

**PROTOCOLE CLINIQUE POUR
L'ARACHNOÏDITE ADHÉSIVE ET
L'INFLAMMATION DE LA QUEUE
DE CHEVAL**

Méthode de Forest Tennant M.D., Dr. P.H.

1^{er} décembre 2016

**Ce protocole est destiné à être mis en place
à l'intérieur des services de soins d'urgence.**

*Ce document est fourni en tant que service public par le projet sur l'arachnoïdite de
La Fondation Tennant, 334 S.Glendora Ave., West Covina, CA 91790-3043.*

www.arachnoiditishope.com

CONTENU RÉSUMÉ
TRAITEMENT DE L'ARACHNOÏDITE ADHÉSIVE

TRAITEMENT DE FOND

- | | |
|---|---|
| 1 | De la dexaméthasone ou du méthylprednisolone à petites doses prises dans l'après-midi. |
| 2 | Un traitement anti-inflammatoire avec l'indométhacine ou le kétorolac (Toradol®) |
| 3 | Un traitement immunosuppresseur neuro-inflammatoire /microglial à base de metformine, acétazolamide, minocycline et/ou pentoxifylline |
| 4 | Soutien hormonal avec prégnérolone en vente libre et DHEA |
| 5 | Soulagement de la douleur à l'aide d'agents thérapeutiques conventionnels |

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES :

1. Une résolution potentielle des adhérences et possibilité d'une maîtrise de la neuro-inflammation à l'aide de la pentoxifylline et de la vitamine E
2. Remplacement des hormones sériques déficientes : testostérone, hormones thyroïdiennes, œstradiol, progestérone, prégnérolone, DHEA et cortisol.
3. Essais cliniques pour la gonadotrophine chorionique humaine et / ou l'ocytocine

TRAITEMENT DES CRISES :

1. Méthylprednisolone ou dexaméthasone en pack de doses ou en injections
2. Injections d'hydromorphone

1. PREMIÈRE ÉTAPE - PREMIÈRE VISITE

A. Corticoïdes stéroïdiens à faibles doses :

1. dexaméthasone, 0.5 à 1.0 mg par voie orale à 15 h tous les deux jours

ou

2. méthylprednisolone, 2.0 à 4.0 mg par voie orale à 15 h tous les deux jours

Alternative : Induire la production des corticoïdes avec un pack de doses de méthylprednisolone (Médrol® en pack de doses ou un pack de dexaméthasone équivalent). Les traitements sont à suivre sur 6 jours. Envisagez cette option thérapeutique en cas de douleurs sévères, en cas d'une augmentation des marqueurs sériques inflammatoires tels que le taux de sédimentation des érythrocytes, celle de la protéine C réactive, celle du facteur de nécrose tumorale ou celle des interleukines et si la maladie évolue vers des symptômes tels que des lésions vésicales ou une faiblesse des membres inférieurs particulièrement dans les jambes.

B. Maîtrise de la neuro-inflammation

Indométhacine : 25 à 50 mg par jour et par voie orale accompagné d'une ingestion de nourriture

Alternative : commencez un traitement à base de kétorolac (Toradol®), par injections en clinique, 30 à 60 mg. Envisagez cette alternative en cas de douleurs sévères, d'une augmentation des marqueurs sériques inflammatoires ou d'une progression de la pathologie.

C. Traitement permettant de maîtriser la neuro-inflammation

ou l'inflammation microgliale

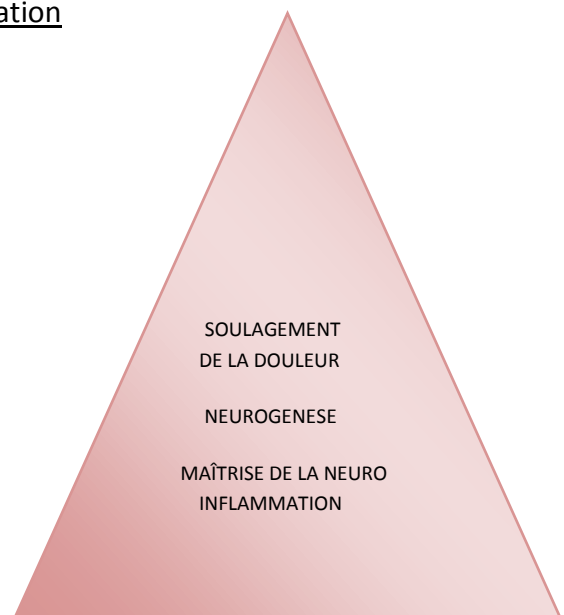
Metformine - 500 mg par voie orale au coucher

D. Traitement hormonal

Commencez un traitement hormonal en vente libre

1. DHEA : 25 à 50 mg par voie orale et par jour

2. Prénégénolone : 25 à 50 mg par voie orale et par jour



E. Soulagement de la douleur

1. Laissez le patient continuer son traitement antalgique actuel.
Alternative: vous pouvez ajouter ou augmenter la dose d'un médicament qui ne soit pas un opioïde.

2. Informez le patient de la nécessité de limiter la dose d'opioïdes en dessous de 90 mg, dosage équivalent à la morphine selon les lignes directrices (du Centre de Contrôle des Maladies). Le tableau ci-dessous présente les doses maximales limites journalières d'opioïdes.

Doses approximatives par jour	OPIOÏDE
9	Morphine – 10 mg
9	Hydrocodone / APAP - 10/ 325 mg (Vicodine®, Norco®)
4	Injections d'hydromorphone (Dilaudid) - 50 mg/ml concentration .1 à .15 ml par injection
10-12	La codéine 30 ou 60 mg ou le Tramadol 50 à 100 mg peut être administré 10 à 12 fois /jour sans dépasser la limite fixée par le CDC (Centre de Contrôle des Maladies)
3	Morphine 30 mg
3-4	Oxycodone/APAP - 10/325 mg (Percocet®)
3-4	Hydromorphone - 4 mg (Dilaudid®)
3-4	Oxycodone entier - 10
1	Patch de Fentanyl - 25 mcg

B. DEUXIÈME ÉTAPE : de la 2^{ème} à la 5^{ème} VISITE

A. Corticoïdes stéroïdiens à faible dose :

En cas de douleurs sévères ou en cas d'évolution problématique de la pathologie, augmentez la dexaméthasone ou le méthylprednisolone jusqu'à une dose journalière à 15 h.
Alternative : prendre une double dose temporairement pour les crises douloureuses.

B. Maîtrise de la neuro-inflammation :

En cas de douleur, d'augmentation des marqueurs neuro-inflammatoires ou d'évolution problématique de la pathologie, augmentez l'indométhacine de 50 à 100 mg par jour ou commencez un traitement par kétorolac (Toradol ®) en injections (de 30 à 60 mg) le lundi de chaque semaine de traitement. Le patient peut renouveler les injections de kétorolac deux fois de plus (pour 3 injections au total) durant la semaine suivante. Le patient doit être à même de sauter

un jour entre chaque dose. Le kétorolac ne peut pas être administré pendant 5 jours de suite. Pratiquez une surveillance du taux de créatinine et d'urée sanguine (BUN).

C. Le traitement supprimeur de la Neuro-inflammation et de l'inflammation micro gliale :

En cas de douleur, d'évolution problématique de la pathologie ou d'augmentation problématique des marqueurs inflammatoires sériques, envisagez d'augmenter la metformine jusqu'à deux fois par jour.

Alternative : Envisagez l'ajout de l'un de ces agents pour un essai d'une durée de 2 à 4 semaines.

1. Acétazolamide : de 75 à 250 mg pour les céphalées, les problèmes de vision brouillée ou la douleur constante. Ce médicament agit en réduisant la pression du liquide céphalo- rachidien et en réprimant l'action des cellules micro gliales.
2. Pentoxifylline : de 400 mg à 1200 mg par jour. Ce médicament réprime l'action des cellules micro gliales et il est connu pour dissoudre quelques adhérences.
3. Minocycline : de 200 à 300 mg par jour. Supprimeur micro gliale. Efficace pour renforcer l'effet du traitement existant à court terme. L'effet dure habituellement seulement un mois environ mais peut être plus durable.

D. Traitement hormonal :

Commencez les compléments de DHEA et de prégnénolone si le traitement n'a pas déjà été commencé. Alternatives : remplacez toute hormone qui manifeste une carence sérique : testostérone, œstradiol, hormones thyroïdiennes, DHEA, prégnénolone, progestérone, cortisol.

E. Soulagement de la douleur :

Si le soulagement de la douleur reste problématique, envisagez la prise d'un médicament qui ne soit pas un opioïde; (1) gabapentine : dose initiale de 100 à 300 mg trois fois par jour, topiramate 25 mg deux fois par jour ou tout autre agent neuropathique; (2) kétamine par voie orale 25 mg /deux fois par jour; (3) sels d'amphétamine 10 mg /deux fois par jour, ou dextrométhorphan de 30 à 60 mg par jour.

III. TROISIÈME ÉTAPE - A utiliser après la 3^{ème} visite jusqu'à la 6^{ème} VISITE

A. Alternatives : Envisagez ces alternatives si le patient trouve que sa douleur est soulagée de manière insuffisante, si la pathologie progresse ou si l'on observe une augmentation des marqueurs sériques inflammatoires. Envisagez également ces alternatives si les patients font preuve d'une motivation élevée et d'une discipline personnelle stricte pour les mettre en place afin de parvenir à une inversion du processus évolutif de leur pathologie.

1. Pentoxifylline : de 400 à 1200 mg par jour. Ajoutez de la vitamine E (de 500 à 1 000 unités par jour) pour permettre potentiellement à l'agent thérapeutique de dissoudre les adhérences.

2. Neuro-hormones :

a. La gonadotrophine chorionique humaine (HCG), troche, en cachets par voie sublinguale ou par injections. La dose initiale est de 250 unités 3 fois par semaine. Augmentez-la au fil du temps jusqu'à 500 unités journalières.

b. Ocytocine : la dose initiale doit être prise sous forme de cachets par voie sublinguale ou troche à 20-30 unités, trois fois par semaine. Augmentez-la au fil du temps jusqu'à 40 unités journalières.

3. Soulagement de la douleur:

Si le patient continue à éprouver des douleurs sévères non maîtrisées après avoir suivi ce protocole pendant 6 à 8 semaines, envisagez la prescription d'injections d'hydromorphone comme adjuvant à un traitement antalgique conventionnel. Envisagez également la neuro-modulation à l'aide d'un stimulateur électrique et/ou l'administration par voie intra-durale d'opioïdes.

PRINCIPALES NOTES DE PRISE EN CHARGE

#1 - La prise en charge médicale d'un cas confirmé d'arachnoïdite adhésive s'effectue sur le long terme. Le but est d'empêcher l'aggravation de la pathologie et de permettre au patient de conserver ses fonctions physiques et mentales.

#2 - Un Manuel à destination des Patients vient compléter ce protocole. Il contient des informations sur le régime alimentaire préconisé, les exercices à faire, l'écoulement du liquide céphalo-rachidien et les compléments alimentaires parmi d'autres sujets.

#3 - Pratiquez une surveillance régulière de votre patient en prêtant une attention toute particulière aux signes de saignement ou de lésions rénales provoquées par l'indométhacine ou le kétorolac. Laissez s'écouler des jours entre les injections de kétorolac puisque ce médicament ne doit pas être administré plus de 5 jours d'affilée.

#4 - L'Indométhacine et le kétorolac ont été sélectionnés pour la maîtrise de l'inflammation puisque ils traversent la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans le liquide céphalorachidien.

#5 -La metformine a été démontrée comme apaisant les douleurs neuropathiques et l'activation micro gliale/neuro-inflammation (voir références).

#6 - La prise de l'acétazolamide doit être commencée à dose très faible (ex. 75 mg) /jour puisque le médicament peut avoir des effets secondaires tels que nausées, céphalées, étourdissements et dysphorie. Si le médicament est toléré, il agit comme un supprimeur micro gliale et diminue la pression du liquide céphalorachidien (voir références).

#7 - Les corticoïdes sont nos agents thérapeutiques aux effets les plus prévisibles et à l'action la plus efficace pour maîtriser la douleur et la neuro-inflammation propres à l'arachnoïdite adhésive.

Les taux de cortisol sérique chez les patients atteints d'arachnoïdite adhésive chutent à des concentrations très faibles tard dans la journée, donc un soutien par corticoïdes pris dans l'après-midi ou dans la soirée est nécessaire pour la maîtrise de la neuro-inflammation et celle de la douleur. La dexaméthasone et le méthylprednisolone, parmi les corticoïdes disponibles dans le commerce semblent être à même de traverser la barrière hémato-encéphalique pour pénétrer dans le liquide céphalorachidien et supprimer l'activation micro gliale ainsi que la neuro-inflammation.

#8 - Une liste d'antalgiques incluant les doses d'opioïdes en accord avec les directives du CDC complète ce protocole.

#9 - Les laboratoires commerciaux dans toutes les communautés effectuent maintenant des tests pour les marqueurs inflammatoires : protéine C réactive (CRP), taux de sédimentation des érythrocytes et des cytokines suivantes : les interleukines et le facteur de nécrose tumorale. On peut constater une élévation de n'importe lequel de ces marqueurs dans un cas d'arachnoïdite.

#10 - Bien qu'elle ne soit pas absolument nécessaire, la réalisation de profils inflammatoires et hormonaux fournit un guidage pour le traitement de l'arachnoïdite. Hormones : cortisol, DHEA, œstradiol, prégnénolone, progestérone, testostérone, hormones thyroïdiennes. Marqueurs inflammatoires : Protéine C réactive, taux de sédimentation des érythrocytes, interleukines, facteur de nécrose tumorale.

References (Partial List)

1. Loggia MJ, Chunde DB, Oluwaseun A, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain* 2015;138:604-615.
2. Thomas J, Hutchinson MR. Exploring neuroinflammation as a potential avenue to improve the clinical efficacy of opioids. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1311-1324.
3. Bjurstrom MF, Giron SF, Griffis CA. Cerebrospinal fluid cytokines and neurotrophic factors in human chronic pain populations: a comprehensive review. *Pain Pract* 2014;Oct. 29:doi10.1111:/papr.12252.
4. Yao Y, Tan YH, Light AR, et al. Alendronate attenuates spinal microglial activation. *J Pain* 2016;17(8):889-903.
5. Bilello J, Tennant FS. Patterns of chronic inflammation in extensively treated patients with arachnoiditis (ARC) and chronic intractable pain (CIP). Presented at Pain Week, Las Vegas, 2016.
6. Grande L, Delacruz H, Thompson M, et al. Oral ketamine for chronic pain: a 32-subject placebo-controlled trial in patients on chronic opioids. *Poster presented at Annual Meeting of the American Pain Society, May 11-14, 2016;Austin, TX Poster 417.*
7. Inyang K, Szabo-Pardi T, Price T. Treatment of chronic pain: long-term effects of metformin on chronic neuropathic pain and microglial activation. *Poster presented at Annual Meeting of the American Pain Society, May 11-14, 2016;Austin, TX Poster 309.*
8. Rudd-Barnard G, Wallborn A, Pangarkar S, et al. A case study investigating opioid medication utilization in patients with complex regional pain syndrome before and after ketamine infusion therapy. *Poster presented at Annual Meeting of the American Pain Society, May 11-14, 2016;Austin, TX Poster 406.*
9. Kleinriders A, Ferris HA, Cai W, et al. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014;63:2232-2243.
10. DeFelice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 2014;63:2262-2272.
11. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, et al. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:S76-S83.
12. O'Callagan JP, Sriranj, Miller DB. Defining "neuroinflammation". *Ann NY Acad Sci* 2008;1139:318-330.
13. Weller RO, Djuanda E, Yow H, et al. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol* 2009;117:1-14.
14. Csarr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol* 1992;2:259-296.
15. Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013;8:840-856.
16. Rydovik B, Holm S, Brown MD, et al. Diffusion from the cerebrospinal fluid as a nutritional pathway for spinal nerve roots. *Acta Physiol Scand* 1990;138:247-248.
17. Tsuda M. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain. *J Diabetes Investig* 2016;7(1):17-26.
18. Tennant F. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: old but useful biomarkers for pain treatment. *Pract Pain Manag.* 2013;13(2):61-65.
19. Aldrete JA. Epidural injections of indomethacin for post-laminectomy syndrome: a preliminary report. *Anesth Analg* 2003;96(2):463-468.
20. Nakano M, Matsui H, Miaki K, et al. Post-laminectomy adhesion of the cauda equina: inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on cauda equina adhesion in rate. *Spine* 1998;23(3):298-304.
21. Tawfik VL, Nutile-McMenemy N, Lacroix-Fralish MI, et al. Efficacy of propentofylline, a glial modulating agent, on existing mechanical allodynia following peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun* 2007;21:238-246.
22. Dorazil-Dudzik M, Mika J, Schafer MK, et al. The effects of local pentoxifylline and propentofylline treatment on formula-induced pain and tumor necrosis factor-alpha messenger RNA levels in the inflamed tissue of the rat paw. *Anesth Analg* 2004; 98:1566-1573.
23. Tikka TM, Kaistinaha JE. Minocycline provides neuroprotection against n-methyl-d-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol* 66:7527=7533.
24. Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol Rep* 2008;60:297-300.
25. Hutchinson MR, Northcutt AL, Chao LW, et al. Minocycline suppresses morphine-induced respiratory depression, suppresses morphine-induced reward, and enhances systemic morphine-induced analgesia. *Brain Behav Immun* 2008; 22:1248-1256.
26. Cui Y, Liao XX, Liu W, et al. A novel role of minocycline attenuating morphine antinociceptive tolerance by inhibition of p38 MAPK in the activated spinal microglia. *Brain Behav Immun* 2008; 22:114-123.

27. Raghavendra V, Tanga FY, DeLep JA, et al. Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rat. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:327-334.
28. Radhakrishnan R, Sluka KA. Acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor, reverses inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:921-927.
29. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:168-181.
30. Harvey JW, Otterson M, Yun H, et al. Acetazolamide reduces referred postoperative pain after laparoscopic surgery with carbon dioxide insufflation. *Anesthesiology* 2003;99:924-928.
31. Liu J, Feng X, Yu M, et al. Pentoxifylline attenuates the development of hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain *Neurosci Lett* 2007;412:268-272.
32. Vale ML, Benevides VM, Sachs D, et al. Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2004;143:833-844.
33. Sweitzer SM, Schubert P, DeLeo JA. Propentofylline, a glial modulating agent, exhibits antiallodynic properties in a rat model of neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:1210-1217.
34. Asiedu M, Ossipov MHG, Kaila K, et al. Acetazolamide and midazolam act synergistically to inhibit neuropathic pain. *Pain* 2010;148(2):302-308.
35. Pi R, Wenning L, Nelson TK, et al. Minocycline prevents glutamate-induced apoptosis of cerebellar granule neurons by differential regulation of p38 and akt pathways. *J Neurochem* 2004;91:1219-1230.
36. Tikka T, Usenius T, Tenhunon M, et al. Tetracycline derivatives and ceftriaxone, a cephalosporin antibiotic, protect neurons against apoptosis induced by ionizing radiation. *J Neurochem* 2001;78:1409-1414.
37. Kraces RL, Pasieczny R, Larioso-Willingham, et al. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *J Neurochem* 2005;94:819-827.
38. Kelso ML, Schef NN, Scheff SW, et al. Melatonin and minocycline for combinatorial therapy to improve functional and histopathological deficits following traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 2011;488(1):60-64.
39. Pabreja K, Dua K, Sharma S, et al. Minocycline attenuates the development of diabetic neuropathic pain: possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanism. *Eur J Pharmacol* 2011;661(1-3):15-21.
40. Chew DJ, Carlstedt T, Shortland PJ. The effects of minocycline or riluzole treatment on spinal root avulsion-induced pain in adult rat. *J Pain* 2014;15(6):664-675.
41. Liu J, Li W, Zhu J, et al. The effect of pentoxifylline on existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy. *Anaesth Analg* 2008;106:650-653.
42. Singh R, Sen I, Wig J, et al. An acetazolamide based multimodal analgesic approach versus conventional pain management in patients undergoing laparoscopic living donor. *Indian J Anaesth* 2009;53(4):434-441.
43. George C, Lefain JL, Delonion S. Case report: resolution of symptomatic epidural fibrosis following treatment with combined pentoxifylline-tocopherol. *Br J Radiol* 2004;77:885-887.
44. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, et al. Randomized placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:2545-2550.
45. Lefaix JL, Delanian S, Vozenin MC, et al. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:839-847.
46. Tennant F. Arachnoiditis: diagnosis and treatment. *Prac Pain Mgt* 2016; 16(5):74-87.

This material is provided as a public service by the Arachnoiditis Project of The Tennant Foundation, 334 S. Glendora Ave., West Covina, CA 91790-3043. www.arachnoiditishope.com

