

Cas clinique

Crises convulsives révélant une angiopathie cérébrale du post-partum par prise de bromocriptine

Convulsions due to a postpartum cerebral angiopathy associated with the administration of bromocriptine

E. Burckard ^{a,*}, R.G. Patrigeon ^a, D. Felten ^b, E. Combourieu ^a, J. Escarment ^a

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpital d'instruction des Armées Desgenettes, 108, boulevard Pinel, 69275 Lyon cedex 03, France

^b service de neurologie, hôpital d'instruction des Armées Desgenettes, 108, boulevard Pinel, 69275 Lyon cedex 03, France

Reçu le 29 mars 2002 ; accepté le 10 juin 2002

Résumé

Nous rapportons une observation de crises convulsives du post-partum révélant une angiopathie cérébrale bénigne, dans le cadre de l'inhibition de la lactation par la bromocriptine. Ce cas clinique actualise les données concernant cette entité rare. Il permet également de souligner les précautions particulières à adopter en cas de prescription de la bromocriptine.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

We report a case of postpartum convulsions due to a benign cerebral angiopathy occurring after bromocriptine therapy to suppress lactation. This case analyses the current knowledge concerning this rare entity. It allows pointing out special measures that must be taken with the administration of bromocriptine.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Post-partum ; Vasospasme cérébral ; Bromocriptine ; Eclampsie

Keywords: Puerperium; Cerebral vasospasm; Bromocriptine; Eclampsia

La période du post-partum est particulièrement sujette aux complications neurovasculaires. Nous rapportons l'observation de crises convulsives révélant une angiopathie cérébrale aiguë bénigne du post-partum (ACBP), dans un contexte d'inhibition de la lactation par bromocriptine. Il s'agit d'une entité rare d'étiopathogénie discutée, pour laquelle il nous est apparu intéressant de faire le point des données de la littérature.

1. Observation

Une femme de 21 ans, deuxième geste et troisième pare, sans autre antécédent qu'une migraine commune, une surcharge pondérale, une hypercholestérolémie et un tabagisme modéré, était admise en réanimation pour crises convulsives répétées, neuf jours après un accouchement par voie basse. Il s'agissait d'une grossesse gémellaire médicalement bien suivie et menée à terme sans problème particulier. Il n'y avait pas eu de manifestations pré-éclamptiques, telles qu'une hypertension artérielle (HTA) ou une protéinurie significative. L'accouchement s'était déroulé sous anesthésie péridurale, réalisée sans difficulté. Dès le lendemain, la patiente recevait 2,5 mg j⁻¹ de bromocriptine (Parlodel®), en vue d'inhiber la lactation. Six jours après l'accouchement, elle

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eburckard@free.fr (E. Burckard).

alléguait des céphalées non positionnelles d'intensité croissante, accompagnées de vomissements, traitées par antalgiques usuels, en raison d'un examen clinique rassurant. Elle était hospitalisée en réanimation au 10^e jour, suite à la survenue de trois crises tonico-cloniques généralisées rapprochées, malgré un traitement anti-convulsivant initié au service des urgences, associant bolus de diazépam et clonazépam intraveineux continu.

À l'admission, prédominait un état confusionnel avec agitation post-critique, sans déficit neurologique focalisé. Le score de Glasgow était noté à 14. Il existait un signe de Hoffmann bilatéral alors que les réflexes cutanés plantaires étaient en flexion. L'état hémodynamique était conservé, accompagné d'une tendance jusqu'à présent méconnue, à l'hypertension artérielle systolo-diastolique vers 165/100 mmHg. L'hématose était normale sous 5 l min⁻¹ d'oxygène au masque. Il existait une hyperthermie à 38,5 °C, sans foyer infectieux cliniquement évident, ni syndrome méningé. La biologie sanguine était uniquement en faveur d'un syndrome inflammatoire (CRP = 40 mg l⁻¹) sans modification de la numération formule. Il n'y avait aucun désordre métabolique. On notait une élévation des enzymes musculaires en relation avec les convulsions. Les fonctions hépatiques et rénales étaient normales et la protéinurie négative. La tomodensitométrie cérébrale s'avérait normale, sans argument pour un accident vasculaire cérébral, une hypertension ou un processus expansif intracrânien. La ponction lombaire donnait un liquide céphalorachidien normal sans modification cytochimique, ce qui éliminait une hémorragie cérébro-méningée. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) encéphalique, en urgence, éliminait une thrombose des sinus veineux, mais objectivait sur les séquences FLAIR, des hyper-signaux cérébelleux et corticaux à prédominance frontale, respectant la substance blanche (Fig. 1). L'angiographie par résonance magnétique montrait des sténoses segmentaires des artères cérébrales antérieures et postérieures (Fig. 2). Ces anomalies de calibre artériel dans ce contexte de céphalées et de convulsions du post-partum, contemporaines du traitement par la bromocriptine, faisaient alors évoquer le diagnostic d'angiopathie bénigne du post-partum. La bromocriptine était arrêtée et l'évolution se faisait vers la réversibilité complète en quelques jours, sans récurrence convulsive, sous couvert d'une thérapie anti-comitiale. En raison de cette amélioration rapide, il n'a pas été réalisé d'artériographie conventionnelle à la recherche de thrombose des veines corticales. Les contrôles électroencéphalographiques évoluaient vers la normalisation du ralentissement initialement diffus. L'IRM à une semaine ne retrouvait plus les hyper-signaux corticaux. Les prélèvements bactériologiques, les sérologies virales, la PCR herpès du LCR, ainsi que les marqueurs immunologiques à la recherche d'une angéite, étaient négatifs. L'IRM cérébrale et l'angio-MR intracrânienne à trois mois montraient la quasi-normalisation des anomalies de calibre artériel en l'absence d'hyper-signaux corticaux.

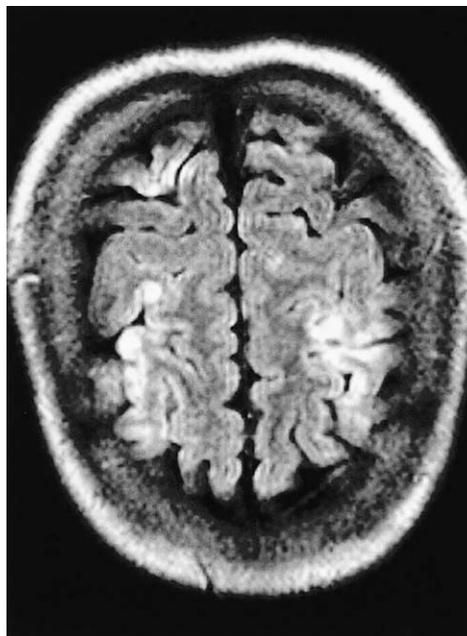


Fig. 1. IRM encéphalique en séquence T2 FLAIR : hyper-signaux du ruban cortical, respectant la substance blanche.

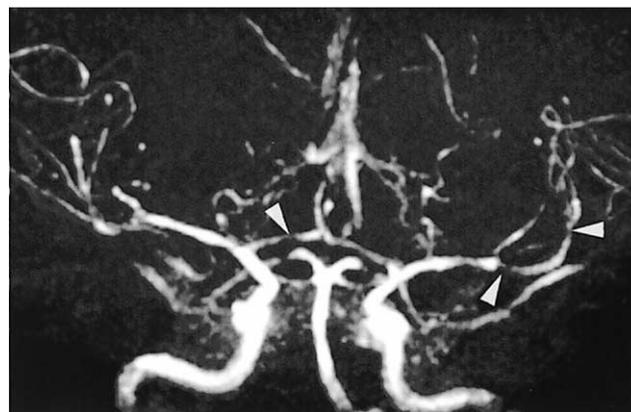


Fig. 2. Angiographie MR : aspect de sténoses segmentaires étagées des artères cérébrales antérieures et postérieures.

2. Discussion

Cette patiente a présenté un tableau caractéristique d'ACBP, qui associait de façon subaiguë céphalées sévères, vomissements et crises convulsives [1]. Il pouvait donner le change à une hémorragie cérébro-méningée ou à une thrombophlébite cérébrale qui étaient infirmées par les explorations pratiquées en urgence. Il faisait également évoquer une éclampsie, bien qu'il n'y avait ni HTA, ni protéinurie avant l'accouchement. Le diagnostic d'ACBP a été en fait suspecté devant l'existence de rétrécissements artériels cérébraux étagés du réseau de moyen et petit calibre sur l'imagerie vasculaire cérébrale. La confirmation n'a été obtenue qu'après récupération clinique complète et normalisation en quelques semaines de l'artériopathie, alors que le reste du bilan étiologique était négatif.

Les mécanismes de l'ACBP restent mal expliqués, mais impliquent un terrain prédisposé [2]. La plus grande réactivité vasculaire durant la grossesse, pour des raisons notamment hormonales [3], pourrait être potentialisée par des accès d'hypertension artérielle médicamenteux ou pré-éclamptiques. L'ACBP a été en effet décrite après l'accouchement normal suivi d'une prescription de dérivés de l'ergot de seigle [4], mais aussi au décours de la toxémie gravidique [5]. Pour notre patiente comme pour trois observations similaires de la littérature [1,2,6], la bromocriptine est incriminée. Le mésilate de bromocriptine est un agoniste dopaminergique qui freine la sécrétion hypothalamo-hypophysaire de prolactine et inhibe la lactation. C'est un dérivé de l'ergot de seigle, dont la modification des propriétés pharmacologiques par hydrogénation, a transformé l'effet vasoconstricteur en effet vasodilatateur. Il semble pourtant que certains patients, au terrain prédisposé, répondent par une augmentation paradoxale du tonus vasopresseur [7]. La responsabilité directe de la bromocriptine dans la survenue de l'ACBP reste pourtant hypothétique, avancée par défaut d'une cause au mécanisme démontré. Actuellement, certains auteurs proposent de rapprocher ACBP et éclampsie, comme deux variantes d'un seul processus physiopathologique [8]. Ils s'appuient sur la grande similitude des présentations cliniques de ces deux affections, alors que les explorations cérébrales morphologique et dynamique, obtenues par les techniques les plus récentes telles que l'IRM de diffusion, sont peu différentes [9].

Pour notre patiente, l'histoire débutait après l'administration de bromocriptine et aucune autre cause de complication neurovasculaire n'avait pu être mise en évidence. L'apparition des premières céphalées intenses six jours après l'accouchement n'excluait pas l'éclampsie, car les formes tardives, y compris au-delà du dixième jour, sont bien décrites [10]. Ces formes tardives ne s'accompagnent d'ailleurs pas toujours de prodromes pré-éclamptiques [11]. Mais il n'existait pas chez la patiente, en dehors de l'HTA, d'autre témoignage d'une atteinte systémique classique au cours de l'éclampsie, comme le HELLP syndrome ou des signes de coagulation intra-vasculaire disséminée. Le diagnostic d'ACBP a donc été privilégié, d'autant que la patiente présentait des facteurs de risque cérébro-vasculaires notables associant tabagisme, migraine, dyslipidémie et surcharge pondérale. Enfin, la réversibilité complète du tableau, y compris de l'HTA, apportait un argument supplémentaire.

La prise en charge thérapeutique a été non spécifique. Outre l'arrêt de la bromocriptine, la patiente a reçu un traitement anticonvulsivant (clonazépam et valproate de sodium) et antihypertenseur (nicardipine) par voie parentérale. Une antibiothérapie par amoxicilline et aciclovir a été instaurée à l'entrée en raison du syndrome inflammatoire avec hyperthermie, puis arrêtée devant les résultats du LCR. Il n'a pas été initié de prévention de récurrence de l'éclampsie par sulfate de magnésium, ce diagnostic n'ayant pas été retenu. De même aucune prévention du vasospasme artériel par la nimo-

dipine n'a été introduite en raison de l'évolution clinique rapide et satisfaisante.

Cette observation attire l'attention sur la bromocriptine. Ce médicament reste couramment utilisé en France dans l'indication de l'inhibition de la lactation du post-partum, alors qu'il a été retiré du marché nord-américain en 1994, suite à la notification de complications graves et parfois mortelles à type d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'HTA gravidique [12]. Ce retentissement polyviscéral est encore rapporté dans des observations plus récentes d'insuffisance rénale aiguë [13], de trouble du rythme cardiaque grave [14] ou d'hémorragie intracrânienne [15]. Il nous semble donc nécessaire de renforcer la pharmacovigilance vis-à-vis de la bromocriptine, ce pourquoi notre observation a fait l'objet d'une déclaration. L'intérêt de sa prescription doit être mis en balance avec les risques potentiels pour les patientes. En plus de ses contre-indications habituelles, il est prudent de ne pas l'associer à un traitement vasoconstricteur concomitant et de ne pas l'utiliser s'il existe, comme pour notre patiente, des facteurs de risque vasculaire. En cas d'utilisation, les céphalées constituent un véritable signal d'alarme qui doit conduire à l'arrêt du traitement, si la tension artérielle est anormalement élevée.

En pratique, l'ACBP demeure un diagnostic d'exclusion, retenu après élimination des causes habituelles de convulsions inaugurales du post-partum. En dehors du cap aigu, la bénignité de l'affection permet d'être rassuré pour l'avenir. Lors d'une grossesse ultérieure, il sera préférable d'éviter tout traitement potentiellement vasoconstricteur et non complètement indispensable.

3. Conclusion

L'ACBP est la conséquence cérébrale d'une hyperactivité vasculaire dans un contexte hypertensif pré-éclamptique ou médicamenteux. La responsabilité de la bromocriptine reste à démontrer, mais la gravité des effets indésirables qui lui sont rapportés doit assortir son utilisation d'une grande prudence.

Références

- [1] Janssens E, Hommel M, Mounnier-Vehier F, Leclerc X, Guerin du Masgenet B, Leyls D. Postpartum cerebral angiopathy possibly due to bromocriptine therapy. *Stroke* 1995;26:128–30.
- [2] Lucas C, Deplanque D, Salhi A, Hachulla E, Doumith S. Angiopathie bénigne du post-partum : un cas clinico-radiologique associé à la prise de bromocriptine. *Rev Méd Interne* 1996;839–41.
- [3] Serin IS, Kula M, Basbug M, Ünlühizarci K, Gücer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80: 1009–13.
- [4] Henry PY, Larre P, Aupy M, Lafforgue JL, Orgogozo JM. Reversible cerebral arteriopathy associated with the administration of ergot derivatives. *Cephalalgia* 1984;4:171–8.

- [5] Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F, Dubuis PY. Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by transcranial doppler ultrasounds. *Eur Neurol* 1989;29:102–5.
- [6] Comabella M, Alvarez-Sabin J, Rovira A, Codina A. Bromocriptine and postpartum cerebral angiopathy: a causal relationship? *Neurology* 1996;46:1754–6.
- [7] Kulig K, Moore LL, Kirk M, Smith D, Stallworth J, Rumack B. Bromocriptine-associated headache: possible life-threatening sympathomimetic interaction. *Obstet Gynecol* 1985;78:941–3.
- [8] Donaldson JO. Eclampsia and postpartum cerebral angiopathy [editorial]. *J Neurol Sci* 2000;178:1.
- [9] Shah AK, Whitty JE. M.R.I. Brain in peripartum seizures: usefulness if combined T2 and diffusion weighted MR imaging. *J Neurol Sci* 1999;166:122–5.
- [10] Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994; 83:502–5.
- [11] Veltkamp R, Kupsch A, Polasek J, Yousry TA, Pfister HW. Late onset postpartum eclampsia without pre-eclamptic prodromi: clinical and neuroradiological presentation in two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:824–7.
- [12] FDA Drug Bulletin: post-partum hypertension seizures, strokes reported with bromocriptine. *FDA Drug Bull* 1994;14:3–4.
- [13] Makdassi R, de Cagny B, Lobjoie E, Andréjak M, Fournier A. Convulsions, hypertension crisis and acute renal failure in postpartum: role of bromocriptine? [letter]. *Nephron* 1996;72:732–3.
- [14] Iffy L, O'donnell J, Correia J, Hopp L. Severe cardiac dysrhythmia in patients using bromocriptine post-partum. *Am J Ther* 1998;5:111–5.
- [15] Kirsch C, Iffy L, Zito GE, McArdle JJ. The role of hypertension in bromocriptine-related puerperal intracranial hemorrhage. *Neuroradiology* 2001;43:302–4.