication est validée par la Food and Drug Administration (4, 7). Les études utilisant la caféine par voie orale ou la théophylline n'ont permis qu'une rémission de la douleur (4, 11).

En France, on trouvait jusqu'en ce début février 1998, de la caféine injectable sous forme de :

- Citrate : 20 mg/2 ml et 50 mg/2 ml (PCH).

- Benzoate : 250 mg/1 ml (AGUETTANT et RPR-COOPER).

Des confusions entre ces diverses présentations viennent d'entraîner le rappel des lots de caféine du laboratoire RPR-COOPER, mesure qui pourrait être suivie également par le laboratoire AGUETTANT (communication personnelle). Resteraient, a priori, disponibles les formulations de caféine sous forme de citrate de la Pharmacie Centrale de l'A.P. Paris (PCH), qui correspondent respectivement à 10 mg et 25 mg de caféine base. (Une AMM vient d'être accordée au laboratoire RPR-COOPER pour du citrate de caféine à 12,5 mg/ml, mais cette spécialité n'est pas encore commercialisée). Le protocole utilisé au C.H.R. de Rennes, dans le service de Neurologie, préconise une perfusion sur 1 heure, dans 250 ml de glucosé 5 %, de 250 mg de citrate de caféine renouvelable 2 à 3 heures plus tard en cas d'échec.

Tableau 1 : Traitements des céphalées occasionnées par une brèche de la dure-mère.

PRINCIPE ACTIF	DOSE VOIE D'ADMINISTRATION	MECANISME D'ACTION	EFFETS INDESIRABLES	CONTRE-INDICATIONS	EFFICACITE
Caféine IV REF : 2, 3, 4, 7, 10, 12, 17	Administration intraveineuse d'un bolus de 500 mg de benzoate de caféine renouvelable, si nécessaire 8 heures après. Autres protocoles : - Perfusion de 500 mg de benzoate de caféine dans 1 litre de soluté sur 1 heure. Puis perfusion de 1 litre de soluté seul pendant 1 heure. - Perfusion de caféine renouvelable si nécessaire 4 heures après.	- Vasoconstriction méningée. - Diminution de la circulation cérébrale et de la pression intracrânienne.	- Vertiges - Bouffées vasomotrices - Tremblements - Excitation - Nervosité - Convulsions	- Patient épileptique - Patient hypertendu - Patiente toxémique	70 à 75 %
Caféine VO REF : 4, 11	Administration unique de 300 mg de caféine anhydre en gélule.	idem	- Bouffées vasomotrices - Anxiété	idem	Amélioration transitoire des céphalées mais NS à 24 heures par rapport au groupe placebo
Théophylline REF : 4	281,7 mg de théophylline base par voie orale trois fois par jour.	idem			Efficacité provisoire et inconstante
Sumatriptan REF : 4, 9, 16	6 mg par voie sous-cutanée.	Agoniste des récepteurs 5HT ₁ à la sérotonine provoquant une vasoconstriction des artères cérébrales.		- Patient coronarien - Grossesse - Allaitement	Efficacité provisoire et inconstante
Blood patch REF : 2, 3, 4, 5, 8, 10.	Injection péridurale de 10 à 20 cc de sang autologue dans l'espace péridural, à proximité de la brèche dure. Renouvelable.	Traitement curatif par obturation de la brèche et arrêt de l'écoulement de LCR.	- Infection - Dorsalgies - Cervicalgies - Hyperthermie transitoire	- Patient infecté (HIV, méningite, septicémie)	89 à 98 % selon les études
NaCl 0,9 % REF : 2, 4	Administration péridurale continue 10 à 30 ml par heure pendant 24 à 48 heures. A adapter selon la tolérance du patient.	- Augmentation de la pression dans l'espace péridural, limitant la fuite de LCR. - Favoriserait la formation d'un bouchon de fibrine.	- Douleurs oculaires - Cervicalgies - Dorsalgies nécessitant la diminution des volumes injectés		56 à 90 %
Dextran 40 REF : 4	Administration péridurale de 20 à 30 ml de dextran à proximité de la brèche en 2 minutes.	idem	- Sensation de brûlures à l'injection - Dysesthésie	- Sujet allergique	64 à 100 %

L'injection péri-durale de sang autologue ou "blood patch" à proximité de la brèche durale est une technique dont l'efficacité est constante et rapide (cf. Tableau I). Elle nécessite deux opérateurs travaillant dans des conditions d'asepsie rigoureuse. Dans un premier temps, l'opérateur principal réalise la recherche de l'espace péri-dural à proximité de la brèche, avec une aiguille de Tuohy. Quand l'espace péri-dural est repéré, le deuxième opérateur prélève de façon extemporanée du sang veineux périphérique du patient qui est immédiatement réinjecté dans l'espace péri-dural. Ce geste relève des compétences d'un praticien rôlé aux techniques de l'anesthésie locorégionale et à l'abord péri-dural (2, 3, 4, 5, 10). Le mécanisme d'action le plus souvent invoqué est la formation d'un caillot de sang obturant la brèche durale et mettant fin à la fuite de L.C.R.. Ce caillot se résorbe ensuite spontanément. Cependant, ce mécanisme ne suffit pas à expliquer l'arrêt immédiat des céphalées et d'autres hypothèses sont proposées : le volume de sang injecté augmenterait immédiatement la pression intrathécale, ou le mélange L. C. R./sang accélérerait le temps de coagulation (15).

L'utilisation de NaCl 0,9 % ou de dextran en injection dans l'espace péri-dural sont des alternatives au "blood patch" quand celui-ci est contre-indiqué ou inefficace (2, 4).

CONCLUSION

Les céphalées consécutives à une brèche durale ont fait l'objet de nombreuses propositions de traitement. Beaucoup d'études ont été menées chez un nombre restreint de patients, et la tendance à la régression spontanée des céphalées en quelques jours a sans doute permis de conclure, à tort, à l'efficacité de certaines thérapeutiques.

Armelle GRAVOT

REFERENCES :

1. ELEDJAM J. J. et al. *Encycl Med Chir. Anesthésie Réanimation* 1993 ; 36-325-A-10.
2. ELEDJAM J.J. et al. *Encycl Med Chir. Anesthésie Réanimation* 1993 ; 36-324-A-10.
3. MICROMEDEX Inc 1997 ; 91 : Drug Consults.
4. CHOI A. *The Annals of Pharmacotherapy* 1996 ; 30 : 831-899.
5. PARNASS S.M. *Drug Safety* 1990 ; 5 (3) : 179-194.
6. YOUL B.D. *Rev Prat* 1990 ; 40 (5) : 414-5.
7. MICROMEDEX Inc 1997 ; 94 : Drug Evaluation.
8. REID J. A. *Br J Anaesth* 1991 ; 67 (6) : 674-77.
9. VON HORNSTEIN W. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996 ; 15 : 229-30.
10. JARVIS A.P. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 313-21.
11. CAMANN W.R. *Anesth Analg* 1990 ; 70 : 181-4.
12. CASDORPH D. L. *Hosp Pharm* 1990 ; 25 : 577-78.
13. WEITZ S. R. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 923-5.
14. BENZON H. T. et al. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 920-2.
15. COLONNA-ROMANO P. *Can J Anesth* 1995 ; 42 (12) : 1143-4.
16. LHUISSIER C. *Anesthesia* 1996 ; 51 : 1078.
17. SECHZER P.H. *Curr Ther Res* 1978 ; 24 (3) : 307-12.

METHODES D'INFORMATION ET ASSURANCE QUALITE PROBLEMES POSES PAR LES DEMANDES DE LISTES DE DONNEES

Le C. R. I. M. est souvent sollicité pour l'obtention de données sous forme de listes :

Exemples : Liste des médicaments :

- contenant : sulfites/gluten/résorcine/iode...
- ne contenant pas : sucre/conservateurs de type Paraben...
- pouvant provoquer : hypercortisolémie/hypersudation/coloration verte des cheveux...
- contre-indiqués en cas de : grossesse/porphyrie/rétention urinaire...

Ces demandes procèdent habituellement de bonnes intentions, visant à prévenir la survenue d'effets indésirables chez des patients sensibles ou intolérants à certaines substances.

On pourrait penser, en effet, qu'il est judicieux de remettre à un patient allergique, la liste de tous les produits contenant la molécule en cause, ou encore de se fonder sur une liste préétablie de médicaments contre-indiqués : par exemple, en cas d'insuffisance respiratoire, pour aider à la prescription de diverses thérapeutiques chez cette catégorie de patients...

Parfois encore, des demandes de production de listes diverses semblent motivées par la recherche d'une concordance entre un effet constaté et son signalement au sein d'une liste infinie de produits établie "à l'aveugle", comme pour renforcer une conviction exprimée sous-forme de "devinette".

En réalité, les plus grandes précautions doivent être observées et expliquées face à ce genre de demande de renseignements. En effet :

1. Il est pratiquement impossible d'établir une liste dont l'exhaustivité et l'exactitude soient garanties :

- Les données peuvent différer grandement selon les sources documentaires.

Ainsi, par exemple, le dictionnaire DOROSZ (1) contient une liste de 81 molécules ou familles médicamenteuses contre-indiquées dans les porphyries hépatiques, alors que le serveur télématique du Centre Français des Porphyries en référence 203 (2). On trouve donc, dans cette dernière source, des substances non citées dans la première. On y trouve aussi des molécules qualifiées d'interdites, alors qu'elles figurent dans la colonne des substances autorisées selon le dictionnaire DOROSZ (ex : Dextropropoxyphène, Floctafénine, Acide pipémidique...).

- Des pharmaciens américains s'étaient lancés dans l'établissement d'une liste des médicaments contenant du lactose, afin de servir à la dispensation des thérapeutiques prescrites aux patients intolérants à cette substance, et dont le nombre est supposé dépasser 50 millions aux USA. Ils ont finalement renoncé à mener à terme leur tâche, alors qu'ils avaient déjà trouvé des données portant sur plus de la moitié des 13 000 spécialités pharmaceutiques disponibles aux Etats-Unis (3).

Ils expliquent, entre autres, qu'ayant interrogé les laboratoires commercialisant les 6 médicaments les plus fortement consommés aux U.S.A., un seul se trouvait en mesure d'indiquer la teneur en lactose de sa spécialité.

D'un point de vue méthodologique, ils ont considéré qu'il fallait recouper de manière absolue les données issues de 9 sources documentaires différentes pour pouvoir obtenir une information fiable sur cette question.

• De même, au Canada, une liste de médicaments contenant des sulfites a été publiée en 1988, résultat d'un travail de recueil de données démarré ... en septembre 1984 (4). Cette liste ne semble pas avoir été réactualisée depuis.

2. Il est matériellement tout aussi impossible de tenir à jour ce genre de listes. Ainsi, par exemple, une révision périodique d'une liste de formes médicamenteuses orales solides ne devant être ni écrasées, ni broyées, ni croquées etc... ne paraît pouvoir être publiée qu'environ tous les 2 ans (5).

Leur actualisation nécessiterait d'être permanente et d'examiner, non seulement, l'inclusion des nouvelles spécialités pharmaceutiques, mais aussi de s'inquiéter d'éventuels changements de formulation (qui, lorsqu'ils se limitent aux excipients, ne sont pas systématiquement signalés), voire de composition, parfois sans changement de dénomination :

Par exemple, le principe actif de la spécialité RESPILENE® a changé en 1995, le zipéprol étant remplacé par la pholcodine. De même pour MERFENE® en 1994, la chlorhexidine remplaçant le borate de phénylmercure (6).

Les bases de données utilisant des technologies ou des supports modernes (CD-ROM, On-Line, Internet...) paraissent séduisantes et performantes dans leurs facilités d'accès à l'information et leurs fonctionnalités de recherches multicritères. Cependant, peu utilisent une nomenclature structurée et harmonisée, fondée sur l'existence d'un thésaurus hiérarchique, permettant de rattacher à un terme générique l'ensemble des synonymes ou des mots qui lui sont proches (Fonction "explosion" dans les bases comme MEDLINE, EMBASE, etc...). Souvent l'exhaustivité des équations de recherche nécessite, dans ces conditions, d'employer la totalité des expressions possibles d'un terme ou d'un critère :

Exemples de "déclinaisons" possibles du terme "sulfite" (7, 8):

- . E221, Sodium Sulfite...
- . E222, Sodium bisulfite, Sodium hydrogénosulfite, Sulfite monosodique...
- . E223, Sodium Métabisulfite, Disodium pyrosulfite... sans compter les écritures à l'anglaise (sulphite) ni les autres sels possibles (potassium etc...).

Le risque est donc réel de ne pas pouvoir extraire d'une base de données, déjà incomplète ou en attente de mise-à-jour, la totalité des réponses possibles.

CONCLUSION

La constitution de listes est fastidieuse, approximative et donc, en définitive, peu utile, voire dangereuse.

Lorsqu'elles existent, elles peuvent servir de base et d'aide, mais doivent être considérées avec beaucoup d'attention, vérifiées de façon approfondie et toujours présentées comme purement indicatives.

C'est pourquoi, au C. R. I. M., plutôt que de fournir des listes brutes sur demande, nous préférons employer une autre approche. Elle consiste :

- à obtenir tous les renseignements utiles à la description du contexte et de la situation motivant ce type de questions,
- puis, à rechercher et évaluer les données permettant de proposer une réponse au cas considéré, selon sa nature (rétrospective, prospective, préventive...).

Cette démarche aboutit, ainsi, à déconseiller ou préconiser un choix de thérapeutiques, de spécialités, de précautions d'emploi, d'actions correctrices, adaptés aux situations ou aux risques en question.

Michel LE DUFF

REFERENCES

1. Dictionnaire DOROSZ : Guide pratique des Médicaments, MALOINE, 1998 ; 18 : 1684.
2. 3617 AFARP, octobre 1997.
3. RUSSETTE H.K. et al. Journal of Pharmacy Technology 1996 ; 12 (1) : 16-20.
4. YAMAMOTO A. et al. Can Pharm J 1988 ; 121 (10) : 642-647.
5. MITCHELL J.F. Hospital Pharmacy 1996 ; 31 (1) : 27-37.
6. Dictionnaire VIDAL - OVP. Editions du Vidal 1994, 1995, 1997.
7. The Merck Index, 1989 ; 11 : 1363-1369 Merck & C°, Inc, Rahway, N.J. (USA).
8. MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia 1996 ; 31 : 1146-47 The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London (UK).

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, A. GRAVOT, V. GICQUEL - Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, C. BENETON, C. PENFORNIS - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro :

- Pr C. ECOFFEY - Département d'Anesthésie Réanimation - Dr J.F. PINEL - Clinique Neurologique CHU RENNES

- P. BADOR, Faculté de Pharmacie - LYON - B. SARRUT, Service d'Information Médico-Pharmaceutique - PCH PARIS.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M.

C. R. I. M. - C. H. R. HOTEL-DIEU - 2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35033 RENNES CEDEX 9

☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demande de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10