

# ADMINISTRATION PAR VOIE EPIDURALE OU INTRATHECALE

## RESUME

### Méninges :

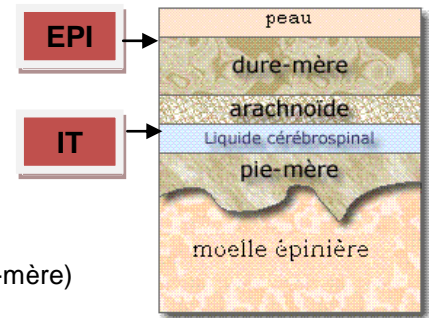
→ constituées de trois membranes, **dure-mère, arachnoïde et pie-mère**

### Injection épidurale ou périurale (EPI)

→ injection entre le ligament jaune interépineux et la dure-mère

### Injection intrathécale ou intrarachidienne ou spinale (IT)

→ injection dans l'espace sous-arachnoïdien (entre l'arachnoïde et la pie-mère)



### Caractéristiques du traitement par voie épidurale ou intrathécale :

	<b>Epidurale</b>	<b>Intrathécale</b>
<b>Volume injectable</b>	5 à 10 mL	1 à 10 mL
<b>Débit maximal</b>	20 mL/h	administration continue seulement avec pompe implantable
<b>Composition et propriétés de la solution injectable</b>	aucun adjuvant type conservateurs, antioxydants pH entre 4 et 8 stérile	
<b>Contre-indication chez le patient</b>	traitement par anticoagulant ou une coagulopathie	

### Produits utilisés par voie épidurale ou intrathécale :

<b>Indications</b>	<b>Molécules de choix</b>	<b>Molécules possibles</b>	<b>Molécules contre-indiquées</b>
<b>Anesthésie et analgésie périopératoire</b>			
Anesthésie périurale (EPI)	lidocaïne, bupivacaïne	ropivacaïne, levobupivacaïne	
Anesthésie rachidienne (IT)	bupivacaïne	ropivacaïne, levobupivacaïne	<b>lidocaïne</b>
Adjuvants d'anesthésie (EPI) ou (IT)	morphine, fentanyl, sufentanil, clonidine, adrénaline		
Analgésie (EPI et IT)		péthidine*, hydromorphone*, kétamine*, néostigmine*, midazolam*	
<b>Douleurs chroniques et spasticité</b>			
Douleurs chroniques (IT)	morphine	ziconotide, hydromorphone	<b>héroïne, péthidine (incompatibles avec pompe Medtronic)</b>
Adjuvants pour douleurs chroniques (IT)		bupivacaïne, clonidine	
Spasticité (IT)	baclofène		
<b>Cancers</b>			
Leucémies aiguës lymphoblastiques, certains lymphomes et méningites carcinomateuses (IT)	cytarabine, méthotrexate		<b>alcaloïdes dérivés de la pervenche (vincristine)</b>
Adjuvants (IT)	méthylprednisolone		

\* non enregistré en Suisse pour cette voie d'administration

## 1 Introduction

Certains médicaments peuvent être administrés au contact direct du système nerveux central (SNC) pour atteindre des concentrations adéquates lorsqu'une voie d'administration usuelle (intraveineuse, orale etc.) ne le permet pas<sup>1</sup>.

On distingue deux voies d'administration principales, **épidurale** et **intrathécale**<sup>2</sup>, utilisées dans plusieurs indications telles que le **diagnostic** en imagerie médicale, l'**anesthésie** ou en **thérapeutique**, principalement pour le traitement de douleurs, spasticité et certains types de cancers.

La voie épidurale est principalement utilisée en anesthésie / antalgie.

La voie intrathécale est utilisée en anesthésie / antalgie, traitement des douleurs chroniques, spasticité et cancers.

## 2 Rappel anatomique

La colonne vertébrale humaine se compose de 7 vertèbres cervicales, 12 dorsales, 5 lombaires, 5 sacrées et 4 coccygiennes<sup>3</sup>.

Le canal rachidien, à l'intérieur de la colonne, contient la moelle épinière protégée par les méninges<sup>4</sup>.

Les méninges sont constituées de trois membranes distinctes, qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : la **dure-mère**, l'**arachnoïde** et la **pie-mère**. La dure-mère est la membrane la plus épaisse. L'arachnoïde est la membrane la plus délicate. La pie-mère recouvre directement la moelle épinière.<sup>5</sup>

Grâce à la présence des méninges, on distingue trois espaces :

- l'**espace épidural** : situé entre le ligament jaune interépineux et la dure-mère. Lorsqu'un médicament est administré dans cet espace, on parle de **voie épidurale (EPI) ou péri-durale**. L'administration peut avoir lieu sur toute la longueur de l'axe neural en fonction de l'effet thérapeutique souhaité<sup>6</sup>
- l'espace subdural : situé entre la dure-mère et l'arachnoïde
- l'**espace sous-arachnoïdien** (ou sub-arachnoïdien) : situé entre l'arachnoïde et la pie-mère, il contient le liquide céphalo-rachidien. Lorsqu'un médicament est administré dans cet espace, on parle de **voie intrathécale (IT), intrarachidienne, ou spinale**. L'administration peut avoir lieu sur toute la longueur de l'axe neural. Cependant, comme la moelle épinière s'arrête au niveau lombaire (L1-2), il est plus fréquent d'effectuer une injection à ce niveau pour ne pas risquer d'endommager la moelle épinière.

L'administration épidurale et intrathécale peut se faire à l'aide d'une aiguille ou d'un cathéter.

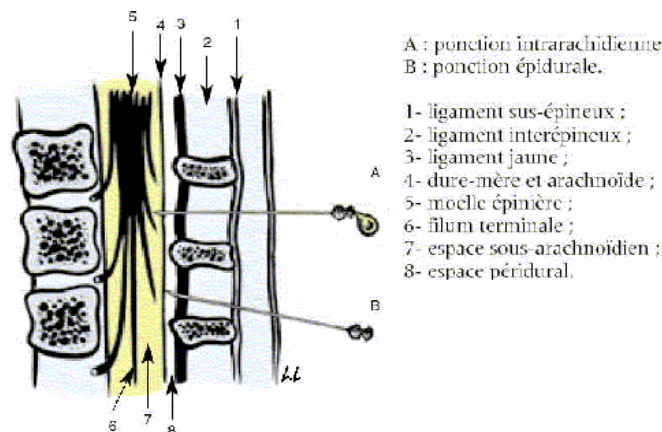


Figure 1 : Voies épidurale et intrathécale (adapté de réf. 2)

### 3 Liquide céphalo-rachidien

L'axe neural est immergé dans un fluide limpide et incolore appelé liquide céphalo-rachidien (LCR)<sup>7</sup>. Chez l'humain, 500 à 600 mL de LCR sont formés chaque jour. Le LCR circule dans l'espace sous-arachnoïdien cérébral et spinal<sup>5</sup>. Il est réabsorbé dans le sang par les granulations arachnoïdiennes ou granulations de Pacchioni, excroissances de tissu arachnoïdien à travers la dure-mère crânienne et en contact avec le compartiment veineux. Comme ces granulations se situent au niveau cérébral, la clairance du LCR est beaucoup plus importante au niveau de la tête qu'au niveau des vertèbres (env. 80 versus 20%). Le LCR contenu dans le canal rachidien a une circulation active nulle ou très minime. Il en résulte une « stagnation » des médicaments injectés par voie intrathécale.

#### Composition et propriétés du LCR

	Paramètres	Commentaire
<b>Composants</b>	Protéines (albumine principalement), électrolytes, amines (acide gamma-aminobutyrique, noradrénaline), glucose	
<b>Volume total</b>	140 à 160 mL (adulte)	
<b>pH</b>	7.3	Sang veineux : 7.4
<b>Osmolalité</b>	289 mOsm/kg	
<b>Densité</b>	1.00059 g/mL à 37°C	Influencé par sexe, ménopause et grossesse. Variabilité interindividuelle importante <sup>8</sup>

### 4 Facteurs pharmaceutiques

- **Volume, débit**

L'espace **péridural** occupe un volume relativement important. Il n'existe pas d'études sur le débit maximal toléré dans cet espace<sup>6</sup>, il est généralement admis que le **débit** devrait être maintenu en-dessous de **20 mL/h**. Lors d'une anesthésie péridurale, on procède généralement à un bolus d'environ 5-10 mL, suivi de bolus itératifs (2/3 du volume initial) ou d'une perfusion continue (5-10 mL/h)<sup>9</sup>. En cas d'urgence, le volume injecté peut être plus important (par ex. 20 mL).

Pour la voie **intrathécale**, on procède généralement à une injection unique (pas de perfusion continue) dont le volume se situe entre **1 et 10 mL**. Une injection en continu se fait chez les patients porteurs d'une pompe implantable (Cf. § 5).

- **Excipients**

Les formulations parentérales contiennent fréquemment des adjuvants tels qu'antioxydants (*métabisulfite de sodium*), chélateurs du calcium (*EDTA*, *citrate*), conservateurs antimicrobiens (*alcool benzylique*) etc.<sup>10</sup>. Ces produits peuvent avoir des effets délétères lorsqu'ils sont administrés par voies intrathécale et épidurale.

L'*EDTA* et le *citrate*, de par leur capacité à chélater le calcium, peuvent diminuer l'agrégation plaquettaire, et tout facteur réduisant la coagulation sanguine constitue une contre-indication à l'administration péridurale et intrathécale (Cf. § 8). La chélation du calcium dans le LCR peut également altérer la neurotransmission spinale.

L'injection intrathécale de préparations contenant de l'*alcool benzylique* est connue pour augmenter l'incidence d'effets indésirables neurologiques<sup>11</sup>.

Les produits injectés par ces voies doivent donc **impérativement être dépourvus d'adjuvants**. L'addition de tout adjuvant doit être considérée avec une précaution extrême, elle ne doit avoir lieu qu'en cas d'absolue nécessité et l'adjuvant doit avoir fait l'objet d'études appropriées ayant démontré son innocuité.

- **pH**

Le LCR a un pouvoir tampon limité<sup>10</sup>. L'injection d'une solution acide dans l'espace spinal conduit à une activation directe des afférences méningées et à une nociception. Le pH d'une solution destinée à ces voies doit être compris entre 4 et 8.

- **Densité**

Il s'agit d'un facteur pharmaceutique à considérer en particulier en **anesthésie** (Cf. § 5).

## 5 Anesthésie et analgésie périopératoire

Les **anesthésiques locaux** (bupivacaïne, lidocaïne, ropivacaïne) sont des médicaments qui empêchent la transmission des impulsions nerveuses<sup>12</sup>. Le bloc affecte successivement la nociception et la sensibilité thermique, le toucher, la proprioception\* puis la motricité<sup>9</sup>.

\* Connaissance des parties du corps, de leur position et de leur mouvement dans l'espace

**L'anesthésie péridurale** consiste à administrer des anesthésiques locaux autour de l'enveloppe dure-mérienne de la moelle. Elle est pratiquée essentiellement en obstétrique, lors du travail. Par comparaison avec la rachianesthésie (= administration intrathécale), la quantité d'anesthésique nécessaire pour obtenir un effet comparable est environ 7 fois supérieure<sup>9</sup>. L'anesthésie péridurale est le plus souvent effectuée au niveau lombaire. Les agents utilisés aux **HUG** sont la **lidocaïne** (Rapidocaïne<sup>®</sup>, Lidocaïne CO<sub>2</sub>) et la **bupivacaïne** (Bupivacaïne, Carbostésin<sup>®</sup>). Le choix de l'agent anesthésique et de la concentration de la solution (et donc de la dose) dépend de l'objectif (analgésie postopératoire/anesthésie). Les anesthésiques locaux sont fréquemment administrés conjointement à d'autres substances. Les **opioïdes (morphine, fentanyl, sufentanil)** et la **clonidine** renforcent le bloc et prolongent l'analgésie. L'**adrénaline**, en tant que vasoconstricteur, (concentration de 1 :200'000 = 5 µg/mL) augmente la durée d'action de l'anesthésique et diminue sa résorption plasmatique<sup>13</sup>.

**L'anesthésie rachidienne** (ou rachianesthésie) consiste à administrer des anesthésiques locaux dans l'espace sous-arachnoïdien, dans le LCR. Plusieurs facteurs influencent la propagation d'une solution dans le LCR<sup>14</sup>. Mais peu d'entre eux ont un réel impact clinique<sup>8</sup>, parmi eux la position du patient et la baricité de la solution. La **baricité** correspond au rapport entre la densité de la solution et la densité du LCR, mesurées à une température donnée. Une solution ayant la même densité que le LCR est dite isobare. Lorsqu'on ajoute de l'eau distillée, la solution devient hypobare. Ex. : une solution de bupivacaïne hypobare est obtenue en ajoutant 25% d'eau distillée à une solution de Carbostésin<sup>®</sup> 0.5%. Si on ajoute du glucose, la solution devient hyperbare (ex. : Carbostésin<sup>®</sup> 0.5% hyperbare (bupivacaïne)). A cause de la gravité, les solutions hypobares ont tendance à « monter » tandis que les solutions hyperbares ont tendance à « descendre ». Le type de chirurgie et donc le type de bloc souhaité définit le choix de la baricité. Par exemple, une solution hypobare pourra être utilisée lors d'une chirurgie de la hanche. Pour l'anesthésie rachidienne, la **lidocaïne est contre-indiquée**, car elle induit des syndromes d'irritation neurologique transitoire (paresthésie, lombalgie) et comporte un risque de syndrome de la queue de cheval<sup>9</sup>. La **bupivacaïne est l'agent de référence** pour cette voie. L'utilisation d'opioïdes (morphine, fentanyl, sufentanil), de clonidine et d'adrénaline est possible.

° Syndrome de la queue de cheval : groupe de symptômes dus à la compression des nerfs qui constituent la queue de cheval (racines rachidiennes L2 et en-dessous). Ils comprennent des troubles moteurs (paralysie flasque des muscles des jambes), des troubles sensitifs (névralgies et anesthésies au niveau des membres inférieurs, du périnée et des organes génitaux), des troubles trophiques (escarres) et des troubles sphinctériens (incontinence et rétention).

L'**hypotension** et la **bradycardie** sont des **effets indésirables** classiques de l'anesthésie locorégionale et sont la conséquence du bloc sympathique.

### Autres médicaments

D'autres médicaments sont parfois administrés par voie péridurale ou intrathécale, principalement comme adjuvants **dans un but d'anesthésie ou d'analgésie périopératoire**, en se basant sur des données de la littérature plus ou moins consistantes<sup>12, 15</sup>.

### Autres produits administrés par voie péridurale et/ou IT en anesthésie/analgésie

Spécialité	DCI	AMM* pour ces voies d'administration	Données littérature si pas d'AMM
<b>Anesthésiques locaux</b>			
Naropin®	ropivacaïne	Oui : péri + IT	
Chirocaïne®	levobupivacaïne	Oui : péri + IT	
<b>Opioides</b>			
Péthidine	péthidine	Non	Péri + IT. Usage limité car ↑ nausées et vomissements
Hydromorphone	hydromorphone	Non	Péri + IT. Données limitées en IT
<b>Agents divers</b>			
Ketalar®	kétamine	Non	Péri + IT, mais données limitées. ↑ effets indésirables en IT
Neostigmin®	néostigmine	Non	Péri + IT. Usage limité car ↑ nausées et vomissements en IT
Dormicum®	midazolam	Non	Péri + IT.
Krénosine®	adénosine	Non	Intérêt limité

\* Autorisation de mise sur le marché en Suisse pour la voie péridurale et/ou intrathécale.

Remarque : la **clonidine** (Catapresan®) ne possède pas d'AMM pour les voies péridurale / intrathécale en Suisse, mais elle est enregistrée pour cette indication aux Etats-Unis et dans plusieurs autres pays.

## 6 Douleurs chroniques et spasticité

L'administration épidurale ou intrathécale de **morphine** via un système implantable est parfois employée pour le traitement de douleurs chroniques réfractaires à tout autre traitement<sup>17</sup>.

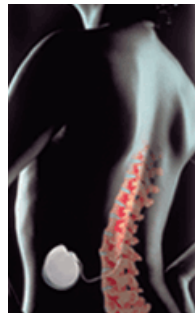
Le **ziconotide** (Prialt®) intrathécal, bloqueur des canaux calciques constitue une alternative en cas de douleurs chroniques réfractaires aux opioïdes.

De même, les patients atteints de spasticité sévère (résultant de lésions traumatiques de la moelle épinière ou de sclérose en plaques par exemple) peuvent être traités par un antispastique par voie intrathécale, le **baclofène** (Lioréal® intrathécal)<sup>18</sup>.

Le système comprend une **pompe implantée** au niveau abdominal dans une poche sous-cutanée connectée à un cathéter inséré dans l'espace épidural / intrathécal et tunnelisé sous la peau, ainsi qu'un programmateur externe. Ce dernier permet de programmer le débit de la pompe et donc de modifier les doses administrées. Le réservoir de médicament est fermé par une membrane à travers laquelle la solution de médicament est injectée pour recharger le réservoir (comme dans le système port-a-cath®). Les pompes utilisées aux HUG sont généralement celles de Medtronic.

## Pompes implantables Medtronic<sup>17,19</sup>

	Paramètres	Commentaire
Réservoir	20 ou 40 mL (SynchroMed II) Isomed	Certains patients pédiatriques ou atteints de cancer ont besoin d'une pompe à 10 mL (tissu SC insuffisant)
Intervalle de remplissage	Env. 10 remplissages / an	Dépend de la conc. de la solution, de la stabilité à 37°C du médicament, du volume du réservoir et de la dose journalière. La conc. ne devrait pas dépasser la dose/jour de plus de 10x.
Coût	10'000 à 12'000 Frs (recharge 300 à 400 Frs)	
Produits homologués	- <b>morphine</b> chlorhydrate ou sulfate sans conservateur (IT+ péri-dural) - <b>Prialt® (ziconotide)</b> (IT) - <b>Lioréal® Intrathéal (baclofène)</b> (IT)	
Produits incompatibles	<b>diacétylmorphine</b> (=héroïne), <b>péthidine</b>	Incompatible avec les matériaux de la pompe
Risques	<b>granulome</b> (réactions inflammatoires)	Incidence augmente avec durée du traitement, hautes doses et/ou hautes conc. d'opioïdes <sup>20</sup>



**Figure 2 : Pompe programmable implantée ([www.medtronic.com](http://www.medtronic.com))**

De manière générale dans le monde, ce type de pompes implantables est utilisée principalement pour le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (52% des cas), de spasticité sévère (29.3%) et pour les douleurs cancéreuses (18.6%).<sup>17</sup>

D'autre part, l'administration spinale d'autres médicaments avec une pompe implantable est décrite dans la littérature pour le traitement de douleurs chroniques réfractaires.

### Médicaments administrés par pompe implantable pour les douleurs chroniques<sup>21, 22</sup>

Choix de...	Explication	Médicaments
1 <sup>ère</sup> ligne	Choix guidé par une vaste expérience clinique et d'importantes données dans la littérature	Morphine (AMM) ou hydromorpone
2 <sup>ème</sup> ligne	Lorsque la dose maximale est atteinte sans analgésie satisfaisante → addition d'un adjuvant	Morphine (ou hydromorpone) + bupivacaïne Morphine (ou hydromorpone) + clonidine
3 <sup>ème</sup> ligne	En cas d'échec des lignes 1 et 2 (analgésie inadéquate, effets indésirables intolérables), mais l'expérience clinique est limitée	Morphine (ou hydromorpone) + bupivacaïne + clonidine
4 <sup>ème</sup> ligne	Données précliniques et expérience clinique limitées avec ces médicaments → prudence !	Fentanyl, sufentanil, midazolam, baclofène*
5 <sup>ème</sup> ligne	Données précliniques insuffisantes et expérience clinique limitée → prudence extrême !	Néostigmine, adénosine, kétorolac
6 <sup>ème</sup> ligne	Peu ou pas de données précliniques et peu ou pas	Ropivacaïne, gabapentine, buprénorphine,

	d'expérience clinique → prudence extrême !	octréotide, méthadone°
--	--	------------------------

\* **Baclofène** : médicament efficace et sûr pour le traitement de la spasticité, mais les données sont limitées en tant qu'analgésique.

° **Méthadone** : deux études prospectives et une étude rétrospective ont démontré une réduction de la douleur et une amélioration de la qualité de vie. Cependant, il subsiste des interrogations quant à une toxicité potentielle de cette molécule. En effet elle est commercialisée sous forme d'un mélange racémique ; hors l'un des isomères (isomère d) est un antagoniste des récepteurs NMDA, et certains antagonistes NMDA se sont révélés neurotoxiques dans des modèles animaux.

### Doses et concentrations maximales recommandées par voie intrathécale<sup>21, 22</sup>

Médicament	Dose (mg/jour)	Concentration (mg/mL)	Commentaire
Morphine	15	30	Conc. max. 30 mg/mL et dose max. 15 mg/j recommandées, car le risque de granulomes augmente avec la concentration et la dose <sup>22</sup>
Hydromorphone	10	30	
Bupivacaïne	30	38	
Clonidine	1	2	

Pour éviter la formation de granulomes, choisir la dose et la concentration minimale effective.

## 7 Cancers

Les **injections intrathécales de cytotoxiques** sont utilisées en prévention des rechutes méningées des leucémies aiguës lymphoblastiques, pour le traitement de certains lymphomes et de méningites carcinomateuses<sup>2</sup>.

La **cytarabine** et le **méthotrexate** sont utilisés seuls ou associés afin d'intensifier le traitement. Des **corticostéroïdes**, telle que la **méthylprednisolone**, leur sont également associés. Ils permettent de réduire l'incidence des arachnoïdites consécutives à la chimiothérapie de par leur action anti-inflammatoire. De plus, ils possèderaient une activité antinéoplasique contre les cellules tumorales<sup>11</sup>. Toutefois, l'injection intrathécale de stéroïdes a posé des problèmes de sécurité dans le passé. Il a notamment été rapporté des cas d'arachnoïdite chez des patients ayant reçu de multiples injections pour leur sclérose en plaques<sup>23</sup>. La plupart des cas sont cependant survenus après des injections répétées chez des patients présentant des symptômes neurologiques sévères préexistants. Des méningites aseptiques, bactérienne et un cas de syndrome de la queue de cheval ont également été rapportés.

**En oncologie, les injections intrathécales sont à très haut risque.** Plusieurs types d'erreurs sont possibles. Le **méthotrexate** peut être administré par voie intrathécale et intraveineuse. Les doses employées sont très différentes : au **maximum 15 mg** pour une injection **intrathécale**, alors que les doses conventionnelles par voie intraveineuse sont de 15 à 50 mg/m<sup>2</sup>, voire 3 à 12 g/m<sup>2</sup> à haute dose. Pour la préparation des solutions destinées à la voie intraveineuse, des solutions concentrées sont fréquemment utilisées (25 à 100 mg/mL), contrairement à la **préparation** des solutions pour voie **intrathécale** pour lesquelles une **solution diluée** est utilisée (**2,5 mg/mL**). Un surdosage accidentel par voie intrathécale peut résulter d'une erreur lors de la préparation, par exemple si une solution concentrée est malencontreusement utilisée. D'autre part, les protocoles de chimiothérapie prévoyant l'administration simultanée de cytotoxiques par plusieurs voies d'administration, dont la voie intrathécale, exposent les patients au **risque d'injection intrathécale de cytotoxiques prévus par voie intraveineuse**. Cette erreur est plus fréquemment rapportée avec les alcaloïdes dérivés de la pervenche (**vincristine** principalement). Ce type d'erreur survient lorsque les administrations intraveineuses et intrathécales de chimiothérapie sont programmées simultanément. La vincristine est un composé dont la toxicité neurologique est connue et irréversible. Son administration intrathécale accidentelle entraîne une destruction du système nerveux central, progressive à partir du point d'injection, conduisant à une **atteinte neurologique irréversible**, voire au décès du patient.

## 8 Infections

L'**amphotéricine B** (Fungizone<sup>®</sup>) est utilisée dans certaines infections fongiques sévères du système nerveux central (ex. méningite sur coccidiomycose) par voie intrathécale. Ces infections peuvent toucher les sujets sains ou les patients immunosupprimés, les adultes et les enfants.<sup>25,26</sup>

L'utilisation de la Fungizone<sup>®</sup> par voie intrathécale a été documentée en néonatalogie à des doses de 0.5 mg/j (0.25 mg/mL à 1.2 mg/mL dans G5%) et en pédiatrie à des doses de 0.025 à 0.1 mg (max 0.5 mg) chaque 48-72h (administration à l'aide d'un réservoir cisternal à travers les ventricules latéraux).<sup>27,28</sup> Aux HUG, seule la préparation chez l'adulte est réalisée à l'heure actuelle.

L'amphotéricine B sous forme liposomale (Ambisome<sup>®</sup>) **ne DOIT pas** être utilisée par voie IT.

Une administration intraventriculaire d'antibiotiques est parfois réalisée suite à la pose de drains externes en milieu de soins intensifs. Les propriétés pharmaceutiques des produits pour une administration intraventriculaire sont similaires à celles d'une administration intrathécale. Différents antibiotiques sont proposés dans la littérature pour la voie intraventriculaire au niveau cérébral comme la vancomycine, la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine, la polymyxine B, la colistine, la quinupristine/dalfopristine ou la teicoplanine.<sup>29</sup> La difficulté principale est la disponibilité sur le marché de formes injectables sans conservateur. La gentamicine pour préparation intrathécale a par ex. été retirée du marché en 1995.<sup>30</sup>

## 9 Risques liés à l'administration intrathécale et périurale

L'administration par voies intrathécale et périurale n'est pas sans risque. Elle revient en effet à l'application locale de substances, à concentrations parfois élevées, sur un tissu particulièrement fragile dont dépendent des fonctions vitales de l'organisme<sup>2</sup>.

Les **risques** sont liés à différents **facteurs** :

- **administration** : atteinte nerveuse, fuite de LCR secondaire à une brèche durale, hématome secondaire à une brèche vasculaire, ischémie, granulomes etc.
- traitement par **anticoagulants** : un hématome peut survenir chez les patients anticoagulés (héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux), avec pour conséquence potentielle des troubles neurologiques voire une paralysie définitive. C'est pourquoi un traitement anticoagulant ou fibrinolytique est une **contre-indication absolue**
- **défaut d'asepsie** : ces injections peuvent être responsables d'infections nosocomiales sous forme de méningites par exemple ; c'est pourquoi elles doivent être préparées dans des conditions rigoureuses d'asepsie
- présence de **conservateurs antimicrobiens** et autres **adjuvants** (Cf. § 4)
- **erreur médicamenteuse** : erreur de préparation, confusion avec une préparation destinée à la voie intraveineuse (Cf. § 7)

## 10 A la pharmacie des HUG

La pharmacie des HUG fabrique un certain nombre de préparations ayant fait l'objet d'une validation (littérature robuste, formulation, pH, etc. compatibles avec la voie intrathécale) :

Compte tenu des risques liés à la voie intrathécale, la **fabrication** des injections intrathécales fait l'objet d'une **procédure** ayant pour but de sécuriser leur prise en charge et ainsi prévenir une erreur éventuelle<sup>24</sup>. Cette procédure comprend notamment une formation spécifique du personnel afin qu'il soit habilité à valider un protocole de fabrication ou une ordonnance, ainsi qu'à fabriquer une injection intrathécale.

Les préparations font l'objet d'une fiche de fabrication. Chaque ordonnance reçue à la pharmacie est alors **validée par un pharmacien**, et la voie d'administration doit être confirmée par le médecin prescripteur. Les préparations sont livrées individuellement par patient dans des caisses de transport scellées et sont accompagnées d'une fiche d'administration de couleur rouge.




**Préparations pour administration intrathécale fabriquées aux HUG (état actuel)**

DCI	Spécialité			pH	Pratique aux HUG		
	Nom	Quantité totale	Concentration		Conc.	Dose max. resp. conc max	
						Adulte	Enfant
Cytarabine	Cytosar <sup>®</sup>	100 mg = 5 mL	20 mg/mL	7.4	20 mg/mL	40 mg	70 mg
Cytarabine liposomale	DepoCyte <sup>®</sup>	50 mg = 5 mL	10 mg/mL		10 mg/mL	50 mg	Non validé
Méthotrexate	Méthotrexate Farnos <sup>®</sup>	20 mg = 8 mL	2.5 mg/mL	8.5	2.5 mg/mL	15 mg	18 mg
Méthyl-prednisolone	Solu-Medrol <sup>®</sup> SAB	Fliale sèche 40 mg + eau ppi 1 mL	Reconstitué : 40 mg/mL	7-8	40 mg/mL	40 mg	-
Méthyl-prednisolone	Solu-Medrol <sup>®</sup> SAB	Fliale sèche 40 mg + eau ppi 4 mL	Reconstitué : 10 mg/mL	7-8	10 mg/mL	-	3mg variable selon protocole
Thiotepa	Thiotepa <sup>®</sup>	Fliale sèche 15 mg + eau ppi 3 mL	Reconstitué : 5 mg/mL	5.5-7.5	5 mg/mL	10 mg	Non validé
Bupivacaïne*	Bupivacaïne HCl Sintetica	200 mg = 5 mL	40 mg/mL	4-6.5	20 mg/mL	20 mg/mL	Non validé
Clonidine*	Catapresan <sup>®</sup>	0.15 mg = 1 mL	0.15 mg/mL	5-7	Variable	0.1 mg/mL	Non validé
Méthadone	Kétalgine <sup>®</sup>	10 mg = 1 mL	10 mg/mL	3-6.5	Variable	1 mg/mL	Non validé
Morphine sulfate*	Morphine Bioren	100 mg = 2.5 mL	40 mg/mL	2.5-6	Variable	20 mg/mL	Non validé
Amphotéricine B	Fungizone <sup>®</sup>	Fliale sèche 50 mg + eau ppi 10 mL	Reconstitué : 5 mg/mL	5.6	0.01 mg/mL 0.05 mg/mL	0.4 mg (conc. 0.05 mg/mL)	Non réalisé aux HUG mais documenté

\* : 4 préparations sont possibles :

- morphine seule
- morphine + bupivacaïne
- morphine + clonidine
- morphine + bupivacaïne + clonidine

En collaboration avec des médecins de l'anesthésiologie, la pharmacie entreprend des recherches avec d'autres mélanges, notamment morphine + bupivacaïne + fentanyl + clonidine.

Les mélanges suivants peuvent être préparés pour la voie intrathécale (concentrations cf tableau ci-après) :

- bupivacaïne 0.5% + fentanyl ± clonidine ± adrénaline
- bupivacaïne 0.5% + sufentanil ± clonidine ± adrénaline
- bupivacaïne 0.5% + morphine ± clonidine ± adrénaline

D'autre part, un petit nombre de médicaments sont disponibles sous forme prête à l'emploi pour l'anesthésie loco-régionale :

### Médicaments disponibles aux HUG pour l'anesthésie loco-régionale (prêt à l'emploi)

DCI	Spécialité			Voies	
	Nom	Quantité totale	Concentration	Péridurale	Intrathécale
Adrénaline	Adrénaline	1 mg = 10 mL	0.1 mg/mL	X	X
Bupivacaïne	Bupivacaïne flex	250 mL 100 mL	0.0625% (0.625 mg/mL) 0.125% (1.25 mg/mL)	X	
Bupivacaïne	Carbostesin <sup>®</sup> 0.5% hyperbare	20 mg = 4 mL	0.5% (5 mg/mL)		X
Bupivacaïne	Carbostesin <sup>®</sup>	25 mg = 5 mL 100 mg = 20 mL	0.5% (5 mg/mL)		X
Bupivacaïne + fentanyl	Bupivacaïne + fentanyl flex	250 mL 250 mL 250 mL	0.0625% + 2 µg/mL 0.1% + 2 µg/mL 0.125% + 2 µg/mL	X	
Clonidine	Catapresan <sup>®</sup>	0.15 mg = 1 mL	0.15 mg/mL		X
Fentanyl	Fentanyl Bichsel, Sinteny <sup>®</sup>	0.1 mg = 10 mL 0.1 mg = 2 mL 0.5 mg = 10 mL	0.01 mg/mL 0.05 mg/mL		X
Lidocaïne	Lidocaïne CO <sub>2</sub>	400 mg = 20 mL	2% (20 mg/mL)	X	
Lidocaïne	Rapidocaïn <sup>®</sup>	100 mg = 20 mL 100 mg = 10 mL 200 mg = 20 mL	0.5% (5 mg/mL) 1% (10 mg/mL) 1% (10 mg/mL)	X	
Lidocaïne + adrénaline	Rapidocaïn <sup>®</sup> avec épinéphrine	50 mg = 5 mL 100 mg = 5 mL	1% (10 mg/mL) 2% (20 mg/mL)	X	
Morphine	Morphine HCl	4 mg = 10 mL 1 mg = 1 mL 10 mg = 1 mL	0.4 mg/mL 1 mg/mL 10 mg/mL	X	X
Nalbuphine	Nalbuphin OrPha <sup>®</sup>	20 mg = 2 mL	10 mg/mL		X (protocole de recherche)
Néostigmine (rare)	Neostigmin <sup>®</sup>	0.5 mg = 1 mL	0.5 mg/mL		X
Sufentanil	Sufenta <sup>®</sup>	0.01 mg = 2 mL 0.05 mg = 10 mL	0.005 mg/mL	X	X

## 11 Lexique des termes clés

### Epidurale (injection) :

administration d'un médicament dans l'espace situé entre le ligament jaune interépineux et la dure-mère. Syn. : péridural.

### Intrarachidienne (injection) :

administration d'un médicament dans l'espace situé entre l'arachnoïde et la pie-mère. Syn. : intrathécal ou spinal.

### Intrathécale (injection) :

administration d'un médicament dans l'espace situé entre l'arachnoïde et la pie-mère. Syn. : intrarachidien ou spinal.

### Intraventriculaire :

administration à l'intérieur d'un ventricule cérébral (par.ex. à travers un drain)

### Liquide céphalo-rachidien (LCR) :

fluide limpide et incolore formé par ultrafiltration du plasma et contenu dans l'espace sous-arachnoïdien.

- Méninges :** ensemble de trois membranes distinctes protégeant la moelle épinière, et qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère.
- Péridurale (injection) :** administration d'un médicament dans l'espace situé entre le ligament jaune interépineux et la dure-mère. Syn. : épidural.
- Sous-arachnoïdien :** entre l'arachnoïde et la pie-mère.
- Spinale (injection) :** administration d'un médicament dans l'espace situé entre l'arachnoïde et la pie-mère. Syn. : intrathécal ou intrarachidien

## 12 Références

1. Craddock JC et al. Intrathecal injections, a review of pharmaceutical factors. Bull Parenter Drug Assoc 1977; 31:237-47.
2. Prescrire Rédaction. Intrarachidiennes et épidurales : des voies d'administration à haut risque. Rev Prescr 2003; 23: 591-602.
3. Hogan Q. Gross anatomy of the human vertebral column. In Yaksh TL, ed. Spinal drug delivery. Amsterdam: Elsevier, 1999: 97-112.
4. Bernards CM. The spinal meninges and their role in spinal drug movement. In Yaksh TL, ed. Spinal drug delivery. Amsterdam: Elsevier, 1999: 133-144.
5. Bruce Scott D. Techniques illustrées d'anesthésie loco-régionale. Paris: Arnette SA, 1989.
6. Wallace MS. Human spinal drug delivery: methods and technology. In Yaksh TL, ed. Spinal drug delivery. Amsterdam: Elsevier, 1999: 345-370.
7. Artru AA. Spinal cerebrospinal fluid chemistry and physiology. In Yaksh TL, ed. Spinal drug delivery. Amsterdam: Elsevier, 1999: 177-237.
8. Pitkanen M, Rosenberg PH. Local anaesthetics and additives for spinal anaesthesia – characteristics and factors influencing the spread and duration of the block. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003; 17: 305-22.
9. Maschino X. Anesthésie locorégionale. In Bonnet F, Lember N, Anesthésiologie. Paris: Flammarion, 2006: 235-292.
10. Grouls RJE, Korsten EHM, Yaksh TL. General considerations in the formulation of drugs for spinal delivery. In Yaksh TL, ed. Spinal drug delivery. Amsterdam: Elsevier, 1999: 371-393.
11. Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solution. Med J Austr 2000; 173:141-3.
12. Schug SA, Saunders D, Kurowski I, Paech MJ. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. CNS Drugs 2006; 20: 917-33.
13. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. Anesthesiology 2001; 94: 888-906.
14. Connolly C, Wildsmith JA. Intrathecal drugs spread. Can J Anaesth 1998; 45: 289-92.
15. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. Anesth Analg 2005; 101: S30-43.
16. Yaksh TL, Allen JW. The use of intrathecal midazolam in humans: a case study of process. Anesth Analg 2004; 98: 1536-45.
17. Divers documents Medtronic consultés le 31.07.14 sur leur site dont : [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com)  
[http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom\\_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/exec-summary-fy11-idd-2.pdf](http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/exec-summary-fy11-idd-2.pdf)
18. Prescrire Rédaction. Baclofène voie intrathécale. Rev Prescr 1995; 15: 654-6.
19. Ingold O. Pompes antidouleur intrathécales. Dolor 02.3. Consulté le 31.07.14 à l'adresse <http://alarme.asso.fr/forum/douleurs-neurologiques-et-spasticite/douleurs-neuropathiques-membres-fantome/?action=dlattach;attach=219>
20. Waknine Y. Recall of Medtronic's intrathecal infusion pumps. Medscape Medical News 2008. Consulté le 31.07.14 à l'adresse [http://www.medscape.com/viewarticle/571950\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/571950_print)
21. Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: highlights and updates. Croat Med J 2007; 48: 22-34.

22. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery-- report of an expert panel. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 540-63.
23. Abram SE. Intrathecal steroid injection for postherpetic neuralgia: what are the risks? Reg Anesth Pain Med. 1999; 24: 283-5.
24. Ackerman M, Bouchoud-Bertholet L, Cingria L et al. Sécurisation de l'administration des médicaments par voie intrathécale. Poster présenté au congrès GSASA 2006, Bienne. Disponible à l'adresse : [http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa06\\_ma\\_intrathecal.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa06_ma_intrathecal.pdf)
25. Johnson RH, Einstein HE. Amphotericin B and Coccidioidomycosis. Ann N.Y. Acad Sci 2007;1111:434-41
26. Davis LE, Porter BS. Central nervous system Coccidioides immitis infections. Current Treatment Options in neurology 2005 ;7 :157-65
27. Drug Point summary Amphotericin B. Micromedex 1.0 Healthcare series. 1974 – 2011. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
28. Taketomo CK et al. Pediatric dosage handbook. Lexi-comp 15e Ed, 2008
29. Up to date, adapté de; Tunkel, Hartman, Kaplan et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, Clin Infect Dis 2004, 39;1267
30. Product Information: Garamycin(R) Intrathecal, gentamicin. Schering Corporation, Kenilworth, NJ, 1995.