



**HAL**  
open science

# Les algoneurodystrophies d'origine médicamenteuse : à propos de 26 observations avec revue de la littérature

Valérie Annequin

► **To cite this version:**

Valérie Annequin. Les algoneurodystrophies d'origine médicamenteuse : à propos de 26 observations avec revue de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02444332

**HAL Id: dumas-02444332**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02444332>**

Submitted on 17 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER

GRENOBLE I

Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE : 7024

## TITRE DE LA THESE

# Les algoneurodystrophies d'origine médicamenteuse.

### A propos de 26 observations avec revue de la littérature.

## THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I

pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

**Mademoiselle ANNEQUIN Valérie**

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 03 juin 1993

Devant Monsieur le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury

et

Monsieur le Docteur Ph. GAUDIN

Monsieur le Docteur, Praticien Hospitalier M. MALLARET



**U.F.R. DE PHARMACIE**

Domaine de la Merci - La Tronche

**ANNEE : 1993**

**N° D'ORDRE :**

## **TITRE DE LA THESE**

# **Les algoneurodystrophies d'origine médicamenteuse.**

### **A propos de 26 observations avec revue de la littérature.**

## **THESE**

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I

pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE.**

par

**Mademoiselle ANNEQUIN Valérie**

[Données à caractère personnel]

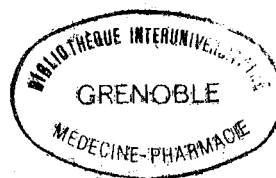
**Cette thèse sera soutenue publiquement le 03 juin 1993**

**Devant Monsieur le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury**

*et*

**Monsieur le Docteur Ph. GAUDIN**

**Monsieur le Docteur, Praticien Hospitalier M. MALLARET**





**A Monsieur ROCHAT**

*pour avoir accepté de présider notre thèse.  
Je lui exprime mes profonds remerciements.*

**A Monsieur GAUDIN**

*pour sa disponibilité,  
sa gentillesse,  
son aide efficace  
tout au long de ce travail.  
Qu'il trouve ici l'expression de  
ma reconnaissance et de mon amitié.*

**A Monsieur MALLARET**

*pour sa collaboration, sa disponibilité.  
Qu'il en soit sincèrement remercié.*

**Je tiens également à remercier :**

**Madame le Docteur F. VINCENT,  
Madame C. BARJHOUX,  
Madame C. GIRARD,**

*pour leurs gentillesse et leurs compréhensions, leurs  
participations actives au cours de ce travail.*

*Nous remercions les centres régionaux de  
Pharmacovigilance pour leur importante collaboration.*

*Je dédie ce travail*

**à MES PARENTS,  
à JEAN-CLAUDE.**

*Je remercie*

*toutes les personnes  
présentes aujourd'hui*

# PLAN

INTRODUCTION .....	3
<b>PARTIE A : RAPPEL SUR L'ALGONEURODYSTROPIE</b>	
I - DEFINITION .....	5
II - HISTORIQUE.....	6
II - 1 - Historique de la découverte de l'AND [19-60-62].....	6
III - PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
III - 1 - Dérèglement du système neurovégétatif [19-47-60-62] .....	10
III - 1 - 1 - L'arc réflexe nociceptif [47].....	10
III - 1 - 2 - Les perturbations vasomotrices [19-60-62].....	12
III - 2 - Intervention de neuromédiateurs [47].....	13
IV- ASPECTS CLINIQUES .....	14
IV - 1 - Topographie.....	15
IV - 1 - 1 - AND du membre supérieur [19-47] .....	15
IV - 1 - 2 - AND du membre inférieur (19- 47).....	17
IV - 1 - 3 - AND de la hanche [47].....	18
IV - 1 - 4 - AND du rachis [19].....	18
IV - 1 - 5 - AND de la paroi thoracique antérieure [19].....	18
IV - 1 - 6 - Les formes particulières de l'AND [19-60] .....	18
IV - 2 - Etiologie [1 -19 - 47].....	20
IV - 2 - 1 - ANDs secondaires [1-11-13-19-47-65].....	20
IV - 2 - 2 - ANDs primitives ou idiopathiques [1-3-19].....	23
IV - 3 - Etude clinique.....	25
IV - 3 - 1 - Signes cliniques [19-47] .....	25

IV - 3 - 2 - Signes biologiques [19-47].....	26
IV - 3 - 3 - Imagerie médicale [19-47].....	27
IV - 4 - Evolution [19].....	30
V - LE DIAGNOSTIC.....	31
V - 1 - Diagnostic différentiel [19-60].....	31
V - 2 - Diagnostic positif [19].....	33
VI - LE TRAITEMENT.....	37
VI - 1 - Traitement préventif.....	37
VI - 2 - Traitement curatif [14-19-26-47].....	37
VI - 2 - 1 Traitement médicamenteux.....	37
VI - 2 - 2 Traitement physique [19-47].....	40
 <b>PARTIE B : L'ALGONEURODYSTROPHIE IATROGENE</b>	
I - ETUDE DES REVUES DE LA LITTERATURE.....	43
I - 1 - Le rhumatisme gardénalique.....	43
I - 1 - 1 - Fréquence.....	43
I - 1 - 2 - Age - Sexe.....	44
I - 1 - 3 - Clinique.....	44
I - 1 - 4 - Examens paracliniques.....	46
I - 1 - 5 - Evolution et traitement.....	46
I - 1 - 6 - Etiologies.....	47
I - 1 - 6 - 1 Etiologies non iatrogènes.....	47
I - 1 - 6 - 2 - Etiologie iatrogène.....	48
I - 1 - 7 - Etudes de la responsabilité du phénobarbital dans l'apparition de l'AND.....	51
I - 1 - 7 - 1 - Arguments impliquant les barbituriques dans l'AND.....	51
I - 1 - 7 - 2 - Arguments écartant toute responsabilité du barbiturique dans l'AND.....	53

I - 1 - 8 - Physiopathologie.....	54
I - 1 - 9 - Conclusion .....	55
<b>I - 2 - L'algoneurodystrophie de la thérapie antituberculeuse.....</b>	<b>56</b>
I - 2 - 1 - Fréquence.....	56
I - 2 - 2 - Sexe - Age.....	56
I - 2 - 3 - Clinique.....	57
I - 2 - 4 - Examens paracliniques .....	59
I - 2 - 5 - Evolution et traitement.....	59
I - 2 - 6 - Etiologies.....	60
I - 2 - 6 - 1 - Etiologies non iatrogènes.....	60
I - 2 - 6 - 2 Etiologie iatrogène .....	61
I - 2 - 7 - Etude de la responsabilité des antituberculeux au cours de la survenue de l'AND.....	63
I - 2 - 7 - 1 - Les antituberculeux : agents impliqués dans l'AND.....	63
I - 2 - 7 - 2 - Les antituberculeux : étiologie exclue pour l'AND.....	63
I - 2 - 8 - Physiopathologie.....	63
I - 2 - 9 - Conclusion .....	64
<b>I - 3 - L'algoneurodystrophie des transplantés sous ciclosporine.....</b>	<b>65</b>
I - 3 - 1 - Fréquence.....	65
I - 3 - 2 - Age - Sexe.....	65
I - 3 - 3 - Clinique.....	66
I - 3 - 4 - Examens paracliniques .....	67
I - 3 - 5 - Evolution et traitement.....	68
I - 3 - 6 - Etiologies.....	68
I - 3 - 6 - 1 - Etiologies non iatrogènes.....	68
I - 3 - 6 - 2 Etiologie iatrogène .....	70
I - 3 - 7 - Etude de la responsabilité de la ciclo. dans l'apparition de l'AND.....	72
I - 3 - 8 - Physiopathologie (50).....	73
I - 3 - 9 - Conclusion .....	73

I - 4 - Algoneurodystrophie et iode radioactif .....	74
I - 4 - 1 - Clinique.....	74
I - 4 - 2 - Etude des publications de la littérature (34 - 35 - 40 - 57) .....	75
I - 4 - 3 - Conclusion .....	75
 I - 5 - Algoneurodystrophie et antiépileptiques (barbituriques exclus).....	76
 I - 6 - Algoneurodystrophie et ergotamine (48 - 53) .....	77
I - 6 - 1 - Description du fait clinique .....	77
I - 6 - 2 - Discussion.....	78
I - 6 - 3 - Conclusion .....	78
 I - 7 - Algoneurodystrophie après injection de tartrate d'antimoine sodique.....	79
 II - PROBLEMES POSES.....	80
 PARTIE C: TRAVAIL PERSONNEL	
 I - MATERIEL ET METHODES.....	83
I - 1 - Recherche du terme algoneurodystrophie.....	83
I - 2 - Listing des observations.....	83
I - 3 - Commande des observations .....	85
I - 4 - Analyse des dossiers non retenus.....	86
I - 5 - Conclusion.....	89
 II - LES OBSERVATIONS.....	90
 III - TABLEAUX RECAPITULATIFS DES IMPUTABILITES.....	117

III - 1 - L'imputabilité en pharmacovigilance (6- 66).....	117
III - 1 - 1 Imputabilité intrinsèque.....	117
III - 1 - 2 Imputabilité extrinsèque.....	123
 III - 2 - Les tableaux de nos observations .....	 124
 III - 3 - Conclusion.....	 126

## **PARTIE D : DISCUSSION**

### **I - ETUDE DE NOS OBSERVATIONS COMPARAISON**

<b>AVEC LA LITTERATURE.....</b>	<b>130</b>
---------------------------------	------------

<b>I - 1 - Les molécules connues .....</b>	<b>130</b>
I - 1 - 1 - Les barbituriques .....	130
I - 1 - 1 - 1 - Etude médicamenteuse .....	130
I - 1 - 1 - 2 - Etude clinique.....	131
I - 1 - 1 - 3 - Diagnostic différentiel.....	132
I - 1 - 1 - 4 - Traitement.....	132
I - 1 - 1 - 5 - Evolution.....	133
I - 1 - 1 - 6 - Etude du patient.....	133
I - 1 - 1 - 7 - Conclusion .....	134
I - 1 - 2 - Les antituberculeux .....	134
I - 1 - 2 - 1 - Etude médicamenteuse .....	134
I - 1 - 2 - 2 - Etude clinique.....	135
I - 1 - 2 - 3 - Diagnostic différentiel.....	136
I - 1 - 2 - 4 - Traitement.....	137
I - 1 - 2 - 5 - Evolution.....	137
I - 1 - 2 - 6 - Etude du patient.....	137
I - 1 - 2 - 7 - Conclusion .....	138
I - 1 - 3 La ciclosporine .....	138
I - 1 - 3 - 1 - Etude médicamenteuse .....	138
I - 1 - 3 - 2 - Etude clinique.....	139
I - 1 - 3 - 3 - Diagnostic différentiel.....	141
I - 1 - 3 - 4 - Traitement.....	141
I - 1 - 3 - 5 - Evolution.....	142
I - 1 - 3 - 6 - Etude du patient.....	142
I - 1 - 3 - 7 - Conclusion .....	143



<b>I - 2 - Les autres molécules.....</b>	<b>143</b>
I - 2 - 1 - La nicardipine : LOXEN®.....	143
I - 2 - 1 - 1 - Etude médicamenteuse .....	143
I - 2 - 1 - 2 - Etude clinique.....	143
I - 2 - 1 - 3 - Traitement.....	145
I - 2 - 1 - 4 - Etiologies.....	145
I - 2 - 1 - 5 - Conclusion .....	146
I - 2 - 2 - La carbamazépine = TEGRETOL® et la propériciazine = NEULEPTIL® .....	146
I - 2 - 2 - 1 - Etude médicamenteuse .....	146
I - 2 - 2 - 2 - Etude clinique .....	146
I - 2 - 2 - 3 - Etiologies.....	147
I - 2 - 2 - 4 - Conclusion .....	147
 I - 3 - Conclusion.....	 148
 <b>II - LES TABLEAUX TYPES DE L'AND MEDICAMENTEUSE .....</b>	 <b>149</b>
 <b>III - UNITE POSSIBLE DE L'AND IATROGENE.....</b>	 <b>153</b>
 III - 1 - Les traits communs de l'AND médicamenteuse.....	 153
 III - 2 - La différence de l'AND des transplantés sous ciclosporine..	 154
 III - 3 - Conclusion.....	 155
 <b>CONCLUSION.....</b>	 <b>156</b>
 <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	 <b>157</b>

## ABREVIATIONS

**AND** : Algoneurodystrophie

**ANDs** : Algoneurodystrophies

**ciclo.** : Ciclosporine

**I.131** : Iode 131

**RPO** : rhéopléthysmographie occlusive

**Groupage HLA ; HLA** : human leukocyte antigen

### Au cours des observations :

**Sexe (M, F)** ; M : Masculin , F : Féminin

**Spécialité (D.C.I.) ; DCI** : dénomination commune internationale

**VA** : voie d'administration

**Imputabilités** C : chronologique

S : sémiologique

B : bibliographique

**VS** : vitesse de sédimentation

**Ca** : calcium

**P** : phosphore

**PA** : phosphatases alcalines

**HTA** : hypertension artérielle

**PSH** : périarthrite scapulo-humérale

**NFS** : numération formule sanguine

**γGT** : gamma-glutamyl-transpeptidase

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**MCP** : métacarpophalangiennes

**IPP** : interphalangiennes proximales

**EMG** : électromyogramme

**IDR** : intradermo-réaction

**GB** : globules blancs

**PN** : polynucléaires

**IV** : intraveineuse

**HD** : hémodialyse

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**PTH** : parathormone

**IRC** : insuffisance rénale chronique

**LED** : lupus érythémateux disséminé

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**IC** : insuffisance cardiaque

**Provenance des observations :**

**CF** : Clermont-Ferrand

**GR** : Grenoble

**TO** : Toulouse

**PA** : Paris

**NY** : Nancy

**BX** : Bordeaux

## INTRODUCTION

Les médicaments sont utilisés depuis longtemps dans le but de prévenir ou guérir les maladies humaines.

Malheureusement, ils s'accompagnent pour la plupart, d'effets indésirables plus ou moins importants nécessitant parfois l'arrêt de la thérapeutique.

Pour notre part, nous nous intéresserons aux manifestations d'ordre rhumatologique provoquées par les médicaments et, plus particulièrement aux complications ostéo-articulaires définies sous le terme d'algoneurodystrophie (AND).

Cette manifestation iatrogène, bien que rare, a été décrite depuis longtemps :

- Dès 1925, "le rhumatisme gardénalique" fut connu, mais longtemps mis en doute.
- "Le pseudo-rumatisme" de la chimiothérapie antituberculeuse est de découverte plus récente (1961).
- La responsabilité de l'iode a été avancée en 1963.

Nous nous proposons dans cette étude de rassembler les connaissances actuelles concernant l'AND médicamenteuse.

Notre premier objectif sera d'essayer de dresser le portrait type des ANDs iatrogènes propre à chaque classe médicamenteuse.

Seule la pharmacovigilance pourra nous permettre de limiter l'extension de cette pathologie ; c'est là le deuxième objectif de notre étude.

Grâce aux observations provenant des centres de pharmacovigilance français, nous essayerons de retenir l'attention du praticien sur toute nouvelle molécule pouvant être suspectée d'engendrer une AND.

Par comparaison des différentes ANDs iatrogènes, nous discuterons d'une unité possible de l'AND chimiothérapique.

**Partie A**

**RAPPEL SUR L'ALGONEURODYSTROPHIE**

## I - DEFINITION

On désigne sous le terme d'algoneurodystrophie (AND), un syndrome articulaire douloureux s'accompagnant de troubles vasomoteurs et trophiques, avec atteinte d'un membre ou d'un segment de membre.

Ce syndrome peut être le fait d'un terrain particulier (troubles métaboliques, anxiété, labilité neurovégétative, tendance dépressive) ou exister parfois sans cause décelable.

L'aspect clinique de l'AND reste caractérisé par une douleur de type mécanique ou inflammatoire, localisée ou diffuse, mais sans réel signe d'inflammation.

La physiopathologie n'est à l'heure actuelle pas encore très clairement élucidée.

Le diagnostic de cette pathologie peut être :

- facile pour les formes classiques (post-traumatiques ou post-chirurgicales) et évoluées.
- plus difficile dans un contexte d'étiologie peu évidente, de forme atypique ou incomplète.

L'évolution de cette pathologie est variable.

La guérison peut être plus ou moins complète et rapide (quelques mois à quelques années).

Elle apparaît d'autant plus précocement que les traitements ont été rapidement instaurés ; d'où l'intérêt du diagnostic rapide (19).

## II - HISTORIQUE

Les ANDs semblent avoir été observées pour la première fois en 1766 par HUNTER, qui relevait déjà l'importance du facteur "traumatisme" dans l'apparition de cette pathologie.

Puis, tout au long de sa découverte, elle reçue de multiples dénominations qui, actuellement, se regroupent sous le nom d'une même entité pathologique : l'AND.

### II - 1 - HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DE L'AND [19-60-62]

- 1766 : Hunter décrit les conséquences à distance des traumatismes sur les articulations, les aponévroses, les tendons, les ligaments.
- 1864 : Mitchell décrit "la causalgie". C'est une description très précise des différents aspects cliniques de l'AND.
- 1867 : Chevallier insiste sur les troubles vasomoteurs et trophiques dans les affections nerveuses centrales et périphériques.
- 1898 : Destot et Mouisset publient une observation d'ostéoporose de l'articulation tibio-tarsienne après chute sur le pied.
- 1900 : Sudeck décrit "l'atrophie osseuse inflammatoire aiguë" (observations radiologiques).
- 1923 : Leriche décrit "l'ostéoporose algique post-traumatique" et posera avec Fontaine l'hypothèse de l'origine sympathique du syndrome.
- 1925 : Maillard et Renard signalent un syndrome rhumatismal du membre supérieur pendant le traitement par barbituriques des épileptiques.
- 1934 : Bériel et Barbier : "Le rhumatisme gardénalique"
- 1937 : De Takats crée le terme de dystrophie réflexe des extrémités pour des syndromes algiques moteurs et trophiques du membre supérieur.

- 1946 : Ravault et collaborateurs : "Le rhumatisme neurotrophique du membre supérieur".
- 1947 : Steinbrocker imagine "le syndrome épaule-main".
- 1951 : De Seze et Ryckwaert appellent "Algodystrophie sympathique" les faits antérieurs décrits par Ravault et ses collaborateurs.
- 1957 : De Seze et Ryckwaert décrivent "l'algodystrophie sympathique du membre supérieur".
- 1958 : Ravault publie sur "le pied décalcifié douloureux idiopathique".
- 1959 : De Seze et collaborateurs décrivent l'algodystrophie du genou.
- 1966 : Gougeon et Moreau Hottin révèlent "la succession de plusieurs épisodes d'algodystrophie à plusieurs années de distance chez un même malade", ainsi qu'un cas d'ostéoporose sur plusieurs corps vertébraux.
- 1967 : Duncan, Frame et collaborateurs décrivent l'algodystrophie migratrice non traumatique du membre inférieur.
- 1968 : Lequesne publie 10 cas d'algodystrophie décalcifiante non traumatique de la hanche.
- 1968 : Serres et collaborateurs rapportent un cas d'algodystrophie extensive du pied au rachis.
- 1977 : Lequesne décrit les deux formes radiales et zonales de l'algodystrophie décalcifiante partielle.



## II - 2 - MULTIPLES DENOMINATIONS DE L'AND [19-30-60-62]

- AND décalcifiante
- Algodystrophie sympathique
- Atrophie osseuse inflammatoire aiguë de Sudeck
- Causalgie
- Décalcification idiopathique douloureuse du pied
- Dystrophie réflexe sympathique décalcifiante
- Dystrophie réflexe des extrémités
- Dystrophie réflexe neurovasculaire
- Dystrophie sympathique post-traumatique
- Fasciite palmaire avec polyarthrite et carcinome de l'ovaire
- Pied douloureux décalcifié
- Maladie de Sudeck
- Maladie de Sudeck- Leriche
- Œdème chronique traumatique
- Ostéolyse régionale migratrice
- Ostéoporose douloureuse post-traumatique
- Ostéoporose transitoire
- Ostéoporose transitoire de la hanche après la grossesse ou syndrome de Curtiss et Kincaid.
- Ostéoporose transitoire migratrice régionale
- Pseudorhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse
- Rhumatisme barbiturique
- Rhumatisme gardénalique
- Rhumatisme neurotrophique de Ravault
- Syndrome de Curtiss-kincaid
- Syndrome de Steinbrocker
- Syndrome de Sudeck-Leriche
- Syndrome épaule-main

Actuellement, les termes les plus couramment employés pour décrire cette pathologie sont :

- Algodystrophie
- Algoneurodystrophie
- Reflex sympathetic dystrophy syndrome
- Maladie de Sudeck
- Maladie de Sudeck-Leriche.

D'autres pathologies telles que la capsulite rétractile ou la périarthrite scapulo-humérale (P.S.H.) ne sont pas de réelles ANDs.

Néanmoins, ces affections mettent en jeu un mécanisme algoneurodystrophique.

Ainsi, la capsulite rétractile et la PSH sont considérées pour la plupart des auteurs comme une forme réduite d'AND (30).

### III - PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'AND est à l'heure actuelle encore mal élucidée.

L'hypothèse la plus communément admise est celle d'un dérèglement localisé intense et durable du système nerveux végétatif.

#### III - 1 - DEREGLLEMENT DU SYSTEME NEUROVEGETATIF [19-47-60-62]

Ce dérèglement du système neurovégétatif provoque par l'intermédiaire d'un arc réflexe nociceptif des troubles vasomoteurs.

##### III - 1 - 1 - L'arc réflexe nociceptif [47]

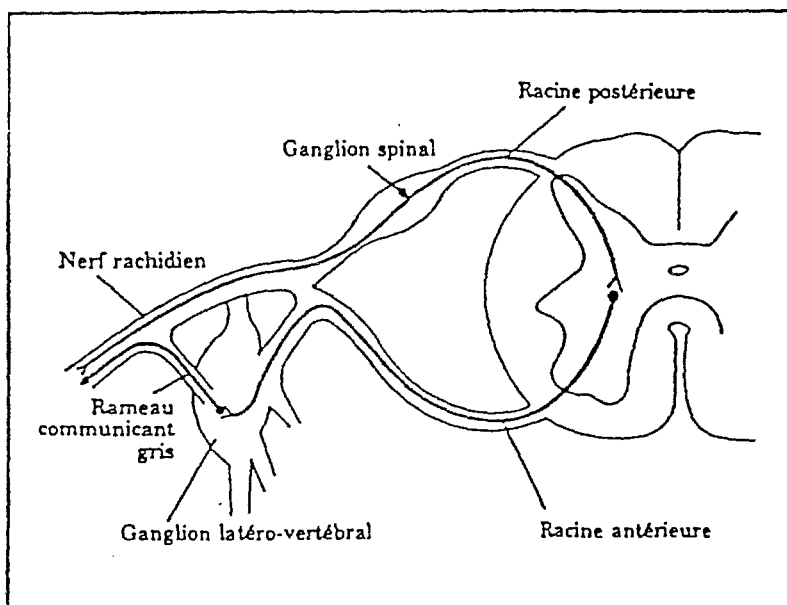
Les agressions venues de l'extérieur déclencheraient un arc réflexe avec :

- *comme voie afférente* : des fibres sensibles des nerfs mixtes ou des nerfs sympathiques.
- *comme voie centrale* : les formations végétatives de la moelle (racine postérieure, ganglion spinal).
- *comme voie efférente* : les fibres sympathiques post-ganglionnaires, nerfs sensitifs mixtes des membres.  
(schéma n° 1)

SCHEMA N° 1 :

Physiopathologie des algodystrophies.

Propagation des influx nociceptifs dans le système sympathique et la moelle [47].

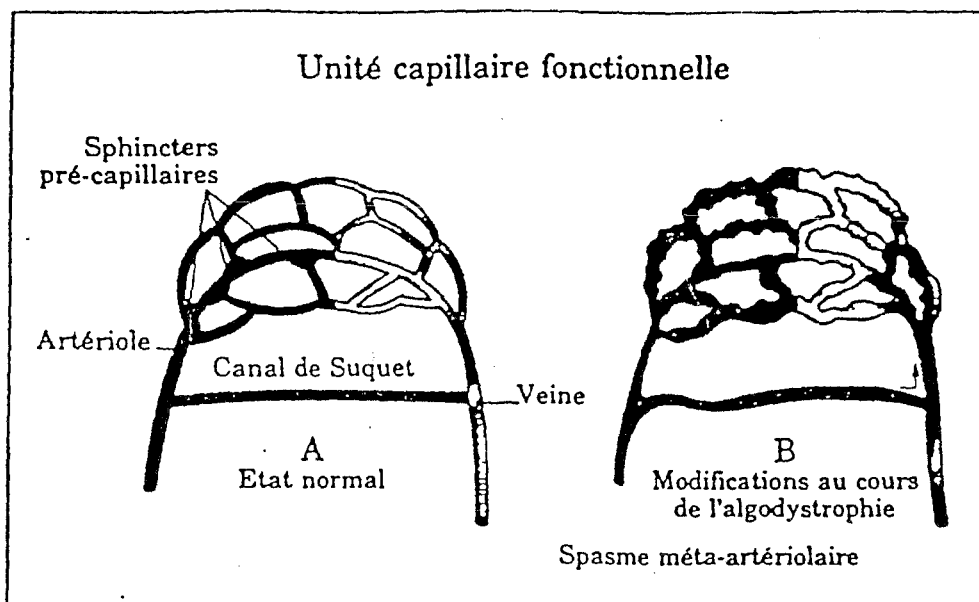


SCHEMA N° 2 :

Physiopathologie des algodystrophies

Perturbations vasomotrices locales

(d'après J.C. RENIER) [47]



Lors d'un syndrome algoneurodystrophique, cet arc réflexe persiste de façon anormale à cause :

- d'un défaut de l'action freinatrice des centres supérieurs diencéphaliques et corticaux,
- de l'apparition d'une nouvelle excitation nociceptive provoquée par des troubles vasomoteurs périphériques ; un cercle vicieux s'établirait ainsi.

### III - 1 - 2 - Les perturbations vasomotrices [19-60-62]

Le dérèglement du système nerveux végétatif provoquerait au niveau de la microcirculation, une perturbation de la vasomotricité avec :

- une vasoconstriction provoquant une ouverture des anastomoses artérioveineuses, notamment des canaux de Suquet.

Les sphincters pré-capillaires se ferment, ce qui entraîne :

- une dérivation de la microcirculation qui se fait alors à contre courant,
- l'apparition de spasmes des veinules.

- une vasodilatation des capillaires et mise en place d'une stase circulatoire, exhémie, et œdème.

La prolongation de la stase serait à l'origine d'un épaissement des parois vasculaires, de fibrose, de modification du tissu osseux : c'est le stade dystrophique et séquellaire (schéma n°2).

Les lésions prédominent dans les régions articulaires sans doute en raison de la richesse de ces régions en fibres du système nerveux végétatif.

### III - 2 - INTERVENTION DE NEUROMEDIATEURS [47]

L'action sclérosante de la sérotonine a été mise en évidence dans certaines ANDs secondaires au traitement par l'isoniazide qui inhibe la dégradation de la sérotonine. Les barbituriques, également responsables d'ANDs augmenteraient la libération de sérotonine au niveau du système nerveux central.

#### IV- ASPECTS CLINIQUES

- Quelles que soient la localisation ou l'étiologie de l'AND, cette affection se présente cliniquement sous l'aspect d'une atteinte douloureuse d'une ou plusieurs régions articulaires mais, avec des variantes cliniques extrêmement nombreuses.
  
- Le tableau classique de l'AND comprend des signes :
  - cliniques avec trois phases différentes
  - biologiques
  - radiologiques
  
- L'évolution de l'AND est variable et dépend essentiellement de la rapidité de mise en place du diagnostic et du traitement.

#### IV - 1 - TOPOGRAPHIE

L'AND peut atteindre le membre supérieur, le membre inférieur, la hanche, le rachis, la paroi thoracique antérieure, de façon isolée ou concomitante.

##### IV - 1 - 1 - AND du membre supérieur [19-47]

On aura soit une atteinte unipolaire de la main ou de l'épaule, soit une atteinte bipolaire de la main et de l'épaule, le coude étant souvent épargné.

La forme unipolaire peut ne toucher qu'un seul segment du membre supérieur.

##### • Atteinte de la main (figure n°3)

L'AND de la main est caractérisée par :

- une douleur diffuse
- des troubles vasomoteurs évidents (la main est gonflée, chaude et rosée)
- secondairement, des troubles trophiques (peau tendue, froide, lisse) et une raideur qui fixe les doigts en griffe : on parle de griffe cubitale.

##### • Atteinte de l'épaule

L'AND de l'épaule est différente de celle de la main.

Elle est marquée par :

- une douleur,
- et surtout un enraidissement progressif de l'épaule qui limite tous mouvements ; on parle de rétraction capsulaire.

A mesure que s'aggrave la raideur, la douleur semble s'atténuer et on arrive ainsi au stade de l'épaule gelée (indolore et enraidie).

La forme la plus classique de l'AND du membre supérieur reste le syndrome épaule-main qui réalise une atteinte bipolaire.



FIGURE N° 3 :

Aspect clinique d'une algodystrophie de la main.  
Noter l'augmentation de volume et la rougeur de la main atteinte. (47).

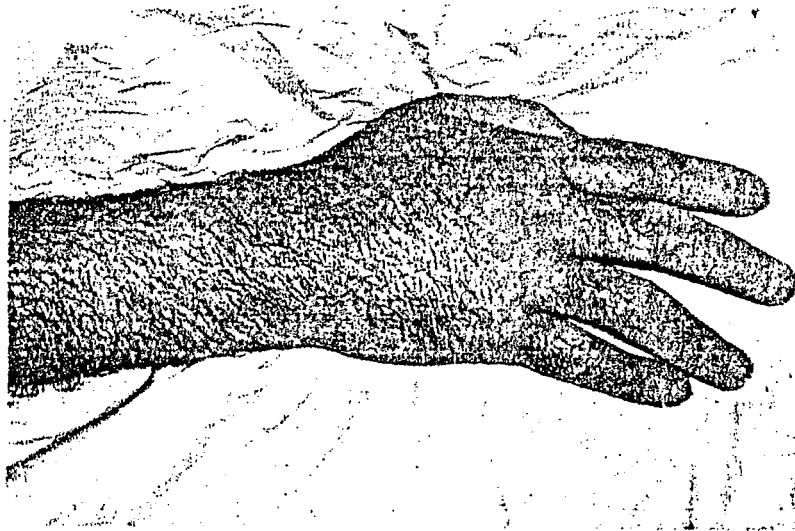
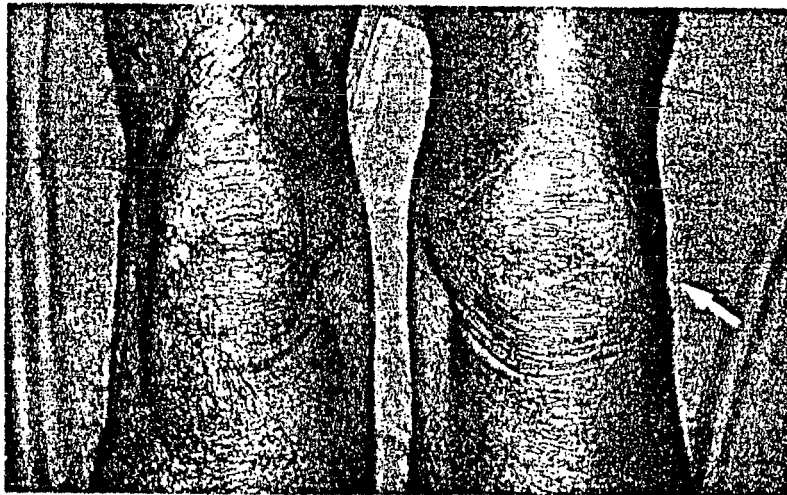


FIGURE N° 4 :

Algodystrophie du genou droit : aspect clinique  
Augmentation de volume du genou (47).



#### IV - 1 - 2 - AND du membre inférieur (19- 47)

L'AND du membre inférieur est le plus souvent unipolaire et se localise au niveau du pied ou du genou.

##### • Atteinte du pied

L'AND du pied se caractérise par :

- une douleur vive
- un œdème plus ou moins important
- des signes vasomoteurs
- un enraidissement progressif de l'articulation qui va de paire avec une diminution des signes pseudo-inflammatoires et une apparition des troubles trophiques.

L'atteinte du pied peut être :

- uniparcellaire (n'affectant qu'une partie du pied)
- globale

##### • Atteinte du genou (figure n°4)

Sa fréquence a été, semble t-il, sous estimée, car l'AND du genou peut être secondaire a des traumatismes d'intensité minime tels que l'immobilisation plâtrée.

L'AND du genou réalise un tableau d'arthropathie pseudo-inflammatoire du genou.

Elle se détermine par :

- une douleur vive et permanente entraînant une boiterie
- des signes vasomoteurs discrets

#### **IV - 1 - 3 - AND de la hanche [47]**

L'AND de la hanche est dominée par :

- des manifestations douloureuses non soulagées par le décubitus
- un enraidissement de l'articulation peu important
- des troubles vasomoteurs absents

#### **IV - 1 - 4 - AND du rachis [19]**

Le diagnostic de l'AND du rachis reste difficile, s'il n'existe pas d'atteintes des régions articulaires périphériques.

Elle peut succéder à une AND des membres inférieurs, lui être contemporaine ou, la précéder.

Elle se caractérise par :

- une douleur aiguë du rachis cervical, dorsal, ou lombaire

#### **IV - 1 - 5 - AND de la paroi thoracique antérieure [19]**

L'AND de la paroi thoracique antérieure peut intéresser différentes parties de la paroi thoracique et décrit un syndrome douloureux.

#### **IV - 1 - 6 - Les formes particulières de l'AND [19-60]**

Les formes sémiologiques et évolutives sont nombreuses et se différencient par leurs topographies. Mais, pour une même topographie, il existe parfois une forme particulière d'AND.

- **FORMES A EXTENSION REDUITE :**

- ◊ **Formes partielles**

Elles correspondent à une atteinte localisée soit :

- à un ou deux rayons de la main ou du pied
- à un condyle, ou un plateau tibial ou une rotule.

- ◊ **Formes parcellaires**

Les atteintes sont encore plus limitées.

Elle correspondent à une partie très limitée d'un condyle, ou d'un plateau tibial.

- **FORMES MULTIFOCALES :**

Plusieurs articulations sont touchées. Ce sont les formes migratrices ou extensives.

- **FORMES A EPISODES SUCCESSIFS :**

La forme à bascule de l'AND du genou avec atteinte successive des deux genoux est une forme d'AND à épisodes successifs.

- **LE SYNDROME EPAULE-MAIN ATYPIQUE OU DEPASSE :**

Ce syndrome est dépassé en ce sens que d'autres articulations que celles de l'épaule ou de la main peuvent être atteintes (membres inférieurs, coudes).

Il est atypique car il est parfois incomplet. Ce syndrome se résume parfois à une simple atteinte des épaules ou des mains.

Ainsi, toutes les combinaisons sont possibles ; d'une épaule ou une main enraidie, isolée ou bilatérale, à un syndrome épaule-main complet uni ou bilatéral avec atteinte ou non d'autres articulations.

## **IV - 2 - ETIOLOGIE [1-19-47]**

La fréquence des ANDs est importante, bien que difficile à évaluer avec précision.

Les ANDs sont aussi fréquentes pour le sexe masculin que féminin.

Elle apparaît à tout âge, avec deux pics de fréquence :

- un à 20 ans plutôt sur un terrain neurodystonique, ou par suite d'un traumatisme
- un à 50 ans plutôt sur un terrain métabolique.

Les ANDs possèdent le plus souvent une ou plusieurs causes déclenchantes : elles sont dites secondaires. Par contre, elles sont dites primitives lorsqu'aucune cause déclenchante n'apparaît ; entrerait alors en ligne de compte le terrain particulier du patient.

### **IV - 2 - 1 - ANDs secondaires [1-11-13-19-47-65]**

Dans plus de la moitié des cas, l'AND se présente comme une affection secondaire à des agressions très variées.

Acquaviva et collaborateurs montrent lors une étude portant sur 765 patients les différentes causes d'AND ; les résultats sont exprimés sous forme de tableau (tableau n°6).

**Tableau n° 6 - Formes étiologiques des ANDs (01)**

Les grandes étiologies de l'AND et leurs fréquences	Agressions	Pourcentage de personnes atteintes d'AND ( % )
<p><b>TRAUMATISMES</b> 60,00%</p>	<p>Fractures Traumatismes mineurs (contusions, coupures, piqûres)  Entorses, luxations  Interventions chirurgicales (portant généralement sur l'appareil locomoteur)</p>	<p>2 8 1 3  1 0  8</p>
<p><b>CAUSES IATROGENES</b> 6,00%</p>	<p>Causes médicamenteuses (barbituriques, isoniazide)</p>	<p>6</p>
<p><b>AFFECTIONS MEDICALES OU ETAT PHYSIOLOGIQUE</b> ( 8,00 % )</p>	<p>Causes diverses ( hyperthyroïdie, tendinite, arthrite septique, tumeur osseuse.. )  Affections du système nerveux périphérique ( zona, compression radiculaire... )  Affections du système nerveux central (hémiplégie vasculaire, tumeur cérébrale )  Grossesses  Affections viscérales (épisodes coronariens aigus)</p>	<p>3  3  2  0,9  0,4</p>
<p><b>FORMES IDIOPATHIQUES</b> 26,00%</p>	<p>Aucun facteur étiologique n'est retrouvé</p>	<p>2 6</p>

- L'étiologie principale de l'AND reste le traumatisme de toute nature et d'intensité variable.

Il peut aussi bien s'agir d'une immobilisation plâtrée que d'une piqûre ou coupure. C'est ainsi que certains auteurs ont pu associer une AND à une ponction veineuse de routine.

Une extravasation de l'adriamycine aurait entraîné des perturbations vasomotrices et dystrophiques des tissus mous et l'apparition d'une AND (11).

Une AND de la main a pu être observée cinq mois après placement d'une voie artérioveineuse pour hémodialyse. (65)

- Des affections non traumatiques de l'appareil locomoteur d'ordre :

- infectieux (AND de la hanche secondaire à une coxite brucellienne) (13),
- inflammatoire,
- tumoral (bénignes ou malignes),
- physiologique,
- dystrophique,

peuvent également être à l'origine d'une AND.

- Les affections :

- du système nerveux périphérique ou central
- cardiovasculaires
- pleuro-pulmonaires
- endocriniennes et métaboliques, (pancréatite, diabète, hyperthyroïdie, hyperuricémie, hypertriglycéridémie)
- tumorales bénignes ou malignes,

sont encore d'autres causes d'AND.

L'AND survient en moyenne cinq à sept semaines après le facteur déclenchant (si l'on exclut l'AND iatrogène).

#### IV - 2 - 2 - ANDs primitives ou idiopathiques [1-3-19]

Dans environ un tiers des cas, l'AND se présente comme une affection primitive sans réelle cause décelable en dehors d'un terrain favorisant présent fréquemment et caractérisé par :

- des troubles métaboliques :
  - une hyperglycémie
  - une hypercholestérolémie et hypertriglycémie
  - un éthyisme net
  - un abus de cigarette (3)
  
- un terrain anxieux ou dépressif

Ainsi, les facteurs métaboliques voient confirmé leurs rôles de "facteur de risque" sans constituer cependant un élément déterminant de l'affection.

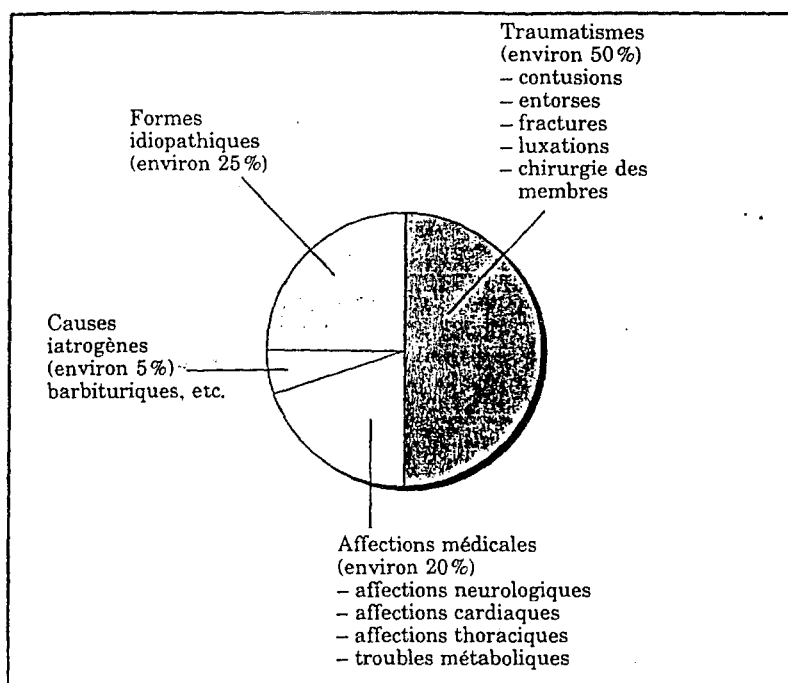
Dans certains cas, aucune étiologie ne peut être retrouvée.

Chez ces patients, il n'est pas impossible qu'un traumatisme mineur et méconnu soit à l'origine de l'AND.

(schéma n°5 et tableau n°6)



SCHEMA N°5 :  
Formes étiologiques des algodystrophies  
(d'après P. Doury) (47).



## IV - 3 - ETUDE CLINIQUE

### IV - 3 - 1 - Signes cliniques [19-47]

Quelque soit l'étiologie, la localisation de l'AND, elle évolue en trois phases. Elles sont cependant souvent difficiles à discerner, car leurs durées respectives sont variables, et certaines de ces phases peuvent manquer.

- **Première phase** = phase aiguë (phase chaude)

- Le début de cette phase est progressif et dominé par une douleur qui peut être spontanée et permanente ou déclenchée par la pression et le mouvement. L'intensité de cette douleur est très variable. La douleur peut être localisée au niveau d'une articulation ou diffuser le long du membre.
- L'aspect de la région articulaire est également très variable. Parfois normal, il existe plus souvent :
  - des signes d'allure pseudo-inflammatoire avec tuméfaction, rougeur des téguments, augmentation de la chaleur locale ou hypothermie,
  - une modification des phanères,
  - une hyperesthésie cutanée fréquente.
- Cette première phase a une durée d'évolution très variable ; de quelques semaines, à quelques mois, elle peut même être totalement absente dans le syndrome algodystrophique.

- **Deuxième phase** = phase dystrophique (phase froide)

- Les douleurs présentes dans la phase aiguë vont peu à peu diminuer ou disparaître totalement.
- Les signes d'allure inflammatoire lorsqu'ils étaient présents vont s'atténuer.
- Les téguments deviennent froids et prennent une allure sclérodermiforme.

- **Troisième phase** = phase séquellaire

- La douleur s'est estompée, mais persiste lors de l'effort.
- Rarement peuvent s'installer des modifications tissulaires plus ou moins irréversibles telles qu'un épaissement, une fibrose, ou une atrophie avec des rétractions au niveau des mains (griffe cubitale) ou des pieds (varus équin).

Cet enraidissement plus ou moins marqué entraînera une limitation dans le jeu articulaire.

#### IV - 3 - 2 - Signes biologiques [19-47]

On note dans l'AND une absence d'anomalie au niveau biologique:

- ◇ Pas de signes biologiques d'inflammation
  - vitesse de sédimentation normale
- ◇ Aucune perturbation significative des paramètres biologiques phosphocalciques
  - calcémie, phosphorémie normales
  - phosphatases alcalines normales
  - parfois augmentation discrète et transitoire de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie.
- ◇ Test d'hypocalcémie à la calcitonine normal

En cas d'épanchement intra-articulaire, le liquide synovial est de type mécanique.

#### IV - 3 - 3 - Imagerie médicale [19-47]

- **La radiographie** (figure n°7)

La radiographie est d'une grande importance pour le diagnostic de l'AND mais, les signes radiologiques sont :

- d'apparition tardive, souvent en retard sur la clinique
- inconstants
- d'intensité, d'extension, d'aspect très variable d'un cas à l'autre.

Les signes radiologiques apparaissent plusieurs semaines, voire plusieurs mois après les manifestations fonctionnelles, ce qui nécessite des clichés répétés et des deux membres afin de pouvoir comparer avec le côté sain.

L'image radiologique caractéristique est une déminéralisation osseuse d'intensité et de type variable. On observera une hypertransparence osseuse de type homogène ou hétérogène donnant un aspect multigéodique, vacuolaire à l'os.

Cette hypertransparence osseuse peut être limitée au début puis, s'étendre à l'ensemble de l'articulation et persister de nombreux mois après la guérison clinique.

- **La scintigraphie osseuse au Technétium** (figure n°8)

La scintigraphie osseuse réalisée par injection intraveineuse de traceurs radioactifs (méthylène diphosphonate de Technétium 99 m) permet un diagnostic précoce par une hyperfixation au niveau du segment atteint.

Mais, la fixation isotopique sur l'os est fonction de la vascularisation or, comme l'AND s'accompagne de perturbations vasomotrices, on pourra observer :

- une hypofixation (surtout chez le sujet jeune)
- une hyperfixation classique et habituelle chez l'adulte
- une fixation normale
- une succession de phases d'hyperfixation et d'hypofixation

FIGURE N° 7  
Algodystrophie de la main gauche :  
aspect radiographique.  
Démérialisation diffuse de la main gauche (47).

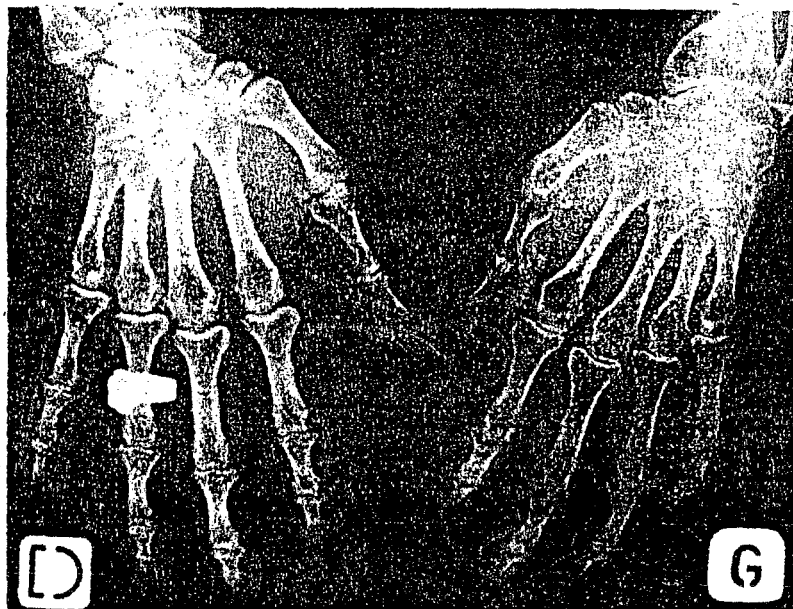
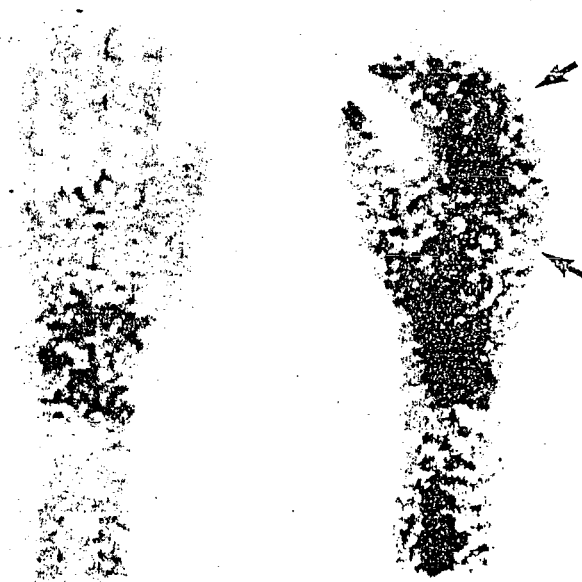


FIGURE N° 8  
Signes scintigraphiques des algodystrophies.  
Hyperfixation au niveau de la main atteinte (47).



Il faudra toujours réaliser une scintigraphie corps entier pour visualiser les différentes régions atteintes d'AND.

Au cours de l'AND, on notera souvent une hyperfixation isotopique très précoce, d'étendue variable et qui persiste après la disparition des signes cliniques.

- **La scanographie**

La scanographie trouve son intérêt dans la mise en évidence d'anomalies précoces des parties molles périarticulaires.

Elle a pu montrer l'existence d'un épaissement capsuloligamentaire dans l'AND du genou.

- **La résonance magnétique nucléaire**

Les données recueillies en IRM pour le diagnostic de l'AND sont inconstantes, variables, voire contradictoires suivant les structures atteintes et la nature de cette atteinte.

L'IRM permettrait de différencier l'ostéonécrose de l'AND de la hanche, les métastases osseuses de l'AND.

- **Téléthermographie**

Au cours de l'AND, on note des modifications de la température cutanée qui peuvent être soumises à une analyse topographique fine grâce à la téléthermographie.

Cette méthode permet d'enregistrer la chaleur émise par les différents points d'une région cutanée ; elle trouve donc son utilisation dans le suivi de l'AND sous traitement.

#### **IV - 4 - EVOLUTION [19]**

L'AND évolue en quelques semaines, à quelques mois, voire quelques années pour les formes les plus sévères.

L'évolution de l'AND est variable et dépend :

- de la topographie de l'atteinte
- de la rapidité d'établissement du diagnostic et du traitement

- **La topographie**

L'AND des membres supérieurs possède fréquemment une évolution prolongée (1 à 2 ans) avec des séquelles sévères de type rétraction cubitale.

Au niveau des membres inférieurs, la localisation au niveau du pied est la plus sévère avec parfois, rétraction capsulaire et attitudes vicieuses.

L'atteinte du genou et de la hanche sont généralement bénignes, et la guérison se fait sans séquelles en moins d'un an.

- **Le diagnostic**

Le diagnostic est difficile à établir de façon très précoce puisque les signes radiologiques n'apparaissent que tardivement ; de ce fait, le traitement sera retardé.

- **Le traitement**

Plus le traitement sera rapidement mis en place, plus les chances d'une guérison rapide et sans séquelles seront notables.

## V - LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'AND est facile dans les formes typiques et évoluées ; il devient par contre très difficile dans les formes atypiques ou incomplètes.

Ce diagnostic est d'autant plus difficile que chaque affection pouvant être confondue avec une AND peut elle-même être responsable d'une poussée d'AND.

### V - 1 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL [19-60]

Le diagnostic d'AND ne peut être certain qu'après avoir éliminé certaines affections possédant des signes cliniques ou paracliniques proches de ceux présents dans l'AND.

Or, l'AND se présente souvent sous une forme incomplète suggérant des diagnostics erronés variés.

Le diagnostic différentiel d'AND doit éliminer formellement :

- **les affections inflammatoires :**
  - arthrites inflammatoires
  - polyarthrites rhumatoïdes
  - connectivites (sclérodermie)
  - arthrites microcristallines
  
- **les infections :**
  - arthrites infectieuses ou tuberculeuses
  - ténosynovite septique
  - phlegmon des gaines digitales
- **les tumeurs osseuses**
- **les ostéonécroses**
- **les arthroses**
- **les fractures de fatigue**
- **les descellements de prothèse articulaire**
- **les entorses**
- **les tendinites**
- **les artériopathies ischémiques**
- **les thromboses veineuses**
- **l'ostéoporose d'immobilisation**
- **un syndrome de conversion somatique**



Ces différentes pathologies peuvent simuler une AND. Seuls les examens biologiques et radiologiques permettront de trancher en faveur d'une AND.

Les signes radiologiques d'apparition tardive amènent une difficulté supplémentaire dans le diagnostic de l'AND.

Exceptionnellement, certains diagnostics peuvent être évoqués au cours de l'évolution de l'AND :

- la maladie de DUPUYTREN
- la maladie de LEDERRHOSE
- la synovite transitoire de la hanche de l'enfant appelée aussi le rhume de la hanche
- la sclérodermie

## V - 2 - DIAGNOSTIC POSITIF [19]

Le diagnostic d'AND ne sera certain que si les différents signes cliniques, biologiques, l'imagerie médicale sont en faveur d'une AND.

Il faut considérer l'ensemble des signes et non pas un seul, puisque certains de ces signes sont parfois absents ou n'apparaissent que tardivement.

Doury P. a créé un tableau dans lequel il regroupe les critères diagnostiques de l'AND (tableaux n° 9, 10, 11).

Le diagnostic d'AND devra toujours être confirmé par l'évolution régressive sans séquelles ou avec des séquelles cliniques à type de rétraction et/ou radiologiques à type de trame grossière.

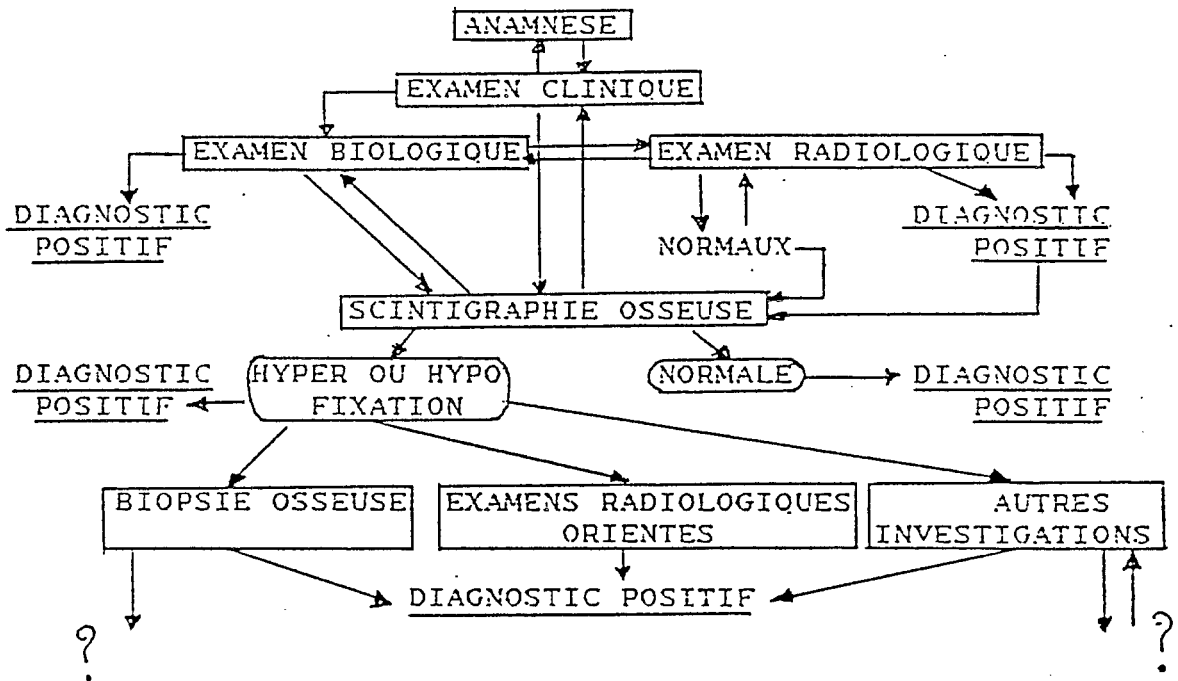
TABLEAU N° 9 :  
Le diagnostic positif d'algodystrophie :  
Les critères selon DOURY (19)

<b>A</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Douleurs de type mécanique, inflammatoire ou mixte, locorégionales ou locales</li><li>2 Hyperesthésie cutanée, locorégionale ou locale</li><li>3 Troubles vasomoteurs : hyperthermie ou hypothermie locorégionale ou locale</li><li>4 Modification des téguments : rougeur ou pâleur ou cyanose locorégionale ou locale</li><li>5 Hypertrichose locorégionale ou locale</li><li>6 Oedème locorégional ou local</li><li>7 Rétraction aponévrotique, tendineuse ou capsulaire</li></ol>
<b>B</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Déminéralisation osseuse homogène ou hétérogène, locale ou locorégionale, sans condensation, sans érosion ou déformation des surfaces osseuses, et sans altération des interlignes articulaires</li><li>2 Hyperfixation ou hypofixation osseuse locorégionale ou locale à la scintigraphie</li></ol>
<b>C</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Pas de signes biologiques d'inflammation (VS normale)</li></ol>
<b>D</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Liquide articulaire paucicellulaire</li><li>2 Histologie synoviale avec congestion vasculaire sans infiltration cellulaire notable</li><li>3 Histologie osseuse normale ou avec raréfaction des travées osseuses ou avec hyperostéoclastose ou hyperostéoblastose</li></ol>
<b>E</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Efficacité spectaculaire de la calcitonine ou des blocs sympathiques régionaux prolongés</li></ol>

TABLEAU N° 10 :  
Le diagnostic positif d'après DOURY P. (19)

<b>DIAGNOSTIC CERTAIN</b>	au moins un des critères de chacun des groupes A, B, C ou A, C, E est positif
<b>DIAGNOSTIC PROBABLE</b>	il existe soit : - un des critères de chacun des groupes B, C, D - deux critères de A et au moins un critère de C et D - deux critères de A et E
<b>DIAGNOSTIC POSSIBLE</b>	un critère des groupes A, B ou A, C ou A, E ou B, C est satisfait

TABLEAU N° 11 :  
Stratégie du diagnostic de l'AND (19)



## VI - LE TRAITEMENT

Le traitement de l'AND a pour but de lutter contre la douleur, la stase vasculaire, et prévenir l'installation d'éventuelles rétractions aponévrotiques, capsulaires, tendineuses.

### VI - 1 - TRAITEMENT PREVENTIF

Suite à un traumatisme, on conseillera de réduire au minimum l'immobilisation et, une rééducation prudente et progressive.

### VI - 2 - TRAITEMENT CURATIF [14-19-26-47]

#### VI - 2 - 1 Traitement médicamenteux

- **Les antalgiques, anti-inflammatoires**

Les antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont qu'un intérêt limité, car leur efficacité est modeste.

- **La corticothérapie**

- ◊ **par voie générale**

La corticothérapie par voie générale peut être recommandée dans les formes d'ANDs pseudo-inflammatoires.

Mais, elle comporte des inconvénients notables :

- aggravation du diabète sucré
- facteur d'ostéonécrose
- favorise l'hypertriglycémie

De plus, la corticothérapie par voie générale paraît d'efficacité inconstante.

◇ par voie locale

Sous forme d'injections intra-articulaires (épaule-genou), intra-canaliaires (main-pied), la corticothérapie semble efficace.

• Les vasodilatateurs - vasorégulateurs

◇ par voie générale

- La dihydroergotoxine (HYDERGINE®) est prescrite à la dose de 4,5 mg par jour en gouttes ou comprimés.
  - Le buflomédil (FONZYLANE®) est administré par voie intraveineuse. La réalisation de blocs segmentaires pharmacologiques au FONZYLANE® est utilisée pour le traitement de l'AND (26).
  - Les bêta-bloquants
    - propranolol = AVLOCARDYL®
    - pindolol = VISKEN®
- } à doses progressives

◇ par voie locale

- On utilisait autrefois des infiltrations procainiques du sympathique
- Actuellement, on utilise des agents bloquants adrénergiques en seconde intention dans le traitement de l'AND lorsque les autres traitements ont échoué. Le bloc sympathique régional durable est obtenu par injection intraveineuse locorégionale de guanéthidine après pose d'un garrot (26).

• La calcitonine

C'est à l'heure actuelle le traitement le plus utilisé et le plus efficace dans l'AND.

On utilise :

- la calcitonine de porc (CALCITAR®) par voie intramusculaire,
- la calcitonine de saumon (CALSYN®, MIACALCIC®) par voie intramusculaire, sous-cutanée.
- la calcitonine humaine de synthèse (CIBACALCINE®) par voie sous-cutanée, intramusculaire.

La posologie est de une injection par jour pendant 15 à 20 jours.

En 1985, J. L. MARTIN publie les résultats d'une étude multicentrique portant sur 432 patients atteints d'AND.

Il note une disparition des douleurs chez 58 % des patients traités par 80 UI de calcitonine de saumon 6 jours par semaine pendant 3 semaines ; 75 % des malades sont améliorés. La tolérance de la calcitonine n'est pas parfaite mais, les effets secondaires n'imposent pas l'arrêt du traitement.

- **La griséofulvine (GRISEFULINE 500 ®)**

Elle possède une efficacité modeste même à forte dose et une tolérance digestive médiocre.

- **Les anxiolytiques (surtout benzodiazépines), les antidépresseurs**

Ils peuvent être utilisés dans le traitement de l'AND.

- **La phénytoïne [14]**

L'usage de la phénytoïne dans le traitement de l'AND est récent.

La phénytoïne a été utilisée avec succès chez un patient atteint d'AND, ayant subi plusieurs autres thérapies auparavant.

Le rôle de la phénytoïne dans le traitement de l'AND serait évoqué par une action régularisante ou stabilisante d'une hyperexcitabilité anormale des neurones périphériques et centraux.



## **VI - 2 - 2 Traitement physique [19-47]**

Le traitement physique a une importance capitale à tous les stades de l'affection.

### **• La kinésithérapie**

La kinésithérapie est importante dans le traitement de l'AND et repose sur :

- la mise en décharge du membre atteint à l'aide de cannes, béquilles ; l'apprentissage de la marche pendulaire en cas d'atteinte des membres inférieurs.
- une mise au repos en position surcline du membre atteint afin de lutter contre la stase.
- la pose de petites attelles la nuit pour lutter contre les attitudes vicieuses.
- une mobilisation active aussi précoce que possible dans la mesure où elle n'accentue pas les douleurs.
- des massages et une mobilisation passive au début.

### **• La physiothérapie**

La physiothérapie a également son importance dans le traitement de l'AND et consiste :

- en une balnéothérapie chaude ou froide ou avec une succession d'immersion dans l'eau chaude et froide (bains écossais).
- en une électrothérapie

Toutes ces techniques seront mises en œuvre dès lors qu'elles ne provoquent pas une exacerbation des douleurs.

L'AND est donc une pathologie complexe caractérisée par une douleur et une impotence fonctionnelle atteignant un membre ou un segment de membre.

Les manifestations cliniques sont nombreuses et variables rendant le diagnostic difficile.

Cette pathologie devient de plus en plus fréquente, c'est pourquoi, des études sur l'étiologie de l'AND sont importantes afin de définir "les personnes à risques".

Une étiologie mieux connue et bien ciblée permettrait en effet, un diagnostic plus précoce et un traitement moins long et plus efficace.

Nous allons pour notre part, nous intéresser à l'étiologie iatrogène de l'AND.

Nous étudierons dans un premier temps, les molécules connues de la littérature comme pouvant entraîner une AND.

Dans un deuxième temps, une étude des dossiers cliniques recueillis dans les centres de pharmacovigilance nous permettra de parfaire notre connaissance de l'AND iatrogène et surtout de suspecter de nouvelles molécules.

**Partie B**

**L'ALGONEURODYSTROPHIE IATROGENE**

## I - ETUDE DES REVUES DE LA LITTERATURE

- La connaissance de l'AND iatrogène est ancienne.
- Le rhumatisme gardénalique fut le premier découvert puis, ce fut l'AND des antituberculeux, de l'iode 131. Récemment, des manifestations articulaires douloureuses chez des transplantés sous ciclosporine ont été mises en évidence.
- Dernièrement, des ANDs secondaires, à la prise d'antiépileptiques, d'ergotamine, d'antimoine ont été mentionnées dans la littérature.

### I - 1 - LE RHUMATISME GARDENALIQUE

#### I - 1 - 1 - Fréquence

TABLEAU N°12 : Fréquence du rhumatisme gardénalique

Nombre de patients traités par barbituriques	Fréquence
4 patients traités sur 28 cas d'AND	14 % ( 52 )
197 cas d'épilepsie traitées	4,6 % ( 37 )
166 cas de tumeurs cérébrales traitées	12 % ( 63 )
25 patients traités sur 149 cas d'AND	16,8 % ( 31 )
?	25 % ( 10 )

La fréquence du rhumatisme gardénalique est plus ou moins élevée selon les séries. En moyenne, 10 à 20 % des patients sous traitement barbituriques seraient susceptibles de présenter une AND.

Si, dans certaines séries, la fréquence du rhumatisme gardénalique apparaît élevée, la prévalence de l'AND iatrogène reste vraisemblablement basse en regard de la quantité de barbituriques quotidiennement prescrite (10).

### I - 1 - 2 - Age - Sexe

#### • Age [8-12-18-20-30-31-63]

Le risque de voir apparaître une AND iatrogène gardénalique augmente avec l'âge ; elle se rencontre rarement avant trente ans.

L'âge moyen des patients atteints du rhumatisme gardénalique est de cinquante cinq à cinquante sept ans.

#### • Sexe

Certains auteurs pensent que l'AND iatrogène gardénalique se répartit de façon identique selon les sexes (2-8-12-63).

D'autres citent une prédominance féminine dans cette pathologie (4-12-20-30-31).

### I - 1 - 3 - Clinique

La douleur reste le signe caractéristique du rhumatisme gardénalique, accompagnée souvent d'une impotence fonctionnelle suivie d'une raideur.

#### • La douleur

- La douleur est permanente, tenace à type de brûlure, procurant une gêne au sommeil avec exacerbation nocturne (30).

La douleur est intense empêchant l'usage du membre.

- Dans une atteinte de l'épaule, rouler le tendon bicipital reproduit la douleur, comme le fait l'abduction passive et la rotation interne et externe de l'articulation (63).

La douleur est permanente, majorée par les mouvements actifs ou passifs ; elle cède mal aux antalgiques (8).

#### • Les troubles vasomoteurs

La main est souvent tuméfiée, chaude ; les doigts boudinés peu mobiles avec hypersudation (12). Mais, le stade œdémateux peut être discret, voire absent (30).

Certains auteurs notent également un état de cyanose avec raideur et dysesthésie des doigts (8). Les troubles vasomoteurs apparaissent rapidement et sont de plus courte durée dans l'AND iatrogène (32).

- **Evolution (8)**

Le début clinique est tantôt proximal, tantôt distal avec une atteinte unilatérale, exceptionnellement bilatérale d'emblée.

Rarement aussi, le début est à la fois distal et proximal se présentant sous l'aspect d'un syndrome épaule-main caractéristique.

Quelques cas de polyarthralgies diffuses annoncent l'AND iatrogène.

- Par la suite, on note dans tous les cas, une irradiation de la douleur à tout le membre et une impotence fonctionnelle uni ou bilatérale, réalisant le tableau habituel d'une capsulite rétractile.

- **Répartition topographique**

- Le nombre moyen d'articulations touchées (4,6 en moyenne) est plus élevé dans l'AND iatrogène gardénalique que dans l'AND classique (1,9 en moyenne) (31).
- Le rhumatisme gardénalique se localise préférentiellement au niveau du membre supérieur, mais une atteinte du membre inférieur est toujours possible.
  - Pour le membre supérieur, nous avons une atteinte privilégiée des épaules surtout, mais aussi des mains, coudes, poignets (32).
  - En ce qui concerne le membre inférieur, les hanches, genoux, pieds, chevilles peuvent être le siège de l'AND iatrogène gardénalique. Arlet note une fréquence importante de l'atteinte de la hanche, parfois la première en date mais, bien moins spectaculaire et durable qu'une atteinte épaule-main (4).
- Certains auteurs ont remarqué que la colonne lombaire pouvait également être une localisation de l'AND gardénalique (31,36).

Taylor et Posner notent la prédominance d'une atteinte bilatérale dans l'AND iatrogène gardénalique (59-63) ; ceci sera confirmé par le tableau suivant :

TABLEAU N° 13 :  
Etude topographique de l'AND iatrogène et classique (32)

		Différents types d'ANDs	
		* AND iatrogène gardénalique	* AND non iatrogène
Localisation de l'AND	* membre supérieur	76,00%	60,00%
	* membre inférieur isolé	4,00%	31,00%
	* bilatérale	76,00%	13,00%

• **Forme clinique (2)**

La forme clinique classique de l'AND iatrogène gardénalique est un syndrome épaule-main atypique ou dépassé ; souvent bilatéral, associant douleur, impotence fonctionnelle, et ankylose de l'articulation.

Dans de rares cas, l'AND sera dite extensive ou présentera un véritable tableau de polyarthrite rhumatoïde avec quelques nuances.

**I - 1 - 4 - Examens paracliniques**

- La biologie ne diffère en rien de l'AND classique non iatrogène.  
Les examens complémentaires (électromyogramme, ponction lombaire, enquête sérologique...) doivent être négatifs et permettre d'exclure toute étiologie myogène, neurogène ou auto-immune (30).
- L'imagerie médicale est classique de l'AND non iatrogène.  
Les signes radiologiques sont variables, présentant un aspect normal ou, une déminéralisation avec atrophie osseuse mouchetée ou homogène (31).  
La scintigraphie au Technétium 99m montre une hyperfixation (20). L'hyperfixation peut être bilatérale, alors que les références cliniques sont unilatérales (59).

### I - 1 - 5 - Evolution et traitement

#### • Evolution

- La régression est de règle, parfois aux prix d'algies résiduelles et d'ankylose tenace (8-30). Les séquelles sont rares, à type de rétractions tendineuses et aponévrotiques avec, parfois, quelques nodules évoquant une maladie de DUPUYTREN (20).
- Ainsi, si l'amélioration est presque constante, la guérison est longue, obtenue en général dans un délai de sept semaines à trois ans (26-31-38).

Pour les auteurs néerlandais, l'évolution de l'AND gardénalique serait celle d'un syndrome épaule-main classique avec une phase d'œdème et de douleur durant trois à neuf mois, une phase atrophique de quelques mois.

#### • Traitement (2 - 20 - 62)

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la corticothérapie, la griséofulvine, la physiothérapie et kinésithérapie sont les traitements les plus utilisés à l'heure actuelle dans l'AND gardénalique.
- Les antalgiques sont également prescrits mais, parfois sans succès.
- D'utilisation moins courante, la vitaminothérapie, les blocs ganglionnaires, les bêta-bloquants, traitent le rhumatisme gardénalique.
- L'AND iatrogène gardénalique peut également guérir grâce à un sevrage progressif du barbiturique ou, son remplacement par une autre molécule.

### I - 1 - 6 - Etiologies

#### *I - 1 - 6 - 1 Etiologies non iatrogènes*

Nous avons vu que le terrain particulier du patient associé ou non à une affection du système nerveux central, des traumatismes, des maladies diverses... sont autant de facteurs susceptibles de favoriser, voire même de déclencher à eux seuls une AND.

- Le terrain : l'éthylisme, la malnutrition, la neuro-anxiété ou un état dépressif, les maladies métaboliques semblent selon les auteurs, constituer un terrain favorable à la révélation des troubles algoneurodystrophiques iatrogènes ou non (8).
- Toutes les affections du système nerveux central et périphérique sont autant d'étiologies possibles pour l'AND iatrogène.

Ainsi, l'épilepsie pourrait entraîner selon certains auteurs des traumatismes multiples responsables d'une AND multifocale (31).



Arlet et collaborateurs ont rapporté une observation présentant une douleur enraidissante des épaules dans les heures qui suivent la crise comitiale (2).

La comitialité est un facteur déterminant dans l'apparition de l'AND mais, sa responsabilité n'est pas exclusive ; en effet, il existe des épileptiques qui ne feront jamais d'AND (8).

Les affections du système nerveux central sont susceptibles dans un tiers des cas de provoquer à elles seules un syndrome épaule-main.

- Tous traumatismes (dont une épilepsie survenue trois mois avant l'AND), les maladies diverses (affections pleuro-pulmonaires et cardiaques), les investigations angiographiques et neuroradiologiques sont autant de causes capables de déclencher une AND iatrogène ou non (20-30-32).

Tous ces facteurs provoquant l'AND sont de grande importance puisque épilepsie, alcoolisme chronique, maladies psychiatriques sont plus fréquents dans l'AND iatrogène gardénalique que dans l'AND non iatrogène (32).

De ce fait, l'association de plusieurs facteurs favorisants, dont la prise de barbiturique semble être l'étiologie courante du rhumatisme gardénalique.

#### *I - 1 - 6 - 2 Etiologie iatrogène*

- **Délai d'apparition (37)**

Le rhumatisme gardénalique se développe à une date variable par rapport au début du traitement médicamenteux ; le délai s'échelonne entre dix neuf jours (Arlet) et vingt sept ans (Laplane et Carydakis).

En moyenne, on peut dire que l'AND iatrogène gardénalique peut apparaître à tout moment après un mois ou vingt à vingt cinq ans de traitement barbiturique.

- **Nature du barbiturique**

Si la responsabilité des barbituriques est actuellement certaine et reconnue, on peut se demander lesquels sont le plus souvent mis en cause dans l'apparition d'une AND.

L'AND iatrogène barbiturique serait indépendante du type de barbiturique employé ; le plus souvent, il s'agit du phénobarbital (84 %), mais aussi de l'allobarbital, du butalbital (12-20-31).

Certains auteurs ont incriminé un dérivé des barbituriques (complexe de synthèse comprenant fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital) en tant que facteur étiologique possible de l'AND iatrogène (30).

- **Les doses**

La dose moyenne de phénobarbital employée, quelque soit la maladie, est de 100 à 150 mg/j ; le taux sérique moyen de l'ordre de 20 µg /ml (63).

En général, l'AND s'observe avec des doses de phénobarbital supérieures à 100 mg/j. Ainsi, si les doses faibles peuvent induire l'AND gardénalique, les doses élevées sont le plus souvent en cause (8-63).

Un traitement barbiturique prolongé à haute dose est un facteur étiologique important dans l'AND iatrogène ; c'est pourquoi les épileptiques font fréquemment un syndrome épaule-main.

L'extension et la bilatéralisation de l'AND s'observent plus volontiers quand la dose prescrite est plus élevée (2-8).

- **Interférences médicamenteuses**

Certaines associations médicamenteuses ou pathologies, peuvent majorer l'apparition de l'AND (tableau n° 14).

**TABLEAU N° 14 :**  
**Etiologies possibles de l'AND des barbituriques (27-32)**

<b>Surdosage en phénobarbital possible</b>	* origine physiopathologique - insuffisance hépatique - insuffisance rénale
	* origine médicamenteuse association du phénobarbital avec : - acide valproïque - primidone - progabide
	* erreur de posologie (suicide) taux sérique de phénobarbital supérieur à 60 µg / ml
<b>Association du phénobarbital à un autre traitement</b>	* Traitement antituberculeux (isoniazide)
	* Thérapie multiple ? (Tranquillisants, antidépresseurs...)

• **Motif du traitement (63)**

Le phénobarbital est surtout prescrit dans l'épilepsie mais, il peut être utilisé pour traiter l'éthylisme chronique, les convulsions dues aux tumeurs cérébrales, les insomnies, les douleurs chroniques, la toxicomanie et, toutes affections du système nerveux central.

Il existe à l'heure actuelle de nombreuses préparations contenant des quantités variables de barbituriques.

Connaissant la responsabilité du barbiturique dans la genèse de l'AND, il conviendrait d'éviter l'utilisation de ces différentes préparations souvent à visée analgésique ou hypnotique. Il n'en reste pas moins que dans certaines pathologies, le phénobarbital reste le traitement de choix notamment dans certaines formes d'épilepsie.

**I - 1 - 7 - Etudes de la responsabilité du phénobarbital dans l'apparition de l'AND**

***I - 1 - 7 - 1 - Arguments impliquant les barbituriques dans l'AND***

- Déjà en 1969, Lequesne confirmait l'existence du rhumatisme gardénalique grâce aux études menées par les auteurs néerlandais. Nous avons trois séries comparatives de patients porteur du syndrome épaule-main, ou de périarthrite de l'épaule, ou de névralgie cervico-brachiale, et, nous étudions la relation entre ces pathologies et la prise médicamenteuse (tableau n°15).

**TABLEAU N° 15 : Etude des relations "pathologies - traitements"**

TRAITEMENTS HABITUELS	PATHOLOGIES		
	Syndrome épaule-main	Périarthrite de l'épaule	Névralgie cervico-brachiale
Phénobarbital	25	2	0
Autres barbituriques	2	1	0
Sédatifs	8	5	1
Phénytoïne	4	0	0
Isoniazide	4	0	0
Anticoagulants	2	3	1
Tranquillisants	2	0	2

La différence entre ces trois séries est statistiquement significative en ce qui concerne le phénobarbital, la phénytoïne et l'isoniazide.

- Pour Horton et Gester, 17 % des ANDs survient chez des patients soumis à un traitement par barbituriques au moment ou les premières manifestations rhumatologiques apparaissent.

Les barbituriques seraient directement impliqués dans 32 % des ANDs, même en tenant compte des autres facteurs étiologiques.

5,8 % des AND ont une participation directe et pratiquement exclusive des barbituriques (31).

- Taylor et collaborateurs notent un syndrome épaule-main pour 5 % des patients atteints de tumeur cérébrale ne recevant pas de barbiturique et, pour 12 % des traités par barbituriques (63).

Toutes ces études montrent qu'il existe une relation certaine entre la prise de barbiturique et l'AND.

- Une amélioration symptomatique observée après sevrage ou arrêt du barbiturique augmente l'imputabilité du phénobarbital.

- L'arrêt du barbiturique accélère la régression de l'AND.

La rémission s'effectue en un mois et demi à deux mois après arrêt de la thérapeutique (32).

Pour certains auteurs, un délai de un à quatre mois est nécessaire pour une régression des douleurs et de l'impotence mais la régression de l'ankylose est lente, incomplète et tenace (63).

En conclusion, l'arrêt du barbiturique entraîne une amélioration spectaculaire, parfois plus progressive de l'AND (20-63).

- Les séquelles de l'AND sont inexistantes 6 mois à 1 an après l'arrêt des barbituriques (8). Certains auteurs sont plus réservés à ce sujet et notent dans 20 % des cas des séquelles modérées avec ankylose persistante (32).

Il faut souligner cependant que les séquelles sont toujours possibles dans l'AND (39).

Bériel et Barbier résument bien les pensées de tous les auteurs en déclarant :

*"on observe une marche progressive des troubles algoneurodystrophiques tant que la médication gardénalique est poursuivie, et l'arrêt rapide de cette aggravation dès la suppression du GARDENAL®"* (4).

- Maillard et Thomazi révèlent un cas d'AND où l'apparition des douleurs coïncide avec une brusque augmentation des doses de barbituriques (4). Le rhumatisme gardénalique se rencontre plus fréquemment avec de hautes doses de barbituriques ; la responsabilité du GARDENAL® dans l'apparition de l'AND serait-elle dose dépendante ?

Nous ne le pensons pas car les faibles doses prises à long terme peuvent également être toxiques pour les structures articulaires (4).

- La réintroduction du phénobarbital après une première guérison de l'AND iatrogène gardénalique entraîne une réexacerbation des douleurs.

Un nouvel arrêt du traitement amène une rémission (2-31).

- Si le traitement antiépileptique n'est pas suspendu, on note une amélioration des douleurs dans un délai plus long (30 semaines en moyenne) et une persistance des résistances à la mobilité articulaire (31).

La guérison est effective en 3 mois à 3 ans.

Certains auteurs citent des cas d'aggravation de l'AND à la poursuite du traitement (4, 8) ; d'autres pensent que la poursuite du barbiturique n'est pas compatible avec la guérison de l'AND (39-59).

En conclusion, le rôle aggravant des barbituriques dans cette pathologie est certain et suggéré par le caractère pluriarticulaire et bilatéral avec évolution vers des rétractions aponévrotiques. L'évolution de l'AND sous barbituriques est peu favorable avec des séquelles à long terme (32).

#### *I - 1 - 7 - 2 - Arguments écartant toute responsabilité du barbiturique dans l'AND*

- Il n'existe pas de réelle corrélation entre le taux sérique de barbiturique et l'extension de l'AND (31).
- L'AND iatrogène gardénalique guérit malgré la poursuite du barbiturique ; tous les auteurs le reconnaissent.

L'aggravation de la pathologie articulaire avec maintien de la thérapeutique ne se rencontrerait que rarement (2).

- Enfin, le barbiturique ne saurait être retenu comme seul responsable dans l'apparition de l'AND.  
En effet, la maladie (épilepsie), le terrain, les traitements multiples associés peuvent également être suspectés.

En conclusion, bien que le phénobarbital ne soit que rarement le seul en cause dans l'apparition de l'AND, il n'en reste pas moins un facteur favorisant bien validé. Il serait intéressant de connaître par quels mécanismes le barbiturique peut provoquer une AND.

### I - 1 - 8 - Physiopathologie

- Si la relation causale barbiturique - AND est bien établie, le mécanisme par lequel ces substances favorisent l'AND est encore mal compris.
- Les barbituriques entraînent des désordres métaboliques tels que ostéomalacie et rachitismes carenciels.  
Ils diminuent l'absorption intestinale du calcium et inhibe la synthèse de vitamine D (31-32).

Or, l'association AND - ostéomalacie est rare ; une anomalie du bilan phosphocalcique se rencontre peu dans l'AND.

La phénytoïne et les antiépileptiques exercent la même action que les barbituriques vis à vis de la vitamine D, et les ANDs sont rares.

- Les barbituriques auraient également une action sur la sérotonine, dont les propriétés fibrosantes sont bien connues (31-59).
- Wilske suggère que les barbituriques seraient capables de réaliser des anomalies biologiques voisines de celles du lupus, de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour Arlet et collaborateurs, les barbituriques induiraient une collagénose apparentée à la sclérodermie ; la présence de nodules de type inflammatoire au niveau des gaines synoviales conforte cette hypothèse.

Nous serions donc en présence d'une capsulo-ligamentite, forme de connectivite induite par les barbituriques (2-12).

Tout ne reste qu'à l'état d'hypothèses ; il faudrait cerner le trouble chimique induit par le barbiturique sur certains terrains : trouble vitaminique ou enzymatique altérant le ou les médiateurs chimiques de la trophicité à l'extrémité des fibres neuro-végétatives (32).

### I - 1 - 9 - Conclusion

Du rhumatisme gardénalique, il faut retenir certaines évidences :

- 1) Il seuille bien que sa fréquence soit basse.
- 2) Le tableau clinique de l'AND gardénalique diffère de celui de l'AND classique par :
  - sa bilatéralité
  - un nombre d'articulation atteint élevé
  - des troubles vasomoteurs de courte durée, voire même absents
  - l'apparition précoce des troubles trophiques à type de rétraction
  - un syndrome épaule-main atypique ou dépassé
- 3) Tous les barbituriques peuvent être en cause, le plus souvent en traitement à haute dose et à long terme. Le délai entre le début du traitement et l'apparition des symptômes est variable (59).
- 4) Il guérit, la thérapeutique par phénobarbital ayant été suspendue ou non, mais, peut laisser quelques séquelles.
- 5) Il est rare, compte tenu du nombre élevé de sujets traités par phénobarbital, et, de ce fait il est logique d'évoquer le rôle du terrain et de facteurs favorisants (32).

En résumé, la survenue du rhumatisme gardénalique paraît être plurifactorielle : le malade, les affections très diverses, la thérapeutique.

Bien que chacun des trois facteurs soient susceptibles de manière isolée d'engendrer de façon exceptionnelle une AND, la sommation étiologique est si fréquente qu'il convient de s'enquérir par un interrogatoire minutieux, devant tout syndrome épaule-main, même de cause évidente, de la thérapeutique habituelle du patient (2).



## I - 2 - L'ALGONEURODYSTROPHIE DE LA THERAPIE ANTITUBERCULEUSE

### I - 2 - 1 - Fréquence

**TABLEAU N° 16 :**  
**Fréquences de l'AND au cours de la thérapie antituberculeuse**

	AUTEURS			
	Marche et Chatard ( 46 )	Johnson	Deshayes ( 16 )	Oury ( 55 )
Nombre d'observations retenues	21	29	22	25
Fréquence	2,75	3,2	1	5,7

Dans la série d'observations de Oury, la fréquence est élevée mais il faut noter l'existence de facteurs surajoutés tels que la prise de médicaments diverses parfois à base de barbituriques.

En moyenne, la fréquence des ANDs au cours de la chimiothérapie antituberculeuse est de l'ordre de 2 à 3% des malades traités.

Ces chiffres doivent être pris avec réserve, compte tenu des formes frustres qui peuvent échapper à l'enquête clinique.

### I - 2 - 2 - Sexe - Age

#### • Sexe (16 - 55)

Le sexe du malade ne semble pas intervenir de façon significative dans l'AND des antituberculeux.

#### • Age (39 - 46 - 55)

Pour Oury, l'âge moyen du patient atteint d'AND d'étiologie iatrogène antituberculeuse est de cinquante sept ans.

Marche aurait la plupart de ses patients âgés de quarante à soixante ans ; Lequesne lui, n'aurait que des patients âgés de plus de soixante ans.

Ainsi, pour certains auteurs, l'âge avancé pourrait être un facteur favorisant l'apparition de l'AND, alors que pour d'autres, il n'en n'est rien.

### **I - 2 - 3 - Clinique**

L'installation de la maladie est habituellement rapide.

#### **• Phase de début**

- Des paresthésies des extrémités peuvent précéder de quelques semaines les signes articulaires (55).
- La douleur est le signe majeur et presque toujours inaugural.  
Elle est intense, permanente, lancinante, s'aggravant la nuit (16 - 46 - 55).  
Elle peut être diurne, de type mécanique déclenchée par la mobilisation ou la pression (41).  
Parfois, elle est plus discrète, réduite à des arthralgies ou myalgies diffuses (16).
- Les troubles vasomoteurs sont aussi précoces et ne se manifestent qu'aux extrémités (55).  
Lequesne souligne que la phase d'œdème rosé très douloureuse du dos de la main manque souvent mais, l'aponévrosite palmaire et plantaire est fréquente et frappante (41).
- L'enraidissement articulaire est souvent retardé par rapport à la douleur, il persiste et limite franchement les mouvements articulaires (16 - 41 - 55).

#### **• Phase d'état**

- La douleur est persistante, l'enraidissement articulaire maximal à cette période.
- Les troubles vasomoteurs disparaissent le plus souvent, mais laissent un aspect atrophique et flétri.  
Des troubles de type paresthésie peuvent persister (55).

- Des nodules fibreux apparaissent souvent au cours de cette période ; ils sont même parfois très précoces (16 - 41).

- **Répartition topographique**

- Les épaules et les mains sont les localisations les plus fréquentes. La bilatéralité est souvent remarquée d'emblée (55).
- On peut noter également une atteinte des pieds, genoux, coudes, poignets, de la hanche et du rachis cervical et lombaire. A ces niveaux, il s'agit en général d'arthralgies simples mais douloureuses, sauf au niveau de la hanche où il existe un certain enraidissement (25 - 41 - 55).

- **Forme clinique**

La forme clinique de l'AND d'origine iatrogène antituberculeuse réalise un syndrome épaule-main rarement complet, mais plutôt atypique ou dépassé (41).

Marche parle d'un syndrome épaule-main remarquable par sa bilatéralité fréquente (46).

- **Troubles associés**

L'AND iatrogène des antituberculeux se caractérise par la présence de symptômes qui assez souvent l'accompagnent ou la précèdent.

- ◇ Un état de malaise général avec asthénie physique et psychique, un dérèglement de l'humeur (tristesse, anxiété) pouvant aboutir parfois à un véritable syndrome dépressif (16 - 41 - 55).
- ◇ Des troubles digestifs : anorexie, gastralgies, nausées.
- ◇ Une neuropathie périphérique classique de l'isoniazide avec paresthésie des extrémités, hypoesthésie sans modification des réflexes ostéotendineux (55).  
Elle évolue parallèlement au syndrome vasomoteur ou douloureux articulaire.

Compte tenu de ces constatations, on peut se demander si ces paresthésies sont l'expression clinique d'une polynévrite à l'isoniazide ou, la conséquence des perturbations vasomotrices de l'AND (16).

◇ Des myalgies diffuses sont constatées par Chatard (46).

#### **I - 2 - 4 - Examens paracliniques**

- Les résultats des examens biologiques sont calqués sur ceux de l'AND classique. La vitesse de sédimentation reste habituellement normale, mais difficilement interprétable du fait de la tuberculose évolutive, la malnutrition, ou l'âge avancé. Les réactions de Waaler - Rose et le test au latex, ainsi que toute recherche d'auto-anticorps doivent être négatives (41 - 55).
- Les radiographies osseuses n'apportent que peu de renseignements. L'ostéoporose typique de l'AND peut être présente ou absente, persistant parfois plus d'un an après la guérison clinique (16 - 41 - 46)

#### **I - 2 - 5 - Evolution et traitement**

##### **• Evolution**

Les séquelles de l'AND iatrogène des antituberculeux sont rares, à l'exception d'une limitation modérée de l'amplitude des mouvements et la persistance de quelques nodules aponévrotique (55).

Les douleurs et les raideurs des articulations disparaissent en quelques mois (25).

##### **• Traitement**

- Les traitements à base de vitamines B6, PP, de griséofulvine, ou d'antalgiques mineurs sont discutés car leur efficacité est variable.
- Finalement, l'un des meilleurs traitements semble être l'injection intra-articulaire d'un cortisonique, associée à une kinésithérapie dès que la douleur a régressé.
- En réalité, le problème essentiel reste celui de la prolongation ou la modification de la chimiothérapie antituberculeuse.

## **I - 2 - 6 - Etiologies**

### ***I - 2 - 6 - 1 - Etiologies non iatrogènes***

Nous savons qu'il existe différents facteurs étiologiques pour une AND.

#### **1) Des facteurs loco-régionaux**

Tout traumatisme articulaire antérieur à un traitement antituberculeux peut à lui seul déclencher une AND (41 - 55).

Les perfusions, l'immobilisation forcée due au traitement jouent certainement un rôle de sommation (41).

#### **2) Le terrain**

- Des troubles psychiques de gravité variable peuvent favoriser l'AND.
- Tous les facteurs d'hypovitaminose tels que alcoolisme, dénutrition, diabète, âge avancé peuvent intervenir comme chaînons des causes déclenchantes de l'AND des antituberculeux.

La dénutrition peut être préexistante ou provenir de la tuberculose elle même, ou des troubles digestifs induits par les traitements médicamenteux .

La dénutrition est plus fréquente chez le vieillard, c'est pourquoi le Docteur Jolibois a noté des formes frustres de syndrome épaule-main chez les tuberculeux âgés traités (16 - 41 - 55).

#### **3) La tuberculose**

La tuberculose pulmonaire peut, certes à elle seule, déterminer des périarthrites simples (55).

Cependant, la tuberculose non pulmonaire peut se compliquer du syndrome pseudo-rhumatismal, d'autre part, l'AND survient chez des non tuberculeux traités à tort (46).

En conclusion, si la tuberculose est un facteur étiologique discutable, elle pourrait néanmoins jouer un rôle de sommation (55).

### *I - 2 - 6 - 2 Etiologie iatrogène*

- **Délai d'apparition**

Par rapport au début du traitement antituberculeux, les premières manifestations algodystrophiques apparaissent dans un délai qui varie de quelques semaines (deux) à quelques mois (six) ; moins de quatre mois en moyenne (16 - 25 - 41 - 46 - 55).

La date d'apparition ne paraît pas avoir de rapport avec la gravité de l'affection, mais un délai de deux à quatre mois après le début du traitement semble nécessaire (16 - 55).

- **Nature du traitement**

- L'isoniazide à lui seul, même à faible dose (300 - 400 mgj) peut induire une AND (16 - 25 - 41 - 55).
- Cependant, la pyrazinamide, la rifampicine, l'éthambutol seraient capables par sommation de déclencher les mêmes troubles. (16).
- Ainsi, l'isoniazide est le principal responsable, mais son association à d'autres médicaments antibacillaires augmente la fréquence de cette complication (33).

- **Doses**

L'augmentation des taux sériques d'isoniazide par administration à fortes posologies, ou par voie intraveineuse semble favoriser la survenue de l'AND (41 - 55).

Une surveillance de l'isoniazidémie est donc préconisée car les accidents sont plus fréquents lorsque les taux sont élevés (33).

- **Interférences médicamenteuses**

Tout processus susceptible d'accroître les taux d'isoniazide et toute association médicamenteuse majorant l'apparition d'une AND sont à proscrire (tableau n°17).

**TABLEAU N° 17 :**  
**Etiologies possibles de l'AND des antituberculeux (27)**

<b>Isoniazidémie élevée</b>	<b>* Origine physiopathologique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- insuffisance hépatique (acétyleurs lents)</li><li>- insuffisance rénale sévère</li></ul>
	<b>* Origine médicamenteuse</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- les inducteurs enzymatiques potentialisent la toxicité hépatique de l'isoniazide</li> <li>- les médicaments associés qui suivent les mêmes voies métaboliques que l'isoniazide, par compétition au niveau des récepteurs enzymatiques : acide para-amino-salicylique</li></ul>
<b>Associations médicamenteuses</b>	<b>* Thérapie antituberculeuse :</b> rifampicine = RIFADINE <sup>r</sup> éthambutol = MYAMBUTOL <sup>r</sup> pyrazinamide = PIRILENE <sup>r</sup>
	<b>* Barbituriques</b>

### **I - 2 - 7 - Etude de la responsabilité des antituberculeux au cours de la survenue de l'AND**

#### ***I - 2 - 7 - 1 - Les antituberculeux : agents impliqués dans l'AND***

- La suppression d'un antituberculeux associé à l'isoniazide ou une diminution de posologie de l'isoniazide entraîne une régression rapide de la douleur, plus lente de la raideur.  
La récupération fonctionnelle n'est obtenue qu'en quatre à seize mois.  
Toutefois, la réduction de posologies des tuberculostatiques n'est pas toujours possible vu l'importance de cette pathologie, de ce fait tant que dure le traitement par l'isoniazide de nouvelles poussées sont possibles (25 - 46 - 55).
- Après interruption des traitements antituberculeux, la douleur réapparaît si on reprend le traitement ; ceci même lorsque l'AND était en voie de guérison. Cette remarque montre l'existence d'une relation étroite entre douleur et prise médicamenteuse (55).

#### ***I - 2 - 7 - 2 - Les antituberculeux : étiologie exclue pour l'AND***

- Même si le traitement antituberculeux est poursuivi, l'AND régresse, mais plus lentement avec possibilité de séquelles (16).  
L'AND sera douloureuse plus longtemps ; la guérison obtenue dans un délai de dix à huit mois (55).

En conclusion, on peut noter que l'AND est liée à la thérapie antituberculeuse mais de façon non absolue : elle guérit toujours malgré la poursuite du traitement (46).

### **I - 2 - 8 - Physiopathologie**

La physiopathologie de l'AND des antituberculeux reste encore très discutée.

- ◇ Un trouble des médiateurs chimiques des terminaisons sympathiques à visée trophique pourrait être à l'origine de l'AND (55).
- ◇ L'isoniazide se comporterait comme une anti-vitamine B6 et PP, il en résulterait des troubles vasomoteurs et un syndrome algoneurodystrophique (16 - 41 - 55).



Mais les traitements curatifs et préventifs à base de pyridoxine et de nicotinamide n'apportent que des résultats inconstants (16 - 41).

◇ L'isoniazide inhiberait fortement la dégradation de la sérotonine, s'accumulant ainsi au niveau des tissus. La sérotonine, agent sclérogène important, déclencherait le syndrome épaule-main (16 - 41 - 55).

### I - 2 - 9 - Conclusion

- L'AND iatrogène des antituberculeux existe, bien que le rôle du terrain et de tout autre facteur favorisant ne soient pas à négliger.
- De cette affection, il faut retenir :
  - sa fréquence faible
  - son tableau clinique caractérisé par :
    - une bilatéralité fréquente
    - des troubles vasomoteurs précoces et inconstants
    - un enraidissement articulaire retardé et persistant
    - la présence de nodules fibreux
    - un syndrome épaule-main atypique ou dépassé.
  - la molécule imputée :  
l'isoniazide à haute dose est souvent incriminée. Mais chaque tuberculostatique, s'il n'est pas directement mis en cause, peut toutefois majorer l'effet toxique de l'isoniazide.
  - son évolution est toujours favorable. Cependant, il est conseillé de modifier le traitement antituberculeux, afin d'obtenir une guérison plus rapide.

### I - 3 - L'ALGONEURODYSTROPHIE DES TRANSPLANTES SOUS CICLOSPORINE

#### I - 3 - 1 - Fréquence

**TABLEAU N° 18 :**  
**Fréquence de survenue des douleurs articulaires**  
**chez les patients greffés rénaux sous ciclosporine**

	AUTEURS		
	LUCAS V (43) (44)	MUNOZ-GOMEZ (51)	MOREL D (50)
Fréquence (%)	17	2,9	4,6
Nombre de patients transplantés rénaux sous ciclo.	157	240	109

- Vincent LUCAS et collaborateurs notent des douleurs épiphysaires sans préciser le terme AND ; sa fréquence ne peut être prise que partiellement en compte.
- GOMEZ, MOREL et collaborateurs établissent clairement le diagnostic d'AND.
- En moyenne, la fréquence d'apparition d'une AND chez les transplantés sous ciclosporine est de 3 à 4%.

#### I - 3 - 2 - Age - Sexe

##### • Age

L'âge moyen des transplantés sous ciclosporine est peu élevé (quarante cinq ans environ).

En effet, la greffe d'organes ne se réalise que pour des patients relativement jeunes.

- **Sexe**

Certains auteurs notent une prédominance, plutôt masculine (50 - 51), d'autres plutôt féminine (43), lors des manifestations rhumatologiques des transplantés sous ciclosporine.

### **I - 3 - 3 - Clinique**

- **La douleur**

La douleur est de type mécanique, épisodique, d'apparition brutale, spontanée ou reproduite par la pression (5 - 9 - 44 - 45).

C'est une douleur sévère évoluant par poussées et créant une gêne à la marche (51).

- **Signes vasomoteurs**

A côté de cette douleur souvent inaugurale, on note de petits œdèmes, avec un liquide mécanique à la ponction (9 - 44).

Une hypersensibilité au toucher, une augmentation de température au niveau des zones affectées, un changement de couleur modéré, une mobilité articulaire préservée accompagnent le gonflement des tissus mous périarticulaires (51).

- **Répartition topographique**

L'AND des transplantés sous ciclosporine présente comme localisation préférentielle le membre inférieur. On remarque une atteinte des genoux, pieds, chevilles, tarses, tendons d'Achille, articulations métatarsophalangiennes, et de la hanche également (5 - 51 - 56).

Le membre supérieur peut être affligé pareillement ; au niveau de l'épaule, du poignet, du coude, et de la main (45 - 50).

Dans tous les cas, l'atteinte est souvent symétrique (9 - 44 - 51).

- **Forme clinique**

LUCAS et collaborateurs parlent de douleurs de siège épiphysaire juxta-articulaires (43).

La majorité des auteurs diagnostiquent l'AND sous ciclosporine.

Elle se résume en un syndrome pseudo-inflammatoire, avec des signes vasomoteurs légers, une hypersensibilité au toucher et une mobilité articulaire préservée.

- **Signes associés**

- Les signes associés à l'AND des transplantés sous ciclosporine sont le plus souvent de type musculaire :

- ◊ des myalgies se retrouvent de façon préférentielle au niveau des cuisses (5).
- ◊ une amyotrophie du quadriceps a été relevé (50).

Les douleurs musculaires ne sont pas reconnues comme un effet indésirable de la ciclosporine, mais elles régressent lorsque les taux de ciclosporine diminuent (45).

D'après certains auteurs, la ciclosporine induirait une toxicité musculaire (29).

L'usage simultané de la ciclosporine et des corticoïdes pourrait également être mis en cause, mais peut être faut-il tenir compte de l'hémodialyse antérieure qui est génératrice de problèmes musculo-squelettiques (29 - 45 - 51).

- Des cervicalgies transitoires peuvent être associées aux douleurs épiphysaires (43).

### **I - 3 - 4 - Examens paracliniques**

- **Biologie**

Tous les résultats des examens biologiques sont normaux et confirment l'AND (44).

Quelques perturbations au niveau des dosages de créatinine, calcium, phosphore, urate ont pu être observées (50 - 51).

- **Imagerie médicale**

- La radiographie osseuse montre une déminéralisation au niveau des articulations atteintes (9 - 50 - 51).

Parfois, elle peut être normale, ou ne montrer qu'une déminéralisation non spécifique (43 - 44).

- La scintigraphie osseuse laisse souvent paraître une hyperfixation limitée ou diffuse, sans concordance étroite avec le siège douloureux (9 - 50 - 51).

LUCAS, a trouvé des scintigraphies normales au début des douleurs (43).

- La R.M.N. procure des résultats variables ; elle peut être normale ou montrer un hyposignal au niveau de la région pathologique (9 - 44 - 50).

### **I - 3 - 5 - Evolution et traitement**

- **Evolution**

Comme pour toutes ANDs, les séquelles sont rares. La douleur disparaît totalement en cinq à douze mois. Les symptômes peuvent persister de quelques semaines à un an, mais finissent toujours par cesser (9 - 44 - 50 - 51).

- **Traitement**

L'utilisation des anti-inflammatoires, de la calcitonine, de la colchicine, des bêta-bloquants, de la griséofulvine associée à une préparation à base d'ergot de seigle, s'est révélée efficace dans certains cas.

Une physiothérapie en association à ces traitements est fortement conseillée.

Mais, pour certains patients, tous ces traitements médicamenteux n'ont apporté aucun soulagement ; de ce fait, le traitement de l'AND reposera sur une adaptation de la thérapeutique immunosuppressive (9 - 51).

### **I - 3 - 6 - Etiologies**

#### *I - 3 - 6 - 1 - Etiologies non iatrogènes*

Certains facteurs favorisants bien validés peuvent être à l'origine de l'AND :

- **Le groupage HLA**

Pour LUCAS et collaborateurs, la présence d'un groupage HLA B25 prédisposerait aux douleurs osseuses épiphysaires rapportées à la ciclo. (44).

Par contre, MOREL et collaborateurs semblent exclure la responsabilité du groupage HLA dans l'apparition de l'AND (50).

- **La pathologie rénale**

- La plupart des patients greffés rénaux ont subi auparavant des dialyses pendant des mois, voire des années.

La dialyse est connue pour entraîner des troubles musculo-squelettiques (dus à des perturbations de l'équilibre phosphocalcique) qui devraient donc disparaître après toute transplantation rénale. Mais on peut se demander si la dialyse ne pourrait pas encore être à l'origine, durant les quelques mois qui suivent la transplantation, de problèmes musculaires et même articulaires étiquetés AND (51).

- Les affection rénales nécessitant une dialyse sont très diverses ; aucune corrélation ne peut être faite entre une pathologie rénale particulière et l'apparition de l'AND (50).

- **Le traumatisme chirurgical (50 - 60)**

Le traumatisme chirurgical qu'occasionne toute transplantation est une cause évidente d'AND :

- ◇ l'opération correspond à une intervention chirurgicale abdominale qui coïncide avec une atteinte préférentielle des membres inférieurs.
- ◇ le stress et l'anxiété qui accompagnent l'idée d'une intervention chirurgicale.
- ◇ la position du rein greffé dans la fosse iliaque peut créer un syndrome pseudo-tumoral et l'apparition de l'AND.

Tous ces éléments sont à considérer comme facteurs étiologiques possibles de l'AND des transplantés rénaux.

- **Le terrain métabolique (50)**

L'hyperparathyroïdie se rencontre fréquemment au début des symptômes algoneuro-dystrophiques. L'excès de parathormone pourrait augmenter l'activité des ostéoclastes dans l'AND.

L'hyperparathyroïdie doit donc être retenue comme une étiologie probable de l'AND des transplantés rénaux sous ciclo.

### **I - 3 - 6 - 2 Etiologie iatrogène**

#### **• Délai d'apparition :**

- Le traitement par immunosuppresseur est débuté généralement peu de temps avant la greffe afin d'éviter tout phénomène de rejet (51).
- L'AND des greffés sous ciclo. apparaît dans un délai qui varie de un mois à deux ans après la transplantation d'organes ; la moyenne étant de trois à quatre mois après la greffe (9 - 44 - 51).

#### **• Nature du traitement**

La responsabilité de la ciclo. dans l'apparition de l'AND n'est pas encore clairement établie. Mais il n'en reste pas moins que c'est depuis l'utilisation de cette molécule que les problèmes articulaires sont apparus.

#### **• Doses**

- La ciclosporine est une molécule à marge thérapeutique étroite, les taux sanguins de ciclo. sont difficiles à maîtriser.  
Il est nécessaire d'adapter individuellement la dose de ciclo. en fonction de son métabolisme hépatique et biliaire et son traitement médicamenteux associé.
- La plupart des effets indésirables de la ciclo. sont doses dépendants, cependant, des effets toxiques peuvent apparaître alors que le taux de ciclo. est normal.

#### **• Interférences médicamenteuses**

La pharmacocinétique et la tolérance de la ciclo. dépendent du terrain, mais également des association médicamenteuses (44).

Toute augmentation des taux sériques de ciclo., quelle soit d'origine physiopathologique ou médicamenteuse favoriserait l'apparition de l'AND (tableau n° 19).

**TABLEAU N° 19 :**  
**Etiologies possibles de l'AND sous ciclo. (60)**

<b>AUGMENTATION DES TAUX DE CICLO</b>	<b>• origine physiopathologique</b>  insuffisance hépato-biliaire
	<b>• origine médicamenteuse</b>  • les antifongiques : le kétoconazole  • les antibiotiques : érythromycine, josamycine, doxycycline  • les contraceptifs oraux et stéroïdes : noréthistérone, danazole  • les corticostéroïdes : prednisone et corticoïdes apparentés  • certains inhibiteurs calciques : diltiazem, vérapamil, nicardipine  • certains diurétiques : les thiazidiques, furosémide  • certains anticoagulants  • certains antiulcéreux gastriques : cimétidine, ranitidine
<b>ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>• barbituriques</b> <b>• antituberculeux</b>



- La ciclo. se trouve souvent associée à un inhibiteur calcique afin de lutter contre l'hypertension artérielle. Le diltiazem, par un mécanisme d'inhibition enzymatique, augmenterait les taux de ciclo. à l'origine d'arthralgies (5).
- La ciclo. est souvent associée aux corticoïdes pour lutter contre les rejets de greffes.
  - ◇ Suite à une majoration de la posologie des corticoïdes, on observera une augmentation des taux de ciclo. (36).

Ce phénomène s'expliquerait de plusieurs façons selon les auteurs :

- une inhibition mutuelle des métabolismes de la ciclo. et des stéroïdes (36 - 45)
- un effet hépatotoxique de la ciclo. (54)

La toxicité de la ciclo. étant dose dépendante, l'AND sera favorisée.

- ◇ L'association ciclo. - corticostéroïdes peut favoriser la décalcification, même à faible dose, ce phénomène pourrait également être à l'origine de l'AND (50).

### **I - 3 - 7 - Etude de la responsabilité de la ciclo. dans l'apparition de l'AND**

#### **• La ciclo. est responsable d'AND**

- Ce n'est que depuis l'utilisation de la ciclo. en tant qu'immunosuppresseur que des douleurs osseuses sont apparues chez les greffés.
- Un surdosage en ciclo. déclencherait l'AND, qui elle-même régresse graduellement avec les doses de ciclo. (9).

La toxicité de la ciclo. serait donc dose dépendante (5 - 51) ?

#### **• La ciclo. n'est pas responsable d'AND**

- Il existe des patients présentant une AND alors que les taux sanguins de ciclo. sont normaux.
- Les transplantés sous ciclo. atteints d'AND guérissent toujours malgré la maintenance de l'immunosuppresseur et dans un cas, l'arrêt de la ciclo. ne donne pas de guérison immédiate (51).

La responsabilité de la ciclo. dans l'apparition de l'AND n'est pas clairement établie. D'autres facteurs peuvent également intervenir, ils ne seront pas à négliger.

### I - 3 - 8 - Physiopathologie (50)

Plusieurs mécanismes pourraient être à l'origine d'une AND chez les transplantés sous ciclo.

- ◇ La ciclo. serait à l'origine de troubles vasomoteurs, connus pour être responsables d'AND :
  - l'action vasoconstrictrice de la ciclo. est reconnue
  - la neurotoxicité de la ciclo. peut perturber l'arc réflexe sympathique.

Ainsi, la ciclo. induirait une stimulation réflexe sympathique à l'origine de troubles vasomoteurs et de l'AND.

- ◇ Renier note une hyperactivité ostéoclastique dans les régions osseuses atteintes d'AND. Or, l'hyperactivité ostéoclastique est fréquente dans les pathologies rénales chroniques à cause de l'hyperparathyroïdie. L'influence de la ciclo. à ce niveau reste incertaine, mais elle serait impliquée dans une accentuation du remodelage osseux.

- ◇ La ciclo. favoriserait l'acidose hyperchlorémique qui est un facteur d'aggravation de la décalcification.

### I - 3 - 9 - Conclusion

- En conclusion, l'AND des transplantés rénaux sous ciclo. est actuellement bien reconnue, mais l'étiologie iatrogène reste incertaine.

- De cette AND, il faut retenir :

- ◇ sa fréquence faible (3 %)

- ◇ son tableau clinique caractérisé par :

- des signes vasomoteurs légers
- des myalgies souvent associées
- une atteinte préférentielle des membres inférieurs et symétrique
- une mobilité articulaire préservée

- ◇ La ciclo est retenue comme étiologie possible surtout en cas de surdosage.
- ◇ L'évolution de cette AND est toujours favorable même si le traitement par immunosuppresseur n'est pas modifié.

Ainsi, devant toute AND survenant chez un transplanté sous ciclo., il faudra rechercher plusieurs étiologies possibles. C'est souvent une association de plusieurs d'entre elles qui déclenche l'AND.

#### I - 4 - ALGONEURODYSTROPHIE ET IODE RADIOACTIF

L'iode radioactif peut également provoquer une AND.

Les auteurs s'accordent pour dire que l'iode radioactif a une responsabilité au moins partielle dans l'apparition de l'AND.

En fait, il doit là encore s'agir d'un phénomène de sommation, l'hyperthyroïdie représentant à elle seule un facteur favorisant bien validé.

##### I - 4 - 1 - Clinique

- Les symptômes sont représentés par une douleur aiguë, une raideur et un œdème.
- Cette AND se localise préférentiellement au niveau des épaules, quelquefois des mains.
- La forme clinique est un syndrome épaule-main ou une périarthrite scapulo-humérale uni ou bilatérale.
- L'AND apparaît dans un délai assez court (quatorze jours à sept mois) après l'injection de l'iode à doses thérapeutiques (34 - 35).
- Un syndrome myopathique ou une cardiomyopathie peuvent accompagner le syndrome algodystrophique.
- L'AND évolue vers une guérison avec ou sans traitement médicamenteux (A.I.N.S, corticostéroïdes).
- Sa guérison serait assez lente (6 mois à 2 ans), quelques raideurs peuvent persister.

#### I - 4 - 2 - Etude des publications de la littérature (34 - 35 - 40 - 57)

Les publications étudiant l'AND de l'iode radioactif sont anciennes. Nous n'avons pas retrouvé d'études récentes à ce sujet, peut être parce que l'iode 131 (= I. 131) n'est plus beaucoup utilisé de nos jours.

- P. BION recrute six cents malades traités par I. 131 pour une hyperthyroïdie ; il retrouve onze capsulites rétractiles et trois syndromes épaule-main.
- Une publication de RAVault et collaborateurs notifie sur trois cent soixante hyperthyroïdiens :
  - neuf épaules bloquées
  - cinq syndromes épaule-main.

Ces patients étaient traités huit fois sur quatorze :

- cinq par des antithyroïdiens
- trois par l'I. 131

La prise éventuelle d'un traitement barbiturique n'a pas été prise en compte.

- SITAJ et collaborateurs ont accusé les antithyroïdiens de synthèse et rapportent douze cas d'AND sur cent soixante treize malades. Mais là encore, la présence d'un traitement barbiturique n'est pas exclue. Nous évoquerons ce problème dans la partie numéro III.

#### I - 4 - 3 - Conclusion

Toutes ces observations de la littérature ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité de l'I. 131 dans l'apparition de l'AND.

- Le terrain du patient, sa pathologie semblent encore tenir une grande part dans l'étiologie de l'AND.

◇ L'hyperthyroïdie peut à elle seule être à l'origine de l'AND.

RAVAULT note que les manifestations articulaires se révèlent souvent au cours de la période d'évolutivité de l'hyperthyroïdie, rarement au cours de la phase de rémission (57).

Cependant, pourquoi seulement un faible pourcentage d'hyperthyroïdiens présente une AND ; pourquoi certaines formes modérées en comportent, alors que d'autres beaucoup plus graves restent indemnes ?

La maladie de Basedow survient volontiers sur un terrain neuro-dystonique avec émotivité, anxiété ; ce qui correspond au terrain classique de l'algoneurodystrophique.

- ◇ Dans la série de BION, trois patients algodystrophiques étaient traités par l'I. 131 pour une cardiopathie décompensée non Basedowienne. La cardiopathie est également un facteur favorisant l'AND.
- ◇ L'hyperthyroïdien, le patient cardiaque en fin d'évolution sont souvent des dénutris, ici encore nous retrouvons un facteur étiologique de l'AND (57).

- L'association parfois fréquente et non exclue des barbituriques avec la thérapeutique antithyroïdienne ne permet pas d'incriminer l'I. 131 seul dans l'apparition de l'AND (57).

En conclusion, le rôle joué par l'iode dans l'apparition de l'AND n'est pas clairement établi. En fait, il doit s'agir de sommation de plusieurs facteurs déclenchants (40).

Actuellement, l'évolution de la thérapeutique antithyroïdienne restreint l'usage de l'iode. C'est pourquoi l'AND de l'iode radioactif pourrait bien disparaître.

#### I - 5 - ALGONEURODYSTROPHIE ET ANTIEPILEPTIQUES (BARBITURIQUES EXCLUS)

- HORTON et GESTER soulèvent le problème d'une participation éventuelle d'autres médicaments (tranquillisants, antidépresseurs) dans l'AND.
- Bien avant eux, les auteurs néerlandais montrent que la phénytoïne peut statistiquement être impliquée dans cette pathologie (40) (tableau n° 15).
- TOLY et collaborateurs notent l'apparition d'une AND au cours d'épilepsies traitées par phénytoïne seule ou par l'association carbamazépine-métharbital-valproate-mé- phénytoïne.

La forme clinique est un syndrome épaule-main uni ou bilatéral.

L'imagerie médicale confirme le diagnostic et la corticothérapie traite la douleur et le gonflement (64).

La responsabilité des antiépileptiques (phénytoïne - valproate - carbamazépine) dans l'apparition de ces ANDs peut être suspectée. Mais, il faut être prudent car le terrain du patient, l'épilepsie à elle seule est un facteur favorisant bien validé.

- Un autre article semble exclure la possibilité d'une AND médicamenteuse induite par la phénytoïne.

Un patient atteint d'AND suite à un traumatisme utilise la phénytoïne en tant qu'analgésique.

Seule la phénytoïne traite ses douleurs et guérit l'AND (14).

Nous ne pouvons donc rien conclure en ce qui concerne la responsabilité éventuelle de la phénytoïne dans l'apparition de l'AND. En effet, il paraît peu probable que la phénytoïne puisse, d'une part traiter l'AND, et d'autre part la déclencher.

- La littérature ne nous donne que peu de renseignements sur l'AND iatrogène des antiépileptiques (barbituriques exclus).

Cette pathologie n'est pas un effet secondaire classique et reconnu de la littérature usuelle utilisée en pharmacovigilance.

## **I - 6 - ALGONEURODYSTROPHIE ET ERGOTAMINE (48 - 53)**

Nous avons retrouvé dans la littérature un article relatant une dystonie avec AND secondaire à de hautes doses d'ergotamine.

### **I - 6 - 1 - Description du fait clinique**

Le diagnostic d'ergotisme avait tout d'abord été posé mais, devant les signes cliniques (douleur à type de brûlure, épanchement au niveau du pied), les résultats de la radiographie (ostéopénie) et de la scintigraphie au Tc 99<sup>m</sup> (hyperfixation au niveau du pied), le diagnostic d'AND fut retenu.

Le patient est traité par calcitonine, méthylprednisolone, physiothérapie, nifédipine, aspirine ; la douleur est soulagée, la dystonie disparaît.

Si nous étudions les facteurs favorisant de ce patient, nous retenons :

- une hypercholestérolémie
- une ischémie périphérique
- un terrain tabagique

### I - 6 - 2 - Discussion

- Le terrain du patient, sa pathologie sont deux étiologies possibles de l'AND ; elles peuvent à elles seules déclencher l'AND.
- La clinique de cette AND induite par l'ergotamine est différente de l'AND classique :
  - ◇ les manifestations motrices précédentes les troubles trophiques
  - ◇ on note une absence de rétractions tendineuses limitées à une simple dystonie.
- L'ergotamine à haute dose est suspectée d'induire une AND associée à une dystonie. Or, l'ergotamine est antisérotoninergique et pourrait être utilisée dans le traitement de l'AND, si l'on considère l'hypothèse de l'intervention de la sérotonine dans la physiopathologie de l'AND.

Par contre, l'ergotamine peut être à l'origine de douleurs musculaires créant des dystonies (28).

Les manifestations circulatoires (spasmes artériels, vasoconstriction) sont un effet indésirable bien connu de l'ergotamine (17), elles pourraient expliquer la survenue de l'AND.

### I - 6 - 3 - Conclusion

La responsabilité de l'ergotamine dans l'apparition de l'AND ne peut être clairement établie sur ce fait clinique, le poids des autres étiologies nous empêche de conclure. Il faudrait posséder d'autres observations concernant l'AND induite par l'ergotamine et pouvoir les étudier.

### I - 7 - ALGONEURODYSTROPHIE APRES INJECTION DE TARTRATE D'ANTIMOINE SODIQUE

- Un syndrome épaule-main avec immobilité complète et douleurs sévères au niveau des épaules a été rapporté après l'injection d'antimoine.
- La symptomatologie apparaît aussi bien au niveau du bras utilisé pour l'injection qu'au niveau de l'autre bras.
- Après arrêt de l'antimoine, le mouvement de l'épaule est retrouvé en trois à cinq jours (15).

Là encore, le traitement à base de dérivés antimoniés n'est pas l'étiologie exclusive de l'AND ; l'injection pourrait être incriminée.



## II - PROBLEMES POSES

- L'étude bibliographique de l'AND médicamenteuse nous permet certaines affirmations :
  - ◇ l'AND iatrogène des barbituriques et de l'isoniazide subsistent. Elles sont connues de tous les auteurs et citées dans les ouvrages classiques de pharmacovigilance.
  - ◇ nous serons plus réservés quand au rôle éventuel de la ciclosporine dans l'apparition de l'AND. Plusieurs articles signalent cette nouvelle pathologie des transplantés sous ciclo., mais la relation entre la thérapeutique immunosuppressive et l'apparition de l'AND reste douteuse.
  - ◇ beaucoup plus incertaine encore sera l'influence des antituberculeux (isoniazide exclu), antiépileptiques (barbituriques exclus) de l'ergotamine, l'I. 131, dans l'apparition de l'AND.  
Nous n'avons que peu d'articles en référence à ce sujet et, l'association fréquente facteur favorisant bien validé - traitement ne permet pas de conclure.
- Le seul moyen de parfaire la connaissance de l'AND iatrogène est de multiplier les observations de cet effet indésirable qui reste rare.  
C'est dans ce but que nous avons recruté toutes les observations des centres de pharmacovigilance concernant ce sujet.  
Ces observations, classées et analysées permettront par comparaison avec la littérature, de dresser un tableau type de chaque AND iatrogène.
- L'importance de la pharmacovigilance tient au fait qu'elle permet de faire la synthèse de tous les effets indésirables nouveaux attribuables à la thérapeutique.  
Le but de notre étude sera d'informer le praticien sur l'éventualité d'une extension de cette pathologie iatrogène à d'autres molécules.

Partie C

TRAVAIL PERSONNEL

Dans l'élaboration de ce travail personnel, ont collaboré les différents centres de pharmacovigilance de France et un médecin rhumatologue du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Grenoble.

Ce travail consiste à recenser toutes les observations des centres de pharmacovigilance en rapport avec l'AND iatrogène.

Ces observations seront ensuite analysées afin de pouvoir caractériser le plus précisément possible l'AND médicamenteuse.

## I - MATERIEL ET METHODES

### I - 1 - RECHERCHE DU TERME ALGONEURODYSTROPHIE

Au cours de la recherche des observations ayant trait à l'AND iatrogène, nous avons rencontré un premier problème.

Le terme AND ne figure pas sur la liste des effets indésirables d'ordre médicamenteux des centres.

Nous avons donc choisi des mots clés de cette liste qui puissent inclure une AND.

Mots clés retenus	Nombre d'observations recensées par les centres de pharmacovigilance entre 1985 et 1992
Douleur d'allure arthritique	113
Inflammation articulaire	10
Bone disorder	0
Troubles tendineux	8
<b>TOTAL</b>	<b>131</b>

Nous retiendrons au total 131 observations susceptibles de correspondre à une AND. Ces observations sont issues des différents centres de pharmacovigilance français et, notre étude s'effectue sur sept ans.

### I - 2 - LISTING DES OBSERVATIONS

La deuxième étape de ce travail consiste à étudier le listing des 131 observations. Ce listing comporte déjà beaucoup de renseignements intéressant le médicament suspecté d'induire l'effet indésirable sélectionné et, le malade (voir figure n° 20).

FIGURE N° 20 : listing d'une observation

H.C.L. INFORMATIQUE S.O.S. V6 TEMPS REEL PHARMACOVIGILANCE

DATE : 23/06/92 PAGE

\*\*\*\*\*
\* CID : VILAGE EN CLAIR DES DOSSIERS \*
\*\*\*\*\*

DOSSIER : 0900252 ART.SEC : 1 PFAL PARTIE PRINCIPALE

Table with columns: N.VAR, LIBELLE DE LA VARIABLE, TYPE, VALEUR DE LA VARIABLE. Rows include: 1: CODE DU CENTRE, 2: ANNEE D'ENREGISTREMENT, 3: NUMERO DANS L'ANNEE, 10: DATE DE SAISIE INITIALE, 20: TYPE DU DOSSIER, 30: TRANSMISSION OMS, 40: DIFFUSION AU BILAN, 50: EFFETS INDESIRABLES DECLARES (MYALGIE, ARTHRALGIE, FIEVRE, ANOMALIE DES FONCTIONS HEPATIQUES), 60: DATE DE SURVENUE, 70: EVOLUTION, 110: NBRE TOTAL MEDICAMENTS, 120: MEDICAMENT NO 1, 130-150: I.C., I.S., C.B. scores, 160: SUSPECT, 170: VOIE D'ADMINISTRATION, 180: TRAITEMENT, 190: UNITE, 200: DERNIERE PRISE DATE, 250: MEDICAMENT SUIVANT, 980: AGE, 1000: SEXE, 1010-1040: DEPARTEMENT, 1050: QUALITE, 1060: LIEU D'EXERCICE, 1070: MODE DE RECUEIL, 1120: COMMENTAIRE NO1.

Grâce à ces renseignements, nous avons pu éliminer certaines observations de notre étude pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- l'effet indésirable cité est bien connu du médicament en cause et ne correspond pas à une AND.
- le délai d'apparition de l'effet indésirable est incompatible avec une AND.
- les effets indésirables cités sont nombreux pour un même médicament et ne correspondent pas à la clinique de l'AND.
- le commentaire de fin de listing, précisant la clinique de l'effet indésirable ou, les résultats d'examens complémentaires permettent d'exclure une AND.

Le listing des observations autorise une première sélection des dossiers mais, elle est encore insuffisante.

### I - 3 - COMMANDE DES OBSERVATIONS

- Pour certaines observations, le diagnostic d'AND ou de toutes autres dénominations analogues a été clairement établie et figure sur le listing.

Ces observations seront retenues pour notre étude.

Le dossier complet concernant chacune de ces observations a été commandé par courrier auprès des différents centres de pharmacovigilance. Ce complément de dossier va nous permettre de préciser la clinique, le mode d'évolution de l'AND iatrogène, mais également de caractériser le patient "type algodystrophique". Ces informations seront d'une grande utilité afin d'affiner les connaissances de l'AND iatrogène.

- Après ces différentes étapes de sélection des observations, plusieurs listings restaient insuffisamment complets afin de conclure ou d'exclure l'AND iatrogène. Nous avons donc demandé aux centres de pharmacovigilance concernés de nous faire parvenir l'intégralité de ces dossiers.

Grâce à ce complément d'informations, nous avons pu exclure ou inclure certaines observations de notre étude.

Nous citerons quelques exemples de dossiers qui n'ont pas été retenus dans notre étude et nous en préciserons la raison.

#### I - 4 - ANALYSE DES DOSSIERS NON RETENUS

Certains dossiers seront exclus de notre étude parce que la sémiologie de l'effet indésirable est proche de l'AND mais différente, ou parce qu'il existe une incompatibilité chronologique.

- **Sémiologie de l'effet indésirable différente de l'AND**

- L'oméprazole (MOPRAL®)  
La pravastatine (ELISOR®)  
La simvastatine (ZOCOR®) } provoquent :  
arthrite avec un syndrome inflammatoire justifié (V.S. augmentée, hyperthermie), ce qui exclut l'AND.
- Le ciprofibrate LIPANOR® est à l'origine d'arthralgies, de plaques érythémateuses et de lésions bulleuses purpuriques.
- La trithérapie antituberculeuse (isoniazide = RIMIFON® ; éthambutol = MYAMBUTOL® ; rifampicine = RIFADINE®) provoque quelquefois arthralgies et éruptions.  
Dans ce cas, il sera difficile de distinguer l'AND iatrogène de la réaction allergique à l'un des composés. Seule une étude, des signes biologiques permettra de préciser le diagnostic.  
Il est important d'exclure de l'étude toute arthralgie résultant d'un phénomène d'hypersensibilité à l'un des médicaments.

- **Incompatibilité chronologique**

Certains dossiers pourront évoquer une AND en raison des signes cliniques, biologiques mais ne seront pas admis dans notre étude.

En effet, les délais d'apparition ou de régression de l'effet indésirable sont incompatibles avec une AND. Soit l'effet indésirable apparaît trop brusquement après la prise médicamenteuse (24 H ), soit il régresse trop rapidement à l'arrêt de la thérapeutique :

- Prednisolone (SOLUPRED®)
- Ranitidine (RANIPLEX®)
- Propranolol (AVLOCARDYL®)

- Fluindione (PREVISCAN®)
- Amphotéricine (FUNGIZONE®)
- Isoniazide (RIMIFON®)

Toutes ces molécules citées créent ce type d'effet indésirable d'apparition ou de régression trop rapide pour conclure l'AND.

Là encore, il s'agit vraisemblablement d'une réaction allergique, à bien différencier de l'AND.

#### • Sémiologie de l'effet indésirable proche de l'AND

Certains médicaments provoquent une symptomatologie proche de l'AND mais, le manque de précisions quant au diagnostic nous fera exclure le dossier de notre étude.

- Les antipaludéens de synthèse :  
(chloroquine = NIVAQUINE® et proguanil = PALUDRINE®) sont à l'origine d'arthralgies avec paresthésies environ quinze jours après la première prise médicamenteuse.
- La prise de COLCHIMAX®  
(Colchicine + tiémonium + phénobarbital + poudre d'opium) provoque myalgie, douleurs d'allure arthritique avec des résultats biologiques compatibles avec une AND.
- Le valproate de sodium (DEPAKINE®) est parfois à l'origine d'arthralgies.
- La fluoxétine (PROZAC®) serait également responsable d'arthralgies.
- Les antithyroïdiens de synthèse :  
le carbimazole (NEOMERCAZOLE®) et les dérivés du thiouracile (BASDENE®) provoquent des arthralgies associées ou non à des myalgies.

Toutes ces observations ne peuvent être réellement admises dans notre étude puisque le diagnostic d'AND n'est pas clairement établi.

Elles ne seront pas non plus totalement exclues, car aucune donnée n'infirme l'AND.

Nous avons donc fait des recherches bibliographiques afin de connaître les effets indésirables de ces médicaments.



Ces médicaments ne seront pas écartés de notre étude en raison des données bibliographiques, mais en raison des arguments ci-dessus.

- **Données bibliographiques concernant les cas exclus à sémiologie proche de l'AND**

- ◇ **La chloroquine = NIVAQUINE®**

La chloroquine provoquerait :

- des dommages musculaires (myopathie, myasthénie, myalgie) (15)
- des neuropathies périphériques (polyneuropathies chez les personnes souffrant d'arthrite rhumatoïde ou de lupus)(22).

- ◇ **COLCHIMAX®**

Le COLCHIMAX® serait à l'origine :

- de troubles musculaires (22) (rhabdomyolyse, myopathie, crampes musculaires)
- de neuropathies (28)

Il est à noter qu'une augmentation de l'uricémie pourrait à elle seule entraîner une arthralgie.

- ◇ **Le valproate de sodium**

La prise de valproate produirait :

- des dommages musculaires (15)
- des douleurs généralisées squelettiques, et une ostéonécrose (15)
- des effets nerveux (malaise, tremblements, rigidité) (22)

- ◇ **La fluoxétine**

La fluoxétine pourrait provoquer des tremblements musculaires et des extrémités (27 -28).

#### ◇ Les antithyroïdiens de synthèse

Les complications articulaires des antithyroïdiens de synthèse sont connues. Elles se manifestent par des polyarthralgies, ou polyarthrites parfois sans signes inflammatoires objectifs, associées ou non à des éruptions purpuriques (21).

Ce "rhumatisme inflammatoire" a bien été décrit ; les arthralgies sont souvent migratrices avec atteinte des petites ou grosses articulations, invalidantes, associant œdème, raideur articulaire, rougeur locale parfois sans signes inflammatoires. Parfois, le tableau est typiquement celui d'une allergie médicamenteuse avec température, réaction cutanée, myalgies, augmentation de la vitesse de sédimentation et des globulines (49).

Ravault et Lejeune ont décrit cinq cas de périarthrite scapulo-humérale sous antithyroïdiens (2 - mercaptothiazoline ou 1 - méthyl - 2 - mercaptoimidazole) (57).

Sitaj et collaborateurs ont accusé les antithyroïdiens de synthèse d'être responsables d'AND (40).

Grazioli, en revanche, considère que les antithyroïdiens de synthèse entraînent une amélioration des manifestations articulaires (57). Le rôle des antithyroïdiens de synthèse dans le développement de l'AND n'est donc pas clairement établi ; faut-il incriminer le traitement ou l'hyperthyroïdie elle-même ?

Dans les ouvrages récents, l'AND n'est jamais citée en tant qu'effet indésirable des antithyroïdiens de synthèse (7-21-38-49-61).

En conclusion, les dérivés du thionamide (BASDENE®) semblent être à l'origine de manifestations articulaires à type d'arthralgies ou d'arthrites.

#### I - 5 - CONCLUSION

Il est bien évident que notre mode de recrutement des observations n'est pas parfait. Des formes frustrées d'AND peuvent échapper au diagnostic. Il est parfois difficile de faire la part entre une myalgie, une neuropathie et une arthralgie.

Plus difficile encore sera la distinction entre une arthralgie et une AND.

Ne seront retenus pour notre étude que les dossiers pour lesquels le diagnostic d'AND paraît certain.

Mais, il nous est apparu important de signaler certaines manifestations articulaires pour lesquelles une étiologie iatrogène a pu être évoquée.

## II - LES OBSERVATIONS

Les observations concernant l'AND iatrogène sont au nombre de vingt-six.

- **Sept observations** évoquent le "rhumatisme gardénalique" (observations n° I à VII)  
Six proviennent des centres de pharmacovigilance français, une de la thèse de Monsieur J - F - EILLER (24)
- **Trois observations** des centres de pharmacovigilance traitent de l'AND sous thérapie antituberculeuse (observations n° VIII à X)
- **Quatorze observations** relatent de l'AND des patients transplantés rénaux sous ciclosporine (= SANDIMMUN®).  
Treize sont issues de la thèse de N. SETTURA (60) et une provient d'un dossier clinique d'une patiente greffée rénale en 1992 (observations n° XI à XXIV).
- **Une observation** suspecte la nicardipine (= LOXEN®) dans l'apparition d'une AND (observation N° XXV).  
Cette observation fut notifiée, mais non publiée par le centre de pharmacovigilance de Grenoble.
- **Une observation** d'une AND induite par la carbamazépine (= TEGRETOL®) et/ou la propériciazine (= NEULEPTIL®) a été publiée par le centre de pharmacovigilance de Clermont-Ferrand (observation n° XXVI).

Ces différentes observations sont présentées sous forme de tableau, afin de caractériser chaque AND iatrogène, et ainsi mieux les comparer.

### REMARQUE :

Les spécialités soulignées d'un trait correspondent aux médicaments suspectés par les centres de pharmacovigilance.

## **BARBITURIQUES**

**7 observations**

**I à VII**

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
I	CF	M  70	Thrombo- phlébite cérébrale --> crise comitiale généralisée  Surinfection bronchique  Trauma- tisme de l'épaule gauche	<del>GARDENAL 500</del> (phénobarbital)	Epilepsie	150 mg/j	Orale	15 mois	Arthralgie  Algodystrophie  Rhuma- tisme gardénalique	Scapulargie bilatérale  Algodystrophie bilatérale avec enraidissement douloureux des épaules, coudes, poignets, articu- lations des doigts	2 mois après le début du traitement par GARDENAL	?	?	Arrêt de GARDENAL et rempla- cement par DEPAKINE 500 mg 3 fois/j	?	1	1	3

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
II	CF	M 69	HTA Asthme Périarthrite Scapulo- humérale	GARDENAL 100 (phénobarbital)	Epilepsie	100 mg/j	Orale	- au début 8j trait. - 3 mois arrêt - reprise du GARDENAL pendant 3 mois	Arthralgie  PSH aggravée		2 mois après le début du traitement par GARDENAL	?	?	Inconnu On conseille l'arrêt du GARDENAL et le relais par DEPAKINE	?	2	1	3
								Durée totale de traite- ment 3 mois										

OBSERVATIONS		MALADE		MÉDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
III	CR	M 44	- Traumatisme crânien  - Perte de connaissance  - Contusion hémorragique  - Comblement mastoïdien gauche -> hypoacousie	GARDENAL 100 (phénobarbital)	prévention épilepsie	100 mg / j le soir		2 mois	Arthralgie  Myalgie  Elévation des transaminases	Arthralgies diffuses invalidantes  + myalgies face antérieure cuisses, mollets, membres supérieurs	29 jours après le début du traitement par GARDENAL	1 mois	- V.S. = 2 - N.F.S. normale	Arrêt du GARDENAL  Remplacement par DEPAKINE 500 chrono	Guérison sans séquelles  Nette amélioration des douleurs articulaires et myalgies à l'arrêt du GARDENAL  *GT = 116 UI 1j après l'arrêt du GARDENAL  *GT = 67 UI 10j après ; donc nette amélioration	2	2	3

OBSERVATIONS		MALADE			MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M,F) Age (année)	Antécédents terrain	Maladie diagnostiquée sur :	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Début d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
IV	TO	M 70	Insuffisance coronarienne ancienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremblements fins des mains</li> <li>• Episodes d'automatismes étiquetés épilepsie temporal</li> </ul>	<b>ATRIUM 300</b> ≡ (fébarbamate 150 mg + difébarbamate 105 mg + phénobarbital 45 mg)	Tremblements Epilepsie temporelle	900 mg/j d'ATRIUM (= 135 mg/j de phénobarbital)	Orale	39 mois 3 ans	Douleur d'allure arthritique	Gonflement des 2 mains avec rougeur prédominant sur les M.P.C. et I.P.P. surtout des 2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> , 4 <sup>ème</sup> doigts avec enraidissement	3 mois après le début du traitement par ATRIUM	9 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbitémie à 25 mg/j (toxicité si &gt; 30 mg/j)</li> <li>• Biologie : pas de contexte inflammatoire Pas de signes dysimmunitaires</li> <li>• E.M.G. * canal carpien stade II à droite * souffrance de la racine C6 modérée, évolutive à droite</li> <li>• Scintigraphie osseuse : nette hyperfixation symétrique des épaules, coudes, poignets, interphalangiennes</li> <li>• Radiographie : Arthrose rachidienne avec pincements discaux lombaire et cervical</li> </ul>	Physiothérapie douce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison sans séquelles</li> <li>• Nette amélioration à l'arrêt de l'ATRIUM</li> <li>• 3 mois après l'arrêt du médicament persistance de quelques troubles fonctionnels et quelques signes physiques, mais nette régression</li> <li>• 6 mois après l'arrêt : disparition des plaintes et des signes physiques Scintigraphie semblable normale</li> <li>• Remplacement d'ATRIUM par TEGRETOL</li> </ul>	2	2	3
					<b>TILDIEM 60 mg</b> (diltiazem)	Insuffisance coronarienne	180 mg/j	Orale	Inconnue : * médicament non arrêté * actuellement 13 ans de traitement	Douleur au niveau des 2 épaules irradiant au tiers interne du bras avec enraidissement et prédominance de la limitation dans la rétro-pulsion									
			Accident vasculaire cérébral droit il y a 3 ans  Lombosciatique il y a 2 ans  Troubles mictionnels à type de prostatisme  Chute sur l'épaule gauche  Contexte d'hyperthyroïdie		<b>CERVOXAN 20</b> (vinbumine)	Vieillessement cérébral (AVC)	30 mg/j	Orale	Inconnue : * médicament non arrêté * actuellement 3 ans de traitement								1	1	1



OBSERVATIONS		MALADE		MÉDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M. F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
V	PA	F  41	?	VERIANE- BURIAT (= barbital 125 mg + Valériane 15 mg )	Insomnie	250 mg / j de barbital + 30 mg / j de valériane	Orale	20 ans	Arthralgie  Algodys- trophie  Céphalagie (mise sous le compte d'une spasmo- philie)	Epaule  Unilatérale	20 ans après le début du traitement par VERIANE BURIAT	Inconnue quelques mois	Scanner normal  Pas de signes biologiques  5 mois après de l'hypnotique : radiographies normales	Arrêt progressif du médicament	Guérison sans séquelles  Nette amélioration à l'arrêt du médicament  5 mois après l'arrêt : les arthrai- gies ont disparu de façon pro- gressive depuis l'arrêt de l'hypnotique  Les cépha- lées ont dispa- ru 1 mois après l'arrêt du médicament	2	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complé- mentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
VI	Thèse	F 59	Dépression nerveuse datant de 15 ans  Il y a 1 an : Algodystrophie de la hanche droite traitée par calcitonine, guérie sans séquelles	<b>ORTENAL</b> (Phénobarbital 100 mg + amphétamine 5 mg)  <b>TRANXENE</b> (ciazépate)	Dépression nerveuse  Dépression nerveuse	?  	Orale  Orale	15 ans  15 ans	Algodyst- rophie de la hanche	Hanche gauche	15 ans après le début du traitement par ORTENAL	2 Mois	<b>Examen clinique :</b> + limitation dou- loureuse discrète dans toutes les directions de la coxo-fémorale gauche  + Amyotrophie quadricipitale gauche  + Les autres articu- lations sont nor- males  <b>Radiographie :</b> + coxarthrose bilatérale modérée + déminéralisation diffuse de la tête fémorale et du col fémoral gauche  + déminéralisation discrète, mais hétérogène du massif trochanté- rien  <b>Scintigraphie osseuse au Tc 99 :</b> + Hyperfixation de la tête fémorale gauche, du massif trochantérien et d'une partie du fémur	Calcitonine pendant 3 semaines  Rééducation active	Nette Amélioration en 1 mois (dès la 2 <sup>ème</sup> injection de calcitrine, la patiente est soulagée)  Radiographie 1 mois après le traitement, elle montre une démi- néralisation de la tête et du col fémoral gauche, mais beaucoup plus discrète	1	1	3

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complé- mentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
VII	PA	F 44	Terrain alcoolique	<b>ATRIUM</b> (fébarbamate 150 mg phénobarbital 45 mg + difébarbamate 105 mg)	Sevrage alcoolique +anxiété	900 mg/j d'ATRIUM 135 mg de phénobarbital	Orale	1 an	Arthrite  Douleur articulaire  Syndrome algodystro- phique	Scapulo-humérale  Bilatérale	1 an après le début du traitement par ATRIUM	6 Mois	Radiographie : syndrome algodystrophique	Arrêt de ATRIUM  Antalgiques sans effet sur la douleur	Amélioration rapide à l'arrêt du traitement avec récupération de la mobilité des épaules  6 mois après l'arrêt du médica- ment, il per- siste quelques éléments douloureux  Guérison sans séquelles	1	2	3
				<b>ATARAX 25</b> (hydroxyzine)	Anxiété	75 mg/j	Orale	?										

# ANTITUBERCULEUX

3 observations

VIII à X



OBSERVATIONS		MALADE			MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE						IMPUTABILITE			
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Maladie diagnostiquée sur	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
VIII	CF	F 30	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epanchement pleural de la base gauche</li> <li>• Fièvre à 39°</li> <li>• IDR+</li> <li>• VS à 72</li> <li>• GB : 3 800 PN : 81 %</li> <li>• Biopsie pleural : réaction inflammatoire giganto-cellulaire épithélioïde avec un peu de nécrose caséuse</li> </ul> <p>Evolution de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• état général et température d'évolution favorable en 10 jours de traitement.</li> </ul>	<p><b>RIMIFON 150</b> (isoniazide)</p> <p><b>RIFADINE</b> (rifampicine)</p> <p><b>MYAMBUTOL</b> (éthambutol)</p> <p><b>PIRILENE</b> pyrazinamide</p>	<p>Tuberculose pulmonaire</p> <p>Tuberculose pulmonaire</p> <p>Tuberculose pulmonaire</p> <p>Tuberculose pulmonaire</p>	<p>450 mg/j</p> <p>600 mg/j</p> <p>1 200 mg/j</p> <p>1 500 mg/j</p>	<p>Orale</p> <p>Orale</p> <p>Orale</p> <p>Orale</p>	<p>39 jours</p> <p>Inconnue : pas d'arrêt du médicament</p> <p>Inconnue : pas d'arrêt du médicament</p> <p>Inconnue : pas d'arrêt du médicament</p>	<p>Arthralgie Périarthrite scapulo-humérale</p>	?	30 jours après le début du traitement anti-tuberculeux	?	?	Diminution de la posologie du RIMIFON à 300 mg/j	Guérison sans séquelles	1	2	3

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
IX	NY	F 25	Antécédents familiaux : père décédé d'une tuberculose	* Traitement habituel : RIMIFON RIFADINE MYAMBUTOL	Reprise évolutive de tuberculose au niveau encéphalitique	?	IV	1 an	Arthralgie	- Genoux - Epaules - Poignets	19 jours après le début du RIMIFON par voie IV	2 semaines	• Hémogramme, ionogramme normaux  • Pas de syndrome inflammatoire	• Anti-inflammatoires  • Relai RIMIFON IV ⇨ RIMIFON per os	• Guérison sans séquelles			
			Antécédant de la maladie : • Primo Infection probable à 11 ans non traitée • Lupus érythémateux à 21 ans • Tuberculose neuro-méningée sévère à 24 ans • Adénopathies sus-claviculaires droites fistulées à 24 ans • A 25 ans crise comicale généralisée	* Traitement à l'hôpital : RIVOTRIL (clonazéperam) puis relais DEPAKINE 500 RIFADINE (rifampicine) AUGMENTIN PROFENID RIMIFON (ISONIAZIDE) MYAMBUTOL (éthambutol) PIRILENE (pyrazinamide) puis relais per os							Tuberculose							
						250 mg/j	?	29 j								1	2	3
						1 g/j	IV	29 j										
						1500 mg/j	Orale	29 j								1	2	3
						100 mg/j 1000 mg/j 1500 mg/j 600 mg/j 1000 mg/j 200 mg/j	Orale Orale Orale Orale Orale Orale	?										

OBSERVATIONS		MALADE			MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE			
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Maladie diagnostiquée sur	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Décal d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B	
X	CF	M 38	?	?	<b>PIRILENE</b> pyrazinamide	Tuberculose pulmonaire	2 g/j ⇔ 1 500 mg/j (hépatotoxicité)	Orale	6 semaines	• Asthénie • Arthralgie • Céphalée • Dyspnée d'effort	Douleur des machoires et genoux	6 semaines après le début du traite- ment anti- tubercu- leux	?	• Anticorps antinucléaires négatifs	Arrêt du <b>PIRILENE</b> et <b>ZYLORIC</b>	Guérison sans séquelles	2	1	3	
				Evolution de la maladie : A 1 mois de traitement • examen oph- thalmologique normal  • diminution de l'épanche- ment pleural  A 6 semaines de traitement • Spirométrie normale • NFS normale	<b>RIFADINE</b> (rifampicine)	Tuberculose pulmonaire	350 mg/j	Orale												
					<b>MYAMBUTOL</b> (éthambutol)	Tuberculose pulmonaire	600 mg/j	Orale												
					<b>ZYLORIC</b> (allopurinol)	Hyper- uricémie	1 400 mg/j	Orale									1 mois après l'arrêt du <b>PIRILENE</b> et <b>ZYLORIC</b> augmen- tation des signes cliniques décrits auparavant			

**CICLOSPORINE**

**14 observations**

**XI à XXIV**



OBSERVATIONS		MALADE		MÉDICAMENTS				EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE			
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
XI	GR	F  56	Hypertriglycéridémie familiale  Glomérulonephrite  -> HD pendant 3 ans	SANDIMMUM (ciclosporine)  IMUREL (azathioprine)  CORTANCYL (prednisone)  ADALATE (nifédipine)  LASILIX (furosémide)  RANIPLEX (ranitidine)	Grefte rénale  HTA  HTA  Ulcère	180-400 mg/j  200-50 mg/j  10-7,5 mg/j  40 mg/j  ?  ?	Orale  Orale  Orale  Orale  Orale  Orale	Non arrêté  Non arrêté  2 mois  Non arrêté  5 jours  14 jours	Algodystrophie	2 genoux puis, - chevilles - coudes - épaules - poignet - hanche  Invalidité puis impotence fonctionnelle totale  Douleurs permanentes	2 mois après le début du traitement par ciclo.	10mois	Biologie : normale  Radiologie : normale (au 3ème mois) puis déminéralisation osseuse ( au 6ème mois)  IRM compatible avec diagnostic  Taux de ciclo : -transitoirement élevés au début du traitement  - stables dans la fourchette thérapeutique au moment de l'extension des douleurs et lors de la guérison	Calcitonine humaine  Antalgiques  Physiothérapie  Décharge	Favorable à partir du 6ème mois d'évolution après traitement symptomatique  Guérison complète	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE			
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B	
XII	GR	F 35	Nécrose cortical bilatéral ⇒ HD intermittence pendant 5 ans	SANDIMMUM (ciclosporine)	Greffes rénales	220-300 mg/j	Orale	Non arrêté	Algodystrophie	Face dorsale des 2 pieds, puis les 2 chevilles  Douleur aiguë pendant 3 mois	1 mois après le début du traitement par la ciclo.	6 à 7 mois	Ostéocalcine x 3 Radiographie négative  Scintigraphie avec hyperfixation des chevilles, genoux et hanches  IRM avec hyposignal en T1, (chevilles, genoux, hanches), compatible avec le diagnostic d'agodystrophie	Calcitonine Kinésithérapie  Repos	Favorable après 1 mois de traitement   Guérison complète	1	1	2	
			IMUREL (azathioprine)			150 mg/j le 1er mois 100 mg/j ensuite	Orale	Non arrêté											
			CORTANCYL 10 (prednisone)			7,5 mg/j le 1er mois 5 mg/j ensuite	Orale	12 mois											
			ARTEX (tert atolol)	HTA		2,5 mg/j puis 5 mg/j	Orale	9 mois											
			MINIPRESS (prazosine)	HTA		?	Orale	6 mois utilisé en relais de ARTEX											
			LASILIX (furosémide)	HTA		?	Orale	?											
			AZANTAC (ranitidine)	Hyperacidité gastrique		150 mg/j	Orale	25 jours											

OBSERVATIONS		MALADE			MEDICAMENTS				EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
XIII	GR	M  31	Asthme traité depuis l'âge de 10 ans  Glomérulo- néphrite membrano- proliféra- trive -> HD pendant 18 mois	SANDIMMUM (ciclosporine)  IMUREL (azathioprine)  CORTANCYL 10 (prednisone)  LOXEN LP (nicardipine)  VENTOLINE (salbutamol) ATROVENT (ipratropium)	Grefe rénale      HTA   Asthme	220-440 mg/j  150 mg/j 1er mois 100 mg /j 2ème mois arrêt 3ème m. 50 mg/j 4ème m. et 5ème mois  10 mg/j 1er m. 7,5 mg/j 2è. m. 5 mg/j ensuite  20 mg/j avant la greffe 100 mg/j après  ?  ?	Orale  Orale  Orale  Orale  Locale	Non arrêté  - 2 premiers mois après la greffe - Arrêt le 3ème mois - puis 1 m. Non arrêté  En continu  En continu	Algody- trophie	Face supérieure pied gauche  puis, cheville gauche  Douleur augmentée par la pression	2 mois après le début du traitement par ciclo.	2 à 3 mois	Radiographie normale  Scintigraphie avec hyper- fixation des genoux et chevilles  IRM normale  Taux de ciclo :	Calcitonine  Physio- thérapie  Repos  - augmentés au moment de l'apparition et de l'aggravation des douleurs  - La régression des douleurs coïncide avec la diminution des concentrations sanguines.	Favorable en 2 mois de traitement	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Déai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
XIV	GR	F 34	LED forme articulaire, rénale et cutanée traitée par corticoïdes. Complication en néphropathie ->HD pendant 4 ans. Forage et prothèse de hanche totale  Terrain dépressif	SANDIMUMUM (ciclosporine) IMUREL (azathioprine) CORTANCYL 10 = prednisone  TENORMINE (aténolol) LOXEN LP (nicardipine)	Grefte rénale  HTA HTA	240-340 mg/j 125-75mg/j 7,5 mg/j les 1er et 2è. mois 10 mg/j les 3è. et 4è. mois  25-100 mg/j 70 mg/j	Orale Orale Orale Orale	Non arrêté Non arrêté 4 mois Non arrêté 2 mois	Algodystrophie	- cheville gauche - genou droit - et genou gauche	Au cours du 3ème mois après le début du traitement par ciclo	4 à 5 mois	Biologie du lupus négative au moment des symptômes  Calcitonine x 3  Radiographie avec déminéralisation osseuse  Scintigraphie avec hyperfixation cheville gauche et genoux  IRM avec hyposegnal T1  Taux ciclo : pas de relation entre les taux de ciclo et l'évolution des douleurs	Calcitonine  Physiothérapie	Amélioration en 2 mois après le traitement	1	1	2



OBSERVATIONS		MALADE			MEDICAMENTS				EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
XVI	CR	F 44	- Glomérulo- néphrite membrano- proliféra- tive hypo- complé- mentaire avec suspicion d'un LED  - Syndrome néphrotique et IRC -> HD  - Hyperpa- rathyroïdie biologique latente avant greffe -> parathy- roïdectomie  - Mycoses vaginales + condylomes du col utérin -> Colposcopie annuelle  - Allergie au BACTRIM	SANDIMMUM (ciclosporine)  IMUREL (azathioprine)  CORTANCYL (prednisone)  LOXEN LP (nicardipine)  TENORMINE (aténolol)	Grefe rénale  HTA  HTA	160-220 mg/j  175 mg/j pendant 4 m. et 150 mg/j  10 mg/j 1er m. 7.5 mg/j 2ème et 3ème mois 5 mg/j ensuite 100 mg/j  50 mg/j	Orale  Orale  Orale  Orale	Non arrêté  Non arrêté  Non arrêté  Avant la greffe -> non arrêté  Avant la greffe -> non arrêté	Algody- trophie	Douleur méca- nique invalidante aux 2 genoux, puis aux 2 chevilles  puis, tuméfaction de la cheville gauche et épan- chement du genou droit	Fin du 3ème mois après la greffe	4 à 5 mois	Biologie sans signes inflam- matoires mais avec hyper- calcémie, hypophospho- rémie, hypercalciurie PTH augmentée -> parathy- roïdectomie  Pas de signes cliniques de LED au moment des premières douleurs  Radiographie ?  Scintigraphie évocatrice d'une ostéonécrose  IRM élimine l'ostéonécrose  Taux ciclo : légèrement supérieurs à la normale au au moment de l'apparition des douleurs puis normalisation avec évolution favorable	Calcitonine  Physio- thérapie  Balnéo- thérapie	Favorable en 2 mois après le traitement	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Décal d'apparition	Durée	Examens complé- mentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
XVII	GR	M 31	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomérulonéphrite et dépôt IgA idiopathique ⇒ IRA et HTA ⇒ HD</li> <li>• Hyperparathyroïde avec hyperphosphorémie et lithiase calcique asymptomatique ⇒ parathyroïdectomie</li> <li>• HTA persistante ⇒ Rétinopathie</li> <li>• Anémie</li> </ul>	<b>SANDIMMUM</b> (ciclosporine)  <b>IMUREL</b> (azathioprine)  <b>CORTANCYL</b> (prednisone)  <b>TENORMINE</b> (aténolol)  carbonate de calcium	Greffe rénale           HTA           Hypokaliémie	190-240 mg/j  100 mg/j  10 mg/j  50 mg/j pendant 1,5 mois 100 mg/j ensuite  1 g/j	Orale  Orale  Orale  Orale  Orale	Non arrêté  Les 6 premiers jours après la greffe puis arrêt 3 jours Reprise et non arrêté  Non arrêté  A partir du 3 <sup>ème</sup> mois après la greffe non arrêté  Avant la greffe non arrêté	Algodystrophie	Douleur au niveau des coups de pied droit et gauche lors de la station debout et de la marche	?	2 à 3 mois	Biologie normale sans signes inflammatoires  Bilan phosphocalcique modifié avec PTH faible  Radiographie ?  Scintigraphie avec hyperfixation des 2 genoux surtout à droite, des 2 chevilles et des 2 tarses.  IRM avec hyposignal T1 évocateur d'une algodystrophie  Taux ciclo constamment dans la normalité thérapeutique	Calcitonine  Kinésithérapie  Décharge	Favorable en un peu plus d'un mois après le début du traitement	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
XVIII	GR	F 54	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC sur lithiase cystinique</li> <li>⇒ HD depuis 21 ans</li> <li>• Thyroïdectomie</li> <li>• Rupture de tendons du quadriceps</li> <li>• Sciatique hyperalgique</li> <li>• Hyperparathyroïdie</li> <li>• Pancréatite aiguë</li> <li>• Splénectomie</li> <li>• Cruralgie</li> <li>• Canal bilatéral carpien</li> <li>• Cruralgie droite</li> <li>• Sciatalgie L5</li> <li>• Arthralgie : PSH</li> </ul>	<p><b>SANDIMMUM</b> (ciclosporine)</p> <p><b>IMUREL</b> (azathioprine)</p> <p><b>CORTANCYL</b> (prednisone)</p> <p><b>ASPEGIC 100</b> (acétylsalicylate de lisine)</p> <p><b>MOPRAL</b> (oméprazole)</p> <p><b>THYROXINE</b> (Lévothyroxine sodique)</p> <p><b>TIMOPTOL</b> (timotol)</p> <p><b>GLAUCOSTAT</b> (acéclidine + ac. borique + benzalkonium)</p>	<p>Grefe rénale</p> <p>Prévention du thrombus</p> <p>Ulcère</p> <p>Hypothyroïdie</p> <p>Glaucome</p>	<p>220 mg/j</p> <p>100 mg/j</p> <p>5 mg/j</p> <p>20 mg</p> <p>15 gouttes = 75 µg</p> <p>1 goutte de chaque 2 fois/j</p>	<p>Orale</p> <p>Orale</p> <p>Orale</p> <p>Orale</p> <p>Orale</p> <p>Oculaire</p>	<p>Non arrêté</p> <p>Non arrêté</p> <p>Non arrêté</p> <p>3 mois</p> <p>Non arrêté</p> <p>3 mois</p> <p>Non arrêté</p>	Algodystrophie	Douleur des 2 chevilles invalidantes • Discret œdème au niveau des 2 chevilles et des 2 tarses	2 mois après le traitement par ciclo	20 jours	<p>Radiographie : pas de lésions typiques d'algodystrophie 1 mois après la greffe</p> <p>Scintigraphie osseuse : plusieurs foyers hyperfixants au niveau de la cheville, du médiotarse Suspicion d'algodystrophie</p> <p>IRM : ?</p>	<p>Calcitonine s'est révélée inefficace</p> <p>• Blocs locaux au FONZYLANE</p> <p>• Physiothérapie, kinésithérapie avec bains écossais</p>	<p>Amélioration bilatérale</p> <p>Evolution favorable en 15 jours après les blocs</p>	1	1	2



OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
XIX	BX	M 54	- Hépatite virale B chronique - Polykystose rénale -> HD pendant 7 ans	SANDIMMUM (ciclosporine) SOLUPRED (prednisolone) IMUREL (azathioprine) SECTRAL 200 (Acébutolol)	Grefte rénale HTA	200 mg/j puis 320 mg/j	IV puis orale	5 premiers jours après la greffe puis relais per os non arrêté	Algodystrophie impotente	- Genou	Au cours du 3ème mois suivant la greffe et l'administration de ciclo	Env. 4 mois	Déminéralisation osseuse Hyperfixation scintigraphique et bilan phosphocalcique normal	Calcitonine	Rémission complète après 2 cures de calcitonine	1	1	2
XX	BX	M 49	- HTA - Polykystose rénale -> HD pendant 7 ans	SANDIMMUM (ciclosporine) SOLUPRED (prednisolone) AZANTAC (Ranitidine)	Grefte rénale Ulcère	280 mg/j 15 mg/j	IV puis orale orale orale	5 premiers jours après la greffe puis relais per os non arrêté	Algodystrophie	- Genou et avant pied	- 1 mois après la greffe et l'introduction de ciclo.	A peu près 3 mois	Déminéralisation osseuse Hyperfixation scintigraphique Bilan phosphocalcique normal	- FULCINE 500 - Une cure de calcitonine	- Régression après traitement	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
XXI	BX	F 47	• IRC et HTA ⇒ HD • Antécédents d'hyperparathyroïdisme	SANDIMMUM (ciclosporine)  SOLUPRED (prednisolone)	Grefte rénale	280 mg/j  15 à 30 mg/j	IV puis orale	• 5 premiers jours après la greffe puis relais per os non arrêté  Non arrêté	Algodystrophie	• Genou et pied	Au cours du 2ème mois suivant la greffe et l'administration de ciclo	A peu près 2 mois	• Radiologie normale • Bilan phosphocalcique normal	Calcitonine	Régression	1	1	2
XXII	BX	F 44	Protéinurie post-scarlatine ⇒ IRC  HTA ⇒ HD pendant plus de 12 mois	SANDIMMUM (ciclosporine)  SOLUPRED (prednisolone)  SECTRAL 200 (Acébutolol)  MUTESA (hydroxyde d'aluminium et magnésium)	Grefte rénale  HTA	180 mg/j  30 à 75 mg/j	IV puis Orale  Orale  Orale	• 5 premiers jours après la greffe puis relais per os non arrêté  Non arrêté  4 mois	Algodystrophie	• Les 2 genoux	Au cours du 3ème mois après la greffe et l'administration de ciclo	A peu près 4 mois	• Hyperfixation scintigraphique • Bilan phosphocalcique normal	Calcitonine	• Evolution favorable	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délag d'apparition	Durée	Examens complé- mentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
XXIII	BX	M 44	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lithiase oxalocalcique</li> <li>• Glomérulo-néphrite aiguë ⇒ HD pendant environ 1 an</li> </ul>	<b>SANDIMMUM</b> (ciclosporine)  <b>SOLUPRED</b> (prednisolone)  <b>SELECTRAL 200</b> (Acétazolol)  <b>MUTESA</b> (hydroxyde d'aluminium et magnésium)	Grefte rénale	150 mg/j	IV puis orale	• 5 premiers jours après la greffe puis relais per os non arrêté	Algodystrophie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chevilles</li> <li>• Genoux</li> <li>• Mains</li> </ul>	Au cours du 2ème mois suivant la greffe et l'administration de ciclo	Moins de 4 mois en tout	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déminéralisation osseuse</li> <li>• Bilan phosphocalcique normal.</li> </ul>	<b>CALCITAR</b>	• Evolution favorable après traitement	1	1	2
XXIV	BX	M 38	HTA et protéinurie postscarlatine ⇒ IRC ⇒ HD  Hyperparathyroïdie Parathyroïdectomie	<b>SANDIMMUM</b> (ciclosporine)  <b>CORTANCYL</b> (prednisone)  <b>MUTESA</b> (hydroxyde d'aluminium et magnésium)	Grefte rénale	150 mg/j  30 mg/j	IV puis Orale  Orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 premiers j. après la greffe puis relais per os jusqu'au 8ème mois</li> <li>Non arrêté</li> </ul>	Algodystrophie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genou</li> <li>• Coude gauche</li> <li>• Métacarpo-phalangiennes 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> de la main gauche</li> </ul>	Au cours du 4 <sup>ème</sup> mois après la greffe et l'administration de ciclo	A peu près 6 mois   Taux ciclo : dans la fourchette thérapeutique lors de l'apparition de l'effet indésirable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déminéralisation osseuse</li> <li>• Hyperfixation osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 cures de <b>CALCITAR</b> ⇒ échec</li> <li>• Suppression de la ciclo au 8<sup>ème</sup> mois</li> <li>• Administration de <b>HYDERGINE</b> <b>GRISEFULINE</b></li> <li>• Rééducation</li> </ul>	• Evolution favorable en 2 mois à 3 mois après le traitement	1	1	2

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens complé- mentaires	Traitements	Evolution	C	S	B
XXV	GR	M 73	• Intolérances médicamenteuses	<b>LOXEN 20</b> (nicardipine)	HTA	60 mg/j	Orale	7 mois	• Arthralgie	<u>Début du mois</u> • Lombalgies, sciatalgie droite	6 mois après le début du traitement par LOXEN	10 Mois	• Bilan sanguin hépatique, urinaire N • Pas d'aggrava- tion sur le plan cardiaque, rénal, hépatique.	AINS	Pas d'améli- oration	2	2	1
			+ Syndrome grip- pal (ALDOMET)	CATAPRESSAN (clonidine)	HTA	0,450 mg/j	Orale	Non arrêté depuis 2 ans	• Algoneuro dystrophie • Syndrome de DUPUYTREN	• Douleur coxofoémo- rale droite			• Ac. antinu- cléaires (-)	• Arrêt du LOXEN pendant 8 jours • Arrêt du CAPTOLANE pendant 10 jours	Pas d'améli- oration	1	1	1
			+ œdème cheville (ADALATE)	CAPTOLANE 50 (captopril)	HTA	100 mg/j	Orale	Non arrêté depuis 1,5 ans		• Gonalgie bilatérale			• Etude de la chaî- ne complémen- taire (-)			1	1	2
			+ hyperglycémie hyperuricémie (LASILIX)	PERSANTINE (dypiridamole)	Maladie coronarien- ne	225 mg/j	Orale	Non arrêté depuis 2 ans		<u>Fin du mois</u> • Oedème des extrémités (pieds + chevilles)			• Rhéopléthys, myographie, doppler normaux • Scintigraphie : ne confirme pas vraiment l'AND.			1	1	1
				DIGOXINE (digoxine)	IC	250 µg/j	Orale	Non arrêté depuis 2 ans		• Gonflement des mains et des doigts surtout sur la face dor- sale.			• Radiographie des 2 mains, des hanches, des genoux, des poi- gnets : normale			1	1	1

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE		
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Délai d'apparition	Durée	Examens Complémentaires	Traitement	Evolution	C	S	B
XXV suite														<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tentative d'arrêt du CATA-PRESSAN</li> <li>- Bandage élastique des chevilles et jambes</li> <li>- Traitement par ESBERIVEN</li> <li>- Arrêt définitif du LOXEN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rebond d'HTA</li> <li>Amélioration des oedèmes</li> <li>Après 15 j d'arrêt du LOXEN</li> <li>- diminution progressive des oedèmes</li> <li>- persistance d'un enraidissement des doigts pendant 5 mois</li> </ul>			

OBSERVATIONS		MALADE		MEDICAMENTS					EFFET INDESIRABLE							IMPUTABILITE				
N°	Provenance	Sexe (M, F) Age (année)	Antécédents terrain	Spécialités (DCI)	Indication	Posologie	VA	Durée de traitement	Nature	Localisation	Décal d'apparition	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Evolution	C	S	B		
XXVI	CF	F 49	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervicalgies chroniques</li> <li>• Oites : para-centhèse sérateurs trans-sympatitiques</li> <li>• Dépression</li> <li>• ANAFRANIL 50 mg/j depuis 2 ans</li> </ul>	TEGRETOL (carbamazépine)	• Psychose mania-co-dépressive	600 mg/j	Orale	• Inconnue médicament commencé depuis 2 mois, non arrêté	• Arthralgie	• Epaule droite	2 mois après le début du traitement par TEGRETOL	1 mois	• Le taux de TEGRETOL est dans la fourchette thérapeutique	• Infiltration	• Inconnue amélioration au bout d'un mois après infiltration	1	1	1		
				NEULEPTIL 4 % propériciazine	• Psychose mania-co-dépressive	25 mg/j	Orale	• Inconnue médicament commencé depuis 1 mois, non arrêté					1 mois après le début du traitement par NEULEPTIL					1	1	1
				ANAFRANIL 25 (clomipramine)	Dépression	50 mg/j	Orale	Non arrêté : traitement ris depuis 2 ans												

### III - TABLEAUX RECAPITULATIFS DES IMPUTABILITES

#### III - 1 - L'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE (6- 66)

La méthode d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance a pour but d'imputer aux médicaments des effets inattendus ou toxiques.

Tout médicament, dès lors qu'il manifeste au cours de la thérapeutique un effet autre que celui recherché, est imputable.

Il existe deux sortes d'imputabilités :

- une intrinsèque concernant le cas clinique
- une extrinsèque ayant recours aux connaissances bibliographiques

#### III - 1 - 1 - Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque représente la possibilité d'une relation de cause à effet entre chaque médicament pris par le malade et la survenue d'un événement clinique.

Tout médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

L'imputabilité intrinsèque est définie par sept critères répartis en deux groupes :

- les critères chronologiques
- les critères sémiologiques

- Les critères chronologiques

Ils concernent l'administration, l'arrêt, la réadministration du médicament.

#### ADMINISTRATION :

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

◇ très suggestif

L'effet toxique apparaît dans un délai très court et après la prise du médicament ; il est compatible avec l'apparition de l'effet toxique.

**Exemple :**

La réaction d'hypersensibilité aux pénicillines se manifeste par une éruption cutanée qui apparaît quelques jours après la prise médicamenteuse.

◇ incompatible

L'administration du médicament ne peut pas être la cause de l'effet toxique.

Exemple :

Une éruption cutanée qui apparaît avant la prise médicamenteuse.

◇ compatible

Autres cas

**ARRET DU TRAITEMENT**

L'évolution de l'effet, inattendu ou toxique après l'arrêt du médicament en cause peut se révéler :

◇ suggestive :

On observe une régression des signes cliniques avec l'arrêt du médicament.

◇ non concluante :

La régression des signes cliniques paraît spontanée ou provoquée par un traitement réputé efficace sur ces troubles.

Parfois, le médicament est non arrêté ou, l'évolution reste inconnue ou, les troubles sont irréversibles .

◇ non suggestive :

Dans ce cas, on observera soit, une absence de régression des troubles de type réversibles soit, une régression complète sans arrêt du traitement.

**READMINISTRATION DU MEDICAMENT**

La réadministration du médicament pourra être qualifiée de :



- R (+) : positive, lorsque l'événement récidive au cours d'une réadministration.
- R (-) : négative, si l'événement ne récidive pas lors d'une réadministration.
- R (0) : non faite, lorsque la réadministration n'a pas eu lieu.

### SCORE CHRONOLOGIQUE

Les résultats de la combinaison des trois critères chronologiques constituent une imputation chronologique intermédiaire (C) avec quatre scores possibles :

- C3 : chronologie vraisemblable
- C2 : chronologie plausible
- C1 : chronologie douteuse
- C0 : chronologie incompatible (tableau n° 21)

- **Les critères sémiologiques**

Ces critères sémiologiques concernent :

- la sémiologie proprement dite
- les facteurs favorisants éventuels
- une autre explication non médicamenteuse
- les examens complémentaires spécifiques

- **La sémiologie**

- Elle peut être évocatrice du rôle du médicament :

*Exemple :*

Les arthralgies sous PIRILENE® peuvent s'expliquer par le pouvoir hyperuricémiant du médicament.

L'effet indésirable s'explique par une action pharmacologique bien connue du médicament.

- La sémiologie n'est pas évocatrice du rôle du médicament ; nous nous positionnons là, dans toutes les circonstances qui ne répondent pas à la première éventualité.

- **L'existence de facteurs favorisants**

Un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état physiologique sous-jacent, ou d'une interaction médicamenteuse) peut augmenter l'imputabilité du médicament dont l'activité ou la toxicité est fortement majorée.

- **La présence d'une autre explication non médicamenteuse :**

Il s'agit de connaître toutes les étiologies possibles de l'effet indésirable.

Il faut être prudent, la possibilité d'une autre étiologie non médicamenteuse sera souvent possible (non recherchée ou présente).

Dans de rares cas nécessitant une étude approfondie du dossier clinique, elle sera absente (après bilan approprié).

- **La réalisation d'un examen spécifique complémentaire fiable :**

Il s'agit par exemple de mesure de concentrations sanguines du médicament, de recherche d'anticorps anti-organes spécifiques...

Ces examens sont en faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de l'effet indésirable.

Cet examen spécifique fiable peut se révéler :

L (+) : positif, augmentant l'imputabilité sémiologique du médicament.

L (-) : négatif, infirmant la responsabilité du médicament (test sensible).

L (0) : non disponible, test non effectué ou n'existant pas.

Une fois que nous nous sommes positionnés par rapport à ces quatre critères sémiologiques, nous pouvons définir la valeur du score sémiologique grâce à la deuxième table de décision détaillée ci-après (tableau n° 22).

La sémiologie peut être qualifiée de :

- vraisemblable      S3
- plausible            S2
- douteuse            S1

• **Score d'imputabilité intrinsèque**

Les scores chronologiques et sémiologiques déterminés, permettent de calculer une imputabilité intrinsèque (tableau n° 23).

L'imputabilité intrinsèque peut être :

- I4 : très vraisemblable
- I3 : vraisemblable
- I2 : plausible
- I1 : douteuse
- I0 : paraissant exclue

**TABLE N° 21 : Table de décision combinant les critères chronologiques C (selon B. BEGAUD et coll) (06).**

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible			incompatible
ARRÊT du médicament	RÉADMINISTRATION du médicament (R)						
	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>

R<sub>(+)</sub> : positive, l'événement récidive; R<sub>(0)</sub> : non faite ou non évaluable; R<sub>(-)</sub> : négative, l'événement ne récidive pas.  
C<sub>3</sub> : chronologie vraisemblable; C<sub>2</sub> : plausible; C<sub>1</sub> : douteuse; C<sub>0</sub> : paraissant exclure le rôle du médicament.

**TABLE N° 22 : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S) (selon B. BEGAUD et coll) (06).**

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	AUTRE EXPLICATION NON MÉDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLÉMENTAIRE SPÉCIFIQUE FIABLE (L)				
L <sub>(+)</sub>		L <sub>(0)</sub>	L <sub>(-)</sub>	L <sub>(+)</sub>	L <sub>(0)</sub>	L <sub>(-)</sub>
absente (après bilan approprié)	S <sub>3</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>
possible (non recherchée ou présente)	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>

L<sub>(+)</sub> : test de laboratoire positif; L<sub>(0)</sub> : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L<sub>(-)</sub> : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).  
S<sub>3</sub> : sémiologie vraisemblable; S<sub>2</sub> : plausible; S<sub>1</sub> : douteuse.

**TABLE N° 23 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) (selon B. BEGAUD et coll) (06).**

Chronologie	Sémiologie		
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
C <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>
C <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>
C <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>4</sub>

I<sub>4</sub> : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I<sub>3</sub> : vraisemblable; I<sub>2</sub> : plausible; I<sub>1</sub> : douteuse; I<sub>0</sub> : paraissant exclue.

### III - 1 - 2 Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque représente la cotation de la bibliographie concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament.

Elle se répartie en quatre niveaux différents :

- B3 : Effet notoire du médicament, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des livres usuels suivants :
  - Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises type VIDAL (1992) (O.V.P. éd) (17).
  - Martindale : The Extra pharmacopœia (Reynolds J - E - F Pharmaceutical Press) (58).
  - Meyler's Side Effects of Drugs (DUKE M.N.G., Elsevier ed.) (22).
  - Side Effects of Drugs Annual (DUKE M.N.G., Elsevier ed.) (23).
  - Risques et maladies liés aux médicaments (Heusghem C., Lagier G., Lechat P., Masson éd).
- B2 : Effet non notoire de ce médicament, publié seulement une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente ou, seulement rapporté avec un médicament très voisin ou, données purement expérimentales.
- B1 : Effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages précités pour qualifier B3.
- B0 : Effet paraissant tout à fait nouveau et "jamais publié", incluant les banques de données bibliographiques informatisées, bibliothèques universitaires, documents des laboratoires fabricants.  
Ce score B0 doit être tout à fait exceptionnel.

C'est par cette méthode d'imputation des effets inattendus ou toxiques des médicaments, qu'ont pu être calculés les scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque de nos observations.

### **III - 2 - LES TABLEAUX DE NOS OBSERVATIONS**

Nous avons résumé sous forme de tableau, les différentes imputabilités calculées par les centres de pharmacovigilance.

Numéro des observations	Médicaments suspects	Posologie	Durée de traitement	Délai d'apparition de l'AND	Evolution	Imputabilités		
						C	S	B
<b>• AND des barbituriques</b>								
I	GARDENAL	150 mg/j	15 mois	2 mois	?	1	1	3
II	GARDENAL	100 mg/j	3 mois	2 mois	?	2	1	3
III	GARDENAL	100 mg/j	2 mois	29 jours	Guérison en 1 mois	2	2	3
IV	ATRIUM	900 mg/j	3 ans	3 mois	Guérison en 9 mois	2	2	3
V	VERIANE BURIAT	280 mg/j	20 ans	20 ans	Guérison en quelques mois	2	1	2
VI	ORTENAL	?	15 ans	15 ans	Guérison en 2 mois	1	1	3
VII	ATRIUM	900 mg/j	1 an	1 an	Guérison en 6 mois	1	2	3
<b>• AND des antituberculeux</b>								
VIII	RIMIFON	450 mg/j	39 jours	30 jours	Guérison	1	2	3
IX	RIMIFON PIRILENE	250 mg/j	29 jours	19 jours	Guérison	1	2	3
		1500 mg/j	29 jours	19 jours		1	2	3
X	PIRILENE	2000 mg/j	6 semaines	6 semaines	Guérison	2	1	3
<b>• AND de la ciclo</b>								
XI	SANDIMMUM	180 - 400 mg/j	En continu	2 mois	Guérison en 10 mois	1	1	2
XII	SANDIMMUM	220 - 300 mg/j	En continu	1 mois	Guérison en 6 - 7 mois	1	1	2
XIII	SANDIMMUM	220 - 240 mg/j	En continu	2 mois	Guérison en 2 - 3 mois	1	1	2
XIV	SANDIMMUM	240 - 340 mg/j	En continu	3 mois	Guérison en 4 - 5 mois	1	1	2
XV	SANDIMMUM	180 - 380 mg/j	En continu	4 mois	Guérison en 4 - 5 mois	1	1	2
XVI	SANDIMMUM	160 - 220 mg/j	En continu	3 mois	Guérison en 4 - 5 mois	1	1	2
XVII	SANDIMMUM	190 - 240 mg/j	En continu	?	Guérison en 2 - 3 mois	1	1	2
XVIII	SANDIMMUM	220 mg/j	En continu	2 mois	Guérison en 20 jours	1	1	2
XIX	SANDIMMUM	200 - 320 mg/j	En continu	3 mois	Guérison en 4 mois	1	1	2
XX	SANDIMMUM	280 mg/j	En continu	1 mois	Guérison en 3 mois	1	1	2
XXI	SANDIMMUM	280 mg/j	En continu	2 mois	Guérison en 2 mois	1	1	2
XXII	SANDIMMUM	180 mg/j	En continu	3 mois	Guérison en 4 mois	1	1	2
XXIII	SANDIMMUM	150 mg/j	En continu	2 mois	Guérison en 4 mois	1	1	2
XXIV	SANDIMMUM	150 mg/j	8 mois	4 mois	Guérison en 6 mois	1	1	2

### L'AND de la nicardipine

Numéro de l'observation	Médicaments suspectés par les centres	Imputabilité		
		C	S	B
XXV	Nicardipine	2	2	1

### L'AND des psychotropes

Numéro de l'observation	Médicaments suspectés par les centres	Imputabilité		
		C	S	B
XXVI	Carbamazépine	1	1	1
	Propériciazine	1	1	1

### III - 3 - CONCLUSION

D'après ces cinq tableaux, nous pouvons affirmer l'existence à l'heure actuelle de l'AND médicamenteuse.

Elle représente un effet indésirable certes peu fréquent mais, à ne pas sous estimer.

Les tableaux d'imputabilité révèlent une imputabilité intrinsèque faible, et une imputabilité extrinsèque variable selon la molécule suspectée.

#### • L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque sera toujours douteuse (score I1) sauf pour la nicardipine qui se voit attribuer un score I2.

Le score chronologique sera plutôt faible, l'évolution est souvent non concluante car le traitement symptomatique de l'effet indésirable est instauré avant le diagnostic de l'AND.

Le score sémiologique pourra être lui aussi faible, du fait des nombreuses étiologies possibles de l'AND.

#### • L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque sera toujours élevée (B3) pour les médicaments connus pour révéler une AND (barbituriques, antituberculeux).



Le score sera un peu plus faible (B2), avec la ciclosporine. L'AND des transplantés rénaux sous ciclosporine est un effet indésirable qui commence à être connu et décrit dans la littérature.

L'imputabilité extrinsèque des psychotropes et de la nicardipine est faible (B1), les ouvrages usuels ne font pas état de cet effet indésirable d'ordre médicamenteux.

En conclusion, même si l'imputabilité intrinsèque et/ou extrinsèque est faible, l'AND iatrogène est possible et doit être suspectée.

**PARTIE D**

**DISCUSSION**

L'étude de l'imputabilité en pharmacovigilance nous permet de soupçonner certains médicaments dans l'apparition de l'AND.

Dans cette quatrième partie, nous étudierons quels médicaments peuvent générer une AND (à quelles doses, après quelle durée de traitement ...).

Nous nous intéresserons également à la clinique de cet effet indésirable d'origine iatrogène. Nous observerons son traitement, son évolution.

Une étude du patient et de sa maladie permettront de prendre en compte les facteurs favorisant la survenue de l'AND.

Tous ces renseignements extraits de nos observations seront comparés aux données de la littérature dans le but d'élargir notre connaissance de l'AND iatrogène.

## I - ETUDE DE NOS OBSERVATIONS COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

### I - 1 - LES MOLECULES CONNUES

#### I - 1 - 1 - Les barbituriques

Nous avons retenu sept observations concernant l'AND barbiturique. Nous entreprendrons successivement une étude médicamenteuse, clinique, étiologique de chaque observation afin de conforter la littérature.

##### *I - 1 - 1 - 1 - Etude médicamenteuse*

#### • Molécule imputée

Nous retrouvons six fois sur sept le phénobarbital imputé dans l'AND iatrogène ; une fois le barbital.

En accord avec la littérature, tous les barbituriques et principalement le phénobarbital peuvent générer une AND.

#### • Doses

Les doses moyennes de phénobarbital utilisées sont de 100 mg/j ; un patient reçoit une dose inférieure (patient IV).

Le patient I possède une posologie trop élevée compte tenu de son poids.

En conclusion, l'AND peut apparaître quel que soit le barbiturique employé et sa posologie.

Les revues littéraires soulignent la fréquence d'un surdosage lors de la survenue de l'AND.

#### • Ancienneté du traitement

Le traitement barbiturique est d'instauration plus ou moins récente selon les patients. On distingue trois groupes :

- *premier groupe* : traitement relativement récent : 2 - 3 mois
- *deuxième groupe* : traitement plus ancien : 1 à 3 ans
- *troisième groupe* : traitement très ancien : 15 à 20 ans.

L'apparition de l'AND barbiturique n'est en aucun cas fonction de la durée antérieure du traitement.

- **Maladie traitée**

Le barbiturique est utilisé quatre fois pour traiter l'épilepsie, une fois pour l'insomnie, la dépression, l'alcoolisme.

La non uniformité des pathologies traitées par les barbituriques semble exclure la responsabilité d'une pathologie particulière dans la survenue de l'AND.

*I - 1 - 1 - 2 - Etude clinique*

- **Symptômes**

Le symptôme constant dans l'AND barbiturique est celui de la douleur articulaire, invalidante, limitant le mouvement.

Dans un cas, on retrouve une raideur associée à la douleur ; dans un cas un œdème.

Un seul patient présente une symptomatologie complète : douleur - raideur - œdème.

Certains patients sembleraient ne posséder ni œdème, ni enraidissement.

Conformément à la littérature, le signe constant de l'AND gardénalique est la douleur articulaire associée ou non aux troubles vasomoteurs et/ou une raideur.

- **Articulations atteintes**

On retrouve une atteinte prédominante du membre supérieur (épaules, mains, poignet, coude). L'épaule paraît être la plus touchée (cinq fois sur sept).

On note également une atteinte de la hanche.

- **Forme clinique**

Nous retiendrons une atteinte préférentielle de l'épaule et de la main à prédominance bilatérale.

- **Signes associés**

Une atteinte musculaire est associée à l'AND dans deux cas.

Une céphalgie est notée mais, serait mise sous le compte d'une spasmophilie.

• Examens complémentaires

Cinq observations précisent les résultats des examens complémentaires.

♦ Au niveau biologique :

Tout confirme l'AND : - V.S. normale,  
- N.F.S. normale,  
- absence de signes dysimmunitaires.

Pour un patient, nous avons un résultat de barbitémie qui est normal ; le surdosage n'est donc pas la seule explication possible dans l'AND gardénalique.

♦ Au niveau imagerie médicale :

- la radiographie osseuse montre déminéralisation osseuse et arthrose.  
Cinq mois après l'arrêt du barbiturique, les radiographies sont normales dans un cas.
- La scintigraphie osseuse révèle une hyperfixation nette pour deux patients.

En conclusion, les résultats des examens complémentaires sont classiques de l'AND gardénalique.

*I - 1 - 1 - 3 - Diagnostic différentiel*

Pour cinq patients, le diagnostic d'AND est certain.

Un patient est porteur d'une P.S.H., pathologie mettant en jeu un mécanisme algoneurodystrophique. Le patient III souffre d'arthralgies diffuses avec V.S. normale et nette amélioration à l'arrêt de la thérapeutique ; ceci évoque l'AND.

*I - 1 - 1 - 4 - Traitement*

Dans six cas sur sept, le traitement de l'AND iatrogène gardénalique se fait par arrêt du barbiturique et relais par un autre antiépileptique.

Un seul patient poursuit sa thérapeutique barbiturique ; son AND sera traitée par calcitonine et rééducation active.

Un traitement physique est prescrit deux fois sur sept.

Les antalgiques sont sans effet sur la douleur pour le patient VII.

En accord avec la littérature, bien que le traitement de choix du rhumatisme gardénalique soit l'arrêt de la thérapeutique, l'AND iatrogène guérit malgré la poursuite du barbiturique.

#### *I - 1 - 1 - 5 - Evolution*

La durée de l'AND iatrogène est variable ; elle guérit dans cinq cas (deux évolutions sont inconnues). La régression de cet effet indésirable apparaît plus ou moins rapidement (10 jours à 5 mois) ; la guérison complète est souvent plus longue (1 à 9 mois).

L'AND gardénalique disparaît sans séquelles pour toutes nos observations.

#### *I - 1 - 1 - 6 - Etude du patient*

##### **• Sexe - Age**

On note une légère prédominance masculine dans l'AND gardénalique (4 cas sur 7), bien peu significative.

L'âge moyen du patient est de cinquante sept ans.

##### **• Antécédents - Terrain - Maladie**

En ce qui concerne les facteurs favorisant l'AND, on retrouve ceux cités dans la littérature :

- ◇ Le traumatisme est présent trois fois sur sept.  
Pour les patients I et IV, le traumatisme est unilatéral alors que la topographie de l'AND est bilatérale mais incluant toujours le membre atteint.
- ◇ Les affections viscérales (HTA, insuffisance coronarienne) sont retrouvées chez deux patients.
- ◇ Un état de dénutrition engendré par l'alcoolisme est mentionné dans un cas.

- ◇ L'âge avancé (supérieur à 65 ans) pourrait être une cause d'AND ; il est effectif pour trois patients.
- ◇ Le patient VI possède le profil psychologique type du patient l'algoneurodystrophique (état anxiodépressif), qui pourrait à lui seul être à l'origine de l'AND.  
Il présente une récurrence de l'AND toujours au niveau de la même articulation mais, du côté opposé.
- ◇ Les affections du système nerveux central (six cas sur sept) semblent jouer un rôle évocateur dans l'apparition de l'AND.

Pour tous nos patients, on remarque qu'un facteur favorisant net bien validé de l'AND (prise de barbiturique exclue) est obligatoire.

#### *I - 1 - 1 - 7 - Conclusion*

Nos sept observations sont entièrement corrélées aux données de la littérature.

#### *I - 1 - 2 - Les antituberculeux*

Trois observations concernant l'AND des antituberculeux seront étudiées.

#### *I - 1 - 2 - 1 - Etude médicamenteuse*

##### • Molécules imputées

Les molécules retenues comme "suspectes" dans l'apparition de manifestations d'ordre rhumatologique sont :

- l'isoniazide (patient n° VIII)
- l'isoniazide et la pyrazinamide (patient n° IX)
- la pyrazinamide (patient n° X)



- **Doses**

- Le patient VIII reçoit 450 mg/j d'isoniazide et, la P.S.H. se déclare. Ce surdosage en isoniazide pourrait être à l'origine de cette pathologie, d'autant plus qu'une diminution de posologie à 300 mg/j entraîne une amélioration de la symptomatologie.
- Le patient X se voit administrer 2 g/j de pyrazinamide et 350 g/j d'isoniazide. Là encore, n'est-ce pas l'association de deux antituberculeux à doses importantes qui majore les effets indésirables et déclenche la symptomatologie.

Le surdosage en isoniazide semble être un facteur favorisant dans l'apparition de l'AND mais, même à dose plus faible, l'AND peut apparaître (patient IX).

- **Ancienneté du traitement**

Pour un patient, le traitement par isoniazide est relativement ancien ; il date de un an. Pour les deux autres patients, le traitement est d'instauration récente (1 à 2 mois).

- **Délai d'apparition de la symptomatologie après le début du traitement par antituberculeux.**

Le délai moyen d'apparition de l'effet indésirable d'ordre rhumatologique est de un à deux mois après le début du traitement.

Pour le patient IV, ce délai succède au relais de l'isoniazide par voie intraveineuse.

### *I - 1 - 2 - 2 - Etude clinique*

- **Symptômes**

Conformément à toutes ANDs, la douleur reste le symptôme majeur.

- **Articulations atteintes**

On note une atteinte des genoux, des épaules et des poignets.

- **Formes cliniques**

Nous avons une P.S.H. et deux arthralgies. L'atteinte est bilatérale deux fois sur trois. Les genoux et les épaules apparaissent comme une localisation fréquente.

- **Signes associés**

Associés aux manifestations articulaires, nous releverons :

- une asthénie
- des céphalées
- une dyspnée d'effort

- **Examens complémentaires**

- L'absence d'anticorps anti-nucléaires pour le patient n°X écarte la possibilité d'un lupus.
- De même, l'absence de syndrome inflammatoire pour le patient IX pourrait conforter le diagnostic d'AND.

### *I - 1 - 2 - 3 - Diagnostic différentiel*

- Pour l'observation VII, le diagnostic de P.S.H. est certain ; l'isoniazide est donc imputée.
- En ce qui concerne les observations IX et X, le diagnostic n'est pas simple : pyrazinamide et isoniazide sont imputées.

◇ La pyrazinamide possède comme effet secondaire des arthralgies prédominant aux épaules, genoux et doigts avec hyperuricémie.

Le patient IX présente une arthralgie des genoux, épaules, poignets sous isoniazide (IV) et pyrazinamide (orale).

Après passage per os du RIMIFON®, et diminution de la posologie, les arthralgies disparaissent. Ces arguments sont en faveur de la responsabilité de l'isoniazide dans l'apparition des troubles articulaires.

L'AND peut être soupçonnée.

Cependant, l'absence de résultats de l'imagerie médicale, et biologique (dosage de l'uricémie) ne permet pas d'exclure l'arthralgie simple.

Le patient X est porteur d'arthralgies des mâchoires et des genoux.

Il possède de fortes doses de PIRILENE® et RIMIFON® et, une hyperuricémie peut être à l'origine d'arthralgies traitées par ZYLORIC®.

Un mois après l'arrêt de ZYLORIC® et PIRILENE®, les signes cliniques sont majorés.

Le RIMIFON® étant poursuivi, il pourrait être incriminé et générateur d'AND.

L'imagerie médicale permettrait ici d'orienter le diagnostic.

#### *I - 1 - 2 - 4 - Traitement*

Pour nos trois patients, c'est une adaptation de la thérapeutique qui traite les troubles articulaires.

Un patient utilise en plus les anti-inflammatoires.

#### *I - 1 - 2 - 5 - Evolution*

L'évolution est toujours favorable après adaptation thérapeutique.

#### *I - 1 - 2 - 6 - Etude du patient*

##### **• Sexe - Age**

La femme jeune (35 ans) serait plus exposée aux pathologies articulaires sous traitement antituberculeux mais, rien ne peut être conclu, compte tenu du faible nombre d'observations retenues.

L'âge du patient ne paraît pas intervenir de manière significative dans cette pathologie.

##### **• Antécédents - Terrain - Maladie**

Un seul patient possède des antécédents non négligeables avec lupus (pouvant être à l'origine d'arthralgies) et, affection psychologique (crise comitiale) ; facteurs favorisant l'AND.

La pathologie de nos patient est une tuberculose pulmonaire ou neuroméningée. Le type de tuberculose n'intervient pas dans l'apparition de l'AND.

### *I - 1 - 2 - 7 - Conclusion*

Nos trois observations suspectent la responsabilité de l'isoniazide dans l'apparition de cette pathologie articulaire.

Elles sont toutes en accord avec les données littéraires et prouvent la difficulté du diagnostic de l'AND iatrogène.

En effet, pyrazinamide et isoniazide étant souvent prescrites ensemble dans la tuberculose, il sera difficile à partir des seuls signes cliniques de faire la part entre l'arthralgie et l'AND. Seule une étude approfondie des résultats biologiques et radiographiques pourrait orienter le diagnostic.

### *I - 1 - 3 La ciclosporine*

Quatorze observations traitent de l'AND des transplantés rénaux sous ciclosporine.

#### *I - 1 - 3 - 1 - Etude médicamenteuse*

##### **• Molécule imputée**

Ces manifestations articulaires sont apparues dès l'utilisation de la ciclosporine en tant qu'agent immunosuppresseur ; seule la ciclosporine sera imputée.

##### **• Doses**

Aucune notion de surdosage n'est évoquée dans ces observations.

Pour trois patients XIII, XV, XVI, l'évolution des troubles articulaires coïncide avec celle des concentrations sanguines en ciclosporine.

Nous pourrions donc conclure au caractère dose-dépendant de cet effet indésirable.

Cependant, pour d'autres patients, cette règle ne semble pas intervenir. (patient XI, XII, XIV).

L'AND apparaît quelle que soit la dose de ciclosporine utilisée et son évolution n'est pas toujours corrélée à celle des posologies.

Aucune notion de surdosage n'est évoquée dans nos observations. Cependant, chaque patient possède dans son traitement au moins un médicament pouvant majorer les doses de ciclosporine.

Il s'agit fréquemment :

- de corticostéroïdes (CORTANCYL®, SOLUMEDROL®, SOLUPRED®)
- de diurétiques (LASILIX®)
- d'un inhibiteur calcique (ADALATE®, LOXEN®)
- d'antiulcèreux gastriques (RANIPLEX®, AZANTAC®)

Toutes ces notions renforcent les données de la littérature.

- **Ancienneté du traitement**

Le traitement par ciclosporine n'est jamais suspendu, sauf dans un cas (patient XXIV). Le délai moyen d'apparition de l'AND après le début du traitement par ciclosporine est de deux à trois mois.

- **Maladie traitée**

La ciclosporine est toujours utilisée dans notre étude, comme agent immunosuppresseur chez des greffés rénaux exclusivement.

*I - 1 - 3 - 2 - Etude clinique*

- **Symptômes**

Pour six patients, la douleur reste le symptôme principal.

Elle est aiguë, invalidante, permanente ou mécanique et augmentée par la pression.

Trois patients décrivent un œdème et, dans un seul cas, nous avons une impotence fonctionnelle totale.

En accord avec la littérature, aucune notion d'enraidissement des articulations n'est rapportée.

- **Articulations atteintes**

Les articulations atteintes sont multiples avec une prédominance au niveau du membre inférieur (genoux, chevilles, pieds) et bilatérale.

Le membre supérieur est plus rarement touché (poignets coudes, épaules) et une seule atteinte isolée de la hanche est à noter.

Le nombre d'articulations atteintes est variable (de un à dix) mais, souvent élevé (quatre en moyenne).

- **Forme clinique**

La forme de l'AND est également variable ; elle peut être parcellaire (face dorsale du pied) ou globale (le pied en entier).

L'AND pourra, dans certains cas, être qualifiée de migratrice.

Conformément à la littérature, toutes les combinaisons sont possibles avec une prédominance des atteintes bilatérales du membre inférieur.

- **Signes associés**

Aucun signe associé à l'AND n'a été découvert dans nos observations.

- **Examens complémentaires**

- ◊ **Au niveau biologique :**

Les résultats sont normaux : absence de signes inflammatoires, bilan phosphocalcique normal (sauf un cas), dosage de parathormone normal (sauf un cas).

- ◊ **Au niveau imagerie médicale :**

*Radiographie osseuse*

On note soit une radiographie normale (4 cas), soit une déminéralisation osseuse (6 cas), selon la date à laquelle est réalisé cet examen.

Le patient XI présente une radiographie normale au troisième mois, puis une déminéralisation osseuse au sixième mois.

Cet exemple pourrait expliquer la disparité des résultats radiographiques comme citée dans la littérature.

*I.R.M*

Elle révèle un hyposignal en T1 (dans tous les cas sauf un) compatible avec le diagnostic d'AND.

L'IRM a permis pour un patient d'éliminer le diagnostic d'ostéonécrose.

L'IRM est donc un élément utile dans le diagnostic différentiel de l'AND.

### *Scintigraphie osseuse*

La scintigraphie osseuse montre une hyperfixation au niveau des régions douloureuses dans la plupart des cas.

A noter pour un patient des zones d'hyperfixation au niveau d'articulations non douloureuses.

Les résultats des examens complémentaires confirment l'AND et s'accordent avec les données littéraires.

### *I - 1 - 3 - 3 - Diagnostic différentiel*

Le diagnostic d'AND est certain pour toutes ces observations ; les résultats de l'IRM sont nécessaires afin d'affirmer le diagnostic.

### *I - 1 - 3 - 4 - Traitement*

- Le traitement de choix de l'AND des transplantés rénaux sous ciclosporine est la calcitonine.

Des traitements physiques sont souvent associés à la calcitonine (9 cas sur 14) :

- + la physiothérapie (balnéothérapie)
- + la kinésithérapie (la mise au repos de la région atteinte)

- Deux patients seulement ont nécessité l'utilisation conjointe de calcitonine et antalgiques ou griséofulvine afin de traiter l'AND.

- Dans deux cas, ce traitement à base de calcitonine s'est révélé inefficace pour guérir l'AND.

- + Pour le patient XVIII, l'emploi de vasodilatateurs avec réalisation de blocs locaux au FONZYLANE® ont pris le relais de la calcitonine dans le traitement de l'AND.

- + Pour le patient XXIV, après échec de deux cures de CALCITAR®, la suppression de la ciclosporine fut décidée.

L'AND est traitée par HYDERGINE® et GRISE FULINE®.

En accord avec la littérature, l'AND sous ciclosporine est une indication de traitement par calcitonine et traitements physiques.

L'adaptation des doses de ciclosporine est peu réalisable chez les transplantés rénaux, elle ne sera pratiquement jamais envisagée.

#### *I - 1 - 3 - 5 - Evolution*

L'évolution de l'AND des transplantés rénaux sous ciclosporine est favorable pour tous nos patients (aucune notion de séquelles n'a été notée).

L'amélioration de l'état du patient apparaît en deux à trois mois après traitement médicamenteux mais, la rémission complète semble plus longue.

#### *I - 1 - 3 - 6 - Etude du patient*

##### **• Sexe - Age**

La répartition de l'AND sous ciclosporine est identique selon les sexes.

L'âge moyen de survenue de l'AND des transplantés rénaux sous ciclosporine est jeune (43 ans).

##### **• Antécédents - Terrain - Maladie**

Toutes les interventions chirurgicales (greffe d'organes, splénectomie, cholécystectomie) sont un facteur favorisant l'AND.

Tous nos patients présentent, outre la prise de ciclosporine, un facteur déclenchant l'AND.

- L'hyperparathyroïdie est souvent présente (6 fois sur 14). Elle a son importance dans l'apparition de l'AND.
- Les affections cardio-vasculaires (HTA) sont aussi des causes réelles d'ANDs.
- Nous retrouvons d'autres "facteurs de risque" de l'AND tels que :
  - ÷ le terrain neuropsychique (terrain dépressif)
  - ÷ le terrain métabolique (hypertriglycémie)
  - ÷ les affections ostéoarticulaires (cruralgie, sciatalgie)
  - ÷ le terrain immunologique (le L.E.D. peut se compliquer d'arthralgies).



+ les terrains asthmatiques et allergiques ne sont pas à proprement parler des facteurs étiologiques de l'AND mais on peut se demander quels seraient leurs rôles éventuels dans l'apparition d'un tel effet.

L'association de plusieurs étiologies apparaît là encore fréquente (seulement trois patients n'ont que deux facteurs favorisants (ciclosporine + greffe). Les pathologies rénales étant très diverses, aucune ne saurait jouer un rôle prépondérant dans l'apparition de l'AND.

Deux étiologies apparaissent primordiales dans l'AND des greffés rénaux sous ciclosporine :

- l'intervention chirurgicale,
- l'hyperparathyroïdie,

conformément aux données de la littérature.

#### *I - 1 - 3 - 7 - Conclusion*

Toutes nos observations confortent les données de la littérature.

### **I - 2 - LES AUTRES MOLECULES**

#### **I - 2 - 1 - La nicardipine : LOXEN®**

##### *I - 2 - 1 - 1 - Etude médicamenteuse*

La molécule imputée par les centres de pharmacovigilance est un inhibiteur calcique : la nicardipine, utilisée à la dose de 60 mg/j pour traiter l'hypertension. Le traitement était débuté depuis six mois lorsque la symptomatologie apparaît.

##### *I - 2 - 1 - 2 - Etude clinique*

#### **• Symptômes**

La douleur fut le premier symptôme.

Elle débute par des lombalgies, sciatalgies puis, elle atteint la hanche, le genou, les poignets, coudes et épaules.

Plus tard, apparaîtront les œdèmes des extrémités (pied - cheville - main).

Le gonflement des pieds et chevilles remonte le long des jambes ; il est mou, gardant le godet, non douloureux, maximum le soir et disparaissant la nuit.

Le gonflement des mains et doigts (surtout sur la face dorsale) est de caractère inflammatoire : chaud, douloureux, plus important au réveil, d'intensité fluctuante d'un jour sur l'autre, d'un côté sur l'autre.

En conclusion, la pathologie débute par des arthralgies multiples, puis des œdèmes affectent d'abord le membre inférieur, puis le membre supérieur.

#### • Evolution

Un mois après le début des arthralgies multiples, les douleurs de la colonne vertébrale et de la hanche disparaissent spontanément.

Les scapulalgies et la douleur des coudes persistent avec une impotence des deux mains très marquée.

Les œdèmes des membres inférieurs vont diminuer progressivement.

Les mains désenflent plus lentement et restent longtemps le siège de troubles vasomoteurs et trophiques.

Les doigts restent demi-fléchis, et toute tentative pour les étendre et les fléchir est pénible.

Le dos de la main reste chaud œdématisé ; les appareils capsuloligamentaires enraidis.

En conclusion, l'évolution clinique évoque l'AND :

- ◇ premièrement, les œdèmes persistent environ cinq mois.
- ◇ ensuite, l'enraidissement se poursuit sur dix mois.

Les examens biologiques et radiologiques doivent être pris en compte pour affiner le diagnostic.

#### • Examens complémentaires

- Les bilans sanguins, hépatiques et rénaux sont normaux
- Les examens complémentaires (absence d'auto-anticorps) excluent toutes pathologies auto-immunes.
- La radiographie des hanches, genoux, mains ne montre aucune déminéralisation osseuse.
- R.P.O. et doppler sont normaux.
- La scintigraphie osseuse ne confirme pas réellement le diagnostic d'AND.

L'AND est suspectée, l'absence de toutes anomalies au niveau des examens complémentaires confirme le diagnostic.

### *I - 2 - 1 - 3 - Traitement*

Un traitement à base d'anti-inflammatoires est débuté mais n'entraîne aucune amélioration. L'arrêt pendant huit jours du LOXEN® puis, du CAPTOLANE® ne procure aucun effet.

Une tentative de suppression du CATAPRESSAN® entraîne un rebond d'hypertension ; de ce fait, la thérapeutique est poursuivie.

Le traitement par ESBERIVEN® et bandage élastique améliorent les œdèmes des chevilles et des jambes.

Un mois après, l'arrêt définitif du LOXEN® est décidé.

Quinze jours plus tard, on note une diminution progressive des œdèmes des membres inférieurs et, les bandages sont supprimés ; les mains désenflent également mais plus lentement.

L'enraidissement des doigts persiste plus longtemps que l'œdème et provoque une gêne à la mobilisation.

Les œdèmes disparaissent totalement trois mois après arrêt du LOXEN®. La gêne à la flexion des doigts persiste encore pendant huit mois.

### *I - 2 - 1 - 4 - Etiologies*

#### **• Etude du patient**

Ce patient âgé de 73 ans possède déjà des antécédents d'intolérances médicamenteuses. Il est hyperglycémique et hyperuricémique, atteint d'affections cardiaques (HTA, IC, coronaropathie).

Nous retrouvons là, des facteurs étiologiques connus de l'AND.

#### **• Etiologie iatrogène**

Certes, le terrain du patient, sa pathologie ne peuvent être négligés dans l'apparition de l'AND. Cependant, le traitement par LOXEN® est suspecté ; les œdèmes ne disparaîtront que trois mois après arrêt de la thérapeutique.

Après étude de la littérature usuelle utilisée en pharmacovigilance, nous n'avons retrouvé aucun effet indésirable d'ordre rhumatologique attribuable au LOXEN®.

La nicardipine provoquerait crampes musculaires et œdèmes périphériques (58) mais, aucune notion d'enraidissement n'est signalée.

#### *I - 2 - 1 - 5 - Conclusion*

La clinique de cet effet indésirable est représentative d'une AND.

Bien que la sommation de plusieurs facteurs favorisants puissent être à l'origine de l'AND, le LOXEN® apparaît comme suspect dans cette pathologie.

Ce type d'observation doit être multipliée afin d'affiner la responsabilité du LOXEN® dans cette pathologie.

#### **I - 2 - 2 - La carbamazépine = TEGRETOL® et la propériciazine = NEULEPTIL®**

##### *I - 2 - 2 - 1 - Etude médicamenteuse*

Une capsulite rétractile apparaît après la prise concomitante de carbamazépine, propériciazine et clomipramine.

Deux molécules sont imputées par les centres de pharmacovigilance :

- la carbamazépine
- la propériciazine

Elles sont utilisées pour traiter la psychose maniaco-dépressive.

L'effet désirable apparaît deux mois après le début de la thérapeutique par carbamazépine et un mois après la propériciazine.

En ce qui concerne les posologies, le problème de surdosage est exclu (le taux de carbamazépine est dans la fourchette thérapeutique pour une posologie de 600mg/j) ; il n'entre pas en jeu dans l'apparition de l'AND.

##### *I - 2 - 2 - 2 - Etude clinique*

#### **• Symptômes**

La pathologie articulaire est unilatérale à droite, uniquement au niveau de l'épaule.

La capsulite rétractile est à l'origine d'une "épaule gelée" empêchant tous mouvements.

- **Evolution - Traitement**

La durée de l'effet indésirable est de un mois.

La capsulite rétractile guérit après traitement par infiltration, le traitement antipsychotique n'ayant pas été supprimé.

*I - 2 - 2 - 3 - Etiologies*

- **Etude du patient**

Cette observation concerne une patiente âgée de 49 ans, dépressive traitée par ANAFRANIL® depuis deux ans .

Dans ses antécédents, on note des cervicalgies chroniques en relation avec une discarthrose et une tendinite de l'épaule droite.

La capsulite rétractile est située du même côté que la tendinite.

L'association de plusieurs facteurs favorisants bien validés (terrain dépressif et traumatisme) pourrait être à l'origine de l'AND.

- **Etiologie iatrogène**

La responsabilité de la carbamazépine et la priopériciazine dans l'apparition de l'AND n'est pas claire.

L'AND guérit malgré la poursuite du traitement, ce qui semble caractéristique de l'AND iatrogène.

Pour les deux molécules imputées, aucun effet secondaire d'ordre rhumatologique n'est répertorié dans la littérature de pharmacovigilance ; seule une dystonie est citée (58).

*I - 2 - 2 - 4 - Conclusion*

Carbamazépine et propériciazine doivent être suspectée comme étiologie probable de cette capsulite cependant, rien ne peut être affirmé.

Les observations doivent être multipliées et l'attention du praticien attirée devant toutes manifestations rhumatologiques sous carbamazépine et/ou propériciazine.

### I - 3 - CONCLUSION

Après étude de toutes les observations concernant l'AND iatrogène, nous concluons :

- l'AND iatrogène sous barbituriques, isoniazide, ciclosporine se situe à l'heure actuelle.  
Elle correspond intégralement aux données littéraires.
- Certains nouveaux produits pourraient être impliqués dans l'AND (propéridazine, nicardipine, carbamazépine).

Cependant, vu le faible nombre d'observations retenues, et l'importance des facteurs favorisants associés, rien ne peut être affirmé.

## II - LES TABLEAUX TYPES DE L'AND MEDICAMENTEUSE

Grâce aux données littéraires de l'AND médicamenteuse et aux observations retenues dans notre étude, nous avons résumé sous forme de tableau, les différentes ANDs iatrogènes et tenteront d'éclairer le diagnostic du praticien devant toutes pathologies articulaires inclassables.

Tableau type de l'algoneurodystrophie d'origine barbiturique

Etiologie				Médicaments			Algoneurodystrophie							Examens complémentaires	
Sexe	Age moyen	Terrain	Facteurs favorisants	Molécules imputées	Indication du traitement	Antériorité du traitement	Délat d'apparition après le début du traitement par barbituriques	Durée	Symptômes	Localisation	Signes associés	Traitement	Evolution	Imagerie médicale	Biologie
Répartition lente de AND selon s sexes Prédominance féminine ?	55-57 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ethylisme chronique</li> <li>Affections psychiatriques (état dépressif, neuroanxiété)</li> <li>Maladies métaboliques</li> <li>Age avancé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epilepsie</li> <li>Traumatismes divers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PHENOBARBITAL</b></li> <li>Tout autre barbiturique quelque soit la dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epilepsie prévention ou traitement</li> <li>Autres maladies : insomnies...</li> </ul>	Pas de relation, durée antérieure du traitement par barbituriques et apparition de l'AND	1 mois à 25 ans après le début du traitement	7 semaines à 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Douleur</b></li> <li>Troubles vasomoteurs plus ou moins légers parfois inapparents</li> <li>Raideur, limitation de l'amplitude de l'articulation, impotence fonctionnelle</li> <li>Parfois nodules palmaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Membre supérieur</b> épaules mains coudes poignet bilatérale</li> <li><b>Membre inférieur</b> genoux hanches</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myalgies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sevrage</b> ou remplacement du PHENO BARBITAL</li> <li>AINS</li> <li>Corticoïdes</li> <li>Calcitonine</li> <li>Griséofulvine</li> <li>Physiothérapie + kinésithérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guérison</li> <li>Quelques séquelles (rétractions, nodules, algies)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiographie : normale ou déminéralisation</li> <li>Scintigraphie : Tc 99 hyperfixation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absence de signes inflammatoires</li> <li>Blm:PCa:N</li> <li>VS:N</li> <li>Sérologie négative (absence de maladies auto-immunes)</li> </ul>
				Majoration de l'effet toxique par : <ul style="list-style-type: none"> <li>Médicaments qui augmentent les taux de barbituriques</li> <li>Isoniazide</li> <li>Insuffisance hépatique ou rénale</li> </ul>						Forme clinique <ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome épaule - main bilatéral dépassé ou atypique.</li> </ul>					



Tableau type de l'algoneurodystrophie d'origine antituberculeuse

Etiologie				Médicaments			Algoneurodystrophie							Examens complémentaires	
Sexe	Age moyen	Terrain	Facteurs favorisants	Molécules imputées	Indication du traitement	Antériorité du traitement	Délai d'apparition après le début du traitement par antituberculeux	Durée	Symptômes	Localisation	Signes associés	Traitement	Evolution	Imagerie médicale	Biologie
- Répartition identique de la maladie selon les sexes	55 ans	Ethylisme Troubles psychiques Dénutrition Diabète Age > 65 ans	- Traumatismes articulaires - Perfusion IV et immobilisation	- Isoniazide  Majoration de l'effet toxique par : * Médicaments qui augmentent l'isoniazidémie * L'association à la rifampicine, l'éthambutol, la pirazynamide  * l'association aux barbituriques → une insuffisance hépatique ou rénale sévère	Tuberculose toutes localisations confondues	Pas de relation, antériorité du traitement et apparition de l'AND	* Variable : - de quelques semaines à quelques mois  - Moins de 4 mois en moyenne	Douleur : quelques semaines à quelques mois  Raideur : 6 à 12 mois	- Douleur  - troubles vasomoteurs  - Enraidissement articulaire  - nodules fibreux	- Membre supérieur  épaules mains bilatérale - Membre inférieur  pieds genoux  Hanches  Forme clinique  - Syndrome épaule-main incomplet atypique ou dépassé	- Malaise général - Troubles digestifs - Neuropathie périphérique  - Myalgies diffuses	- Vitamines B6, PP - Griséofulvine - Antalgiques  - Injection Intra-articulaire de cortisonique	- Guérison  Séquelles rares	- Ostéoporose plus ou moins visible	- VS : N  - Sérologie négative (absence de maladies auto-immunes)

Tableau type de l'algoneurodystrophie sous CICLOSPORINE

Etiologie				Médicaments			Algoneurodystrophie							Examens complémentaires		
Sexe	Age moyen	Terrain	Facteurs favorisants	Molécules imputées	Indication du traitement	Antériorité du traitement	Délai d'apparition après le début du traitement par ciclosporine	Durée	Symptômes	Localisation	Signes associés	Traitement	Evolution	Imagerie médicale	Biologie	
Pas de prédominance masculine ou féminine	45 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplantation</li> <li>• Hyperparathyroïdisme</li> <li>• Age &gt; 45 ans</li> <li>• HLA B35?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumatisme chirurgical</li> </ul>	CICLOSPORINE	Prévention du rejet de greffe	Pas de relation, antériorité du traitement et apparition de l'AND : le traitement est débuté juste avant ou après la greffe	De 1 mois à 2 ans <u>Moyenne : 3 mois</u>	De quelques semaines à 1 an	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur</li> <li>• troubles vasomoteurs légers</li> <li>• Hypersensibilité au toucher</li> <li>• Enraidissement matinal mais mobilité articulaire préservée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membre inférieur genoux pieds cheville tarse</li> <li>• Membre supérieur épaule main coude</li> </ul>	Myalgies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINS</li> <li>• CALCITRIOL</li> <li>• GRISEOFULVINE + dérivé de l'ergot</li> <li>• Infiltration</li> <li>• Physiothérapie</li> <li>• Bêta-bloquant</li> <li>• Blocs loco-régionaux</li> </ul>	Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographie :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>* déminéralisation osseuse</li> <li>* normale</li> </ul> </li> <li>• Scintigraphie :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>* hyperfixation</li> </ul> </li> <li>• RMN :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>* normale</li> <li>* hyposignal</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de signes inflammatoires</li> <li>• Perturbations parfois au niveau des dosages de créatine, Ca, P, urate</li> </ul>	
				Majoration de l'effet toxique par :												Forme clinique
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• l'association avec les médicaments qui augmentent les taux de ciclo</li> <li>• l'association avec INH, barbituriques</li> <li>• une insuffisance hépato-biliaire</li> </ul>												<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs de siège épiphysaires juxta-articulaires souvent symétriques</li> </ul>

### III - UNITE POSSIBLE DE L'AND IATROGENE ?

Par une étude comparative de ces trois tableaux, nous nous proposons d'observer les points communs à chaque AND d'origine médicamenteuse.

#### III - 1 - LES TRAITS COMMUNS DE L'AND MEDICAMENTEUSE

- **Ressemblance étiologique**

- ◇ l'importance du rôle joué par le terrain du patient (troubles métaboliques, psychiques),
- ◇ la fréquence des traumatismes associés,
- ◇ la prise médicamenteuse (INH, ciclo., barbiturique),

sont trois facteurs associés dans presque tous les cas à l'AND iatrogène. Chacun pris séparément peut être la cause de l'AND.

- **Ressemblance clinique**

Les symptômes de l'AND iatrogène se caractérisent par :

- une douleur invalidante entraînant une impotence fonctionnelle,
- des troubles vasomoteurs plus ou moins légers,
- un enraidissement (sauf pour l'AND sous ciclo.),
- une présence parfois de nodules (sauf pour la ciclo.),
- une atteinte souvent pluriarticulaire.

La localisation préférentielle de l'AND iatrogène se situe au niveau du membre supérieur (épaules - mains) sauf pour l'AND sous ciclo.

La forme clinique réalise un syndrome épaule - main bilatéral atypique ou dépassé. Des troubles musculaires sont souvent associés à l'AND iatrogène.

- **Ressemblance au niveau de l'évolution**

L'évolution de l'AND iatrogène est toujours favorable quelque soit le traitement. Les séquelles sont rares mais peuvent exister.

La durée de l'AND iatrogène est variable ; elle guérit en quelques semaines voire quelques années.

• **Ressemblance au niveau des traitements**

Tous les traitements de l'AND physiopathologique sont applicables à l'AND iatrogène. Toutefois, l'évolution de l'AND iatrogène semble plus rapidement favorable lorsque les doses du médicament imputé sont diminuées, voire supprimées.

La guérison est alors plus rapide et plus complète.

Ainsi, l'AND iatrogène serait dose dépendante ?

Ce n'est certainement pas le seul mécanisme mis en jeu.

En effet, l'AND iatrogène guérit toujours, même si les taux sanguins du médicament suspecté ne sont pas réduits.

Pour les antituberculeux, une diminution du nombre d'antituberculeux associés à l'isoniazide entraîne une guérison plus rapide de l'AND.

Les ressemblances étiologiques, cliniques, confortent l'hypothèse d'une seule et même entité pour l'AND iatrogène.

**III - 2 - LA DIFFERENCE DE L'AND DES TRANSPLANTES SOUS CICLOSPORINE.**

Une seule différence clinique est à noter pour l'AND des transplantés rénaux avec :

- ◇ une localisation préférentielle de l'AND au niveau du membre inférieur
- ◇ une mobilisation articulaire préservée
- ◇ une absence de nodules.

La localisation au niveau du membre inférieur pourrait s'expliquer par l'intervention chirurgicale abdominale due à la transplantation.

La sommation des deux étiologies (iatrogène et traumatisme) serait alors à l'origine de l'AND.

### III - 3 - CONCLUSION

La ressemblance étiologique de chaque AND iatrogène est incontestable ; les facteurs additionnels sont très fréquents.

La ressemblance clinique est frappante pour les barbituriques, l'isoniazide, moins pour la ciclosporine.

L'évolution favorable de l'AND iatrogène par modification de la thérapeutique incriminée est constante.

La caractéristique de l'AND reste cependant la régression de la symptomatologie malgré la poursuite du traitement.

Afin de pouvoir affirmer l'unité de l'AND iatrogène, il faudrait cerner le désordre biochimique commun induit par la thérapeutique sur certains terrains : trouble vitaminiq ue ou enzymatique altérant le ou les médiateurs chimiques de la trophicité à l'extrémité des fibres neurovégétatives.

La physiopathologie de l'AND doit donc être connue avec plus de précisions.

Un diagnostic rapide et précis de l'AND ainsi qu'un interrogatoire concernant le passé médicamenteux du patient même ancien doit être systématique.

*“ Actuellement, on n'a plus le droit de méconnaître le rôle de facilitation de la chimiothérapie dans l'AND ” (Lequesne).*

## CONCLUSION

Cette étude analyse vingt six dossiers de patients atteints d'AND d'origine médicamenteuse entre 1985 et 1992. Bien que cette pathologie puisse être qualifiée de rare, elle ne doit pas être négligée.

Les médicaments en cause sont surtout les barbituriques, l'isoniazide et, de découverte plus récente, la ciclosporine.

La responsabilité de l'iode radioactif, de la phénytoïne, de l'ergotamine, de l'antimoine n'est pas clairement établie.

Certaines molécules ne pourront être que suspectées : carbamazépine, propériciazine, nicardipine. Par comparaison de nos observations avec la littérature, nous avons tenté de dresser le tableau type de chaque AND iatrogène.

Le but de cette étude sera d'observer l'éventualité d'un seul et même syndrome pour cette pathologie articulaire d'étiologie médicamenteuse.

Cependant, si le médicament joue un rôle certain dans l'apparition de l'AND, il est rarement le seul en cause.

La fréquence de la sommation (traumatisme, interventions chirurgicales, maladies métaboliques), nous incite à étudier le rôle joué par le médicament sur un terrain particulier. Seule une connaissance approfondie de la physiopathologie de l'AND et du mode d'action des médicaments pourrait élucider cette question.

Ce n'est qu'en multipliant le nombre de patients traités atteints d'AND, que nous pourrons nous appuyer sur une plus grande échelle d'observations et affiner nos conclusions.

A ce niveau, le praticien et le centre de pharmacovigilance ont un rôle primordial à jouer.

Le praticien diagnostique l'AND.

Devant tout syndrome épaule-main atypique ou dépassé, surtout s'il est bilatéral, il devra s'enquérir auprès du patient des traitements en cours ; ceci, même si le syndrome paraît secondaire à une cause classique évidente.

Le dossier clinique du patient sera alors transmis au centre de pharmacovigilance. Il sera évalué selon la méthode française d'imputabilité.

La pharmacovigilance analyse les effets indésirables des médicaments nouveaux ou anciens, elle les étudie et informe l'ensemble du corps médical de sa découverte.

Elle est une étape indispensable au bon développement du médicament.

Ce n'est donc qu'au prix d'une étroite collaboration entre médecins praticiens et médecins du centre de pharmacovigilance que la prévention des effets indésirables sera possible, ceci, dans le but d'optimiser la thérapeutique du patient.

REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

01. **ACQUAVIVA P., SCHIANO A., HARNDEN P., CROS D. SERRATRICE G. :**  
Les algodystrophies : terrain et facteurs pathogéniques.  
Rev. Rhum. Mal. ostéoartic. 1982 ; 49 ( 11) : 761 - 766.
02. **ALBERT J., WALDBURGER M. :**  
Forme chronique d'algoneurodystrophie secondaire au traitement de phénobarbital.  
Rev. Med. 1983 ; 34 : 1679 - 1682.  
Schweiz. med. Wschr. 1983 ; 113 (13) : 470 - 473.
03. **AN HS., HAWTHORNE K.B., JACKSON WT. :**  
Reflex sympathetic dystrophy and cigarette smoking.  
Journal of Hand Surgery (St Louis). 1988 ; 13 (3) : 458 - 460.
04. **ARLET J., RASCOL A., MOLE J., ROGER J. M. (Toulouse) :**  
Observations de "Rhumatisme Gardénalique"  
Rev. Rhum. 1967 ; 34 (4) : 193 - 198.
05. **BAILIE G.R., EISELEG. :**  
Cyclosporine - associated arthralgia.  
Clin.. Nephrol. 1990 ; 33 (5) : 256 - 257.
06. **BEGAUX B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G. :**  
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.  
Thérapie 1985 ; 40 : 111 - 118
07. **BETHEL R.G.H. :**  
Carbimazole - induced Arthropathy;  
Br. J. Clin. Pract. 1979 ; 33 : 294.
08. **BLANQUART F., HOUDENT G., DESHAYES P. :**  
L'algo-dystrophie iatrogène gardénalique.  
Sem. Hôp. Paris 1974 ; 50 (7) : 499 - 503.



09. **BOUTELLER G, LLOVERAS JJ, CONDOURET J, DURROUX R, DURAND D. :**  
Syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine (SAPPIC) chez trois transplantés rénaux et un transplanté cardiaque.  
Rev. Rhum. 1989 ; 56 (11) : 753 - 755.
10. **BOUVIER M., LEJEUNE E., BOCQUET B., RICHARD D. :**  
Circonstances d'apparition des algoneurodystrophies.  
A propos d'une série personnelle de 100 observations.  
Rhumatologie (Aix-les-Bains) 1973 ; 25 (1) : 27 - 32.
11. **BUHRING M., MENZEL I. :**  
Gewebeschaden nach paravenoser Zytostatik - applikation.  
Eine zusatzliche Behandlung mit transkutaner elektrischer Nervenstimulation.  
Onkologie 1982 ; 5 (6) : 280 - 283.
12. **CAMUS J. P., PAUL D. (Paris) :**  
Rhumatisme gardénalique.  
Rev. Prat. 1972 ; 22 (12) : 1963 - 1967.
13. **CARLI P., CHAGNON A., ELIZAGARAY A.», PARIS J. :**  
Algodystrophie de hanche secondaire à une coxite brucellienne.  
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 1990 ; 57 (11) : 841 - 843.
14. **CHATURVEDI S. K. :**  
Phenytoin in reflex sympathetic dystrophy.  
Pain 1989 ; 36 (3) : 379 - 380.
15. **DAVIES D.M. :**  
Text book of Adverses Drug Reactions  
Fourth edition 1991  
Oxford medical publications.
16. **DESHAYES P. HOUDENT G., MORERE P., LEMERCIER J.P., DESSEAUVÉ P.; SIMONIN J.L. (Rouen) :**  
Algo - dystrophie de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.  
A propos de 22 observations.  
Rev. Rhum. 1969 ; 36 (6) : 316 - 322

17. **DICTIONNAIRES DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES : VIDAL.**  
Ed. 1992.
18. **DJAIDANE A., BEN DHIA N., JEMNIL L. :**  
Les capsuloligamentites iatrogènes.  
Tunisie Med. 1980 ; 58 (3) : 500 - 503.
19. **DOURY P. :**  
Algodystrophies.  
Encycl. Méd. Chir. (Paris - France)  
Appareil locomoteur 10 - 1989 ;  
14286 A<sup>10</sup> : 1 - 12.
20. **DOURY P., PATTIN S., CLEMENT R. :**  
Le rhumatisme gardénaliqûe.  
Méd. et Armées 1980 ; 8 (5) : 413 - 415
21. **DUCORNET B., DUPREY J. :**  
Effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse.  
Ann. Intern. Med. 1988 ; 139 (6) : 418 - 431.
22. **DUKES M.N.G. :**  
Meyler's Side Effects of Drugs.  
Eleventh edition 1988.  
Elsevier ed.
23. **DUKE M.N.G.; ARONSON, J.K. :**  
Side Effects of Drugs Annual 15 1991.  
Elsevier ed.
24. **EILLER J. F. :**  
Algodystrophie de la hanche.  
A propos de 20 cas et revues de la littérature.  
Thèse Med. 1986 ; Clermont I.

25. **GEMPERLI R. :**  
Beitrag zur isoniazid - induzierten fibrosierenden Arthropathie ("Algodystrophie").  
Schweiz. Med. Wschr. 1969 ; 99 (48) : 1762 - 1765.
26. **FARCOT J.M., GRASSER C., FOUCHER G., MARIN-BRAUN F., EHRLER S., DEMANGEAT J.L., CONSTANTINESCO A. :**  
Traitements locaux intra-veineux des algodystrophies de la main : buflomédil versus guanéthidine, suivi à long terme.  
Ann. Chir. Main. 1990 ; 9 (4) : 294 - 304.
27. **GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. et coll :**  
Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique.  
2ème Edition 1988 - Expansion scientifique française 1946 - 1958.
28. **GOODMAN et GILMAN'S :**  
The pharmacological Basis of Therapeutics.  
Eighth ed. 1990.  
Pergamon press.
29. **GREZARD O., LEBRANCHU Y., BIRMELE B., SHAROBEEM R., NIVET H., BAGROS PH. :**  
Cyclosporin - induced muscular toxicity.  
The Lancet 1990 ; 335 (20) : 177.
30. **GUYOT PH., GIRARD D., BEL A. :**  
Le rhumatisme gardénalique.  
Journal de Médecine de Lyon 1983 ; 64 (1376) : 77 - 78.
31. **HORTON P., GERSTER J.C. :**  
L'algodystrophie en rapport avec un traitement préalable par les barbituriques.  
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 1986 ; 75 (1 - 2) : 4 - 6.

32. **HORTON P., GERSTER J.C. :**  
Reflex sympathetic dystrophy syndrome and barbiturates.  
A study of 25 cases treated with barbiturates compared with 124 cases without barbiturates.  
Clinical rheumatology 1984 ; 3 (4) : 493 - 500.
33. **JACQUOT, MOREL, PELTIER, DELGOVE :**  
Manifestations algodystrophiques de la chimiothérapie antituberculeuse.  
Rhumatologie, Lyon 1968 ; 20 (8) : 281 - 285.
34. **KAISER H. :**  
Medikamentös ausgelöste Algodystrophien.  
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 1976 ; 4 : 358 - 361.
35. **KAPLAN G. :**  
Les complications rhumatologiques provoqués par les médicaments.  
Le concours médical 1978 ; 2 - 12 (100 - 44) : 7 279 - 7 281.
36. **KLINTMALM G., SÄWE J. :**  
High dose methyl prednisolone increases plasma cyclosporin levels in renaltransplant recipients.  
The Lancet 1984 ; 31 : 731.
37. **LAPLANE D., CARYDAKIS C. :**  
Les effets secondaires des traitements antiépileptiques.  
Rev. Neurol. (Paris) 1985 ; 141 (6 - 7) : 447 - 455.
38. **LEGER J.M., DANCEA S., BRUNET P., HAUW J.J. :**  
Polyneuropathie au cours d'un traitement par le carbimazole.  
Rev. Neurol. (Paris) 1984 ; 140 (11) : 652 - 656.
39. **LEQUESNE M. :**  
L'algo-dystrophie iatrogène.  
G.M. de France 1969 ; (26) : 5051 - 5062.

40. LEQUESNE M. :  
L'algo-dystrophie d'origine chimiothérapique.  
Sem. Hôp. Paris 1967 ; 43 (427) : 2581 - 2595.
41. LEQUESNE M., MOGHTADER R. (Paris) :  
L'algo-dystrophie de l'isoniazide et de l'éthionamide.  
Rev. Rhum. 1966 ; 33 (12) : 727 - 734.
42. LE MOUROUX P. :  
Le rhumatisme gardénalique.  
Ouest Médical 1977 ; 30 (14) : 963 - 964.
43. LUCAS V. :  
Manifestations rhumatologiques douloureuses chez les transplantés rénaux  
sous ciclosporine A.  
Thèse Méd. 1988 ; Nantes.
44. LUCAS V., HOURMANT M., SOULILLOU J.P., ROSSARD A. PROST A. :  
Douleurs osseuses épiphysaires rapportées à la ciclosporine A chez  
28 transplantés rénaux.  
Rev. Rhum. 1990 ; 57 (1) : 79 - 84.
45. LUCAS V.P., M.D., PONGE T.D. M.D., D. PH., M.L., PLOUGASTEL - LUCAS,  
M.D., GLEMAIN P., M.D., HOURMANT H., H.D., SOULILLOU J.P., M.D. :  
Musculoskeletal pain in renal-transplant recipients.  
The News England Journal of Medecin 1991 ; 325 (20) : 1449 - 1450.
46. MARCHE J., CHATARD P. (Paris) :  
Le pseudo-rhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse.  
Contribution à l'étude étio-pathogénique du rhumatisme neurotrophique.  
Rev. Rhum. 1967 ; 34 (1 - 2) : 16 - 34.
47. MARTIN J.L. :  
Les algodystrophies.  
Monographie SANDOZ : SANDOZ S.A.

48. **MERELLO M.J., NOGUES M.A., LEIGUARDA R.C., SAUBIDET C.L. :**  
Dystonia and reflex sympathetic dystrophy induced by ergotamine.  
Mov. Disord. 1991 ; 6 (3) : 263 - 264
49. **MEYER F. (Colma®) :**  
Intolérance au carbimazole ayant pris les caractères d'un rhumatisme inflammatoire  
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1985 ; 26 (6) : 569 - 576.
50. **MOREL D., POTAUX L., LAFAGE M.H., SENIUTA P., DE PRECIGOUT V.,  
MERVILLE P., DEHAIS J., APPARICIO M. :**  
Sympathetic reflex algodystrophy following kidney transplantation.  
Clin. Transplantation 1989 ; 3 : 228 - 232.
51. **MUNOZ-GOMEZ J., COLLADO A., GRATACOS J., CAMPISTOL J.M.,  
LOMENA F., LLENA J., ANDREU A. :**  
Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in renal transplant patients treated with cyclosporin A.  
Arthritos and Rheumatism 1991 ; 34 (5) : 625 - 630.
52. **NOLLA SOLE J.M., MORENO R.J., JUANOLA ROURA X., RUIZ MARTIN J.M.**  
Distrofia simpaticorrefleja de extremidades inferiores y barbituricos.  
Rev. Clin. Esp. 1988 ; 182 (7) : 394 - 395.
53. **OLSON W.L. :**  
Dystonia and Reflex Sympathetic Dystrophy Induced by Ergotamine.  
Mov. Disord. 1992 ; 7 (2) : 188 - 189.
54. **OST L. :**  
Effects of cyclosporin on prednisolone metabolism.  
The Landet 1984 ; 25 : 451.
55. **OURY M., RENIER J.C., BREGEON CH., TUCHAIS E. :**  
Syndromes algodystrophiques au cours de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.  
Archives médicales de l'ouest 1969 ; 1 (3) : 121 - 135.

56. **PRALLET B., BROYET C., PALLOT - PRADES B., BERTHOUX F., RIFFAT G., ALEXANDRE C. :**  
Algodystrophie multiple et récidivante de survenue précoce après transplantation rénale et traitement immunosuppresseur par la cyclosporine.  
Rev. Rhum. 1991 ; 58 : 312.
57. **RAVAULT P.P., LEJEUNE E., NCEL G., FRANCHET G. (Lyon) :**  
Périarthrites scapulo-humérales.  
Rhumatismes neurotrophiques du membre supérieur au cours de l'hyperthyroïdie.  
Rev. Rhum. 1963 ; 30 (5) : 257 - 261.
58. **REYNOLDS J.E.F. :**  
Martindale.  
The Extra Pharmacopœia 1989.  
Pharmaceutical Press ed.
59. **SANCHEZ NAVARRO J.J., DEL PINO MONTEZ J., CORDERO SANCHEZ M., FERMOSE GARCIA J. :**  
Syndrome de distrofia simpatico refleja por fenobarbital.  
Rev. Clin. Esp. 1987 ; 181 (4) : 203 - 205.
60. **SETTURA N. :**  
La cyclosporine et les algodystrophies chez les transplantés rénaux.  
Thèse Pharm. 1991 ; Grenoble.
61. **SHABTAI R., SHAPIRO M.S., ORENSTEIN D., TARAGAN R. SHENKMAN L.**  
The antithyroid arthritis syndrome reviewed.  
Arthritis and Rheumatism 1984 ; 27 (2) : 227 - 229.
62. **SICART J. Y. :**  
Etude régionale sur 120 cas d'algoneurodystrophies.  
Thèse Med. 1988 ; Nice.
63. **TAYLOR L.P., POSNER J.B. :**  
Phenobarbital Rheumatism in Patients with Brain Tumor.  
Ann. Neurol. 1989 ; 25 (1) : 92 - 94.

64. TOLY T., SCHRAEDER P., REGINATO A., O'CONNOR C., FALASCA G. :  
Reflex Sympathetic Dystrophy Associated With Antiepileptic Drugs.  
Epilepsia 1988 ; 29 (5) : 656.
65. WEISE W.J., BERNARD D.B. :  
Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the hand after placement of an  
arteriovenous graft for hemodialysis.  
American Journal of Kidney Diseases 1991 ; 18 (3) : 406 - 408.





**ANNEQUIN VALERIE**

**Les algoneurodystrophies médicamenteuses.**

**THESE pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE.**

**GRENOBLE I - 1993**

L'algoneurodystrophie est une pathologie complexe associant douleur, gonflement et impotence du membre atteint.

Les étiologies de cette affection sont nombreuses ; nous nous intéresserons à l'algoneurodystrophie d'origine médicamenteuse.

Les médicaments en cause sont surtout les barbituriques, l'isoniazide, la ciclosporine. La responsabilité de l'iode radioactif, des dérivés antimoniés, de l'ergotamine, des antiépileptiques (barbituriques exclus), n'est pas clairement établie.

L'étude des observations issues pour la plupart des centres de pharmacovigilance français, nous permet de connaître l'évolution actuelle de cet effet indésirable d'ordre médicamenteux.

L'algoneurodystrophie des barbituriques, antituberculeux, seuil toujours.

La ciclosporine, agent immunosupresseur, est connu comme facteur favorisant l'algoneurodystrophie.

Certaines molécules (nicardipine, carbamazépine, propériciazine) pourraient être impliquées dans l'apparition de ce syndrome.

Les observations doivent être multipliées d'autant plus que la fréquence de cet effet reste rare.

Les algoneurodystrophies iatrogènes ne sont pas très différentes des algoneurodystrophies classiques.

Elles se rencontrent surtout au niveau du membre supérieur, principalement sous la forme d'un syndrome épaule-main atypique ou dépassé.

L'évolution avec la thérapeutique classique de toute algoneurodystrophie est favorable malgré la poursuite du traitement.

Cependant, la guérison est plus rapidement obtenue, s'il est possible en fonction de la maladie initiale, d'interrompre le traitement en cause.

**Mots clés :**

Algoneurodystrophie

Pathologie iatrogène

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : Les algoneurodystrophies  
d'origine médicamenteuse  
A propos de 26 observations avec revue de la  
littérature.

CANDIDAT : M <sup>lle</sup> ANNEQUIN Valérie

VU

GRENOBLE, le 12 avril 1993

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 12 avril 1993

p/Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UER Pharmacie

J. ROCHAT

