



HAL
open science

La ciclosporine et les algodystrophies chez les transplantés rénaux

Nathalie Settura

► **To cite this version:**

Nathalie Settura. La ciclosporine et les algodystrophies chez les transplantés rénaux. Sciences pharmaceutiques. 1991. dumas-03232041

HAL Id: dumas-03232041

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03232041>

Submitted on 21 May 2021

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1^{er} de classement

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine
U.F.R. DE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNEE 1991

N° D'ORDRE : *7055*

**LA CICLOSPORINE ET LES ALGODYSTROPHIES
CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX**

THESE

Présentée à

l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

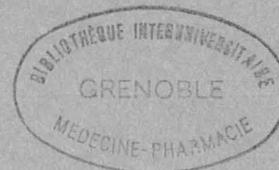
Mademoiselle Nathalie SETTURA

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 19 décembre 1991

devant le Jury composé de

Madame le Professeur J. ALARY
Monsieur le Docteur Ph. GAUDIN
Madame le Docteur F. VINCENT



Pharmaceut.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine
U.F.R. DE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNEE 1991

N° D'ORDRE :

**LA CICLOSPORINE ET LES ALGODYSTROPHIES
CHEZ LES TRANSPLANTES RENAU**

THESE

Présentée à
l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par



115 009977 6

Mademoiselle Nathalie SETTURA

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 19 décembre 1991
devant le Jury composé de



Madame le Professeur J. ALARY
Monsieur le Docteur Ph. GAUDIN
Madame le Docteur F. VINCENT

A Madame ALARY

pour avoir accepté de présider notre thèse.

Je lui exprime mes profonds remerciements.

A Monsieur GAUDIN

pour son aide efficace tout au long de ce travail.

Qu'il en soit sincèrement remercié.

A Madame VINCENT

pour sa patience, sa gentillesse, sa disponibilité.

Qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance et
de mon amitié.

Je dédie ce travail

à MES PARENTS

à ALAIN

Je remercie

TOUTES LES PERSONNES
PRESENTES AUJOURD'HUI

PLAN

INTRODUCTION	p 7
PARTIE 1 : Présentation des observations	p 9
A - Observations grenobloises	p 11
B - Autres observations	p 19
PARTIE 2 : Rappels sur les algodystrophies	p 24
A - Définition	p 25
B - Historique	p 27
C - Clinique	p 31
I - Symptômes :	p 32
1 - Signes cliniques	p 32
a - phase chaude	p 32
b - phase froide	p 33
c - phase séquellaire	p 34
2 - Signes radiologiques	p 34
3 - Signes scintigraphiques	p 36
4 - Signes biologiques	p 37
5 - Formes particulières	p 38
II - Topographie	p 41
1 - Atteinte du membre supérieur	p 41
2 - Atteinte du membre inférieur	p 42
3 - Atteinte du rachis	p 43
4 - Formes particulières	p 44

a - formes à extension réduite	p 44
b - formes multifocales	p 44
c - formes à épisodes successifs	p 45
D - Physiopathologie	p 46
I - Perturbations vasomotrices	p 46
II - Arc réflexe nociceptif	p 47
III - Action de la sérotonine	p 49
E - Diagnostic	p 50
I - Diagnostic positif	p 51
II - Diagnostic différentiel	p 51
1 - Affections inflammatoires	p 51
2 - Affections infectieuses	p 54
3 - Pathologies tumorales	p 54
4 - Pathologies du tissu osseux	p 54
5 - Pathologies post-traumatiques	p 54
6 - Autres diagnostics possibles	p 55
F - Traitement	p 56
I - Thérapie à la calcitonine	p 57
1 - Activités de la calcitonine	p 57
2 - Protocoles de traitement	p 57
3 - Posologies	p 58
4 - Efficacité du traitement	p 59
II - Traitement de deuxième intention	p 60
1 - Antalgiques et AINS	p 60
2 - Corticoïdes	p 60
3 - Produits vasoactifs	p 60
III - Méthodes de traitement physique	p 61

IV - Evolution des algodystrophies	p 62
G - Etiologies	p 64
I - Formes secondaires	p 64
II - Formes primaires	p 65
PARTIE 3 : Rappels sur la ciclosporine	p 68
A - Structure chimique	p 71
1 - Formule	p 71
2 - Caractères physico-chimiques	p 71
B - Propriétés pharmacologiques	p 73
I - Description de l'effet	p 73
II - Mode d'action	p 76
C - Propriétés pharmacocinétiques	p 78
I - Les étapes de la pharmacocinétique	p 78
1 - Absorption	p 78
2 - Distribution	p 79
a - tissus à haute teneur en ciclosporine	p 79
b - tissus à faible teneur	p 80
c - tissu sanguin	p 80
3 - Métabolisation	p 80
4 - Elimination	p 81
II - Les facteurs de variation	p 81
III - Le monitoring	p 82

D - Effets indésirables	p 84
1 - Néphrotoxicité	p 84
2 - Hypertension artérielle	p 86
3 - Neurotoxicité	p 87
4 - Hépatotoxicité	p 87
5 - Lymphomes malins	p 88
6 - Toxicité infectieuse	p 88
7 - Hypertrophie gingivale	p 88
8 - Hypertrichose	p 89
9 - Autres effets indésirables	p 89
10 - Effets indésirables rhumatologiques	p 90
E - Interactions médicamenteuses	p 92
I - Les interactions pharmacocinétiques	p 92
1 - Molécules qui augmentent le taux sanguin de ciclosporine	p 93
a - kétoconazole	p 93
b - erythromycine	p 95
c - corticostéroïdes	p 95
d - autres médicaments	p 96
2 - Molécules qui diminuent les taux sanguins de ciclosporine	p 98
II - Les interactions pharmacologiques	p 98
1 - Médicaments qui potentialisent l'effet immunosuppresseur	p 98
2 - Médicaments qui potentialisent la néphrotoxicité	p 100
F - Posologie et mode d'administration	p 102
1 - Moment d'administration	p 102
2 - Voie d'administration	p 103
3 - Posologies	p 104

PARTIE 4 : Etude des observations	p 105
A - La méthode officielle de pharmacovigilance	p 107
I - Evaluation de l'imputabilité intrinsèque	p 108
1 - Les critères chronologiques	p 108
a - Administration du médicament	p 109
b - Arrêt du médicament	p 109
c - Réadministration du médicament	p 110
2 - Les critères séméiologiques	p 112
a - La séméiologie proprement dite de l'effet indésirable	p 112
b - L'existence de facteurs favorisants	p 112
c - La présence d'une autre explication non médicamenteuse	p 112
d - La réalisation d'un examen spécifique complémentaire fiable	p 113
3 - L'imputabilité intrinsèque	p 115
II - Evaluation de l'imputabilité extrinsèque	p 117
B - Imputabilité intrinsèque de la ciclosporine	p 119
I - Etude des critères chronologiques	p 119
1 - Administration de la ciclosporine	p 119
2 - Arrêt de la ciclosporine	p 120
a - Etude de l'évolution de l'effet indésirable	p 120
b - Evolution de l'effet en fonction des concentrations sanguines de la ciclosporine	p 122
c - Nécessité d'une surveillance à plus long terme	p 132
3 - Réadministration de la ciclosporine	p 133

II - Etude des critères séméiologiques	p 133
1 - La séméiologie proprement dite	p 133
2 - Les facteurs favorisants	p 134
3 - Autre explication non médicamenteuse	p 135
4 - Examen complémentaire spécifique fiable	p 136
III - Tableaux récapitulatifs	p 137
C - Imputabilité intrinsèque des autres médicaments	p 145
1 - Etude du traitement de chaque patient	p 146
2 - Tableau récapitulatif	p 150
D - Imputabilité extrinsèque des médicaments	p 152
I - Imputabilité extrinsèque de la ciclosporine	p 152
1 - Etude des ouvrages classiques	p 152
2 - Etudes des articles de revues médicales	p 153
a - article du Dr Bouteiller et coll	p 153
b - article du Dr Juvin et coll	p 154
c - article du Dr Morel et coll	p 154
d - article de R.R. Bailey et coll	p 155
e - thèse de Vincent Lucas	p 156
3 - Récapitulatif	p 157
II - Imputabilité extrinsèque des autres médicaments	p 158
1 - Etude des ouvrages classiques	p 158
2 - Etude des articles de revues	p 159
3 - Tableau récapitulatif	p 161
CONCLUSION	p 162
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p 166

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, la greffe d'organe constitue une voie d'extension de la médecine moderne grâce à de nouvelles techniques d'exploration corporelle, d'interventions chirurgicales, et grâce à la découverte de nouvelles molécules immunosuppressives.

Ce sont surtout les domaines de la cardiologie, de l'hématologie et de la néphrologie qui ont bénéficié de ces récentes techniques thérapeutiques. A l'heure actuelle, les résultats deviennent de plus en plus probants en ce qui concerne la tolérance du greffon et l'espérance de vie des malades.

La mise au point de la ciclosporine dans les années soixante dix correspond à une étape importante de cette réussite médicale ; en effet, depuis 1983 et encore actuellement, elle est la molécule immunosuppressive de choix, même si elle demeure associée à un traitement complémentaire lourd à base de corticoïdes et d'azathioprine.

Mais, depuis quelques années, plusieurs cas ont été rapportés, dans le cadre du suivi médical des patients greffés, de complications ostéo-articulaires regroupées sous le terme d'algodystrophies.

En recherchant l'étiologie de cette complication postopératoire, la corrélation existant entre l'apparition de ces nouveaux symptômes et l'utilisation récente à grande échelle de la ciclosporine a été remarquée.

L'objectif de cette étude, qui regroupe sept observations cliniques grenobloises, va être de définir la responsabilité de la ciclosporine dans l'apparition de cette pathologie rhumatismale en s'appuyant sur une étude de pharmacovigilance minutieuse.

Nous essayerons d'apporter un jugement final aussi objectif et rationnel que possible, qui visera à établir l'imputabilité réelle de la ciclosporine, molécule qui par ailleurs, a déjà fait ses preuves.

Partie 1 :

**PRESENTATION DES
OBSERVATIONS**

Grâce aux observations recensées entre 1989 et 1991 par les services de néphrologie et de rhumatologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Grenoble, nous avons pu regrouper sept observations concernant des patients greffés rénaux traités par la ciclosporine et manifestant des symptômes d'algodystrophie.

Pour chacun de ces patients, un dossier de pharmacovigilance complet a été établi, ce dernier rassemblant toutes les données nécessaires à la détermination de l'imputabilité médicamenteuse selon la méthode officielle de pharmacovigilance :

- état civil du patient, précisant son âge, son sexe et ses antécédents médicaux, en particulier les différentes étapes de l'évolution de sa pathologie rénale.

- description complète de l'effet indésirable en insistant sur sa date de survenue et son évolution dans le temps avec ou sans traitement adéquat.

- étude approfondie du traitement médicamenteux du patient détaillant toutes les molécules susceptibles d'être impliquées sur les plans chronologique et physiopathologique dans l'apparition de cet effet indésirable ; pour chacun de ces médicaments, devront être précisés la date de début et la date de fin d'administration, la posologie, la voie d'administration, et les taux sanguins.

Il est préférable de joindre au dossier des informations concernant l'évolution de l'effet indésirable, après suppression et/ou réadministration de ces molécules, dans la mesure où de telles opérations sont réalisables.

Grâce à l'aide amicale du service de pharmacovigilance du Centre Hospitalier de Bordeaux-Aquitaine que nous remercions, nous avons pu recenser six autres observations qui confirment bien l'intérêt porté au thème de cette thèse.

**A -
OBSERVATIONS GRENOBLOISES**

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	décal apparition	Durée EI	examens complémentaires	traitement EI	Evolution EI
1 0 56 ans	hyper- triglycéridémie familiale glomérulo- néphrite ↳ HD pendant 3 ans	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale 25/02/88 JO	PO 180 à 400 mg/j en fonction des concentrations sanguines	J8 ↓ non arrêté	2 genoux puis : - chevilles - coudes - épaules - poignet - hanche	2 mois	10 mois	Biologie négative Radiologie normale (au 3ème mois) puis démérialisation osseuse (au 6ème mois) Scintigraphie avec hyperfixation aux genoux (3ème mois) puis chevilles et hanches (6ème mois)	Calcitonine humaine antalgiques physiothérapie	favorable à partir du 6ème mois d'évolution après traitement symptomatique
		azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 200 à 50 mg/j	J0 ↓ 13ème mois arrêt 15ème mois ↓ non arrêté	Invalidité puis impotence fonctionnelle totale			IRM compatible avec diagnostic Taux de ciclo : transitoirement élevés au début du traitement, puis stables dans la fourchette thérapeutique au moment de l'extension des douleurs et lors de la guérison	décharge	guérison complète
	prednisone CORTANCYL 10®	greffe rénale	PO 10 à 7.5 mg/j	J0 ↓ 2ème mois	Douleurs permanentes						
	nifedipine ADALATE®	IITA	PO 40 mg/j	J25 ⇒ non arrêté							
	furosémide LASILIX®	IITA	PO	J17 ⇒ J22							
	ranitidine RANIPLEX®	ulcère	PO	J 7 ⇒ J21							

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	délat apparition	Durée EI	examens complémentaires	traitement EI	Evolution EI
2 0 ⊕ 35 ans	nécrose corticale bilatérale ↳ HD intermittente pendant 5 ans HLA A1, A9, B18, B37, DR2, DR3	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale 30/09/88 JO	PO 220 à 300 mg/j	J10 ↓ non arrêté	face dorsale des deux pieds puis les deux chevilles douleur aiguë pendant trois mois	à J40 donc 1 mois après début du traitement par la ciclo	6 à 7 mois	ostéocalcine x 3 Radiographie négative	Calcitonine	favorable après 1 mois de traitement
		azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 150 mg/j 1er mois 100 mg/j ensuite	JO ↓ non arrêté				Scintigraphie avec hyperfixation, chevilles genoux et hanches	repos	guérison complète
		prednisone CORTANCYL®	greffe rénale	PO 7,5 mg/j 1er mois 5 mg/j ensuite	JO ↓ 12ème mois				IRM avec hyposignal T1 chevilles, genoux, hanches compatible avec diagnostic d'algodystrophie	taux ciclo : aucune relation entre l'évolution de l'E.I et celle des concentrations sanguines de la ciclo	
		tertatolol ARTEX®	HTA	PO 2.5 puis 5 mg/j	J13 ⇒ 9ème mois						
		prazosine MINIPRESS®	HTA	PO	9ème mois ⇒ 15ème mois						
		furosemide LASILIX®	HTA	PO							
		ranitidine AZANTAC®	hyperacidité gastrique	PO 150 mg/j	JO ⇒ J25						

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	décal apparition	Durée E.I	examens complémentaires	traitement E.I	Evolution E.I
3 0 31 ans	asthme traité depuis l'âge de 10 ans	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale 18/01/89 JO	PO 220 à 440 mg/j	J10 ↓ non arrêté	face supérieure pied gauche puis cheville gauche douleur augmentée par la pression	J55 c'est-à-dire près de 2 mois après le début de l'administration de ciclo	2 à 3 mois	Radiographie normale	Calcitonine	favorable en deux mois de traitement
	glomérulo-néphrite membrano-proliférative → HD pendant 18 mois										
		azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 150mg/j 1er mois 100 mg/j 2ème mois arrêt 3ème mois 50 mg/j 4ème - 5ème mois	J0 ↓ 2ème mois 4ème mois ↓ 5ème mois				Scintigraphie avec hyperfixation aux genoux et chevilles	repos	
		prednisone CORTANCYL 10®	greffe rénale	PO 10 mg/j 1er mois 7,5 mg/j 2ème mois 5 mg/j ensuite	J0 ↓ non arrêté				IRM normale		
		nicardipine LOXEN LP®	HTA	PO 20 mg/j avant JO 100 mg/j après greffe	en continu				taux de ciclo :		
	salbutamol VENTOLINE® ipratropium ATROVENT®	asthme	voie locale	en continu				augmentés au moment de l'apparition et de l'aggravation des douleurs. La régression des douleurs coïncide avec une diminution des concentrations sanguines			

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	décal apparition	Durée E.I	examens complémentaires	traitement E.I	Evolution E.I	
4 0 ♂ 34 ans	L.E.D forme articulaire, rénale et cutanée traitée par corticoïdes. Complication en néphropathie ➔ HD pendant 4 ans ONTF droite et gauche 7 à 8 ans avant greffe. ➔ forage et prothèse totale de la hanche terrain dépressif HLA A1, A11, B8, B27, DR3, DR5	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale 07/08/88 JO	PO 240 à 340 mg/j	J10 ↓ non arrêté	- cheville gauche - genou droit - puis genou gauche	au cours du 3ème mois	4 à 5 mois	Biologie du lupus négative au moment des symptômes Calcitonine x 3 Radiographie avec déméralisation osseuse Scintigraphie avec hyperfixation cheville gauche et genoux IRM avec hyposignal T1 Taux ciclo : pas de relation entre les taux de ciclo et l'évolution des douleurs	Calcitonine physiothérapie	Amélioration en 2 mois après traitement	
		azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 125 à 75 mg/j	J0 ↓ non arrêté							
		prednisone CORTANCYL 10®	greffe rénale	PO 7,5 mg/j 1er et 2ème mois 10 mg/j 3ème et 4ème mois	J0 ↓ 4ème mois							
		atenolol TENORMINE®	HTA	PO 25 à 100 mg/j	J0 ↓ non arrêté							
		nicardipine LOXEN®	HTA	PO 70 mg/j	J0 ↓ 2ème mois							

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	décal apparition	Durée EI	examens complémentaires	traitement EI	Evolution EI
5 0 41 ans	glomérulo- néphrite chronique découverte en 1968 → IID en 1974 pendant 5 ans 1ère greffe le 20/02/79 → rejet 1 an plus tard para- thyroïdectomie subtotale en 12/90 chole- cystectomie en 12/90 HLA A3, A4. B35, B40, DRC, DR52	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale 17/01/91 JO	PO 180 à 380 mg/j en fonction des concentrations sanguines	J12 ↓ non arrêté	- genou droit - genou gauche - puis au niveau des 2 carpes droit et gauche - et au niveau du coude droit	au cours du 4ème mois	4 à 5 mois	Biologie normale (VS, bilan phosphocalcique)	Calcitonine de saumon	favorable en 3-4 mois après traitement
		methyl prednisolone SOLUMEDROL®	greffe rénale	IV 360 à 240 mg/j	J0 ↓ J10				Radiographie avec démincralisation	physiothérapie	
		prednisone CORTANCYL®	greffe rénale	PO 10 mg/j	J11 ↓ non arrêté				IRM avec hyposignal T1	décharge	
		azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 150 mg/j jusqu'à J26 100 mg/j ensuite	J0 ↓ non arrêté				Scintigraphie avec hyperfixation osseuse		
		nicardipine LOXEN®	HTA	PO 40 mg/j	J39 ↓ non arrêté				Taux de ciclo :		
		OROCAL®	hypocalcémie	PO 1 g/j	avant et après greffe				dans la normalité au moment de l'apparition des premières douleurs et augmentés ensuite coïncidant avec un accroissement des douleurs		

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	décal apparition	Durée EI	examens complémentaires	traitement EI	Evolution EI
6 0 ♀ 44 ans	G.N. membrano-proliférative hypocomplémentaire avec suspicion d'un L.E.D ↳ syndrome néphrotique et IRC en 81 ↳ HD en 83	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale à JO le 15/09/90	PO 160 à 220 mg/j en fonction des concentrations sanguines	J7 ↓ non arrêté	douleur mécanique invalidante aux 2 genoux, puis aux 2 chevilles puis tuméfaction de la cheville gauche et épanchement du genou droit	fin du 3ème mois après la greffe	4 à 5 mois	Biologie sans signes d'inflammation, mais avec une hypercalcémie, une hypophosphorémie, une hypercalciurie et une PTTI augmentée => para-thyroïdectomie	décharge physiothérapie balnéothérapie	évolution favorable en 2 mois après traitement
	hyperparathyroïdie biologique latente avant greffe ↳ para-thyroïdectomie le 21/3/91	azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 175 mg/j pendant 4 mois puis 150 mg/j	J1 ↓ non arrêté				pas de signes cliniques de L.E.D. au moment des premières douleurs Radiographie ?		
	mycoses vaginales + condylome du col utérin => coloscopie annuelle	prednisone CORTANCYL®	greffe rénale	PO 10 mg/j 1er mois 7.5 mg/j 2ème et 3ème mois 5 mg/j ensuite	J1 ↓ non arrêté				Scintigraphie évocatrice d'une ostéonécrose		
	allergie au BACTRIM®	nicardipine LOXEN LP®	HTA	PO 100 mg/j	avant greffe ↓ non arrêté				IRM élimine ostéonécrose		
	HLA A2, B7, B40, DR1, DQ1, DRW52	atenolol TENORMINE®	HTA	PO 50 mg/j	avant greffe ↓ non arrêté				Taux ciclo : légèrement supérieurs à la normale au moment de l'apparition des douleurs puis normalisation avec évolution favorable		

N° sexe âge	terrain	traitement	indication	posologie voie d'administration	durée traitement	localisation algodystrophie	décal apparition	Durée EI	examens complémentaires	traitement EI	Evolution EI
7 0 31 ans	glomérulo- néphrite à dépôt IgA idiopathique → IRA et HTA en 84 → HD en 84 hyperpara- thyroïdie avec hyper- phosphorémie et lithiase calcique asympto- matique → para- thyroïdectomie en 89 HTA persistante → rétinopathie anémique HLA A2, A3, B12, B22, DR5, DR6, DQ1, DQ3, BW4, DRW52	ciclosporine SANDIMMUN®	greffe rénale JO le 22/07/90	PO 190 à 240 mg/j en fonction des taux sanguins de ciclosporine	J7 ↓ non arrêté	douleur au niveau des coups de pied droit et gauche lors de la station debout et de la marche	au cours du 2ème mois suivant la greffe	1 à 2 mois	Biologie normale sans signe inflammatoire. Bilan phosphocalcique modifié avec PTH faible	Calcitonine	favorable en un peu plus de 1 mois après début de traitement
		azathioprine IMUREL®	greffe rénale	PO 100 mg/j	J1 ↓ J6 arrêt puis reprise = J9 ↓ non arrêté				Radiographie ?	kinésithérapie	
		prednisone CORTANCYL®	greffe rénale	PO 10 mg/j	J1 ↓ non arrêté				Scintigraphie avec hyperfixation des 2 genoux surtout à droite, des 2 chevilles et des 2 tarses	décharge	
		atenolol TENORMINE®	HTA	PO 50 mg/j pendant 1,5 mois 100 mg/j ensuite	3ème mois ↓ non arrêté				IRM avec hyposignal T1 évocateur d'une algodystrophie		
		carbonate de calcium	hypercalcémic	PO 1 g/j	avant greffe ↓ non arrêté				taux de ciclo : constamment dans la normalité thérapeutique		

**B -
AUTRES OBSERVATIONS**

sexe âge	terrain	traitement	posologie voie d'administration	durée traitement	E.I.	délai apparition	durée E.I.	évolution EI
CHU BORDEAUX AQUITAINE								
0 + 47 ans	IRC et HTA ↳ HD antécédents d'hyperpara- thyroïdie HLA A2, A29, B35, B40, DR1, DR3	sandimmun®	IV puis PO 280 mg/j	J1 ⇒ J5 J6 ⇒ non arrêté	algodystrophie du genou et du pied avec radiologie normale et bilan phosphocalcique normal	au cours du 2ème mois suivant la greffe et l'administration de ciclosporine	à peu près 2 mois	régression après cure de calcitonine
		solupred®	PO 15 ou 30 mg/j	non arrêté				
0 + 44 ans	protéinurie post- scarlatine ↳ IRC HTA ↳ HD pendant plus de 12 mois HLA A3.,192, B35, B27, DR1	sandimmun®	IV 180 mg/j puis PO	J1 ⇒ J5 J5 ⇒ non arrêté	algodystrophie des genoux avec hyperfixation scintigraphique et bilan phosphocalcique normal	au cours du 3ème mois après la greffe et l'administration de ciclosporine	à peu près 4 mois	évolution favorable de l'effet après traitement par la calcitonine et sans arrêter la ciclosporine
		solupred®	PO 30 à 75 mg/j	J1 ⇒ non arrêté				
		sectral 200®	PO	2ème mois ↳ 6ème mois				
		mutesa®						

sexe âge	terrain	traitement	posologie voie d'administration	durée traitement	E.I.	délai apparition	durée E.I.	évolution EI
CHU BORDEAUX AQUITAINE								
♂ 54 ans	hépatite virale B chronique polykystose rénale → HD pendant 7 ans	Sandimmun® solupred® imurel® sectral 200®	IV 200 mg/j puis PO 320 mg/j	J1 ⇒ J5 J6 ⇒ non arrêté	algodystrophie impotente du genou avec déminéralisation osseuse, hyperfixation scintigraphique et bilan phosphocalcique normal	au cours du 3ème mois suivant la greffe et l'administration de ciclosporine	à peu près 4 mois	régression complète après 2 cures de calcitonine
♂ 49 ans	HTA polykystose rénale → HD pendant 7 ans HLA A1, A29, B8, B14, DR3, DR5	Sandimmun® solupred® azantac®	IV puis PO 280 mg/j	J1 ⇒ J5 J6 ⇒ non arrêté	algodystrophie du genou et de l'avant pied avec déminéraliation osseuse, hyperfixation scintigraphique et bilan phosphocalcique normal	1 mois après la greffe et l'introduction de ciclosporine	à peu près 3 mois	régression après traitement par fulcine 500 et 1 cure de calcitonine

sexe âge	terrain	traitement	posologie voie d'administration	durée traitement	E.I.	décal apparition	durée E.I.	évolution EI
CHU BORDEAUX AQUITAINE								
♂ 44 ans	lithiase oxalo- calcique glomérulo- néphrite aiguë ↳ HD pendant environ 1 an HLA A192, BW35, B18, DR3, DR6	sandimmun®	IV 150 mg/j puis PO	J1 ⇒ J5 J6 ⇒ non arrêté	algodystrophie des chevilles, des genoux et des mains avec démminéralisation et hyperfixation osseuse bilan phosphocalcique normal	au cours du 2ème mois après la greffe et l'administration de ciclosporine	moins de 4 mois en tout	évolution favorable après traitement par le calcitar, mais sans arrêter la ciclosporine
		solupred® sectral 400® mutesa®						
♂ 38 ans	HTA et protéinurie post- scarlatine ⇒ IRC ↳ HD hyper- parathyroïdie ⇒ parathyroi- dectomie HLA A3., 32, B7, 27, DR2	sandimmun®	IV 150 mg/j puis PO	J1 ⇒ J5 J6 ⇒ 8ème mois	algodystrophie - genoux, coude G. métacarpo- phalangiennes 3e et 4e de la main gauche avec démminéralisation et hyperfixation osseuse Apparition de l'E.I. avec des taux sanguins de ciclo dans la fourchette thérapeutique	au cours du 4ème mois après la greffe et l'administration de ciclosporine	à peu près 6 mois	traitement de l'E.I. par 2 cures de calcitar ↳ échec suppression de la ciclo au 8ème mois et administra- tion de hydergine®, grisefuline® + rééducation ↳ évolution favorable en 2 à 3 mois
		cortancyl®	PO 30 mg/j	J1 ⇒ non arrêté				
		mutesa®						

ABREVIATIONS

Ciclo	:	ciclosporine
EI	:	effet indésirable
GN	:	glomérulonéphrite
HD	:	hémodialyse
HTA	:	hypertension artérielle
IRA	:	insuffisance rénale aiguë
IRC	:	insuffisance rénale chronique
IV	:	administration intra-veineuse
LED	:	lupus érythémateux disséminé
N°	:	numéro
ONTF	:	ostéonécrose de la tête fémorale
PO	:	administration orale
PTH	:	parathormone
NOTE	:	pour chaque patient de cette étude, un traitement par des sérums antilymphocytaires a été administré de JO à J7. Ce médicament ne figure pas dans mes tableaux car le délai chronologique est incompatible

Partie 2 :

**RAPPEL SUR LES
ALGODYSTROPHIES**

A - DEFINITION

Les algodystrophies regroupent des manifestations pathologiques polymorphes. Elles sont caractérisées par un syndrome articulaire plus ou moins localisé, associant :

- douleur et diminution de la motricité,
- signes pseudo-inflammatoires,
- déminéralisation osseuse hétérogène.

Ceci témoigne d'une réaction vasomotrice et trophique locale, de nature réflexe sous la dépendance du système nerveux autonome sympathique, et semble traduire un terrain de dystonie neurovégétative particulier.

Cette affection est fréquente : elle atteint surtout les adultes à un âge moyen de la vie, mais les cas chez les adolescents et les personnes âgées ne sont pas rares.

Elle peut être soit :

- bien connue, dans ses formes classiques qui surviennent lors d'un contexte post-traumatique ou post-chirurgical,
- souvent ignorée, quand elle survient sans étiologie évidente et sous une forme atypique.

La guérison intervient dans un délai plus ou moins long et de façon plus ou moins complète, le pronostic d'évolution étant meilleur quand le traitement et donc le diagnostic (essentiellement radiologique et scintigraphique) ont été établis précocément [13-14-16-30].

B - HISTORIQUE

L'algodystrophie est une pathologie nouvelle ; en effet, elle est caractérisée par un ensemble de symptômes qui tous ont été décrits depuis de nombreuses années, mais qui n'avaient, pendant longtemps, pas été regroupés dans un même cadre nosologique. Il a fallu voir l'amélioration des techniques d'investigation et d'examen corporels pour pouvoir, de façon certaine, les regrouper dans une même entité pathologique qui est l'algodystrophie [13-14-16-32].

L'algodystrophie, ou Reflex sympathetic dystrophy, a connu diverses appellations au cours de ces années ; les deux tableaux ci-dessous nous démontrent la multiplicité des termes employés pour la désigner et des médecins ayant participé à la description de cette pathologie (Tableaux 1 et 2).

Les premières lésions décrites étaient de type articulaire, et apparaissaient à la suite de traumatismes ou de blessures de guerre [16-30-32].

Progressivement les connaissances se sont approfondies, et c'est ainsi que :

- les signes cliniques de ce syndrome ont été décrits de façon plus précise,

- les lésions nerveuses expliquant les troubles trophiques ont été découverts,

Tableau 1 : Multiples dénominations des algodystrophies [13-14-16-30-32]

- Algoneurodystrophie décalcifiante
- Algodystrophie sympathique
- Atrophie osseuse inflammatoire aiguë de SÜDECK
- Décalcification idiopathique douloureuse du pied
- Dystrophie réflexe sympathique décalcifiante
- Dystrophie réflexe neurovasculaire
- Dystrophie réflexe des extrémités
- Dystrophie sympathique post-traumatique
- Fasciite palmaire avec polyarthrite et carcinome de l'ovaire
- Le pied décalcifié, douloureux et idiopathique
- Maladie de SÜDECK
- Maladie de SÜDECK-LERICHE
- Oedème chronique traumatique
- Ostéolyse régionale migratrice
- Ostéoporose douloureuse traumatique
- Ostéoporose transitoire de la hanche après grossesse
- Ostéoporose transitoire migratrice régionale
- Pseudo-rhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse
- Rhumatisme neurotrophique de RAVALT
- Rhumatisme barbiturique
- Rhumatisme gardénalique
- Syndrome de CURTIS-KINCAID
- Syndrome de STEINBROCKER
- Syndrome de SÜDECK-LERICHE
- Syndrome épaule-main

Actuellement : - Algodystrophie (DE SEZE - 1951 -)
- Reflex sympathetic dystrophy syndrome
- Maladie de SÜDECK
- Maladie de SÜDECK-LERICHE

Tableau 2 : Historique de la découverte de l'entité d'algodystrophie

DATE	MEDECIN	OBSERVATIONS
1766	HÜNTER	Conséquences à distance des traumatismes sur les articulations, les aponévroses, les tendons et les ligaments
1864	MITCHELL	Signes cliniques et formes secondaires aux lésions de troncs nerveux
1867	CHEVALLIER	Troubles trophiques déclenchés par des lésions nerveuses
1868	DESTAUT-MOUISSSET	Syndrome post-traumatique avec douleurs intenses résorptions squelettiques
1900	SÜDECK	Observations radiologiques - Notions de causes déclenchantes multiples
1914-16-23	LERICHE	Origine vasculosympathique
1916	BABINSKI-FROMENT	Description clinique
1925	MAILLARD-RENARD	Origine gardénalique
1934	BERIEL-BARBIER	Origine barbiturique
1937	DE TAKATS	
1941	ASKEY	
1946-59	RAVAULT	
1947	STEINBROCKER	
1951	DE SEZE-RYCKEWAERT	
1960	DE SEZE - REINIER - CARO	

- la diversité des origines possibles de cette pathologie a été envisagée.

C'est, au début du vingtième siècle, SÜDECK qui a réalisé les premières observations radiologiques et qui a mis en évidence les lésions squelettiques rattachées à ce syndrome. Depuis, pour les raisons que nous avons déjà citées plus haut, tous les symptômes ont été réunis dans une même entité pathologique.

C - CLINIQUE

Un tableau clinique stéréotypé existe, mais il peut n'être représenté que partiellement chez nombre de patients. Ceci rend la clinique complexe.

Le tableau clinique type comprend des signes qui sont de quatre ordres :

- clinique, avec trois phases différentes
- radiologique
- scintigraphique
- biologique

La topographie peut atteindre :

- le membre supérieur
- le membre inférieur
- le rachis

La complexité de la clinique réside dans le fait que :

1° Les signes cliniques, radiologiques, scintigraphiques et biologiques peuvent se manifester chacun dans des délais et pendant des durées variables ; ils passent même parfois inaperçus.

2° La topographie elle-même peut être soit très ponctuelle, atteignant alors partiellement une seule ou plusieurs articulations, soit plus étendue, atteignant alors de façon successive ou simultanée une ou plusieurs articulations.

De ce fait, de nombreuses formes atypiques existent ; elles ont rendu et rendent encore le diagnostic difficile.

I Les symptômes :

1 - Signes cliniques [13-14-16-30-32]

L'algodystrophie est une "ostéo-arthropathie" [30] qui évolue en trois phases différentes :

a - phase primaire : phase chaude

Elle est marquée par :

- l'installation progressive d'une douleur, d'intensité variable, qui peut être permanente ou exacerbée par la palpation, la pression ou la mise en charge,

- l'apparition d'une impotence fonctionnelle, d'intensité variable, qui peut être soit totale, interdisant alors l'usage de l'articulation atteinte, soit partielle, avec limitation ou disparition de la mobilisation active ou passive,

- l'apparition de signes de type inflammatoire :

. oedème infiltrant, mou, diffus, effaçant les plis cutanés et les saillies tendineuses : TUMOR,

. troubles vasomoteurs : la peau devient rosée, rouge ou érythrocyanotique : RUBOR ; elle devient douloureuse au toucher : DOLOR ; il y a en plus hypersudation et hyperthermie : CALOR.

Ces troubles sont visibles surtout au niveau des extrémités distales des membres (mains, poignets, pieds, chevilles, genoux, hanche).

L'évolution de cette phase chaude est variable : elle peut être très brève et passer alors inaperçue, ou durer plusieurs mois.

b - phase secondaire : phase froide

Elle succède à la phase chaude. On note une atténuation des manifestations de la phase primaire aiguë avec :

- diminution de l'intensité des douleurs spontanées, mais persistance néanmoins des douleurs provoquées par la mobilisation,

- diminution des signes pseudo-inflammatoires avec régression de l'oedème, qui parfois au contraire peut persister et même s'indurer, et des troubles vasomoteurs.

Par contre, au niveau du segment de membre atteint, vont apparaître :

- des troubles trophiques : la peau devient froide, cyanosée, et s'atrophie (chute des poils, ongles cassants),

- des troubles articulaires : enraidissement dû à des rétractions tendineuses, ligamentaires, qui va limiter le jeu articulaire.

Il s'établit alors une impotence fonctionnelle qui peut être soit peu marquée, soit totale.

Cette deuxième phase apparaît progressivement et évolue elle aussi de façon variable : elle peut être très brève voire inexistante, ou durer pendant des mois.

c - troisième phase : phase séquellaire

Elle correspond à la phase terminale de la maladie ; il y a évolution vers une guérison sans séquelle ou avec séquelles suivant les cas. Celles-ci peuvent être de nature variable :

- douleurs résiduelles qui se manifestent lors de certaines mobilisations persistant de quelques heures à quelques jours après l'effort,

- modifications tissulaires plus ou moins irréversibles telles que : épaissement, fibrose ou atrophie des fascias, aponévroses, ligaments, rétraction tendineuse, ce qui aboutit à l'apparition d'une griffe cubitale ou d'un varus equin.

La guérison est d'autant plus précoce que le diagnostic et le traitement ont été établis rapidement.

2 - Signes radiologiques [13-14-16-22-30-32]

Ils sont importants, car ils confirment souvent le diagnostic positif de cette pathologie.

Ce sont les signes d'une déminéralisation osseuse, aussi appelée ostéoporose segmentaire loco-régionale transitoire.

La déminéralisation atteint souvent les régions sous-chondrales où l'os disparaît (d'où amincissement des travées osseuses) alors que la lame osseuse persiste et devient très visible ; selon certains auteurs, les contours de l'os semblent avoir été soulignés à la plume. L'épiphyse est la plus atteinte, parfois la métaphyse, chez le sujet jeune en particulier.

Dans certains cas, la diaphyse est touchée ; les corticales apparaissent alors amincies, estompées, microlacunaires ou feuilletées.

L'image radiologique est marquée par quatre caractères constants et fiables :

- les interlignes articulaires sont respectés,
- il n'y a jamais de condensation osseuse au voisinage ou autour des parties hypertransparentes,
- il n'y a jamais d'érosion, de déformation des surfaces articulaires,
- il n'existe jamais de fracture, quelle que soit l'intensité de l'ostéoporose (sauf au niveau du rachis).

Mis à part ces quatre caractères constants, l'image radiologique peut revêtir des aspects divers avec une déminéralisation qui varie en :

- intensité
- homogénéité
- étendue

Ces signes radiologiques apparaissent de façon retardée par rapport aux signes cliniques ; ce décalage radio-clinique va amoindrir l'intérêt de la radiographie dans l'établissement du diagnostic précoce d'algodystrophie.

Enfin, il faut signaler que des séquelles radiologiques peuvent demeurer après la guérison, à titre d'un épaissement des travées osseuses ce qui confère à l'os un aspect pagétoïde.

3 - Signes scintigraphiques [22-30]

Ce sont des signes pratiquement constants ; ils sont caractéristiques de cette pathologie. Ils correspondent à une hyperfixation scintigraphique d'apparition précoce, qui peut varier :

- en étendue : elle peut concerner la totalité d'une région articulaire, débordant sur la diaphyse ou sur d'autres territoires, atteints ou non cliniquement ; elle peut au contraire être limitée à une simple parcelle osseuse.

- en durée : elle peut persister de trois à quinze mois.

Les signes scintigraphiques peuvent ne pas être conformes au tableau clinique type : à l'examen, à la place de la ou des zones d'hyperfixation, peut être observée :

- soit une ou plusieurs zones d'hypofixation, surtout chez l'adulte jeune et l'enfant,

- soit une alternance de zones d'hyperfixation et d'hypofixation,

- soit une image scintigraphique normale, ce qui traduit alors un cas d'algodystrophie sans atteinte osseuse.

C'est le principe même de la méthode d'exploration scintigraphique qui explique cette grande variabilité de l'imagerie : les traceurs isotopiques utilisés (diphosphonates marqués par du Tc99) se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite osseux. La fixation isotopique sur l'os dépend de la vascularisation ; or, dans l'algodystrophie, la microcirculation est plus ou moins modifiée selon les cas et c'est ce qui explique la diversité des aspects du cliché scintigraphique.

Les signes scintigraphiques apparaissent aussi de façon retardée par rapport aux signes cliniques, mais ils ont tout de même le double avantage :

- d'être pré-radiologiques : ils permettent donc un diagnostic précoce,

- d'être les témoins d'une évolution favorable ou défavorable de l'atteinte osseuse : ils sont donc utiles au suivi thérapeutique.

4 - Signes biologiques [01-14-30-32]

Malgré l'intensité des symptômes pseudo-inflammatoires, les signes biologiques éliminent toute étiologie inflammatoire :

- la vitesse de sédimentation est normale (inférieure à dix millimètres pour la première heure) ; elle est parfois augmentée pendant la phase chaude, mais jamais de façon franche.

C'est ainsi que C. HERISSON, J. CLAUSTRE et L. SIMON affirment qu'une vitesse de sédimentation globulaire franchement élevée associée à un tableau clinique évocateur d'une algodystrophie, doit, de parti pris, faire rechercher un autre diagnostic [22].

- les paramètres du métabolisme phospho-calcique sont normaux :

- . calcémie
- . phosphorémie
- . calciurie
- . phosphaturie
- . phosphatases alcalines

L'hydroxyprolinurie de vingt quatre heures, témoin du remaniement osseux, peut être augmentée pendant la phase primaire, mais cette augmentation reste discrète et transitoire.

De même :

Au cours de la première phase, selon certains auteurs, le test d'hypocalcémie à la calcitonine peut se positiver [30].

Selon d'autres auteurs, l'ampleur de cette hypocalcémie, provoquée par l'injection de 100 UI de calcitonine de saumon, ne dépasse guère 4 mg/l et n'est donc pas significative [32]. En routine, ce test n'est pas pratiqué.

Enfin :

En cas d'épanchement intra-articulaire, le liquide synovial est de type mécanique, sans hypercytose (valeurs inférieures à 1 000 éléments/mm³) [16].

5 - Formes particulières [16-22-30]

Plusieurs formes séméiologiques peuvent être différenciées grâce à leur traduction clinique, radiologique et/ou scintigraphique.

1 - Formes cliniques latentes

Une articulation est atteinte radiologiquement ou scintigraphiquement, sans qu'il y ait de signes cliniques.

Le diagnostic est établi de façon fortuite.

2 - Formes infraradiologiques

Elles représentent 3% des cas, selon une enquête multicentrique réalisée par la Société française de Rhumatologie en 1982 ; elles correspondent à une absence de signes radiologiques aussi bien précoces que tardifs.

Le diagnostic est établi grâce à la scintigraphie osseuse.

3 - Formes sans fixation scintigraphique

Elles sont exceptionnelles.

Les cas d'hypofixation scintigraphique peuvent se voir chez les enfants et les adolescents.

4 - Formes exceptionnellement graves

Elles sont généralement post-traumatiques et se développent sur un terrain névrotique proche du syndrome de BABINSKI-FROMENT.

Tous les traitements échouent ; des troubles trophiques majeurs peuvent apparaître, et aboutir dans le pire des cas à l'amputation.
(tableau récapitulatif)

Tableau récapitulatif : clinique des algodystrophies

	FORME TYPIQUE	FACTEURS de VARIATION	FORME ATYPIQUE
SIGNES CLINIQUES	Phase chaude : douleur, impotence, oedème, rougeur, hyperthermie, hypersudation	- intensité - durée	Formes latentes
	Phase froide : diminution des symptômes aigus, atrophie cutanée et des phanères, enraidissement articulaire	- intensité - durée	Formes latentes
	Phase séquellaire : guérison	- importance des séquelles - durée	Formes graves
SIGNES RADIOLOGIQUES	Déminéralisation osseuse	- intensité - étendue - homogénéité	Formes infraradiologiques
SIGNES SCINTIGRAP.	Hyperfixation osseuse	- hypofixation - alternance hypo/hyperfixation - fixation normale	Formes sans hyperfixation
SIGNES BIOLOGIQUES	Non inflammatoires	Constants	

II La topographie [16-30]:

L'algodystrophie est une pathologie rhumatismale qui peut atteindre le membre supérieur, le membre inférieur ou le rachis, de façon isolée ou concomitante. Ceci renforce le polymorphisme de cette pathologie.

1 - Atteinte du membre supérieur :

Les articulations en cause peuvent être celles :

- de la main et du poignet
- du coude
- de l'épaule

Les atteintes unipolaires sont rares, contrairement aux atteintes bipolaires qui, le plus souvent, concernent les articulations de la main et des doigts d'une part, et l'articulation de l'épaule d'autre part : notion de syndrome épaule-main de STEINBROCKER.

Les deux zones articulaires évoluent simultanément ou de façon déphasée, selon un tableau clinique, radiologique ou scintigraphique typique ou atypique.

La guérison peut être totale en quelques mois, ou en quelques années en absence d'un traitement adapté.

Parfois, des séquelles persistent, à titre :

- d'épaule gelée avec capsulite rétractile,

- de troubles trophiques de la main, avec des doigts en griffe et/ou une rétraction ainsi qu'une induration de l'aponévrose palmaire.

A côté de ces formes unipolaires ou bipolaires qui touchent une ou plusieurs articulations, peuvent exister des formes :

- locales
- extensives
- bilatérales
- à épisodes successifs

2 - Atteinte du membre inférieur

Les articulations en cause peuvent être celles :

- du pied
- de la cheville
- du genou
- de la hanche

Les atteintes sont souvent unipolaires à la différence du membre supérieur.

Les tableaux cliniques, radiologiques et scintigraphiques sont les mêmes que ceux du membre supérieur en général. Dans l'algodystrophie du pied, l'atteinte est située soit au niveau du médio ou de l'arrière-pied, soit au niveau de la cheville.

Dans l'algodystrophie de la hanche, les symptômes prennent la forme d'une coxopathie interdisant la station debout et la marche, alors que souvent les mouvements passifs sont possibles.

Les algodystrophies du membre inférieur évoluent souvent mieux que les algodystrophies du membre supérieur. Les séquelles sont rares et la guérison intervient dans un délai inférieur à un an sous traitement.

3 - Atteinte du rachis

L'existence d'une possibilité de localisation d'une algodystrophie au niveau des vertèbres est discutée.

D'une part, certains auteurs penchent en faveur de cette hypothèse et démontrent que, dans tous les cas d'algodystrophie du rachis observés, il existe de nombreux antécédents d'algodystrophies localisées dans d'autres territoires. Ce syndrome se manifeste par :

- des douleurs
- une raideur vertébrale
- une cyphose parfois

D'autre part, certains auteurs infirment cette hypothèse en observant que, lors de scintigraphies osseuses réalisées à l'occasion d'algodystrophies des membres supérieurs ou inférieurs, aucun foyer d'hyperfixation osseux au niveau des vertèbres n'existait, ce qui traduit l'absence de foyers vertébraux latents.

Actuellement, il est difficile de trancher en faveur de l'une ou l'autre hypothèse, d'autant plus que la seule méthode de diagnostic décisive, la scintigraphie osseuse, n'est pratiquée qu'exceptionnellement au niveau du rachis.

4 - Formes particulières

Les formes seméiologiques et évolutives sont nombreuses et se différencient par leur topographie.

a - Formes à extension réduite (LEQUESNE-DOURY) :

1 - Formes partielles :

Elles représentent 5% des cas, et correspondent à une atteinte localisée soit :

- à un ou deux rayons d'une main ou d'un pied : forme radiale,
- à une partie seulement d'un condyle fémoral ou d'une tête fémorale : forme zonale. Une extension secondaire existe souvent.

2 - Formes parcellaires :

Les atteintes sont encore plus limitées, avec une zone de déminéralisation et une hyperfixation de la taille d'une pulpe digitale, souvent au niveau d'un condyle fémoral.

La guérison intervient souvent sans phase d'extension.

b - Formes multifocales (DOURY) :

Plusieurs articulations sont touchées.

L'atteinte est controlatérale dans 17% des cas pour le membre supérieur, et dans 26% des cas pour le membre inférieur. Dans les autres cas, toutes les articulations atteintes sont situées du même côté : exemple du syndrome épaule-main.

Le caractère plurifocal peut être observé d'emblée, ou apparaître en cours d'évolution de la pathologie.

c - Formes à épisodes successifs :

Elles représentent 7% des cas et correspondent à des algodystrophies à épisodes répétés, apparaissant à des intervalles sont supérieurs à un an.

Ces algodystrophies touchent souvent le membre inférieur, et témoignent parfois d'un terrain neurovégétatif et/ou neuropsychique particulier.

D - PHYSIOPATHOLOGIE

Elle n'est pas parfaitement connue, mais suite aux données de la clinique et de l'anatomie pathologique et suite aux explorations paracliniques, les manifestations pathologiques regroupées sous le nom d'algodystrophie peuvent être associées à des perturbations vasomotrices dues à un dérèglement localisé, intense et durable.

Un arc réflexe nociceptif, et une action sclérosante de la sérotonine interviennent aussi [13-16-30-32].

I Les perturbations vasomotrices :

Le dérèglement du système nerveux central provoque des modifications vasomotrices qui s'installent en plusieurs étapes et qui aboutissent à une stase veineuse :

- **Première étape** : l'artériole distale et la métartériole subissent une vasoconstriction, ce qui provoque une ouverture des anastomoses artério-veineuses, 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.

- **Deuxième étape** : les capillaires subissent une vasodilatation, d'où mise en place d'une atonie vasomotrice et d'une augmentation de la perméabilité capillaire avec oedème retentissant sur la trophicité des tissus (schéma n°3).

A un stade dystrophique ultérieur, seront à noter :

- un épaissement des parois artérielles,

- des foyers de fibrose, donnant naissance à des troubles trophiques et des rétractions capsulaires et ligamentaires.

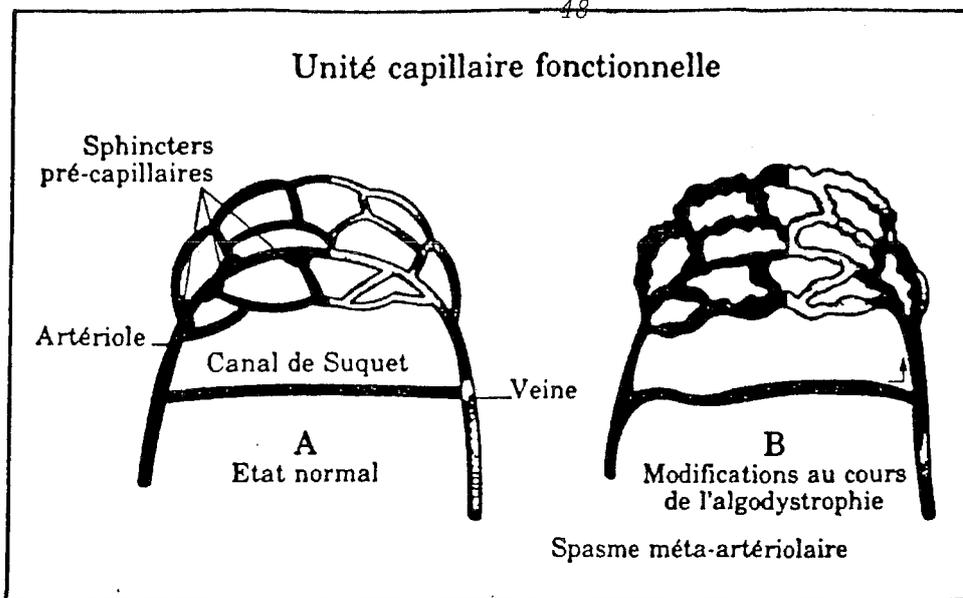
II L'arc réflexe nociceptif :

Les agressions venues de l'extérieur sont le point de départ d'incitations nociceptives et d'impulsions efférentes anormales qui empreintent un arc réflexe spécifique :

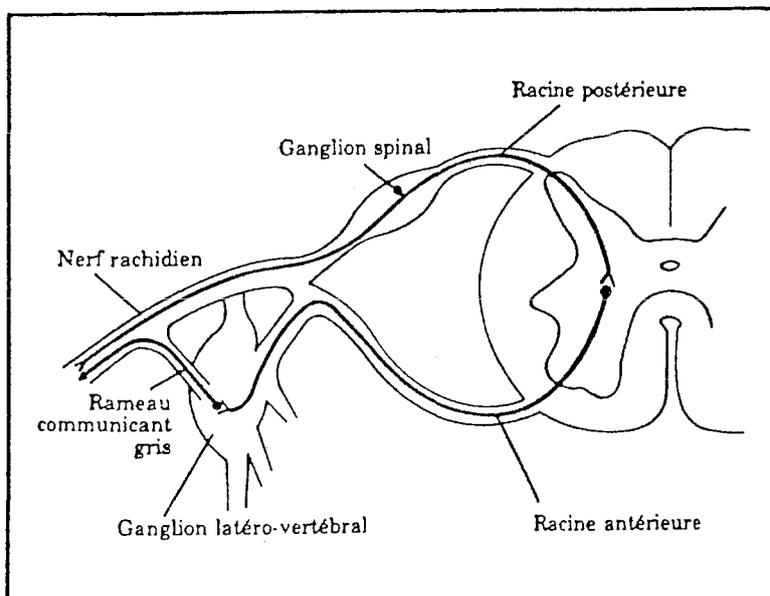
- voies afférentes : fibres sensibles des nerfs mixtes ou des nerfs sympathiques,

- centre : formations végétatives de la moelle épinière,

- voies efférentes ; fibres sympathiques post-ganglionnaires (schéma n°4).



*Schéma n° 3 : Physiopathologie des algodystrophies
Perturbations vasomotrices locales
(d'après J.C. RENIER)*



*Schéma n° 4 : Physiopathologie des algodystrophies
Propagation des influx nociceptifs dans
le système sympathique et la moelle (32)*

Lors d'un syndrome algodystrophique, 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.

Une mécanique auto-entretenu se met alors en place.

III L'action de la sérotonine :

L'action sclérosante de la sérotonine a été mise en évidence dans certains types d'algodystrophies, notamment dans celles qui apparaissent secondairement à un traitement par l'isoniazide : l'isoniazide inhibe la dégradation de la sérotonine qui serait alors impliquée dans les manifestations fibrosantes de cette pathologie.

E - DIAGNOSTIC

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, le diagnostic de l'algodystrophie est :

- facile si la forme d'algodystrophie est complète et typique,
- très difficile, si elle est incomplète et atypique.

C'est grâce à des méthodes d'exploration variées et performantes que ce diagnostic peut être affiné, à savoir : la radiologie, la scintigraphie, la résonance magnétique nucléaire, le scanner, la téléthermographie, l'artériographie, la phlébographie, l'angioscintigraphie, l'électromyographie...

Aucun signe clinique ou paraclinique pris isolément n'est spécifique, c'est l'association de plusieurs arguments qui peut assurer un diagnostic positif d'algodystrophie. Le diagnostic différentiel est lui aussi difficile à établir, de par la multiplicité des pathologies dont les signes cliniques ou radiologiques sont proches de l'algodystrophie dans ses formes débutantes, incomplètes ou atypiques.

I Le diagnostic positif :

Des critères ont été proposés par DOURY qui permettent d'établir un diagnostic positif lorsqu'un minimum de critères sont associés dans un même tableau clinique [13-14-16] (tableau n°5).

II Le diagnostic différentiel [13-16-30] :

Le diagnostic différentiel est d'autant plus difficile à établir que de nombreuses affections pouvant être confondues avec une algodystrophie peuvent être elles-mêmes responsables d'une poussée d'algodystrophie.

1 - Les affections inflammatoires :

Elles peuvent être confondues avec une algodystrophie dans sa forme initiale, avec présence de symptômes pseudo-inflammatoires et absence de signes radiologiques. Peuvent être citées :

- l'arthrite inflammatoire
- la polyarthrite rhumatoïde
- les arthrites microcristallines (comme la goutte, la chondrocalcinose...)
- les connectivites (comme la sclérodermie, le lupus...)

Tableau n°5 : Le diagnostic positif d'algodystrophie :
les critères selon DOURY

A	<p>1 Douleurs de type mécanique, inflammatoire ou mixte, locorégionales ou locales</p> <p>2 Hyperesthésie cutanée, locorégionale ou locale</p> <p>3 Troubles vasomoteurs : hyperthermie ou hypothermie locorégionale ou locale</p> <p>4 Modification des téguments : rougeur ou pâleur ou cyanose locorégionale ou locale</p> <p>5 Hypertrichose locorégionale ou locale</p> <p>6 Oedème locorégional ou local</p> <p>7 Rétraction aponévrotique, tendineuse ou capsulaire</p>
B	<p>1 Déminéralisation osseuse homogène ou hétérogène, locale ou locorégionale, sans condensation, sans érosion ou déformation des surfaces osseuses, et sans altération des interlignes articulaires</p> <p>2 Hyperfixation ou hypofixation osseuse locorégionale ou locale à la scintigraphie</p>
C	<p>1 Pas de signes biologiques d'inflammation (VS normale)</p>
D	<p>1 Liquide articulaire paucicellulaire</p> <p>2 Histologie synoviale avec congestion vasculaire sans infiltration cellulaire notable</p> <p>3 Histologie osseuse normale ou avec raréfaction des travées osseuses ou avec hyperostéoclastose ou hyperostéoblastose</p>
E	<p>1 Efficacité spectaculaire de la calcitonine ou des blocs sympathiques régionaux prolongés</p>

<p>DIAGNOSTIC CERTAIN</p>	<p>au moins un des critères de chacun des groupes A, B, C ou A, C, E est positif</p>
<p>DIAGNOSTIC PROBABLE</p>	<p>il existe soit :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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
<p>DIAGNOSTIC POSSIBLE</p>	<p>un critère des groupes A, B ou A, C ou A, E ou B, C est satisfait</p>

2 - Les affections infectieuses :

Une algodystrophie peut prendre le masque d'une arthrite infectieuse, d'une ténosynovite septique ou d'un phlegmon des gaines digitales quand l'atteinte est brutale et d'allure inflammatoire.

L'absence de véritables signes infectieux biologiques et l'évolution permettent alors d'éliminer une pathologie infectieuse sous-jacente.

3 - Les pathologies tumorales [15] :

L'algodystrophie parcellaire peut être confondue avec l'ostéome ostéoïde ou avec d'autres tumeurs bénignes ou malignes à cause d'une image radiologique parfois proche. La biopsie osseuse permet de poser le diagnostic d'envahissement osseux malin.

4 - Les pathologies du tissu osseux [20-33] :

Les ostéonécroses de la tête fémorale ou d'un condyle fémoral peuvent facilement être confondues avec une algodystrophie du genou, surtout lorsqu'elle est en début d'évolution : les signes cliniques, biologiques, radiologiques et scintigraphiques sont proches.

L'évolution radiologique permet, à moyen terme, de trancher, mais l'IRM est actuellement le seul examen complémentaire qui permette de faire la part des choses entre ces deux types d'affections.

Le diagnostic d'arthrose risque aussi d'être évoqué dans certains cas.

5 - Les pathologies post-traumatiques :

Il ne faut pas confondre les algodystrophies avec :

- une entorse
- une fissure ou une fracture de fatigue

La scintigraphie permet de diagnostiquer l'algodystrophie.

6 - Les autres diagnostics possibles :

Exceptionnellement, certains diagnostics peuvent être évoqués, notamment en phase de troubles trophiques. Peuvent être cités :

- la chondromatose articulaire
- la maladie de DUPUYTREN
- la maladie de LEDERRHOSE
- la maladie de PAGET post-traumatique
- la tendinite
- la thrombose veineuse [19]
- l'artériopathie ischémique
- le syndrome de conversion somatique

- la synovite transitoire de la hanche de l'enfant appelée aussi le rhume de la hanche qui est une pathologie sans signe inflammatoire, d'évolution régressive avec guérison sans séquelle. Les rapports entre cette nouvelle pathologie et l'algodystrophie ne sont encore pas bien connus.

F - TRAITEMENT

Le traitement à l'heure actuelle est bien établi et bien adapté. Diverses méthodes sont applicables : aucune n'est efficace de façon constante, mais toutes sont d'autant plus efficaces qu'elles sont appliquées précocément.

La calcitonine est la molécule de choix pour le traitement de l'algodystrophie. Elle combat la déminéralisation osseuse et possède une action antalgique et vasomotrice propre.

Le traitement par la calcitonine peut être complété par :

- des antalgiques et AINS
- des corticoïdes locaux
- des vasodilatateurs

Il faut insister sur l'intérêt thérapeutique de la mise au repos du patient dans un premier temps, puis de la kinésithérapie dans un deuxième temps afin de lutter contre la douleur et la persistance de séquelles articulaires [16-30-32].

I Thérapie à la calcitonine :

1 - Activités de la calcitonine :

La calcitonine est une molécule naturelle, d'origine humaine ou animale (extraite du porc ou du saumon).

Elle possède une triple efficacité :

1° Elle est active sur la déminéralisation en diminuant la résorption osseuse ostéoclastique par diminution du nombre des ostéoblastes.

2° Elle est pourvue d'une activité antalgique propre avec un effet central indépendant des opiacés, un effet périphérique lié à l'inhibition des prostaglandines ou de la substance P qui sont des médiateurs de la douleur, et un effet répresser sur la conductibilité nerveuse au niveau des voies de transmission nociceptives.

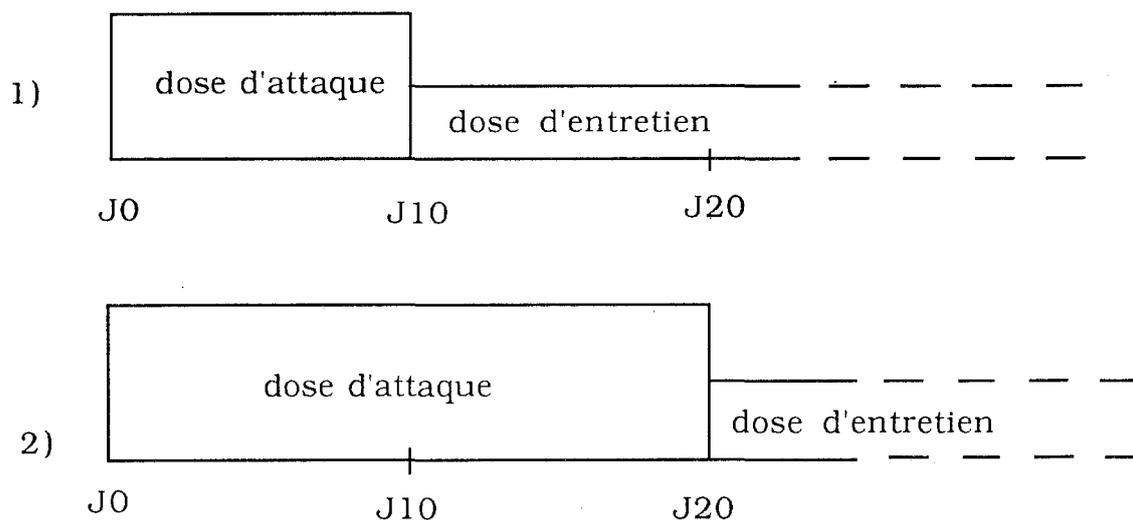
3° Elle est pourvue d'un effet vasoactif : une injection de calcitonine provoque une diminution de la stase sanguine et du volume des liquides interstitiels (selon P. DOURY et coll 1981 et F. GINSBY et coll 1978).

2 - Protocoles de traitement :

Le traitement est commencé à J0. Une dose d'attaque est administrée au patient pendant dix à vingt jours selon les méthodes, puis le relais est pris par une dose d'entretien administrée pendant plusieurs semaines.

Le spray nasal étant une forme galénique non encore disponible en France, la voie d'administration est parentérale, par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Les différents protocoles possibles :



3 - Les posologies :

Elles diffèrent en fonction du type de calcitonine employé.

Type de calcitonine	Dose d'attaque	Dose d'entretien
Origine porcine CALCITAR®	100 à 160 UI/j	100 à 160 UI 3 fois/semaine
Calcitonine de saumon CALSYN® MIACALCIC®	80 à 100 UI/j	80 à 100 UI 3 fois/semaine
Origine humaine CIBACALCINE®	0,5 mg/j	0,5 mg 3 fois/semaine

4 - Efficacité du traitement :

Ce traitement est efficace dans 50 à 80% des cas au bout de dix à quinze jours.

La médication est meilleure quand la calcitonine est associée à d'autres molécules, telles que les β . bloquants.

D'autre part, ce traitement est bien toléré par les patients : les effets indésirables sont rares (chez 18% des malades seulement) et peu inquiétants, à titre de bouffées vasomotrices et de nausées, notamment en début de traitement imposant souvent l'arrêt de ce dernier.

Il peut se manifester très rarement des réactions d'hypersensibilité locales ou générales, surtout lorsqu'une calcitonine d'origine animale est employée.

La calcitonine représente donc le recours médicamenteux de choix dans le cadre pathologique d'une algodystrophie. Son efficacité peut toutefois être renforcée par l'utilisation de molécules de deuxième intention.

II Traitement de deuxième intention :

Ces traitements peuvent être :

- symptomatiques, contre la douleur
- à visée vasomotrice

1 - Les antalgiques et AINS

Ils peuvent être utilisés par voie orale mais ils sont généralement d'efficacité trop faible ; ils seront prescrits principalement comme médicaments d'appoint en cas de poussée algique importante.

2 - Les corticoïdes :

Aux Etats-Unis, ils sont utilisés per os pour traiter les algodystrophies, mais en Europe, le rapport bénéfice/risque est considéré comme étant trop faible ; en effet, ces anti-inflammatoires stéroïdiens favorisent l'apparition d'un diabète sucré et d'une hypertriglycémie dans une population de malades où la tendance à l'hyperglycémie et à l'hypercholestérolémie est élevée par rapport à la population générale ; de surcroît, ils représentent en eux-mêmes, un facteur d'ostéonécrose. C'est pourquoi les corticoïdes ne seront utilisés que dans certains cas particuliers et par voie locale :

- en intra-articulaire (dans l'épaule, le genou)
- en intracanalair (dans le canal carpien ou tarsien)

3 - Les produits vasoactifs :

Afin de rétablir la microcirculation capillaire, différents vasodilatateurs sympathomimétiques ou autres peuvent être utilisés :

- les dérivés de l'ergot de seigle qui bloquent les récepteurs α adrénergiques,

- les ganglioplégiques dérivés du pentaméthonium, comme la guanétidine, qui bloquent la libération de noradrénaline au niveau post-ganglionnaire,

- les β . bloquants comme le propranolol qui est un inhibiteur compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs β adrénergiques des vaisseaux en particulier,

- le buflomédil (FONZYLANE[®]) qui provoque une vasodilatation par action directe au niveau des fibres musculaires lisses des parois vasculaires sphinctériennes pré-capillaires,

- plusieurs autres molécules peuvent être utilisées de façon exceptionnelle pour leur action vasodilatatrice :

- . la griséofulvine à forte dose
- . les benzodiazépines
- . les antidépresseurs tricycliques hypotenseurs

III Méthodes de traitement physiques :

Toutes les molécules pré-citées qu'elles qu'elles soient ne sont pas suffisantes pour traiter une algodystrophie : il faut leur associer un traitement physique qui lui aussi doit être conduit de façon précise.

Dans les phases douloureuses de la maladie, l'articulation ou le membre atteint doit être mis au repos total. Ensuite, le plus rapidement possible, une mobilisation active prudente des segments de membres mobilisables devra être effectuée, sans qu'il n'y ait production de douleur.

Les séances de kinésithérapie seront pluri-quotidiennes. Pourront leur être associées des séances de :

- balnéothérapie chaude, froide ou mixte
- électrothérapie
- psychothérapie, qui jouent un rôle important à tous les stades de l'affection.

IV Evolution des algodystrophies [16] :

L'évolution est variable d'un cas à l'autre.

Une algodystrophie bénigne évolue vers la guérison en quelques mois ou en quelques années. La guérison peut être totale et sans séquelle. Mais fréquemment, des séquelles peuvent persister, à titre de rétraction capsulaire, aponévrotique ou tendineuse avec limitation des mouvements extrêmes, ou à titre d'atrophie tendineuse.

Il peut demeurer de même des séquelles radiologiques, à titre de trame osseuse grossière.

Rarement, les séquelles peuvent être beaucoup plus importantes. Elles surviennent dans les cas sévères d'algodystrophie et se manifestent par l'apparition d'une fibrose capsulaire, ligamentaire, tendineuse, avec rétraction importante dans les localisations distales des membres, ce qui peut aboutir à une impotence définitive et même parfois à une amputation.

L'existence de facteurs favorisants a pu être remarquée dans ces cas-là :

- facteur névrotique associé
- sinistrose

Enfin, il faut noter que chez certains patients guéris, quelques années après la guérison, d'autres épisodes d'algodystrophie localisés dans des territoires autres que ceux du premier épisode peuvent apparaître.

G - ETIOLOGIES

Les algodystrophies sont des affections courantes qui affectent avec la même fréquence les deux sexes, surtout à l'âge moyen de la vie.

Les conditions d'apparition de cette pathologie, sont aussi nombreuses que variées ; c'est ainsi que l'on peut définir :

- des formes secondaires
- des formes primaires

I Les formes secondaires [14-16-30] :

Elles constituent 33 à 66% des cas d'algodystrophie et peuvent être secondaires à :

- un traumatisme local ou de voisinage,
- une atteinte neurologique centrale ou périphérique,
- une atteinte cardiaque ou pleuropulmonaire,

- d'autres situations pathologiques de nature diverse ; des algodystrophies iatrogènes, secondaires à la prise de médicaments tels que les barbituriques, les antituberculeux, l'iode, certains antihypertenseurs tels que la nicardipine (LOXEN®) ont été rapportées [19].

II Les formes primaires [14-16-30] :

On parle d'algodystrophie primaire ou idiopathique.

Ces formes représentent 1/3 des cas à peu près et correspondent à des algodystrophies pour lesquelles aucune des causes précédentes n'a pu être retrouvée.

Elles apparaissent souvent à la faveur d'une pathologie sous-jacente métabolique ou endocrinienne, ou d'un terrain neuropsychique (tableau n°6).

La multiplicité des formes étiologiques des algodystrophies rend difficile la détermination précise du facteur déclenchant.

Nous pourrions dès à présent signaler que, dans le cadre de notre étude, l'imputabilité de la ciclosporine dans l'apparition des symptômes sera difficile à établir, car, chez tous les patients observés, d'autres éléments peuvent entrer en ligne de compte, notamment le fait qu'ils aient tous subi une intervention chirurgicale abdominale intervenant de surcroît dans un contexte de stress et d'angoisse.

Tableau n°6 : Les formes étiologiques d'algodystrophie

Algodystrophies secondaires	TRAUMATISME	<ul style="list-style-type: none"> - fracture - luxation, entorse - intervention chirurgicale abdominale - traumatisme mineur
	ATTEINTE NEUROLOGIQUE	<p>CENTRALE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comitialité - hémiplégie de cause vasculaire - traumatisme crânien - tumeur cérébrale - exploration du système nerveux central <p>PERIPHERIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - radiculalgies communes - plexite radique - compression radiculaire - zona
	ATTEINTES CARDIAQUES ET PULMONAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - coronarites - chirurgie thoracique cardiaque ou pleuro-pulmonaire - pathologie pleuro-pulmonaire ou péricardique
	AUTRES ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> - phlébite - infections - hyperthyroïdie - cause iatrogène - grossesse
Algodystrophies primaires	TERRAIN NEUROPSYCHIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - émotivité - anxiété <p style="text-align: right;">} dystonie végétative</p>
	TERRAIN METABOLIQUE ET ENDOCRINIEN	<ul style="list-style-type: none"> - ostéonécrose épiphysaire - diabète - hyperlipidémie, hypertriglycémie,

L'algodystrophie est donc un syndrome complexe, associant des symptômes rhumatismaux, à titre de douleur atteignant certains segments de membre et d'impotence fonctionnelle, et des symptômes nerveux.

Les manifestations cliniques sont nombreuses, rendant le diagnostic difficile.

Cette pathologie devient de plus en plus fréquente.

La recrudescence des cas observés provient-elle plutôt d'un perfectionnement des méthodes de diagnostic, ou plutôt de l'utilisation toujours plus grande de nouvelles molécules dont la toxicité n'est pas encore totalement décrite ?

Nous allons maintenant étudier soigneusement les propriétés et les caractéristiques de la ciclosporine avant de rechercher, par l'analyse de dossiers cliniques, sa responsabilité réelle dans l'apparition de tels symptômes.

Partie 3 :

**RAPPELS SUR LA
CICLOSPORINE**

La ciclosporine est une molécule extraite de certains champignons du sol appartenant aux Fungi imperfecti.

Ses propriétés immunologiques ont été mises en évidence en 1973 par BOREL [41], sa formule chimique a été établie en 1975 par PETCHER-RUEGER [42], c'est en 1978 qu'elle a été utilisée pour les premiers essais cliniques et finalement, depuis 1982-1983, il semble que la ciclosporine soit devenue la molécule immunosuppressive de choix. Elle est quasi-unanimement approuvée et utilisée, en association avec d'autres immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou la prednisone, dans :

- la prévention du rejet des greffes rénales, cardiaques, hépatiques, pulmonaires, pancréatiques et des greffes de moelle osseuse,

- le traitement du rejet de greffe.

La ciclosporine, comparée avec les thérapies immunosuppressives traditionnelles, apporte de meilleurs résultats en ce qui concerne la tolérance du greffon et la survie des patients greffés, que la greffe porte sur le coeur, le foie ou même le rein. En effet, elle permet grâce à son mode et à sa puissance d'action, de diminuer :

- les phénomènes d'infection bactérienne, virale ou fongique consécutifs au traitement,

- les durées d'hospitalisation et les coûts de traitement.

Mais, au même titre que les autres immunosuppresseurs, elle possède de nombreux effets indésirables dont l'intensité peut être réduite à condition d'exercer un bon suivi thérapeutique.

Dans les prochaines années, de nouvelles indications de la ciclosporine pourront être développées, et notamment, elle pourra entrer dans le traitement de diverses maladies telles que :

- l'uvéite
- le syndrome néphrotique
- la polyarthrite rhumatoïde
- la maladie de CROHN
- le psoriasis
- ...

La ciclosporine commercialisée sous le nom de spécialité de SANDIMMUM® est à usage hospitalier ; elle est utilisée par voie orale sous forme de solution buvable. La voie injectable n'est pratiquée que de façon exceptionnelle.

A - STRUCTURE CHIMIQUE

1 - Formule chimique [41-42] :

La ciclosporine, de formule brute $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ est un polypeptide cyclique composé de onze acides aminés, avec une structure tridimensionnelle qui lui confère son activité immunosuppressive. Son poids moléculaire est élevé (1202,6) ce qui la rend non dialysable (schéma n°7).

2 - Caractères physico-chimiques [41-42] :

Cette molécule est de caractère neutre, hydrophobe et très lipophile ; ceci explique l'utilisation des solvants alcooliques ou huileux lors de la mise en forme galénique :

- le crémophor, huile de ricin polyoxyéthylénée, et l'alcool éthylique à 96° sont utilisés pour les solutés à administration intraveineuse,

- l'huile d'olive et l'alcool absolu sont utilisés comme solvants pour la solution buvable.

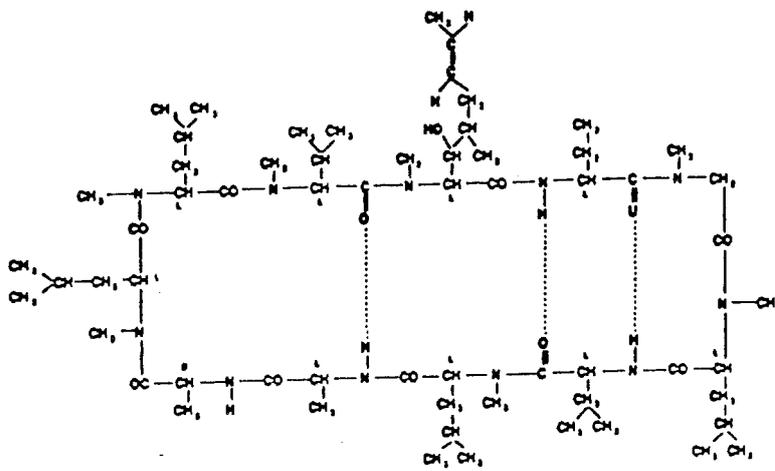


Schéma n°7 : Formule chimique de la ciclosporine

B - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

I Description de l'effet [26-40-41-42] :

La ciclosporine a une action immunosuppressive sélective sur la réponse immunitaire : elle diminue la sécrétion des lymphokines, et notamment de l'interleukine 2, par les lymphocytes T Helper ; elle entraîne donc une diminution de la libération des cellules effectrices de l'immunité cellulaire, telles que :

- les lymphocytes cytotoxiques,
- les lymphocytes sécréteurs de lymphokines (MAF, MIF, interféron γ ...),
- les lymphocytes mémoire.

L'action de la ciclosporine est précoce, puisqu'elle agit pendant la phase primaire de la réponse immune ; en conséquence :

- elle doit être administrée le plus tôt possible, c'est-à-dire avant, pendant, ou juste après la greffe,

- elle n'affecte pas la prolifération des lymphocytes T déjà activés ; en traitement curatif, elle agit donc grâce aux blocages, de la libération de nouvelles lymphokines, et du recrutement de nouveaux lymphocytes.

Son action est aussi sélective puisque la ciclosporine n'agit que sur les lymphocytes T₄ Helper, et donc :

- elle ne déprime pas l'hématopoïèse aux doses thérapeutiques [21],

- elle ne modifie pas la reconnaissance de l'antigène par les cellules de défense de l'organisme, ni la fonction phagocytaire, ni l'activité chimiotactique,

- elle a peu d'effets sur les lymphocytes B donc sur l'immunité humorale, contrairement aux autres immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et les corticoïdes,

Selon certains auteurs, tels que PRINCEPS en 1972, l'activité de la ciclosporine sur l'immunité humorale ne serait pourtant pas nulle : certaines expériences auraient en effet montré que la production d'anticorps après stimulation par des antigènes thymodépendants était inhibée par la ciclosporine, alors qu'elle ne l'était pas après stimulation par des antigènes thymo-indépendants car les lymphocytes T₄ Helper n'interviennent pas dans ce cas-là [21].

En conséquence, les risques de surinfection par des agents bactériens, viraux ou fongiques sont moindres qu'avec les autres immunosuppresseurs. Pourtant, la ciclosporine est tout de même associée, en traitement préventif et/ou curatif à l'azathioprine et aux corticoïdes ; ceci permet d'établir un effet de synergie de leurs modes d'action et de diminuer la posologie de chaque molécule. L'apparition des effets indésirables dose-dépendants en est ainsi diminuée (figure n°8).

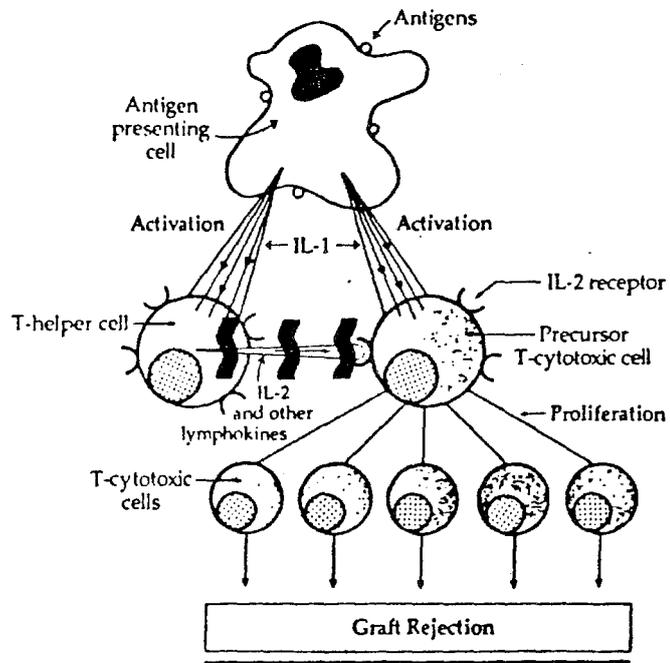


figure n° 8 : Mécanisme d'action de la ciclosporine

II Mode d'action de la ciclosporine :

Le mode d'action de la ciclosporine résulte d'un mécanisme moléculaire, mais le niveau d'action cellulaire reste mal connu. Les données actuelles sont en faveur d'un récepteur cytosolique plutôt que membranaire pour la ciclosporine. Il semble, en effet, qu'elle se fixe sur le récepteur membranaire de la prolactine, pénètre ainsi dans le cytoplasme, et se lie à une ou plusieurs protéines spécifiques, telles que la cyclophiline et/ou la calmoduline. Ceci permet la pénétration de la ciclosporine dans le noyau cellulaire et le blocage de la transcription de l'ARN messager codant pour les lymphokines, et en particulier, pour l'interleukine 2.

Certains auteurs pensent que la ciclosporine joue un rôle au niveau de l'expression du récepteur à l'interleukine 2 situé sur les lymphocytes T [21-42].

Cette hypothèse reste controversée (figure n°9).

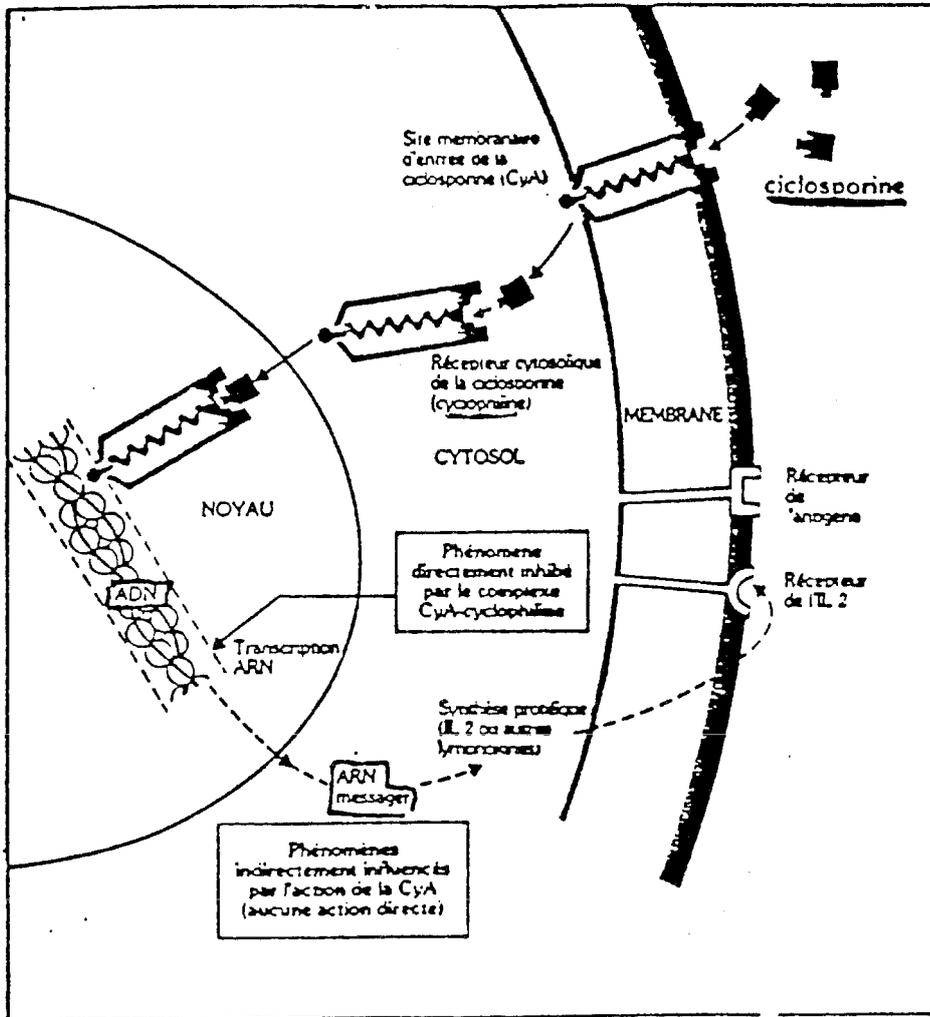


Figure n°9 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (selon JF. BOREL).

C - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

La cinétique de la ciclosporine est particulière :

- absorption intestinale très variable
- métabolisation hépatique importante
- élimination principalement biliaire

La fenêtre thérapeutique de cette molécule étant étroite, il va falloir surveiller de façon régulière les taux sanguins et les maintenir dans la fourchette de normalité thérapeutique : le monitoring devient de ce fait obligatoire, il est même inscrit dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament.

I Les étapes de la pharmacocinétique :
--

1 - L'absorption :

L'absorption est une étape importante de la pharmacocinétique de cette molécule. Elle se fait au niveau de l'ileum distal. Elle est :

- variable en fonction de facteurs intra ou interindividuels,
- lente : les chiffres concernant le temps nécessaire à l'absorption intestinale totale varient selon les auteurs.

Selon certains auteurs [29], l'absorption se ferait rapidement. Mais, en réalité, il semble qu'elle soit au contraire lente puisqu'elle se fait totalement dans un temps variant entre une à huit heures après administration orale [40-42].

- incomplète ce qui rend la biodisponibilité faible et variable puisqu'elle oscille généralement entre 20 et 50% [40-41], avec une valeur moyenne de 34%,

- temps dépendante : l'absorption varie aussi en fonction de la durée du traitement ; elle est moins importante au début du traitement mais elle a tendance à augmenter après quelques jours voire quelques semaines de traitement. En effet, la biodisponibilité peut être de 10% en début de traitement et de 57% après deux semaines de traitement ou de $24 \pm 18\%$ après deux semaines de traitement puis de $50 \pm 8\%$ après un an de traitement [29-41].

2 - La distribution :

La ciclosporine se répartit dans tous les tissus de l'organisme : son volume de distribution est large et varie de 3,5 à 13 l/kg de poids corporel en fonction du fluide biologique dosé et des variations individuelles [29].

Elle se répartit surtout dans le secteur extravasculaire, et dans des proportions moindres, dans le secteur intravasculaire : en effet, les taux tissulaires sont 2 à 10 fois supérieurs aux taux sanguins.

a - Les tissus à haute teneur en ciclosporine sont :

- le rein
- le foie
- le tissu adipeux
- la peau
- les nodules lymphatiques

b - les tissus à faible teneur en ciclosporine sont :

- les muscles
- la moelle épinière
- le cerveau

Elle passe dans le lait, le placenta, la lymphe.

c- le tissu sanguin :

La plus grande partie de la ciclosporine sanguine se trouve liée à la fraction cellulaire d'où l'intérêt de la doser dans le sang total :

- aux érythrocytes : 80 à 60% selon les auteurs
- aux leucocytes : 4 à 10% selon les auteurs [41]

L'autre partie de la ciclosporine, c'est-à-dire 30 à 50% se trouve dans la fraction plasmatique du sang. Elle y circule soit :

- sous forme libre : 2 à 10% [29-41]
- sous forme liée aux protéines : 90 à 98% notamment aux lipoprotéines [29-41] et aux chylomicrons [27].

3 - La métabolisation :

La métabolisation est, au même titre que l'absorption intestinale, une étape importante dans la pharmacodynamique de la ciclosporine.

La ciclosporine est métabolisée à 99% [41] par les enzymes du cytochrome P450 en quinze à vingt métabolites, après avoir subi des réactions d'hydroxylation et de N. déméthylation. Une dizaine seulement de ses métabolites a pu être à ce jour isolée et identifiée.

4 - L'élimination :

L'élimination de la ciclosporine est à 80% biliaire, avec existence d'un cycle entéro-hépatique. L'élimination urinaire de cette molécule et de ses métabolites est donc faible. Cette élimination se fait de façon biphasique avec :

- une phase α caractérisée par une demi-vie de $1,2 \pm 0,3$ heure [29-40],

- une phase β caractérisée par une demi-vie allant de 19 heures [39] à 27 ± 9 heures [29] selon les auteurs.

II Les facteurs de variation de la pharmacocinétique :

Ils sont très nombreux et interviennent surtout au niveau de la phase d'absorption intestinale et de métabolisation hépatique. Ces facteurs de variation sont de deux ordres :

- soit interindividuels,
- soit intra-individuels : pathologie gastro-intestinale, interactions médicamenteuses...

Les facteurs de variation de la distribution sanguine de la ciclosporine sont peu nombreux. Peuvent cependant intervenir :

- la température corporelle
- le taux d'hématocrite
- la concentration en lipoprotéines vasculaires
- ... [29]

Il en est de même pour l'élimination de la ciclosporine. En effet, les pathologies rénales ne l'influencent pas ; seule une cholestase ou toute autre pathologie des voies biliaires peut en modifier l'intensité.

Les taux sanguins de ciclosporine sont donc difficiles à maîtriser pour un malade donné. Afin de diminuer les risques d'apparition d'effets indésirables toxiques ou dose-dépendants, puisque la ciclosporine est une molécule à marge thérapeutique étroite, et afin de vérifier la bonne observance d'un traitement qui est établi à vie dans le cas des greffes d'organes, il est nécessaire d'établir un monitoring qui aboutit à l'individualisation des doses.

III Le monitoring :

Trois méthodes de dosage sanguin de la ciclosporine existent :

- CLHP (ou chromatographie liquide haute performance) qui dose spécifiquement la ciclosporine et qui a donc un grand intérêt en cas d'insuffisance hépatique [42],

- le RIA (ou dosage radio-immunologique), méthode monoclonale qui utilise soit des anticorps monoclonaux spécifiques de la ciclosporine, soit des anticorps monoclonaux non spécifiques. Dans ce dernier cas, un dosage à la fois de la ciclosporine et de ses métabolites est réalisé, ce qui constitue un reflet fiable de l'activité hépatique.

- les méthodes immuno-chimiques telles que la FPIA ou l'EMIT.

Les milieux biologiques utilisés, quelle que soit la méthode de dosage sont :

- le sang total,

- le plasma ou le sérum obtenus par des méthodes de séparation déterminées en ce qui concerne les conditions de temps et de température.

Une corrélation statistique des résultats obtenus par les deux méthodes et concernant les transplantés rénaux, cardiaques, hépatiques et de la moelle osseuse, peut être établie [29-41].

	Sang total (taux résiduels)	Plasma (taux résiduels)
CLHP	100 - 300 ng/ml	40 - 120 ng/ml
RIA	200 - 800 ng/ml (anticorps non spécifiques) 100 - 400 ng/ml (anticorps spécifiques)	75 - 200 ng/ml (anticorps non spécifiques) 50 - 200 ng/ml (anticorps spécifiques)
FPIA	< 600 ng/ml (anticorps non spécifiques) 100 à 300 ng/ml (anticorps spécifiques)	
EMIT	100 à 300 ng/ml (anticorps spécifiques)	

D - EFFETS INDESIRABLES

L'utilisation de la ciclosporine augmente la qualité de vie des transplantés rénaux, cardiaques, hépatiques ou de la moelle osseuse.

Les contre-indications sont rares et se limitent à une hypersensibilité au principe actif ou à l'huile de ricin qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilité retardée.

Mais ce médicament est doté de nombreux effets indésirables souvent dose-dépendants, qui peuvent être amenuisés par la diminution des doses employées.

1- La néphrotoxicité [09-29-39-40-41] :

Une augmentation de l'urémie, de la créatininémie et une diminution de la natriurie sont signalées.

Ces troubles rénaux sont dus à une congestion des capillaires péri-tubulaires, provoquée par :

- l'augmentation du thromboxane A₂ et des autres agents vasoconstricteurs,

- la diminution des prostaglandines I₁ et E₂ qui sont vasodilatatrices.

L'utilisation en postopératoire d'antagonistes calciques favorise encore l'apparition de cette congestion vasculaire rénale.

Les troubles rénaux peuvent se manifester au niveau clinique par :

- l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire qui provient d'une nécrose tubulaire avec ischémie,

- l'apparition d'une néphrotoxicité aiguë précoce, apparaissant dans les trois premiers mois après la greffe, marquée par une nécrose tubulaire,

- l'apparition d'une néphrotoxicité chronique tardive, de mécanisme inconnu, caractérisée par une détérioration rénale progressive avec :

- fibrose interstitielle
- artériopathie
- microangiopathie
- atrophie tubulaire

Une corrélation existe entre ces troubles rénaux et :

- les concentrations sériques de ciclosporine [42] :

- . toxicité potentielle si concentration supérieure à 200 ng/ml,

- . toxicité certaine si concentration supérieure à 400 ng/ml.

- la dose administrée totale de ciclosporine [42] :

- . toxicité si dose supérieure à 300 mg/kg de poids corporel.

Dans tous les cas, les troubles rénaux s'améliorent à l'arrêt du traitement.

2 - Apparition d'une hypertension artérielle [09-40-42] :

Cette hypertension artérielle est la conséquence directe de la néphrotoxicité de la ciclosporine.

Une simple diminution des doses peut suffir à traiter cette hypertension, mais souvent il est nécessaire d'utiliser des antihypertenseurs comme les inhibiteurs calciques qui sont les médicaments de choix pour plusieurs raisons :

- le vérapamil supprime la prolifération lymphocytaire in vivo et in vitro,

- l'hémodynamique rénale est améliorée par un effet inhibiteur vis-à-vis de l'accumulation du calcium intracellulaire et mitochondrial, et des radicaux libres,

- la ciclosporine est accrue lors d'une association entre la ciclosporine et :

- . le vérapamil
- . le diltiazem
- . la nicardipine

Ainsi, les inhibiteurs calciques non seulement corrigent l'hypertension artérielle induite par la ciclosporine, mais de plus possèdent une activité néphroprotectrice propre. Leur utilisation nécessite néanmoins une surveillance thérapeutique étroite de la ciclosporinémie.

3 - La neurotoxicité [09-40-42-43] :

Les troubles nerveux sont souvent mineurs, à titre de :

- tremblements fins et involontaires des mains,

- paresthésies des mains et des pieds, accompagnées de sensations de brûlure apparaissant pendant les deux premières semaines de traitement.

Ils peuvent cependant dans certains cas prendre la forme de crises convulsives.

Cette neurotoxicité est difficile à expliquer, les concentrations en ciclosporine dans le tissu nerveux central étant faibles. Il semblerait en fait qu'elle se manifeste lorsque ciclosporine et corticoïdes sont administrées simultanément [41].

Elle résulte d'une hypomagnésémie due à une augmentation de l'excrétion urinaire de magnésium.

4 - L'hépatotoxicité : [09-40-41-42] :

Elle se manifeste par une augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques : SGOT et SGPT. Certaines observations ont mis en évidence une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines chez les patients traités par la ciclosporine [02] enzymes hépatiques qui jouent un rôle important dans les phénomènes de renouvellement du tissu osseux.

L'hépatotoxicité est d'apparition précoce, puisque les premiers signes se manifestent au cours du premier ou du deuxième mois de traitement.

5 - Apparition de lymphomes malins [09-41-42] :

Les lymphomes malins sont une conséquence directe de l'utilisation des immunosuppresseurs. Ils proviennent d'une anomalie du contrôle par les lymphocytes T de la prolifération des cellules B infectées par différents virus, et en particulier, par le virus d'Epstein Barr.

6 - Toxicité infectieuse [09-41] :

Les risques d'infection bactérienne, virale ou fongique sont élevés, et résultent de l'activité immunosuppressive même de la ciclosporine. Plusieurs études ont montré que l'incidence de ces infections était moindre chez les patients traités par la ciclosporine que chez ceux traités par les autres immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine et les corticoïdes.

Par contre, chez ces patients, les infections pulmonaires par *Pneumocystis pneumoniae* seraient plus fréquentes (étude non confirmée) alors que les infections par le cytomégalovirus, elles, seraient au contraire plus rares.

Afin de minimiser le risque infectieux postopératoire, de nombreux antibiogrammes doivent être réalisés.

7 - Apparition d'une hypertrophie gingivale [09-40-42] :

L'hypertrophie gingivale constitue un effet indésirable fréquent de la ciclosporine.

Elle semble être corrélée à la notion d'hygiène corporelle, puisque une bonne hygiène pourrait en prévenir l'apparition.

Dans certains cas rares, elle est très importante et nécessite la réalisation d'une gingivectomie.

8 - L'hypertrichose [09-40-41]:

L'hypertrichose est un effet secondaire fréquent que l'on combat par des traitements cosmétiques.

9 - Autres effets indésirables de la ciclosporine [09-41] :

- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, gastrites, ulcères [03] ; certains semblent être dus à l'hypomagnésémie [40-41],

- troubles de l'équilibre électrolytique avec hyperkaliémie, rétention hydrosaline d'où oedème du visage et oedème pulmonaire interstitiel par exemple, avec hypomagnésémie et hyperuricémie [40-41],

- hyperthermie,
- céphalées
- sinusites,
- conjonctivites,
- rougeur, excitation,
- confusion,
- acné,
- ongles cassants,
- surdité,
- acouphènes,
- gynécomastie,
- leucopénie,
- anémie [03],
- thrombocytopénie,
- hyperglycémie [06],
- sarcome de KAPOSI [34],
- réactions anaphylactiques,
- modifications du métabolisme osseux [02].

Ces manifestations indésirables sont rares : elles ne surviennent que dans 2% des cas, ou moins.

10 - Effets indésirables rhumatologiques :

Quelques observations ponctuelles ont signalé la possibilité de manifestations rhumatologiques apparaissant consécutivement à l'administration de ciclosporine.

Elles relatent des douleurs articulaires avec déficit moteur et atteinte nerveuse [03-06-08-25-35-31].

Souvent, les signes cliniques régressent lorsque les doses administrées sont réduites.

Ce type d'effet fera l'objet d'un développement plus approfondi dans les chapitres ultérieurs où nous essayerons de déterminer l'imputabilité de la ciclosporine dans l'apparition de telles manifestations indésirables (tableau n°10).

	Year				Year		
	First (%)	Third (%)	Fifth (%)		First (%)	Third (%)	Fifth (%)
Skin				Endocrine			
Acne	2.3	0.0	0.0	Cushingism	5.4	0.2	0.0
Rash	1.2	0.3	0.7	Parathyroid dis	0.6	0.5	0.0
Hypertrichosis	43.0	2.4	1.2	Cardiac			
Musculo-skeletal				Ischemic heart dis	1.8	1.1	1.9
Bone dis	1.2	0.0	0.0	Cardiac failure	1.1	0.5	2.6
Raised alkaline phosphatase	0.3	0.0	0.0	Arrhythmia	1.0	0.1	0.7
Joint disorder	1.0	0.3	0.7	Circulatory			
Muscle tendon dis	0.6	0.1	0.0	Arterial hypertension	47.3	7.5	4.7
Nervous system				Thromboemb	2.2	0.1	0.6
Tremor	25.0	1.2	1.8	Peripheral ischemia	0.8	0.4	1.3
Paresthesia/neuropathy	4.7	1.6	0.6	Edema	2.1	0.4	0.0
Convulsions	1.6	0.1	0.0	Vasculopathy	0.6	0.5	0.7
Cerebrovascular dis	1.1	0.9	0.6	Respiratory			
Psychic				Pulmonary edema/RDS/ dyspnea	1.1	0.4	0.4
Psychoneurosis	0.7	0.6	0.0	Asthma	1.5	0.4	0.0
Weakness	0.4	0.0	0.0	Blood dyscrasias			
Sensory				Anemia	1.2	0.1	0.0
Cataract	1.0	0.2	0.6	Thrombocytopenia	0.9	0.0	0.7
Retinal dis	0.3	0.0	0.0	Bone marrow depression	0.6	0.0	0.0
Hearing dis	0.1	0.0	0.0	Renal			
Gastrointestinal				Renal dis	57.2	11.1	1.2
Gingival hyperpl.	19.9	3.0	0.7	Nephritis	1.6	1.1	1.3
Upper GI dis	7.8	1.1	1.4	Infections			
Lower GI dis	3.1	0.4	0.0	Bacterial	14.5	1.7	1.4
Hepatic				Viral	14.0	2.2	0.7
Liver enzyme increase	18.6	1.8	2.2	Fungal	3.4	0.5	0.6
Hepatocellular dis	1.2	0.2	0.0	Unspecified	18.1	2.0	0.7
Metabolic				Malignancies			
Hyperuricemia	3.7	1.0	0.0	Non-lymphomatous	0.8	0.8	2.0
Hyperkalemia	1.5	0.2	0.0	Lymphomatous	0.1	0.0	0.6
Lipid dis	2.8	0.1	0.0				
Glucose dis	2.9	0.6	0.0				
Weight change	1.3	0.4	0.0				

Abbreviations: dis, disorder, disturbance, or disease; GI, gastrointestinal; RDS, respiratory distress syndrome.

Tableau n° 10 : Les effets indésirables de la ciclosporine (selon COKBURN et coll).

E - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses de la ciclosporine sont nombreuses : elles peuvent être de deux ordres :

- les interactions pharmacocinétiques
- les interactions pharmacologiques

I Les interactions pharmacocinétiques :

Elles correspondent à une modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine suite à l'administration simultanée d'un autre médicament. Différentes étapes peuvent être touchées :

- l'absorption intestinale
- la métabolisation hépatique
- l'élimination biliaire

Les interactions médicamenteuses affectant la phase d'absorption gastro-intestinale de la ciclosporine sont peu nombreuses, et concernent quelques rares médicaments comme le métoclopramide, la cholestyramine, les pansements gastriques, les analogues de la somatostatine...

Certains aliments peuvent de même modifier cette étape de l'absorption intestinale (tableau n°11).

La métabolisation hépatique de la ciclosporine peut subir par contre de nombreuses modifications ; elle peut être :

- diminuée en présence de molécules inhibitrices enzymatiques qui augmentent les taux sanguins de la ciclosporine inchangée et active,

- augmentée en présence de molécules inductrices enzymatiques qui augmentent alors les taux sanguins des métabolites inactifs et induisent une perte d'activité immunosuppressive.

1 - Molécules qui augmentent les taux sanguins de ciclosporine [07-24-40] :

a - Le kétoconazole :

Certains auteurs pensent que l'inhibition de la métabolisation hépatique se fait selon un mécanisme non compétitif [29]. Le kétoconazole intervient alors en diminuant la vitesse de réaction enzymatique sans modifier l'affinité enzymatique pour le substrat ; la formation d'une liaison cytochrome P450-kétoconazole a été suggérée.

D'autres auteurs, dont DIEPERINK et coll [41], pensent que le kétoconazole inhibe la N-déméthylase qui intervient dans la réaction de déméthylation de la N-méthyleucine 4, acide aminé entrant dans la composition chimique de la ciclosporine.

De surcroît, le kétoconazole augmente l'absorption intestinale de la ciclosporine et diminue son excrétion urinaire [44].

Médicament aliment ou boisson	Conséquences	Références
Métoclopramide	↑ AUC 30 %	(S) 8
Cholestyramine	→ C _{max} , T _{max} , C _{min} , AUC	9
Aliments	→ C _{max} , T _{max} , C _{min}	9
Petit déjeuner	↑ biodisponibilité	11
Lait Jus d'orange	pas de modification lait > jus orange	9
A = vin ou mélange huileux B = chocolat, jus fruit, soja	AUC B > AUC A	12
Pansements gastriques	→ C _{min}	10
Aliments	→ C _{max} ↓ T _{max}	10
(SMS 201-995) Analogue somatostatine	↑ AUC 50 %	(S) 13

AUC : surface sous la courbe des concentrations plasmatiques ou sanguines.
Interaction : (S) : suspectée ; (C) : confirmée.

Tableau n°11 : Principales interactions de la ciclosporine au cours de la phase de résorption gastro-intestinale (d'après S. BOUQUET et coll).

b - L'érythromycine :

Selon certains auteurs, l'interaction érythromycine-ciclosporine provient d'une induction des enzymes hépatiques du cytochrome P450 : leur affinité pour l'érythromycine augmente, alors qu'elle diminue pour la ciclosporine [41].

D'autres auteurs pensent que l'érythromycine diminue la clairance hépatique de la ciclosporine sans diminuer sa biotransformation, mais en inhibant probablement son élimination biliaire [29].

Les autres macrolides tels que la josamycine sont susceptibles eux-aussi d'interagir avec la ciclosporine, mais dans une moindre mesure.

c - Les corticostéroïdes :

De nombreuses études concernant les conséquences d'une association médicamenteuse prednisone ou prednisolone/ciclosporine ont été menées.

Il semble que la prednisone et/ou la prednisolone exerce une inhibition de la métabolisation hépatique de la ciclosporine par un mécanisme de compétition au niveau du cytochrome P450, aboutissant à une élévation des concentrations sanguines [40-41-44].

Ce phénomène est inconstant, puisqu'il n'a été observé que chez quelques patients en phase de rejet de greffe aigu, traités à forte dose par des corticoïdes par voie intraveineuse ; à faible dose, et administrés per os, les corticostéroïdes ne provoquent pas d'élévation des concentrations sanguines et pourraient même au contraire améliorer la tolérance de la ciclosporine [29].

L'action de la ciclosporine sur le métabolisme des corticoïdes est mal déterminée.

Certains auteurs pensent que la ciclosporine n'affecte pas l'activité de la 6 β hydroxylase et donc la métabolisation des corticoïdes [41].

L'association ciclosporine-prednisone ou prednisolone est avantageuse puisqu'elle permet d'une part de cumuler les effets immunosuppresseurs de chaque molécule, et d'autre part d'améliorer leur tolérance grâce à la diminution des doses administrées.

D'autres auteurs pensent au contraire que la ciclosporine diminue la clairance des corticostéroïdes, aboutissant à une potentialisation de leurs effets indésirables, même à dose faible en corticoïdes [29-36-38].

d - Autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de ciclosporine :

De nombreuses molécules possèdent cette activité, mais tous les mécanismes d'action ne sont pas encore connus à l'heure actuelle. Peuvent être cités :

- certains diurétiques comme le furosémide, les diurétiques thiazidiques,
- certains antihypertenseurs comme les antagonistes calciques,
- certains stéroïdes anabolisants comme le Danaxol et la norethistérone,
- la cimétidine, sauf pour D.J. FREEMAN et coll qui ont effectué une étude sur six volontaires sains [29],
- la doxycycline,
- la pristinamycine (tableau n°12).

INTERACTIONS ENTRAINANT OU POUVANT ENTRAINER UNE AUGMENTATION DE LA CICLOSPORINEMIE.

CODE	PRODUIT (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C S	kétoconazole itraconazole	antifongiques
C C C S S S S	érythromycine josamycine doxycycline roxithromycine pristinamycine norfloxacine ticarcilline	antibiotiques
C S S	thiazidiques furosémide acétazolamide	diurétiques
C C C	nicardipine diltiazem vérapamil	inhibiteurs calciques
C* S S S	contraceptifs oraux norethistérone danazol levonorgestrel	contraceptifs oraux et stéroïdes à potentiel androgénique
C* C	prednisone et corticoïdes apparentés méthylprednisolone i.v.	corticostéroïdes
S S	coumarine warfarine	anticoagulants
S S S S	métoclopramide éthanol pentazocine tamoxifène	anti-émétique alcool (éthylique) analgésique central (type morphinique) anti-oestrogène (anti-cancéreux)
C* S	cimétidine ranitidine	anti-ulcéreux gastriques (antagonistes H2)

Tableau n°12

2 - Molécules diminuant les taux sanguins de ciclosporine :

Ce sont surtout des molécules inductrices enzymatiques qui favorisent la métabolisation hépatique de la ciclosporine [40-42-44].
Peuvent être cités :

- certains anticonvulsivants [39] comme la phénytoïne, qui diminue les taux sanguins de 50% et augmente la clairance hépatique de 100%, la carbamazépine, le phénobarbital,

- certains antituberculeux comme la rifampicine et l'isoniazide,

- certains anti-infectieux comme le triméthoprime et la sulfadimidine en administration intraveineuse,

- les molécules chélatrices du phosphore qui diminuent elles-aussi les concentrations sanguines de ciclosporine [29] (tableau n°13).

II Interactions pharmacologiques :

1 - Médicaments qui potentialisent l'effet immunosuppresseur [24] :

Leur association avec la ciclosporine peut être voulue mais il faut tout-de-même rester vigilant car elle favorise l'apparition de complications, à titre :

- d'infections, ce qui explique que les vaccins doivent être utilisés avec prudence, surtout les vaccins vivants atténués [11-40],

- de pseudo-lymphomes.

INTERACTIONS ENTRAINANT OU POUVANT ENTRAÎNER UNE
DIMINUTION DE LA CICLOSPORINEMIE.

CODE	PRODUIT (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C	rifampicine	anti-tuberculeux
C C C S	carbamazépine phénobarbital et produits de même classe phénytoïne acide valproïque	anti-convulsivants (anti-comitiaux)
C*	nafcilline	antibiotique
C	cotrimoxazole I.V. (sulphadimidine, trimétho- prime)	anti-infectieux
S	métoprolol	bêta-bloquant
S	octéotride	agent somatostatinerigique
S	primidone	anti-convulsivant
S	sulfinpyrazone	uricosurique

Tableau n° 13



Peuvent être cités :

- les corticoïdes comme la prednisone, la prednisolone,
- l'azathioprine,
- les globulines antilymphocytaires.

2 - Molécules qui potentialisent la néphrotoxicité [07-11-44] :

Elles sont nombreuses :

- les antibiotiques du groupe des aminosides comme la gentamycine, la tobramycine,

- certains anti-infectieux, comme le triméthoprim avec ou sans sulfaméthoxazole

- certains antifongiques comme l'amphotéricine B,

- certains antimétabolites comme le melphalan, le gancyclovir, la colchicine,

- certains anti-viraux comme l'acyclovir,

- le furosémide,

- le mannitol,

- la lovastatine : nouvelle molécule hypoglycémisante qui peut potentialiser la néphrotoxicité de la ciclosporine, mais aussi augmenter les taux sanguins de créatinine-kinase et entraîner l'apparition de troubles musculaires ; l'association lovastatine-ciclosporine est donc à surveiller (tableau n°14).

INTERACTIONS ENTRAINANT DES ADDITIONS D'EFFETS
INDESIRABLES OU TOXIQUES.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS INDESIRABLES
C	- gentamicine tobramycine et autres aminosides	antibiotiques	Toxicité rénale
C	- triméthoprime (cotrimoxazole)	anti-infectieux	
C	- amphotéricine B	anti-fongique	
S	- ciprofloxacine	antibiotique	
C*	- colchicine	tt. de la goutte, anti-inflammatoire	
C	- melphalan	anti-mitotique	
C	globulines anti- lymphocytaires (notamment)*	immunosuppresseurs	lymphomes, infections
C	vaccins vivants atténués	vaccins	infections graves
C*	nifédipine	inhibiteur calcique	hypertrophie gingivale
S	- acyclovir	anti-viraux	toxicité rénale
S	- gancyclovir		

* Dans certaines conditions d'administration (doses élevées, co-prescription durable).

Tableau n° 14

**F -
POSOLOGIE
MODE D'ADMINISTRATION**

La ciclosporine est un médicament très efficace, mais qui doit être manipulé avec beaucoup de précautions car, toute modification trop importante de ses concentrations sériques peut être lourde de conséquences, qu'elle se fasse dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution.

En plus du monitoring qui est obligatoire, un certain nombre de règles d'administration qui sont bien définies, devront être appliquées.

1 - Moment d'administration :

La ciclosporine étant active sur une phase primaire de la réaction immunitaire, la première dose doit être administrée préalablement à la greffe de moelle osseuse ou à la transplantation d'organe, c'est-à-dire quatre à douze heures avant [40-41].

Il faut excepter les greffes rénales : en raison de la néphrotoxicité de cette molécule, celle-ci ne peut pas être administrée trop précocément, mais seulement au bout de six à onze jours après la greffe. Les sérums antilymphocytaires ou les anticorps monoclonaux, associés aux corticoïdes et aux dérivés des bases puriques seront donc utilisés seuls pendant les premiers jours suivant la greffe.

2 - Voie d'administration :

La ciclosporine existe à l'heure actuelle, sous trois présentations différentes :

- solution buvable dosée à 100 mg/ml,
- capsules à 25 ou 100 mg (non encore commercialisé),
- solution pour perfusion intraveineuse à 50 mg/ml.

La voie orale est la plus utilisée. La dose est diluée dans un récipient en verre à l'aide de différents solvants tels que :

- le chocolat chaud,
- le lait,
- les jus de fruits.

Le mélange est extemporané et la dose totale est administrée en deux ou trois prises journalières.

La voie intraveineuse n'est utilisée que de façon exceptionnelle, à cause du risque de réaction anaphylactique qui peut survenir. Le solvant concentré doit être dilué dans un flacon en verre au dixième ou au vingtième avec du sérum physiologique ou du glucose à 5%.

L'administration se fait sous forme d'une perfusion continue sur vingt quatre heures en pousse seringue, et, plus rarement, sous forme d'une perfusion lente de deux à six heures.

3 - Posologies :

Les posologies sont adaptées en fonction des taux sanguins. Des fourchettes usuelles de posologie peuvent tout de même être définies.

	Voie intraveineuse	Voie orale
DOSE D'ATTAQUE	2 à 5 mg/kg/j 140 à 350 mg/j*	6 à 15 mg/kg/j 420 à 1050 mg/j*
DOSE D'ENTRETIEN	relais par la voie orale	2 à 8 mg/kg/j 140 à 560 mg/j*

* pour un adulte homme de poids moyen égal à 70 kg.

La ciclosporine est donc une molécule nouvelle caractérisée par un très bon pouvoir immunosuppresseur qui s'exerce grâce à une action sélective sur les lymphocytes T, ce qui en a permis une utilisation à grande échelle chez les transplantés. Malheureusement, elle possède de nombreux effets indésirables bien connus à l'heure actuelle pour la plupart d'entre eux ; ses effets rhumatologiques restent difficiles à déterminer. En effet, depuis l'utilisation importante de ce médicament, les cas d'algodystrophie observés chez les sujets traités ont augmenté. Pour l'instant, aucune relation directe de cause à effet n'a encore pu être établie.

En s'appuyant sur sept dossiers cliniques grenoblois concernant des patients transplantés rénaux, nous allons déterminer l'imputabilité de ce médicament dans la survenue d'un tel effet indésirable.

Partie 4 :

**ETUDE DES
OBSERVATIONS**

Après avoir acquis une connaissance approfondie des manifestations physiopathologiques, cliniques et étiologiques des algodystrophies, des propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques de la ciclosporine, de ses interactions médicamenteuses et de ses effets secondaires, nous allons discuter de l'imputabilité de cette molécule dans la survenue de cet effet indésirable.

Nous allons reprendre les sept observations grenobloises l'une après l'autre et préciser pour chacune d'entre elles quels sont les arguments qui nous permettent de proposer une valeur d'imputabilité.

Dans un premier temps, il est nécessaire de rappeler les principes de la méthode officielle d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance.

**A -
LA METHODE OFFICIELLE DE
PHARMACOVIGILANCE**

Les services de pharmacovigilance ont pour rôle essentiel d'évaluer la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable donné. Ils s'appuient sur des bases de réflexion très précises qui répondent aux principes fondamentaux décrits dans la méthode officielle française de J. DANGOUMAU, J.C. EVREUX, J. JOUGLARD publiée en 1978, mais actualisée en 1985 par B. BEGAUD, J.C. EVREUX, J. JOUGLARD, G. LAGIER [05].

Le but à atteindre est de donner une réponse la plus objective possible.

Le respect de cette objectivité passe par une procédure d'étude bien particulière :

- dans un premier temps, il s'agit d'étudier les critères chronologiques et sémiologiques rattachés aux cas cliniques ; ils permettront d'évaluer l'imputabilité intrinsèque du médicament dans l'apparition de l'effet indésirable. Lorsque plusieurs médicaments sont pris simultanément, ces critères doivent être décrits indépendamment pour chaque médicament.

- dans un deuxième temps, afin d'élargir les limites de l'étude aux connaissances déjà acquises en la matière, il s'agit de consulter les éventuelles références bibliographiques déjà parues relatant la description du même effet indésirable apparaissant suite à la prise du même médicament. L'imputabilité extrinsèque est ainsi déterminée. La même démarche est effectuée parallèlement pour chaque médicament du traitement.

Au terme de cette étude, seront donc déterminées l'imputabilité intrinsèque, qui permet d'établir une relation entre l'apparition de l'effet et la prise du médicament, et l'imputabilité extrinsèque, qui permet d'évaluer la fréquence de l'effet indésirable et de le mettre en évidence s'il est nouveau.

I Evaluation de l'imputabilité intrinsèque :
--

Le score d'imputabilité intrinsèque sera déterminé d'après la combinaison de scores chronologiques et séméiologiques qui eux-mêmes reposent respectivement sur l'évaluation de critères chronologiques et séméiologiques.

1 - Les critères chronologiques :

Ils permettent d'étudier l'apparition, la disparition et/ou l'évolution de l'effet indésirable lors de l'administration, l'arrêt et/ou la réadministration du médicament.

a - Administration du médicament :

Nous examinons d'abord la relation existant entre le délai d'apparition de l'effet et l'administration du médicament ; trois cas sont possibles :

- **le délai est très suggestif** : par exemple, l'effet apparaît immédiatement après la prise du médicament, comme le cas du choc anaphylactique,

- **le délai est incompatible** : par exemple, l'effet apparaît avant la prise du médicament, ou longtemps après l'arrêt,

- **le délai est compatible** : par exemple, l'effet apparaît alors que le patient est sous traitement.

b - Arrêt du médicament :

Nous étudions l'évolution de l'effet indésirable après l'arrêt du traitement. Cette évolution peut être :

- suggestive : l'évènement régresse rapidement,

- non concluante : la régression existe mais :

. elle apparaît comme spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles,

. l'évolution est inconnue,

. le médicament n'est pas arrêté.

- non suggestive : l'évolution va à l'encontre du rôle du médicament ; par exemple, il y a régression complète sans que le médicament ait été arrêté.

Plusieurs problèmes peuvent se poser à ce niveau de l'étude : dans certains cas pathologiques, l'arrêt du médicament est impossible à envisager et n'est donc pas pratiqué ; par contre, les posologies et donc les concentrations sanguines, elles, le sont. Il est intéressant dans ce cas d'étudier l'évolution de l'effet indésirable non pas à l'arrêt du médicament mais à la diminution des posologies.

c - Réadministration du médicament :

Nous étudions les conséquences d'une réadministration, après arrêt provisoire, du médicament sur l'évolution de l'effet indésirable.

Cette réadministration peut se révéler :

- positive R+ : l'évènement récidive ; ceci constitue souvent la preuve de la responsabilité du médicament,

- négative R- : l'évènement ne récidive pas; cela n'exclue pas complètement le médicament,

- absente Ro : elle n'a pas eu lieu, souvent à cause de l'épreuve d'arrêt du médicament qui elle-même n'a pas été pratiquée. Elle n'est pas éthique en général.

Une fois que nous nous sommes positionnés par rapport à ces trois critères chronologiques, nous pourrions calculer la valeur de notre score chronologique conformément à la table de décision ci-après (table n°15).

La chronologie peut ainsi être qualifiée de :

- vraisemblable : C3
- plausible : C2
- douteuse : C1
- paraissant exclure le rôle du médicament : C0

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible			incompatible
ARRÊT du médicament	RéADMINISTRATION du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
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 ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₃	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎ : positive, l'événement récidive; R₍₀₎ : non faite ou non évaluable; R₍₋₎ : négative, l'événement ne récidive pas.
 C₃ : chronologie vraisemblable; C₂ : plausible; C₁ : douteuse; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

Table n° 15 : Table de décision combinant les critères chronologiques C (selon B. BEGAUD et coll).

2 - Les critères sémiologiques :

Leur détermination constitue la deuxième étape dans l'évaluation de l'imputabilité intrinsèque de la molécule. Ils concernent :

a - La sémiologie proprement dite de l'effet indésirable :

Après avoir acquis une connaissance complète de la sémiologie de l'effet indésirable, nous allons pouvoir discuter sur deux possibilités :

- soit cette sémiologie est évocatrice du rôle du médicament ; l'effet indésirable s'explique alors par une action pharmacologique bien connue du médicament et il correspond à un effet secondaire prévisible lors de l'utilisation de ce médicament.

- soit cette 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.

b - L'existence de facteurs favorisants :

Il s'agit maintenant de préciser, dans le cas clinique qui nous intéresse, si peut être isolée ou non, soit une pathologie ou un état physiologique sous-jacent, soit une interaction médicamenteuse, qui puisse augmenter fortement l'activité ou la toxicité du médicament et expliquer ainsi la survenue de cet effet indésirable. Le facteur favorisant retenu doit être très favorisant et bien validé ; en cas de doute, il convient donc de rejeter cette hypothèse.

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

Il s'agit de discuter sur l'étiologie ou les étiologies possibles d'un effet indésirable : une pathologie, un état physiologique sous-jacent ou associé peuvent-ils expliquer l'apparition d'un tel effet indésirable ?

A ce niveau intervient donc la difficile notion de diagnostic différentiel et par conséquent, à ce stade de l'étude la discussion se complique.

La prudence est de rigueur : en cas d'hésitation, la possibilité d'une autre étiologie non médicamenteuse doit être retenue afin de ne pas augmenter la valeur de l'imputabilité intrinsèque.

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

En pharmacovigilance, ces examens spécifiques complémentaires reconnus comme fiables sont peu nombreux. Il s'agit par exemple :

- de la mesure des concentrations sanguines du médicament,
- de tests cutanés spécifiques,
- de la recherche d'anticorps anti-organes spécifiques...

Ils permettent l'établissement d'une relation de type causal entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable. Cet examen spécifique fiable L peut se révéler :

- positif L+ : il augmente l'imputabilité sémiologique du médicament,

- négatif L- : il infirme la responsabilité du médicament, dans la mesure où il est sensible,

- non disponible Lo : il n'existe pas pour le couple médicament-effet indésirable étudié.

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 (table n°16).

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

L₍₊₎ : test de laboratoire positif; L₍₀₎ : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L₍₋₎ : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

S₃ : sémiologie vraisemblable; S₂ : plausible; S₁ : douteuse.

Table n° 16 : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S) (selon B. BEGAUD et coll).

La séméiologie peut être qualifiée de :

- vraisemblable : S3
- plausible : S2
- douteuse : S1

3 - L'imputabilité intrinsèque :

Une troisième table de décision détermine la valeur de l'imputabilité intrinsèque en fonction des scores chronologiques et séméiologiques (table n°17).

L'imputabilité intrinsèque peut être :

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

Seule une imputabilité intrinsèque I0 permet d'exclure, a posteriori, un médicament de l'étude.

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I₃ : vraisemblable;
I₂ : plausible; I₁ : douteuse; I₀ : paraissant exclue.

Table n° 17 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) (selon B. BEGAUD et coll).

II Evaluation de l'imputabilité extrinsèque :

Les évaluations des imputabilités intrinsèques et extrinsèques d'une molécule se font indépendamment : chacune s'intéresse exclusivement soit au cas clinique soit aux données bibliographiques.

La cotation de l'imputabilité extrinsèque se répartie entre quatre niveaux différents ; en effet, la relation entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable peut être :

- *bien connue* et par conséquent bien décrite dans la littérature : l'effet est décrit dans la dernière édition d'au moins un des livres suivants :

. Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises (type VIDAL, O.V.P. éd.),

. Martindale : The Extra Pharmacopoeia (Reynolds J.E.F., Pharmaceutical Press ed.)

. Meyler's Side Effects of Drugs (Duke M.N.G., Elsevier ed.)

. Risques et maladies liés aux médicaments (Heusghem C., Lagier G., Lechat P.; Masson ed)

Dans ce cas là, l'effet indésirable est qualifié de notoire, et *l'imputabilité extrinsèque est élevée au niveau B3.*

- *connue*, mais publiée seulement une ou deux fois avec une séméiologie relativement différente ; elle peut aussi avoir été rapportée avec un médicament proche de celui étudié ; le cas de données expérimentales existe aussi. L'effet indésirable est qualifié de non notoire, et *l'imputabilité extrinsèque est évaluée à un niveau B2.*

- *inconnue* : l'effet n'a jamais été décrit dans la littérature conformément aux définitions de B3 ou de B2. *L'imputabilité extrinsèque est alors B1.*

Un niveau de cotation supplémentaire existe ; il correspond au cas d'un effet indésirable tout-à-fait nouveau et jamais publié. Ce score Bo ne peut être attribué qu'après une recherche bibliographique exhaustive, incluant les banques de données informatisées telles que :

- Pascal/Pascal en Conversationnel
- Medlars/Medline
- ...

Il est donc exceptionnel et doit être employé dans le seul cas où la réaction médicamenteuse est tout-à-fait nouvelle.

B -
IMPUTABILITE INTRINSEQUE
DE LA CICLOSPORINE

Dans un premier temps, nous allons traiter toutes nos observations de façon globale car une grande part de la réflexion est commune à tous nos cas cliniques.

Dans un deuxième temps, nous allons reprendre sous forme de tableau tous les cas un à un en insistant plutôt sur les particularités de chacun.

I Etude des critères chronologiques :

1 - Administration de la ciclosporine :

Pour tous les patients, les premiers symptômes d'algodystrophie apparaissent sous traitement par la ciclosporine dans un délai variant de un mois et demi à quatre mois :

N°	Délai d'apparition de l'algodystrophie
1	deux mois
2	début du deuxième mois
3	un mois et demi
4	au cours du quatrième mois
5	au cours du quatrième mois
6	début du troisième mois
7	au cours du deuxième mois

En moyenne, les premiers signes apparaissent deux à trois mois après le début du traitement.

La date d'apparition des premiers symptômes n'est pas toujours très précise car le dossier signale souvent la date de consultation du médecin par le malade et non pas celle des premières douleurs ressenties par le patient. Néanmoins, le médecin, dans son compte-rendu de consultation, décrit l'anamnèse ce qui permet de dater à quelques jours près, l'apparition de l'effet indésirable.

Pour chacune des observations, nous allons donc nous positionner dans le cas d'un délai d'apparition de l'évènement qui est compatible puisqu'en aucun cas il ne peut être qualifié de très suggestif.

2 - Arrêt de la ciclosporine :

a - Etude de l'évolution de l'effet indésirable :

Nous nous trouvons dans tous les cas dans un contexte pathologique où la survie du greffon est le but essentiel à atteindre et où la thérapeutique immunosuppressive est capitale, ce qui rend l'arrêt du médicament, la ciclosporine, totalement impossible. Dans ces conditions de non arrêt du médicament l'évolution de l'effet indésirable est néanmoins favorable la plupart du temps :

N°	Durée du traitement par la ciclo	Evolution de l'effet indésirable après traitement symptomatique de l'effet indésirable *
1	J8 -> non arrêté	favorable en 3 mois
2	J10 -> non arrêté	favorable en 1 mois
3	J10 -> non arrêté	favorable en 2 mois
4	J10 -> non arrêté	amélioration en 2 mois
5	J12 -> non arrêté	favorable en 3-4 mois
6	J7 -> non arrêté	favorable en 2 mois
7	J7 -> non arrêté	favorable en 2 mois

* Une imprécision repose sur la date des premiers signes de régression des douleurs à cause du suivi des malades non hospitalisés qui est difficile à réaliser.

En moyenne, l'évolution est favorable au cours du deuxième mois de traitement symptomatique. D'emblée, nous ne pouvons donc pas nous positionner dans le cas d'une évolution suggestive de l'effet indésirable. Par contre, le caractère non suggestif ou non concluant de l'évolution se discute.

1° L'évolution peut être qualifiée de non suggestive si nous considérons qu'elle va à l'encontre du rôle du médicament puisque la régression a lieu malgré la poursuite du traitement.

2° Elle peut aussi être qualifiée de non concluante si nous considérons qu'elle semble provoquée par l'administration d'un traitement symptomatique réputé efficace sur ces troubles ; en effet, tous les patients ont été traités pour leur algodystrophie :

N°	Traitement symptomatique de l'effet indésirable
1	Calcitonine + antalgiques Physiothérapie + décharge
2	Calcitonine Kinésithérapie + repos
3	Calcitonine Physiothérapie + repos
4	Calcitonine Physiothérapie
5	Calcitonine Physiothérapie + décharge
6	Décharge + Balnéothérapie
7	Calcitonine Kinésithérapie + décharge

Dans le cas d'une évolution non suggestive comme dans celui d'une évolution non concluante, la valeur de l'imputabilité intrinsèque reste la même pour une réadministration Ro, ainsi que nous le verrons plus loin.

b - Evolution de l'effet en fonction des concentrations sanguines de ciclosporine :

Etant donnée l'impossibilité d'arrêter la ciclosporine, nous avons essayé d'établir une éventuelle relation entre l'évolution de l'effet indésirable et les variations des concentrations sanguines en ciclosporine qui reflètent les variations de posologie. En effet, si nous raisonnons par rapport à l'imprégnation tissulaire en ciclosporine des patients, c'est-à-dire si nous considérons les valeurs sanguines de façon globale et non pas ponctuelle (dans ce cas-là, un pic sanguin supérieur aux valeurs thérapeutiques normales

n'a de signification que s'il ne reste pas isolé), alors nous pouvons considérer qu'après une période initiale nécessaire à l'obtention d'un équilibre, les concentrations sanguines varient proportionnellement aux posologies.

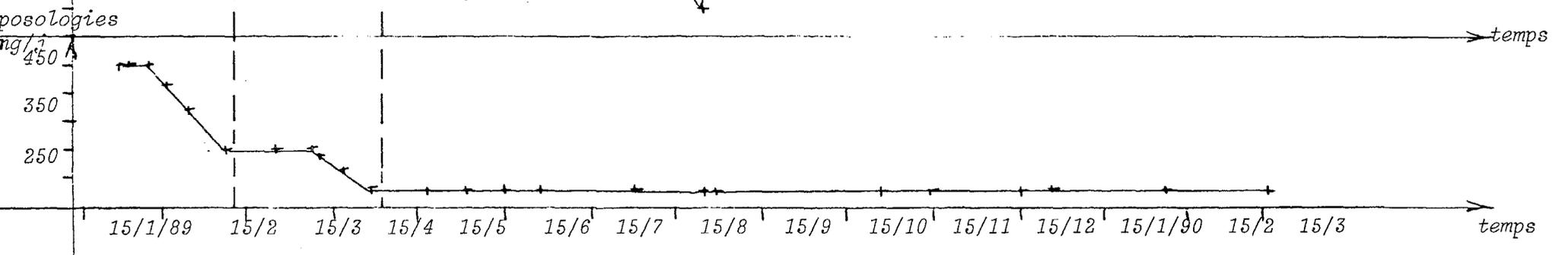
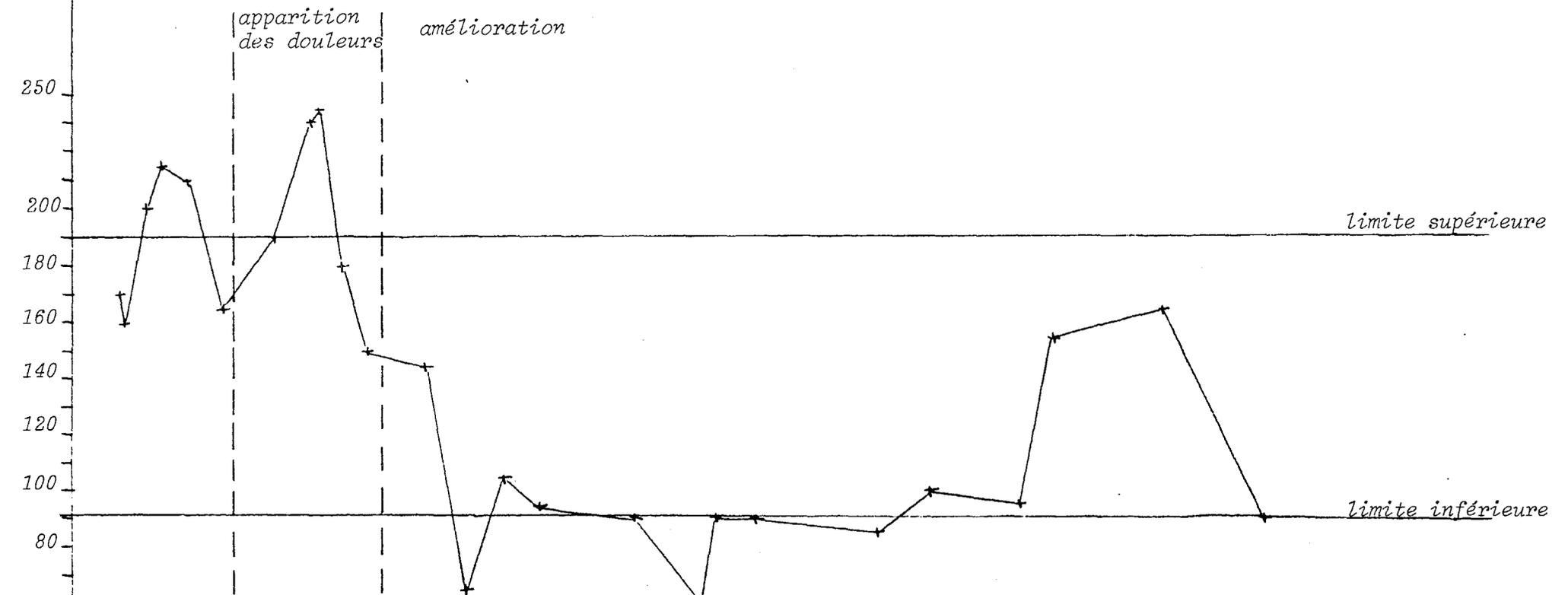
Pour certains de nos patients, les premiers symptômes sont consécutifs à une période plus ou moins longue d'imprégnation importante. C'est le cas du **patient n°3**, pour lequel pendant les deux premiers mois de traitement les taux de ciclosporine sont élevés et oscillent autour de 200 ng/ml, et du **patient n°6** dont les trois premiers mois de traitement sont marqués par des concentrations sanguines variables mais fluctuant globalement autour des limites supérieures de la normalité thérapeutique. Pour ces mêmes patients, l'évolution des douleurs se fait plus ou moins parallèlement à la diminution des posologies donc des taux sanguins.

En effet, pour le patient n°3, une brutale diminution des concentrations sanguines coïncide avec l'amélioration des douleurs. Ultérieurement, l'absence de rechutes symptomatiques coïncide avec des valeurs de concentration sanguine en ciclosporine, comprises dans la fourchette de normalité thérapeutique, celles-ci oscillant même loin des limites supérieures.

Quant au patient n°6, la diminution des concentrations sanguines donc de l'imprégnation, associée à un traitement physique des troubles, coïncide globalement avec une diminution des douleurs. Les éventuelles rechutes ne peuvent pas être mises en évidence à cause du recul qui est encore insuffisant.

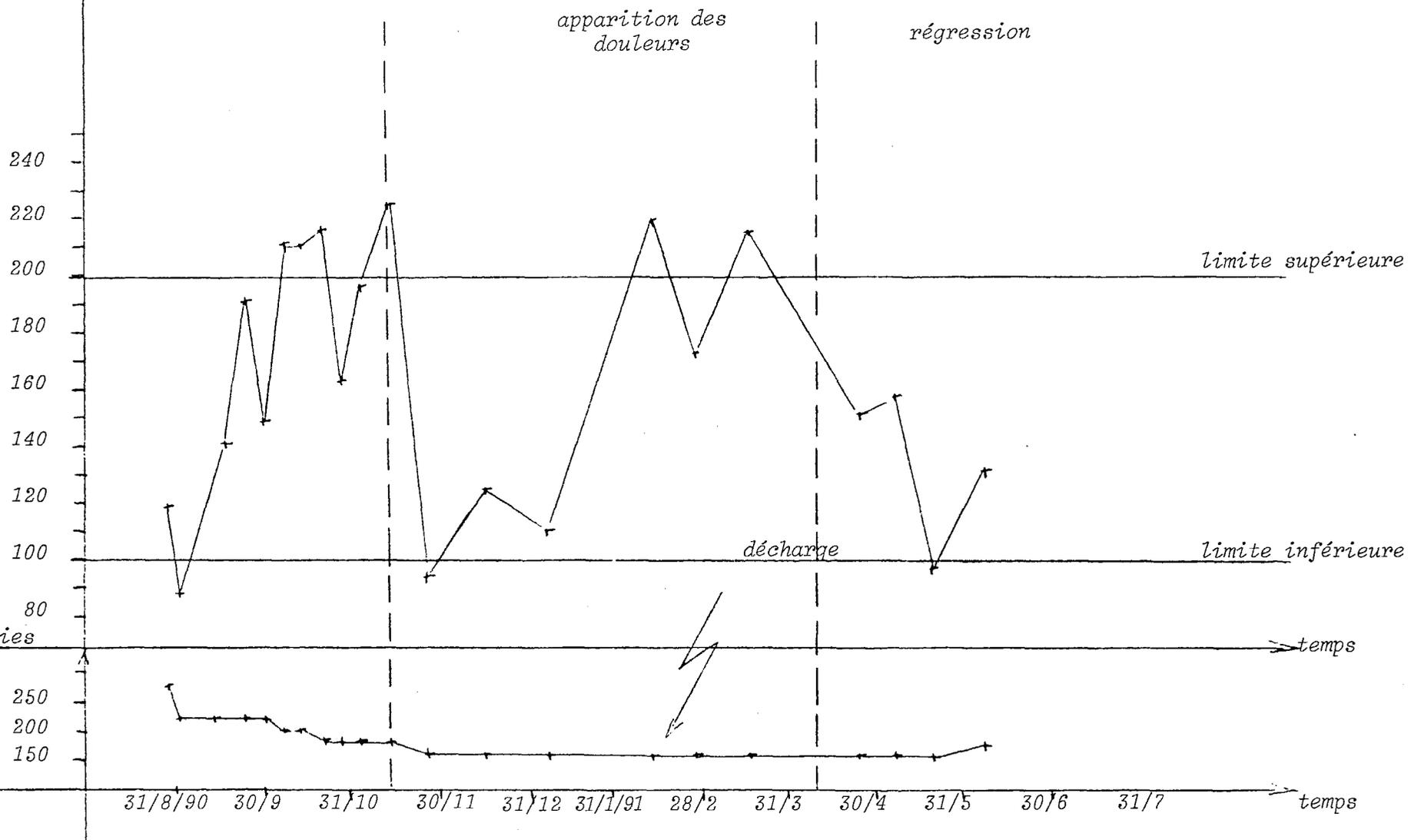
Pour ces patients, nous restons dans le cadre d'un délai compatible, d'une évolution non concluante ou non suggestive, mais l'évolution des troubles coïncidant avec l'évolution des concentrations sanguines en ciclosporine, nous pourrions éventuellement signaler le caractère dose-dépendant de cet effet indésirable et augmenter ainsi le score de la chronologie.

concentrations
sanguines
ng/ml



PATIENT N°3

concentrations
sanguines
ng/ml



PATIENT N°6

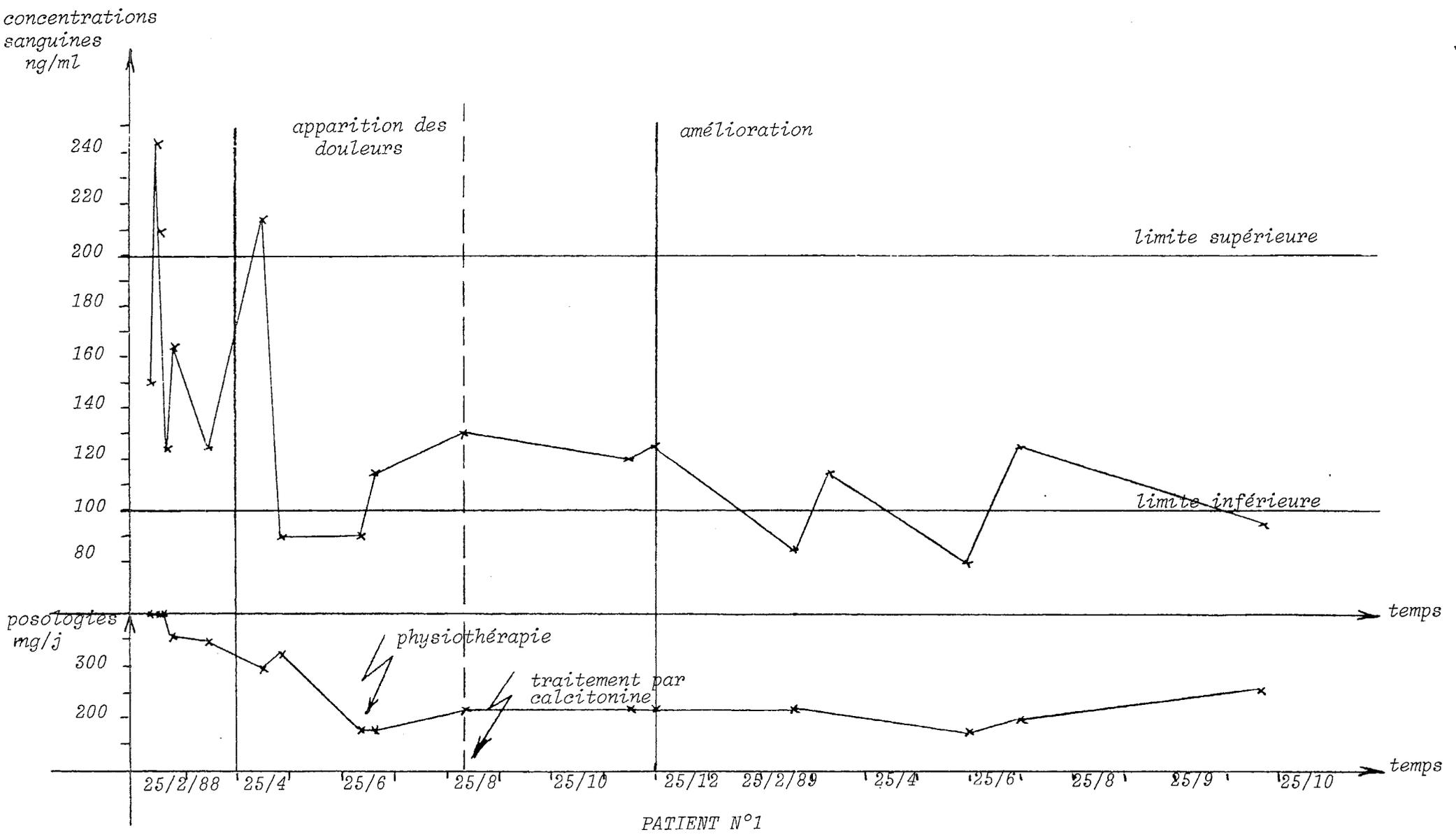
L'étude des autres cas cliniques nous permet de trancher à ce sujet :

- **patient n°1** : les douleurs apparaissent deux mois après l'administration de ciclosporine alors que l'imprégnation est normale, et s'amplifient alors que les concentrations sanguines sont situées aux limites supérieures de la normalité thérapeutique ; elles disparaissent totalement parallèlement à des valeurs sanguines constantes et moyennes.

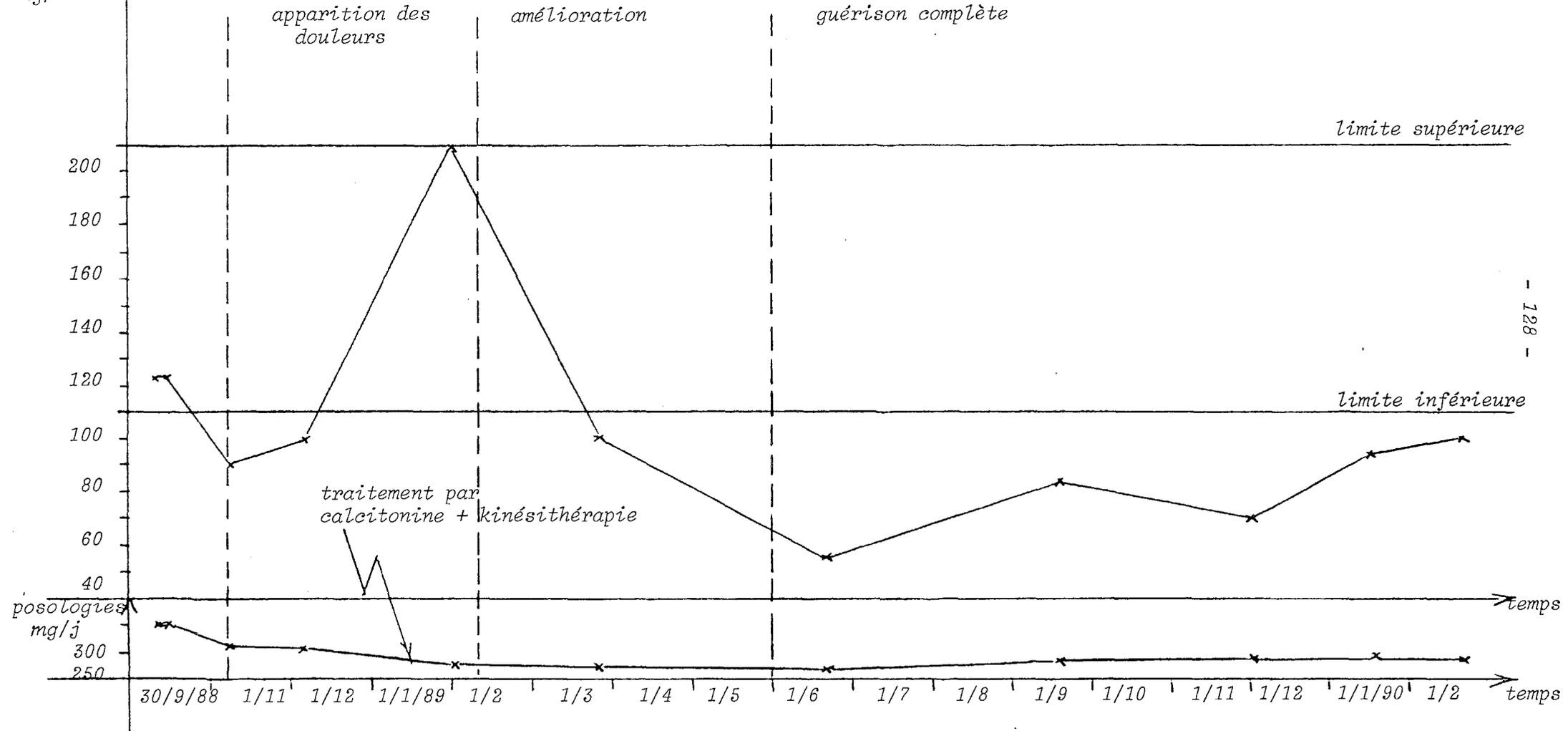
- **patient n°2** : les premières douleurs apparaissent au bout d'un mois et demi de traitement alors que l'imprégnation tissulaire en ciclosporine est faible puisque les taux oscillent autour de 100 ng/ml ; une augmentation des taux sanguins qui restent néanmoins dans la fourchette thérapeutique, semble correspondre à une disparition des douleurs, mais la faible fréquence des dosages sanguins effectués durant cette période ne permet pas une interprétation très précise des données.

- **patient n°4** : il ne semble pas exister non plus de corrélation entre les concentrations sanguines et l'évolution de l'effet indésirable : les douleurs apparaissent et s'aggravent alors que l'imprégnation est normale ou faible ; elles régressent après traitement symptomatique pour des valeurs sanguines restant constantes. Un pic d'élévation significative de la ciclosporine sanguine situé à 400 ng/ml ne provoque pas de rechute symptomatique et donc semble éliminer l'hypothèse d'un effet indésirable dose-dépendant.

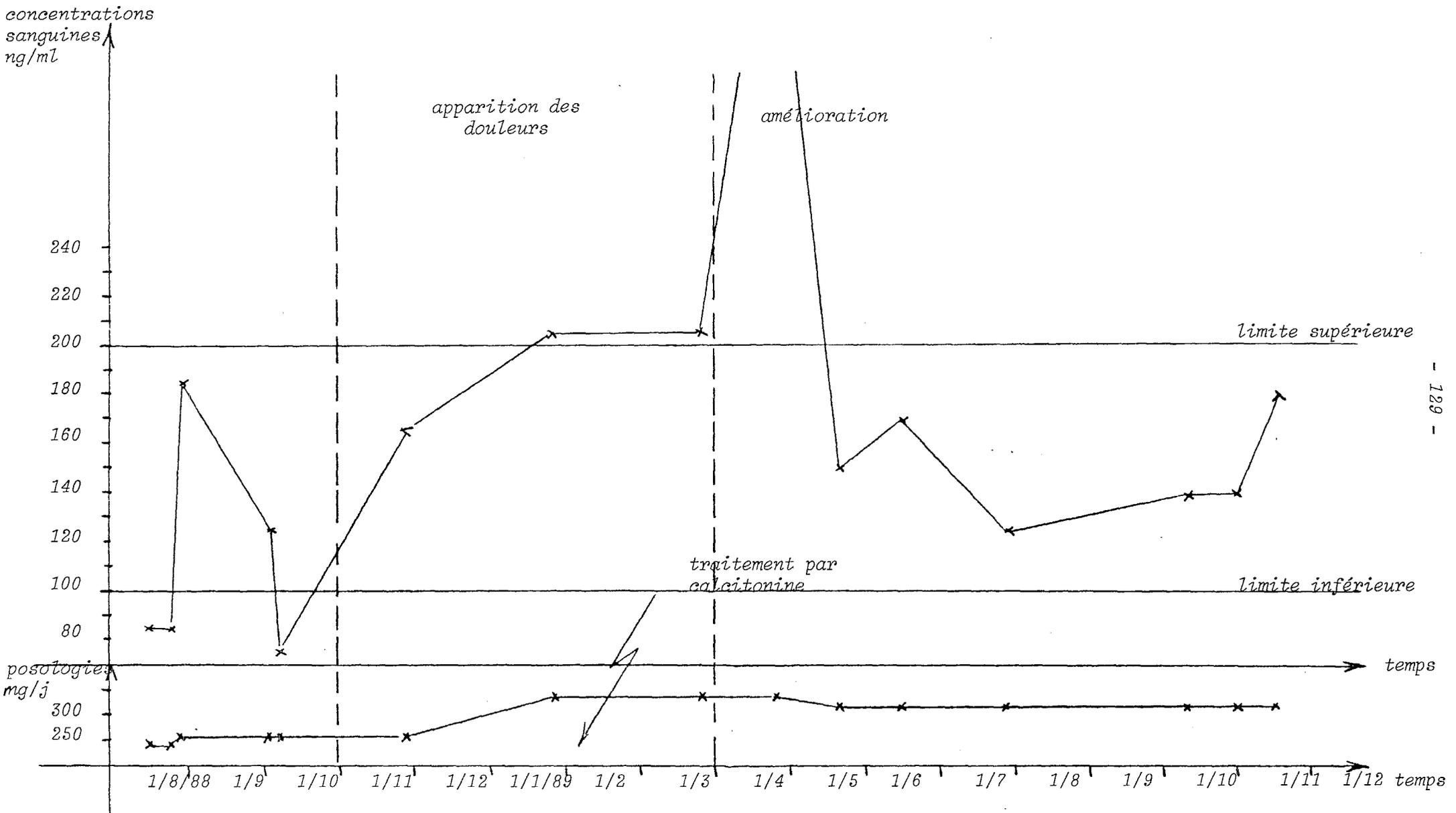
- **patient n°5** : pendant les trois premiers mois, la concentration sanguine en ciclosporine reste située à des valeurs moyennes ; les premières douleurs apparaissent et s'aggravent alors qu'elle s'élève (195 ng/ml en moyenne) puis régressent alors qu'elle a peu diminué (170 ng/ml en moyenne). Nous ne pouvons donc pas considérer que ces valeurs soient significatives d'un effet indésirable dose-dépendant.



concentrations
sanguines
ng/ml

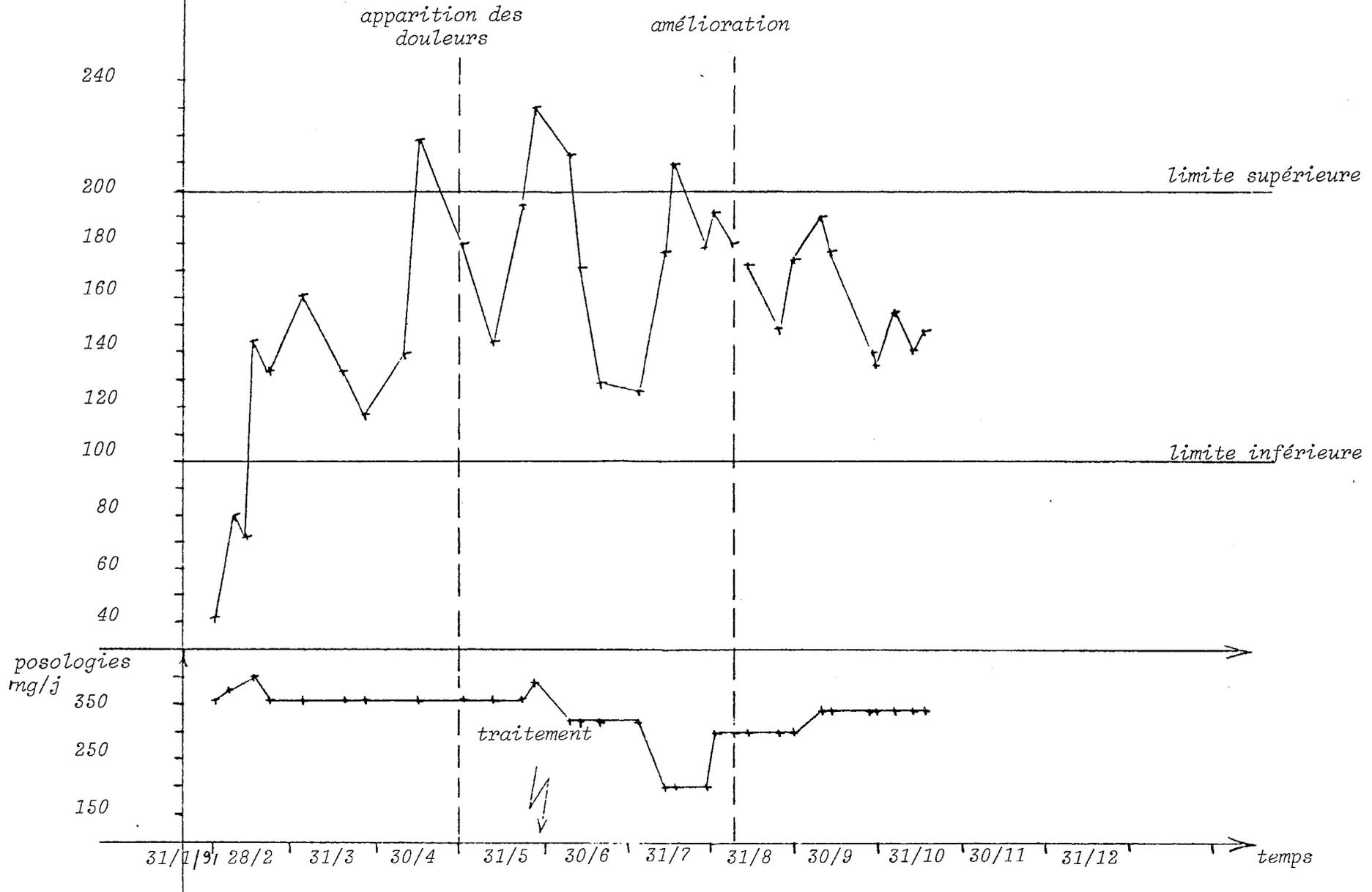


PATIENT N°2



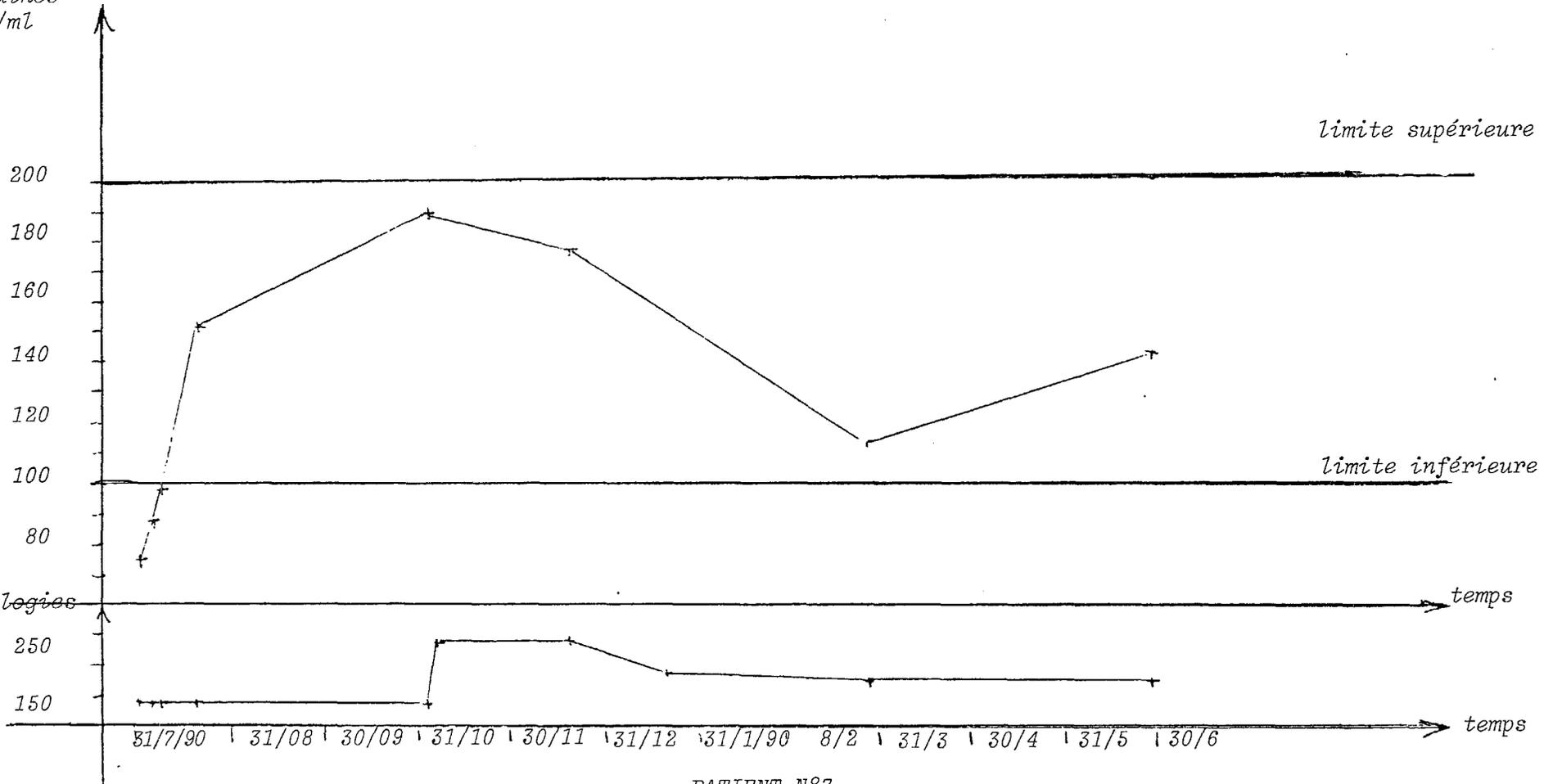
PATIENT N°4

concentrations
sanguines
ng/ml



PATIENT N°5

concentrations
sanguines
ng/ml



PATIENT N°7

- **patient n°7** : les valeurs chiffrées concernant les concentrations sanguines en ciclosporine ne sont pas nombreuses mais il semble tout de même que l'effet indésirable apparaisse, s'aggrave puis disparaisse alors que l'imprégnation reste constante et faible.

Après l'analyse de ces cinq autres observations, il semble que la corrélation directe entre l'évolution de l'effet indésirable et l'évolution de l'imprégnation en ciclosporine reflétée par les concentrations sanguines ne puisse être validée. L'effet indésirable ne peut donc pas être qualifié de dose-dépendant dans le cadre de notre étude compte-tenu du petit nombre de patients étudiés.

c - Nécessité d'une surveillance à plus long terme :

La surveillance à long terme de ces patients est nécessaire car elle permet de déterminer le caractère récidivant ou non de l'effet indésirable et donc d'affirmer ou non la responsabilité de la ciclosporine. En effet, l'absence de rechutes symptomatiques affaiblirait l'hypothèse selon laquelle la ciclosporine intervient dans l'apparition de cet effet indésirable, alors que l'existence de rechutes renforcerait, elle, cette hypothèse et permettrait de mieux étudier la relation effet-dose.

Pour l'instant, nos observations sont encore trop récentes, les plus anciennes datant de 1988 et les plus récentes de 1990 :

N°	Date de la greffe
1	25/02/88
2	30/09/88
3	18/01/89
4	07/08/88
5	17/01/91
6	15/09/90
7	22/07/90

3 - Réadministration de la ciclosporine :

Il n'y a pas eu arrêt de la ciclosporine, il n'y a donc pas eu de réadministration possible et nous nous situons donc toujours dans le cas d'une réadministration non faite Ro.

Finalement, nous nous trouvons le plus souvent dans le cas d'un délai d'apparition compatible, d'une évolution non concluante ou non suggestive et d'une absence de réadministration du médicament, donc la chronologie de la ciclosporine est douteuse C1.

Pour certains patients, la chronologie pourrait être qualifiée de plausible C2 si nous considérions que l'effet indésirable était dose-dépendant, mais cette hypothèse n'étant pas vérifiée dans la majorité des observations, il convient de rester prudent et de ne pas augmenter l'imputabilité de la ciclosporine même pour ces patients.

II Etude des critères sémiologiques :

1 - La sémiologie proprement dite :

La sémiologie décrite n'est pas évocatrice du rôle de la ciclosporine. En effet, même si la physiopathologie de cet effet indésirable n'est pas complètement connue à l'heure actuelle, nous ne pouvons pas admettre que la ciclosporine, par une action pharmacologique bien définie, soit responsable de l'apparition d'un tel symptôme.

2 - Les facteurs favorisants :

Un certain nombre d'éléments qui eux-mêmes peuvent entraîner l'apparition d'une algodystrophie, pourraient être considérés comme facteurs favorisants :

- l'opération puisqu'elle correspond à une intervention chirurgicale abdominale,

- la position du rein greffé dans la fosse iliaque qui peut créer un syndrome pseudo-tumoral et entraîner ainsi l'apparition d'une algodystrophie,

- le stress et l'anxiété qui accompagnent l'idée d'une intervention chirurgicale de cette importance peuvent aussi déclencher ou favoriser l'apparition d'un tel syndrome,

- le terrain physiopathologique particulier qui existe pour presque tous les cas cliniques de notre étude pourrait lui aussi favoriser l'apparition d'une algodystrophie.

N°	Terrain physiopathologique
1	Hypertriglycémie : terrain métabolique
2	-
3	Asthme : terrain atopique *
4	L.E.D. : terrain immunologique * Dépression nerveuse : terrain neuropsychique
5	Hyperparathyroïdie : terrain endocrinien
6	Hyperparathyroïdie : terrain endocrinien Allergies : terrain atopique
7	Hyperparathyroïdie : terrain endocrinien

* les terrains atopiques et immunologiques ne font pas partie des facteurs étiologiques des algodystrophies tels que nous les avons décrits plus haut, mais il serait intéressant de connaître plus exactement leur rôle éventuel dans l'apparition d'un tel effet.

Discussion :

La signification du terme "facteur favorisant bien validé" est petit-à-petit précisée grâce aux réunions de consensus organisées autour de chaque thème d'effet indésirable. Malheureusement, il n'y a pas encore eu de réunion de ce genre en rhumatologie, il convient donc de rester prudent, de ne pas augmenter de façon injustifiée le score séméiologique et de ne pas considérer ces éléments comme des facteurs très favorisants car ils ne sont pas encore validés.

3 - Autre explication non médicamenteuse :

La possibilité d'une autre explication non médicamenteuse ne peut pas être exclue de notre étude car tous les éléments pré-cités peuvent à eux seuls déclencher l'apparition d'une algodystrophie, à savoir :

- le stress, l'anxiété,
- l'intervention chirurgicale,
- l'hyperparathyroïdie,
- l'hypertriglycémie.

Ils peuvent donc a priori expliquer à eux seuls l'apparition d'un tel syndrome. Pourtant, si tel était le cas, les algodystrophies seraient apparues avant l'utilisation à grande échelle de la ciclosporine ; dans la majorité des cas elles n'auraient pas été diagnostiquées à cause des méthodes d'exploration corporelle qui étaient alors peu spécifiques, et ceci explique l'absence de publications à ce sujet.

De plus, la parution de la première publication posant le problème de la responsabilité de la ciclosporine dans l'apparition de ce syndrome a sensibilisé les médecins qui à l'heure actuelle recherchent et donc trouvent cette pathologie dans de nombreux cas cliniques.

Nous pensons donc, même si nombreuses explications nous manquent encore aujourd'hui, que ces algodystrophies pourraient être la conséquence d'un mécanisme physiopathologique complexe plurifactoriel faisant intervenir :

- la ciclosporine,
- le terrain neuropsychique (stress, angoisse),
- le terrain métabolique (diabète, hypertriglycémie),
- l'hyperparathyroïdie,
- et peut-être même les terrains immunologique et allergique.

De nouvelles recherches complémentaires doivent être effectuées ; ce seront peut-être elles qui modifieront les actuelles conclusions de notre étude de pharmacovigilance.

4 - Examen complémentaire spécifique fiable :

L'effet indésirable ne pouvant pas être catalogué de façon formelle comme dose-dépendant, la mesure des concentrations sanguines en ciclosporine ne peut pas être considérée comme un examen complémentaire spécifique fiable. Ce test est qualifié de non disponible, et prend la valeur Lo.

Pour chacun des dossiers étudiés, la séméiologie est non évocatrice du rôle de la ciclosporine, les facteurs très favorisants bien validés sont absents, une autre explication non médicamenteuse est possible et l'examen complémentaire spécifique fiable n'est pas disponible. La séméiologie est donc douteuse S1.

III Tableaux récapitulatifs :

Ils reprennent l'analyse complète de chacun des dossiers et adaptent les remarques générales au cas particulier que représente chaque patient.

La valeur de l'imputabilité intrinsèque de la ciclosporine ne permet pas de conclure définitivement sur sa responsabilité dans l'apparition des algodystrophies.

Nous pouvons seulement admettre que son rôle n'est pas exclu, mais que les données chronologiques et séméiologiques ne sont pas suggestives.

C'est en multipliant le nombre des patients traités par la ciclosporine que nous pourrions nous appuyer sur une plus grande échelle d'observations et ainsi affiner nos conclusions, notamment grâce à son utilisation dans d'autres secteurs médicaux en particulier dans le traitement de certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde.

N°	Critères chronologiques	C	Critères séméiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
1	<p>1° Délai d'apparition compatible : les douleurs sont apparues au bout de quelques jours de traitement. Les diagnostics radiologiques et scintigraphiques n'ont été établis qu'au bout de deux mois.</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt du médicament) ou non concluante (traitement symptomatique efficace)</p> <p>3° Evolution des symptômes ne coïncidant pas avec l'évolution des concentrations sanguines</p> <p>4° Réadministration absente = Ro</p>	C1	<p>1° Séméiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Facteurs très favorisants bien validés absents</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stress, angoisse - intervention chirurgicale - hypertriglycémie <p>4° Absence d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	II

N°	Critères chronologiques	C	Critères séméiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
2	<p>1° Délai d'apparition compatible : 40 jours après la greffe soit 1 mois après le début du traitement par la ciclosporine.</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt du médicament) ou non concluante (traitement symptomatique efficace)</p> <p>3° Pas de coïncidence entre l'évolution des symptômes et les concentrations sanguines. Evolution même plutôt inverse</p> <p>4° Pas de réadministration</p>	C1	<p>1° Séméiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Absence de facteurs favorisants bien validés</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible : - stress, angoisse - intervention chirurgicale</p> <p>4° Absence d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	I1

N°	Critères chronologiques	C	Critères sémiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
3	<p>1° Délai d'apparition compatible : à J55 donc un mois et demi après le début du traitement par la ciclosporine</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt du médicament) ou non concluante (régression après traitement symptomatique)</p> <p>3° Coïncidence entre l'évolution des symptômes et l'évolution des concentrations sanguines (E.I dose-dépendant) mais hypothèse non confirmée par les autres observations</p> <p>4° Pas de réadministration = Ro</p>	C1	<p>1° Sémiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Pas de facteurs très favorisants bien validés</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stress, angoisse - intervention chirurgicale - asthme ? (mécanisme encore inconnu) <p>4° Pas d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	I1

N°	Critères chronologiques	C	Critères séméiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
4	<p>1° Délai d'apparition compatible : les douleurs sont apparues au cours du troisième mois après la greffe.</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt du médicament) ou non concluante (traitement symptomatique efficace)</p> <p>3° Pas de coïncidence entre les concentrations sanguines et l'intensité des symptômes</p> <p>4° Pas de réadministration = Ro</p>	C1	<p>1° Séméiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Pas de facteurs très favorisants bien validés</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stress, angoisse - intervention chirurgicale - lupus erythémateux disséminé (mécanisme inconnu) - terrain dépressif <p>4° Pas d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	I1

N°	Critères chronologiques	C	Critères séméiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
5	<p>1° Délai d'apparition compatible : au cours du 4ème mois après le début du traitement</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt du médicament) ou non concluante (régression avec traitement symptomatique efficace)</p> <p>3° La régression des douleurs semble assez bien corrélée à une diminution des concentrations sanguines mais valeurs non significatives</p> <p>4° Pas de réadministration = Ro</p>	C1	<p>1° Séméiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Pas de facteurs très favorisants bien validés</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible : - stress, angoisse - intervention chirurgicale - hyperparathyroïdie</p> <p>4° Pas d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	I1

N°	Critères chronologiques	C	Critères sémiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
6	<p>1° Délai d'apparition compatible : 3ème mois après la greffe</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt de la ciclosporine) ou non concluante (régression avec traitement spécifique)</p> <p>3° Evolution des douleurs coïncide avec évolution des symptômes => effet indésirable dose-dépendant ? Hypothèse non confirmée par les autres cas</p> <p>4° Pas de réadministration = Ro</p>	C1	<p>1° Sémiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Pas de facteurs très favorisant bien validés</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stress, angoisse - intervention chirurgicale - hyperparathyroïdie - lupus erythémateux disséminé ? - asthme <p style="text-align: right;">} mécanisme inconnu</p> <p>4° Pas d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	I1

N°	Critères chronologiques	C	Critères séméiologiques	S	Imputabilité intrinsèque	I
7	<p>1° Délai d'apparition compatible : au cours du 2ème mois après la greffe</p> <p>2° Evolution non suggestive (régression sans arrêt du médicament) ou non concluante (régression après traitement symptomatique)</p> <p>3° Pas de relation entre les concentrations sanguines et l'évolution des symptômes</p> <p>4° Pas de réadministration = Ro</p>	C1	<p>1° Séméiologie non évocatrice du rôle de la ciclosporine</p> <p>2° Pas de facteurs très favorisants bien validés</p> <p>3° Explication non médicamenteuse possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stress, angoisse - intervention chirurgicale - hyperparathyroïdie <p>4° Pas d'examen complémentaire spécifique fiable Lo</p>	S1	douteuse	I1

C - IMPUTABILITE INTRINSEQUE DES AUTRES MEDICAMENTS

L'imputabilité intrinsèque de tous les autres médicaments pris par les patients va maintenant être étudiée.

Les scores séméiologiques sont les mêmes que celui de la ciclosporine car les conditions cliniques et physiopathologiques de chaque patient n'ont pas changé, dans la mesure où l'effet indésirable n'est évocateur du rôle d'aucun de ces médicaments. Seuls varient les scores chronologiques en fonction des médicaments étudiés.

Nous pouvons dès à présent traiter le cas des sérums antilymphocytaires qui sont administrés aux patients immédiatement après l'intervention avant que le relai ne soit pris, au septième, dixième ou douzième jour par la ciclosporine. Dans tous les cas, l'effet indésirable apparaît un, deux, trois mois ou plus après l'arrêt de ce médicament ce qui rend le délai d'apparition incompatible. L'imputabilité intrinsèque semble donc exclure le rôle des sérums antilymphocytaires.

Nous allons maintenant établir le traitement de chaque patient.

Patient n°1 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive : les douleurs s'améliorent avant l'arrêt du médicament - R- : la réadministration ne provoque pas de rechute
CORTANCYL®	C1	- délai compatible - évolution non suggestive - Ro
ADALATE®	C1	idem cortancyl®
LASILIX®	Co* C1	effet survient un mois après arrêt du médicament délai compatible si on considère que l'imprégnation tissulaire reste importante même 1 mois après
RANIPLEX®	Co* C1	idem lasilix®

Patient n°2 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro
CORTANCYL®	C1	- délai compatible - évolution non suggestive ou non concluante : le médicament a été arrêté après la fin de l'effet - Ro
ARTEX®	C1	idem cortancyl®
MINIPRESS®	Co	délai incompatible : administré après la guérison
LASILIX®		Durée du traitement inconnue
AZANTAC®	Co* C1	effet apparait longtemps après arrêt si on considère que l'imprégnation tissulaire reste importante pendant 15 jours

Patient n°3 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non suggestive : arrêt coïncide avec apparition des douleurs - R- : pas de rechute ou d'aggravation lors de la réadministration
CORTANCYL®	C1 C2	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro diminution des posologies coïncide avec régression effet
LOXEN®	C1	- délai compatible - évolution non suggestive ou non concluante - Ro Médication au long cours
VENTOLINE® ATROVENT®	C1	idem loxen®

Patient n° 4 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non suggestive ou non concluante - Ro
	C2	Diminution des posologies coïncide avec régression effet
CORTANCYL®	C1	- délai compatible - évolution suggestive : régression des douleurs coïncide avec diminution des posologies, et guérison avec arrêt du médicament - Ro
LOXEN®	Co*	- délai incompatible : effet apparaît après arrêt du médicament
	C1	- si on considère qu'il reste pendant 1 mois une imprégnation tissulaire importante
TENORMINE®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro
	C2	Diminution des posologies coïncide avec régression effet

Patient n°5 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro
SOLUPRED®	Co	- délai compatible : effet apparaît longtemps après arrêt
CORTANCYL®	C1	idem imurel®
LOXEN®	C1	idem imurel®
OROCAL®	C1	idem imurel®

Patient n°6 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro
	C2	Diminution des posologies coïncide avec régression effet
CORTANCYL®	C1 C2	cf imurel®
LOXEN®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro
TENORMINE®	C1	cf loxen®

Patient n°7 :

Médicament	C	Commentaires
IMUREL®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive si on considère que l'arrêt de 3 jours est trop bref pour être suggestif - Ro
CORTANCYL®	C1	- délai compatible - évolution non concluante ou non suggestive - Ro
TENORMINE®	Co	- délai incompatible : administration après début de l'effet
OROCAL®	C1	cf cortancyl®

* les connaissances concernant la physiopathologie des algodystrophies ne nous précisent pas, à l'heure actuelle, le délai nécessaire à la mise en place de ce syndrome. Nous ne savons donc pas encore si un médicament arrêté depuis 15 jours ou 1 mois peut intervenir dans l'apparition de l'effet.

Médicament	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	Observation 5	Observation 6	Observation 7
IMUREL®	C1 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1 C2 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1 C2 S1 I1	C1 S1 I1
CORTANCYL®	C1 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1 C2 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1 C2 S1 I1	C1 S1 I1
SOLUPRED®					C0 S1 I0		
ADALATE®	C1 S1 I1						
LOXEN®			C1 S1 I1	C0 S1 I1 C1 S1 I1	C1 S1 I1	C1 S1 I1	
ARTEX®		C1 S1 I1					
TENORMINE®				C1 S1 I1 C2 S1 I1		C1 S1 I1	C0 S1 I0
MINIPRESS®		C0 S1 I0					
LASILIX®	C0 S1 I0 C1 S1 I1						
RANIPLEX®	C0 S1 I0 C1 S1 I1						
AZANTAC®		C0 S1 I0 C1 S1 I1					
OROCAL®					C1 S1 I1		C1 S1 I1
VENTOLINE®			C1 S1 I1				
ATROVENT®			C1 S1 I1				

Imputabilité intrinsèque des autres médicaments

Tableau récapitulatif

Au terme de cette étude, il semble que tous les médicaments administrés aux patients soient caractérisés par la même imputabilité intrinsèque qui est douteuse. Il nous est donc difficile de conclure avec certitude sur le rôle joué par chacun, d'autant plus que la pathologie étudiée et le terrain physiopathologique de chaque patient sont complexes et nécessitent de multiples thérapeutiques : celles-ci ne sont pas toujours décrites dans les dossiers et ne sont donc pas systématiquement prises en compte dans notre étude.

Nous pouvons tout de même dire que certains médicaments nous semblent plus suspects que d'autres.

En effet, certaines molécules comme le salbutamol, l'ipratropium, le carbonate de calcium, la ranitidine, le furosémide, et la prazocine ne nous paraissent pas jouer un rôle déterminant dans l'apparition de l'algodystrophie, soit parce qu'ils sont administrés au long cours au patient c'est-à-dire plusieurs années avant la greffe sans qu'aucun symptôme de ce type ne soit survenu auparavant, soit parce qu'ils sont administrés sur une période de très courte durée c'est-à-dire une à deux semaines : il paraît improbable qu'une durée de traitement si brève puisse induire des remaniements aussi complexes que ceux existant dans les algodystrophies.

Par contre, d'autres médicaments comme les β bloquants, les antagonistes calciques, l'azathioprine et les corticoïdes nous paraissent plus suspects ; dans le cadre de notre étude, ils ne peuvent être ni incriminés ni disculpés mais la valeur de leur imputabilité intrinsèque indique qu'ils peuvent intervenir dans l'apparition des algodystrophies au même titre que la ciclosporine.

D - IMPUTABILITE EXTRINSEQUE DES MEDICAMENTS

Nous avons recherché dans les différents ouvrages de la littérature médicale classique ainsi que dans plusieurs revues spécifiques, les articles rapportant des observations d'algodystrophies imputables à la ciclosporine et à chacun des autres médicaments appartenant au traitement des patients.

I Imputabilité extrinsèque de la ciclosporine :

1 - Etude des ouvrages classiques utilisés en pharmacovigilance:

Nous avons consulté tous les ouvrages énoncés dans le texte de la méthode officielle française de pharmacovigilance [05] à savoir :

- VIDAL édition 1991 [12]
- Martindale 29^S édition [37]
- Meyler's Side Effects of Drugs [17]
- Side effects of Drugs annual [18]
- Risques et maladies liés aux médicaments [23]

Aucun de ces ouvrages ne fait mention de la possibilité de survenue d'une algodystrophie lors d'un traitement par la ciclosporine, l'algodystrophie n'apparaissant pas comme étant un effet indésirable notoire de la ciclosporine, nous ne pouvons pas lui attribuer une imputabilité extrinsèque de B3.

2 - Etude des articles :

Après avoir effectué une recherche bibliographique classique et même informatisée (MEDLINE), nous n'avons trouvé qu'un nombre restreint d'articles ; tous ne rapportent pas des cas d'algodystrophies secondaires au traitement par la ciclosporine mais ils décrivent alors des symptômes similaires.

a - Le docteur BOUTEILLER et ses collaborateurs du Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse ont été parmi les premiers à décrire en 1989 quatre cas d'algodystrophie apparus chez trois patients transplantés rénaux et chez un patient transplanté cardiaque. Ils parlent du SAPPIC (Syndrome Algique Polyarticulaire Probablement Induit par la Ciclosporine). Chez ces patients, des douleurs de type mécanique touchant les genoux, les pieds, les chevilles et les tendons d'Achille ont été constatées au cours des deuxième, quatrième et sixième mois de traitement. La radiographie, quand elle a été réalisée, montre une déminéralisation périarticulaire des genoux et des chevilles, la scintigraphie révèle une hyperfixation osseuse, et l'IRM est, elle, normale.

Plusieurs traitements ont été administrés, dont la calcitonine, qui n'ont, semble-t-il, pas influencé l'évolution des symptômes, ceux-ci disparaissant en 5 à 12 mois.

L'arrêt de la ciclosporine dans un cas, la diminution de ses posologies dans un autre, entraînent la disparition des douleurs ; l'épreuve de réadministration pratiquée dans le premier cas s'est révélée positive.

Après avoir éliminé plusieurs tableaux cliniques semblables relevant d'étiologies différentes comme l'hyperparathyroïdie ou les douleurs articulaires et l'ostéoporose induites par les corticoïdes, G. Bouteiller constate que le seul point commun entre ces quatre malades est la prise de ciclosporine dont les posologies influencent l'importance des douleurs [08].

b - Le docteur JUVIN et ses collaborateurs du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble décrivent un autre cas d'algodystrophie survenue chez un patient greffé rénal. Le dossier clinique de ce patient nous a été communiqué et nous l'avons inclus dans notre étude : il s'agit du patient n°1 [25].

c - Le docteur MOREL et ses collaborateurs qui exercent au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes décrivent eux cinq cas d'algodystrophies chez des patients transplantés rénaux. Les dossiers nous ont été communiqués, et ils font partie des observations que nous avons présentées sous forme de tableau dans notre première partie.

Nous rappelons que les symptômes apparaissent le plus souvent trois mois après la greffe. La localisation se fait au niveau des membres inférieurs et semble être déterminée par le site d'intervention, la chirurgie du petit bassin correspondant à une algodystrophie des genoux et des chevilles. La radiographie, la scintigraphie et l'IRM donnent des résultats caractéristiques des algodystrophies.

Les responsabilités de la pathologie rénale initiale et du groupe HLA sont éliminées dans le cadre de cette étude.

Par contre, les anomalies phosphocalciques présentes avant et après la greffe, ainsi que l'hyperparathyroïdie peuvent intervenir dans le mécanisme de l'algodystrophie, la parathormone accentuant l'ostéoclastose. De même, la corticothérapie même à faible dose, peut favoriser la décalcification osseuse.

De plus, cette publication permet la comparaison entre deux groupes témoins :

GROUPE 1	GROUPE 2
500 transplantés rénaux entre 01/1970 et 01/1985 Traitement : Prednisolone + Azathioprine + sérums antilymphocytaires ↓ aucun tableau évocateur d'une algodystrophie	109 transplantés rénaux entre 01/1985 et 12/1987 Traitement : Ciclosporine + Prednisolone à faible dose ↓ 5 cas d'algodystrophie

Enfin, cet article précise que les posologies de ciclosporine utilisées sont faibles de même que les concentrations sanguines qui ne dépassent pas 200 ng/ml.

Quatre patients ont totalement guéri malgré le maintien de ce médicament mais avec un traitement symptomatique adapté. Le cinquième patient n'a pas guéri spontanément malgré l'arrêt de la ciclosporine. L'effet ne semble donc pas être dose-dépendant, et, quoiqu'il en soit, la responsabilité de la ciclosporine dans l'apparition de cet effet indésirable demeure incertaine [35].

d - R.R. Bailey en 1985 décrit le cas d'un transplanté rénal de 47 ans qui a présenté 198 jours après la greffe, alors qu'il était sous ciclosporine en monothérapie, des arthralgies diffuses prédominant aux pieds et aux mains ; les arthralgies ont disparu après réduction des posologies, ce qui semble incriminer la ciclosporine [03].

e - Thèse de Vincent LUCAS (Nantes 1988) [31] :

Vincent LUCAS étudie 234 cas de patients greffés rénaux entre Août 1982 et Décembre 1985 soumis à quatre protocoles thérapeutiques différents dont trois seulement contiennent de la ciclosporine. Parmi ces patients, 28 soit 11% développent des manifestations rhumatologiques douloureuses et tous sont traités par la ciclosporine.

Les symptômes apparaissent entre le deuxième et le quatrième mois après la greffe. Leur début est brutal, ils atteignent surtout les membres inférieurs (genoux, chevilles, tarses) et à plus petite échelle, les membres supérieurs (épaule, coude, poignet, métacarpophalangiennes). Ces symptômes articulaires douloureux sont accompagnés d'un oedème, d'une tendinite et/ou de myalgies, mais l'absence de signes généraux est à noter. La biologie et la radiographie sont normales mais la scintigraphie osseuse indique une hyperfixation, une hypofixation ou une fonction normale. L'atteinte est unifocale dans un premier temps, puis devient plurifocale, d'allure symétrique ; elle évolue par crise et dure 14 ± 10 mois, le plus souvent moins de 1 an.

L'auteur tente de trouver une étiologie à ce syndrome. Plusieurs pathologies ont été éliminées parmi lesquelles :

- la pathologie synoviale inflammatoire,
- l'hypothèse microcristalline,
- l'entésopathie,
- l'ischémie locale et/ou ostéonécrose débutante,
- l'ostéodystrophie métabolique, ou les perturbations du métabolisme phosphocalcique.

Seuls sont retenus comme pouvant intervenir :

- la ciclosporine dont l'imputabilité intrinsèque est le plus souvent douteuse mais qui peut parfois être plausible (7 cas) ou vraisemblable (1 cas), le mécanisme impliqué ne semblant pas être de nature dose-dépendant.

- les corticoïdes dont le sevrage ou la diminution rapide des posologies peut favoriser l'expression des symptômes. En effet, le protocole thérapeutique utilisé à Nantes prévoit une diminution progressive des doses en 85 ± 35 jours après la greffe rénale, contrairement à d'autres protocoles, comme celui appliqué à Grenoble, qui prévoient l'administration à vie des corticoïdes aux patients. Plusieurs références bibliographiques décrivent l'apparition de symptômes similaires à l'algodystrophie au cours du sevrage en corticoïdes, symptômes qui disparaissent lors de la réadministration de doses importantes ; certains caractères séméiologiques diffèrent entre ces complications et les arthralgies observées chez les 28 patients de l'étude, notamment, le délai d'apparition des symptômes et la durée de l'effet, ce qui limite le rôle joué par le sevrage dans l'apparition d'un tel effet indésirable ; il peut tout au plus en favoriser l'apparition chez certains patients.

3 - Récapitulatif :

D'après les données extraites de ces cinq publications faisant état d'algodystrophies ou de manifestations rhumatologiques douloureuses apparues sous traitement par la ciclosporine, nous savons que le syndrome apparaît deux à trois mois après la greffe.

Il se manifeste cliniquement par des douleurs uni ou plurifocales, bilatérales, symétriques, à prédominance gauche souvent [35], touchant le membre inférieur et aboutissant à une impotence significative. Les signes pseudo-inflammatoires sont peu nombreux et les examens radiographiques et scintigraphiques souvent significatifs d'une algodystrophie.

L'IRM permet d'éliminer le diagnostic d'ostéonécrose.

Les mécanismes d'action sont encore mal connus. Trois hypothèses sont formulées [35] :

1° La ciclosporine, par son action vasoconstrictive intrarénale, par sa toxicité neurologique et par son éventuelle interférence avec divers médiateurs chimiques des terminaisons nerveuses, pourrait intervenir dans les troubles vasomoteurs intraosseux décrits dans la physiopathologie des algodystrophies.

2° Elle pourrait accentuer l'ostéoclastose observée dans les régions osseuses atteintes d'algodystrophie.

3° Elle pourrait enfin favoriser l'acidose hyperchlorémique et aggraver ainsi la décalcification acellulaire.

Quoi qu'il en soit, la responsabilité de la ciclosporine dans le déclenchement de cette pathologie reste incertaine.

II Imputabilité extrinsèque des autres médicaments :

Nous avons effectué la même recherche bibliographique pour chacun des autres médicaments administrés aux patients de notre étude.

1 - Etude des ouvrages classiques :

Aucun ouvrage médical classique ne fait mention de l'apparition d'une algodystrophie lors du traitement par l'un de ces médicaments quel qu'il soit, à savoir :

- IMUREL[®] (azathioprine)
- CORTANCYL[®] (prednisone)
- SOLUPRED[®] (methylprednisolone)
- ADALATE[®] (nifedipine)
- LOXEN[®] (nicardipine)
- ARTEX[®] (tertatolol)
- TENORMINE[®] (atenolol)
- MINIPRESS[®] (prazosine)
- LASILIX[®] (furosémide)
- RANIPLEX[®] (ranitidine)
- AZANTAC[®] (ranitidine)
- OROCAL[®] (carbonate de calcium)
- VENTOLINE[®] (salbutamol)
- ATROVENT[®] (ipratropium)

La valeur de leur imputabilité extrinsèque ne peut donc pas être B3.

2 - Etude des articles de revues :

Après avoir effectué une recherche bibliographique classique, nous n'avons pas retrouvé d'articles mentionnant l'apparition d'algodystrophies ou de syndromes similaires après la prise de :

- IMUREL[®]
- LASILIX[®]
- RANIPLEX[®]
- AZANTAC[®]
- OROCAL[®]
- VENTOLINE[®]
- ATROVENT[®]

L'imputabilité extrinsèque de ces médicaments sera donc B1. Par contre, les autres médicaments seront caractérisés par une imputabilité plus élevée.

1° **Les corticoïdes** : la littérature ne mentionne aucun cas d'algodystrophie imputable à la prise de corticoïdes ; par contre, d'autres manifestations musculosquelettiques, à titre de myopathies et d'arthralgies, peuvent être signalées [04-08-12-17-28,].

L'ostéonécrose constitue un effet indésirable notoire de la corticothérapie, mais le diagnostic différentiel entre cette dernière et l'algodystrophie ne pose pas de problèmes grâce à l'IRM.

La littérature relatant l'existence d'effets indésirables de séméiologie différente mais relativement voisine de celle des algodystrophies, l'imputabilité extrinsèque des corticoïdes prend donc la valeur de B2.

2° **Les antagonistes calciques** : certains ouvrages classiques de médecine qui ne rapportent aucun cas d'algodystrophies imputables à la ciclosporine, citent néanmoins l'existence d'effets indésirables dont la séméiologie est voisine, à titre :

- d'oedèmes des jambes ou des membres inférieurs,
- de crampes musculaires,
- de sensations de brûlure,

Des cas d'algodystrophie imputables aux antagonistes calciques ont été notifiés mais non publiés en pharmacovigilance.

Leur imputabilité extrinsèque prend donc la valeur B2.

3° **Les β bloquants** : ils induisent des polyarthralgies et des paresthésies touchant les extrémités, accompagnées du syndrome des extrémités froides. Ils favorisent de plus, par leur action vasomotrice, l'apparition du syndrome de Raynaud.

Leur imputabilité extrinsèque est donc B2.

3 - Tableau récapitulatif :

Nous avons réuni dans un même tableau tous les médicaments accompagnés des valeurs de leurs imputabilités intrinsèques et extrinsèques.

Aucun médicament ne ressort vraiment de cette étude comme étant le responsable indiscutable de l'apparition des algodystrophies.

Par contre, trois de ces molécules seulement peuvent être écartées de tous soupçons : le LASILIX[®], le RANIPLEX[®], l'AZANTAC[®].

Médicament	I intrinsèque	I extrinsèque
SANDIMMUN [®]	I1	B2
IMUREL [®]	I1	B1
CORTANCYL [®]	I1	B2
SOLUPRED [®]	I0	B2
ADALATE [®]	I1	B2
LOXEN [®]	I1	B2
ARTEX [®]	I1	B2
TENORMINE [®]	I1	B2
MINIPRESS [®]	I0	B1
LASILIX [®]	I1/I0	B1
RANIPLEX [®]	I1/I0	B1
AZANTAC [®]	I1/I0	B1
OROCAL [®]	I1	B1
VENTOLINE [®]	I1	B1
ATROVENT [®]	I1	B1

CONCLUSION

Cette étude analyse sept dossiers de patients ayant subi une transplantation rénale entre 1988 et 1990 au sein du centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, et qui ont développé une algodystrophie alors qu'ils étaient traités par la ciclosporine associée à d'autres traitements, entre autres, immunosuppresseurs classiques.

Le syndrome algodystrophique apparaît le plus souvent deux à trois mois après la greffe. Il est dans un premier temps unipolaire mais il s'étend ensuite rapidement. Il atteint le plus souvent le membre inférieur.

Les examens cliniques, radiologiques, scintigraphiques et biologiques confirment dans tous les cas le diagnostic d'algodystrophie et éliminent les autres étiologies possibles, par exemple l'ostéonécrose, les troubles de métabolisme osseux dus à un dysfonctionnement parathyroïdien, les manifestations articulaires du lupus érythémateux disséminé. Le syndrome évolue favorablement en un à deux mois ou plus après la mise en place d'un traitement symptomatique de l'effet indésirable.

Le traitement par la ciclosporine ayant été maintenu, la valeur des scores chronologiques est faible. Les scores séméiologiques eux aussi sont faibles car les mécanismes d'action entrant en jeu ne sont pas encore bien définis et car d'autres étiologies sont possibles. En effet, la physiopathologie des algodystrophies elle-même reste encore mal connue, même si nous savons qu'elle fait intervenir des troubles neurosympathiques et vasomoteurs ainsi que certains neuromédiateurs.

Nous ne pouvons donc pas à l'heure actuelle déterminer exactement le rôle de tous les facteurs associés qui sont d'ordre :

- physiologique : stress et angoisse ressentis par les patients à l'idée d'une intervention de cette importance,

- pathologique : terrain métabolique, terrain endocrinien, terrain neuropsychique et peut-être, terrains allergique et immunologique,

- thérapeutique : ces patients sont traités par de nombreux médicaments dont certains paraissent plus suspects que d'autres mais aucun d'eux ne ressort comme pouvant être le responsable principal de l'apparition des algodystrophies.

Seule la prédisposition génétique ne semble pas être impliquée dans ce mécanisme. L'éventualité d'un mécanisme toxique n'a pu être établie entre l'évolution des symptômes et celle des concentrations sanguines.

Nous concluons donc que ces algodystrophies semblent avoir une étiologie multifactorielle et que la ciclosporine ne paraît pas intervenir de façon directe.

Nous avons parfois attribué à la ciclosporine des scores chronologiques et sémiologiques pouvant être jugés sévères, notamment lorsque les preuves l'incriminant étaient absentes ou insuffisantes. Nous avons comme unique but de rester le plus près possible des faits cliniques, mais nous avons gardé dans ces cas-là l'arrière-pensée que l'imputabilité intrinsèque de ce médicament pourrait être augmentée, lorsque les connaissances médicales seront approfondies.

Pour l'heure, il faut continuer les recherches et, grâce à l'utilisation de la ciclosporine dans d'autres domaines de la médecine, favoriser la multiplication des observations.

Certaines études comparatives pourront être menées et notamment entre des groupes de patients transplantés rénaux et traités par la ciclosporine et des groupes témoins constitués par :

- des patients transplantés rénaux mais traités par des médicaments immunosuppresseurs classiques comme les corticoïdes et l'azathioprine,

- des patients néphrectomisés : les deux interventions chirurgicales étant de localisation voisine, ceci permettrait de définir le rôle éventuel joué par l'intervention chirurgicale abdominale, celle-ci pouvant entraîner l'apparition d'algodystrophies secondaires,

- des patients transplantés de la moelle osseuse par exemple, qui n'ont pas subi d'intervention chirurgicale et chez lesquels aucun organe étranger n'a été introduit, ce qui permettrait de réaliser des études statistiques et d'établir d'éventuelles relations inconnues à l'heure actuelle.

Heureusement, les cliniciens savent qu'ils doivent rester vigilants et surveiller étroitement les patients à risque, mais qu'ils ne doivent pas dramatiser : ce problème d'algodystrophie imputable à la ciclosporine doit être considéré à sa juste valeur ; tout d'abord la fréquence de cet effet indésirable est faible puisque sept observations seulement ont été recueillies en trois ans contre à peu près cent cinquante greffés rénaux pendant cette période ; de plus, cet effet indésirable, certes douloureux et invalidant dans certains cas, régresse totalement et rapidement après la mise en place d'un traitement symptomatique efficace, celui-ci pouvant être utilisé à titre préventif au moment où le patient entre dans la phase critique du deuxième mois suivant la greffe.

Quoiqu'il en soit, l'utilisation prochaine de la ciclosporine dans d'autres domaines de la médecine prouve que cette molécule ouvre de nombreuses perspectives thérapeutiques et fait partie des médicaments d'avenir.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

01 - ARLET J., FICAT P., DURROUX R., THEALLIER J.P., MAZIERES B. et BOUTEILLER G. :

Histopathologie des lésions osseuses dans 9 cas d'algodystrophie de la hanche :

Rev Rhum 1978 ; 45 (12) : 691-698.

02 - AUBIA J., MASRAMON J., SERRANO S., LLOVERAS J., MARINOSO L.L. :

Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin :

The Lancet May 1988 ; 1 : 1048.

03 - BAILEY R.R., WALKER R.J., SWAINSON C.P. :

Some new problems with cyclosporin A ? :

New Zealand Med J 1985 ; 98 : 915-916.

04 - BAPTISTE J., LE PARC J.M., ARTI S. :

Severe arthralgias after pulse corticosteroid therapy in transplant patients :

Journal of Rheumatology oct. 1987 ; 14 : 1077-1078.

05 - BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER J. :

Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France :

Thérapie 1985 ; 40 : 111-4.

06 - BENDING J.J., OGG C.S., VIBERTI G.C. :

Cyclosporin : Diabetogenic effect ? :

British Med J Feb 1987 ; 294 : 401-402.

07 - BOUQUET S., CHAPELLE G., PERAULT M.C., ROCHARD E., VANDEL B. :

Interactions médicamenteuses de la ciclosporine :

Thérapie 1991 ; 46 : 155-62.

08 - BOUTEILLER G., LLOVERAS J.J., 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.

09 - COCKBURN I., GÖTZ E., GÜLICH A. et KRUPP P. :

Pathogenic Mechanisms : Hypertension and Renovascular Dynamics :
An interim Analysis of the one-going long-term safety study of
Cyclosporin in Renal Transplantation :

Transplantation Proceedings 1988 ; 20 ; 3 suppl. 3 : 519-529.

10 - COLLET P., LARBRE J.P., LLORCA G. :

Effets secondaires articulaires des médicaments :

Le concours médical 8-12-1990 : 112-39.

11 - DE LA TOUR DU PIN F. :

Interactions du SANDIMMUN :

Département Information Thérapeutique et Pharmacovigilance
septembre 1989.

12 - Dictionnaire des monographies VIDAL :

Edition 1991 : 17-19, 107-108, 124, 136-137, 329-332, 693-694,
761-762, 798-799, 863-864, 989, 1149-1150, 1208-1209, 1256-
1258, 1337-1338, 1483.

13 - DOURY Paul :

Les algodystrophies :

Cah Med 1981 ; 6 ; 29 : 1855-1861.

14 - DOURY Paul :

Les algodystrophies :

La vie médicale 1982 septembre/2 ; 20 : 1323-1332.

15 - DOURY P., WENDLING D., PATTIN S., EULRY F., DELMAIRE P.,
ABOUKRAT P., ROLLAND Y. et LELOIRE O. :

Algodystrophies sévères et extensives et tumeurs malignes :

Rev Rhum 1987 ; 54 (10) : 621-626.

16 - DOURY Paul :

Algodystrophies :

Encycl Méd Chir (Paris-France), Appareil locomoteur 10-1989 ;

14286 A¹⁰ : 1-12.

17 - DUKE M.N.G. :

Meyler's Side Effects of Drugs :

Elsevier ed.

18 - DUKE M.N.G. :

Side Effects of Drugs Annual :

Elsevier ed.

19 - EULRY F., CHAZERAIN P., MAGNIN J., DEMAZIERES A.,
CLEMENT R., CHANUDET X., PATTIN S. et DOURY P. :

Algodystrophie et thromboses veineuses des membres inférieurs :
problèmes diagnostiques :

Rev Rhum 1989 ; 56 (5) : 403-407.

20 - FORTIER-BEAULIEU M., DARAGON A., MICHOT C., LE LOËT X.
et DESHAYES P. :

Algodystrophie révélatrice d'une ostéomalacie par acidose
métabolique sur néo-vessie intestinale :

Rev Rhum 1989 ; 56 (5) : 409-412.

21 - GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. et coll :

Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique :

2e Edition - Expansion scientifique française 1946-1958.

22 - HERISSON C., CLAUSTRE J., SIMON L. :

Les algodystrophies sympathiques réflexes :

La pratique médicale Nov 1985 ; 38 : 1-23.

23 - HEUGSGHEM C., LAGIER G., LECHAT P. :

Risques et maladies liés aux médicaments :

Masson ed.

24 - JEAN M., FREYDIER M. :

Interactions Médicamenteuses :

1987 ed EMIDOC.

25 - JUVIN R., PHELIP X., VIALTEL P., TROUSSIER B., DAL-SOGLIO S., CORDONNIER D. :

Algodystrophie extensive des membres inférieurs chez un transplanté rénal :

Actualités en physiopathologie et pharmacologie articulaire :

A. GAUCHER, J. POUREL, P. NETTER, AM.M. KESSLER :

Masson 1989.

26 - KAHAN B.D., PELLIS N.R., LEINIKKI P. et al :

Pharmacodynamic essays of the immunosuppressive action of cyclosporin therapy in transplants recipients :

Transplant Proc 1987 ; 19 ; 1 : 1695-1698.

27 - KAHAN B.D., D.P., D.M. :

Cyclosporin :

Medical Intelligence 1989 ; 321 ; 25 : 1725-1738.

28 - KAHL L., MEDSGER T.A.Jr. :

Severe arthralgias after wide fluctuation in corticosteroid dosage :

Journal of Rheumatology 1986 ; 13 : 1063-1065.

29 - LE BIGOT J.F., LAVENE D., et KIECHEL J.R. :

Pharmacocinétique et métabolisme de la cyclosporine ; interactions médicamenteuses :

Néphrologie 1987 ; 8 : 135-141.

30 - LEJEUNE E. :

Les algodystrophies :

CES Rhumatologie 1986-1987 : 1-19.

31 - LUCAS Vincent :

Manifestations rhumatologiques douloureuses chez les transplantés rénaux sous ciclosporine A :

Thèse Méd Nantes 1988.

32 - MARTIN J.L. :

Les algodystrophies : Monographie SANDOZ :

SANDOZ S.A.

33 - MAY V., ARISTOFF H., GUYET-ROUSSET P. :

Algodystrophie, ostéonécrose : similitude histologique :

Rev Rhum 1981 ; 48 (3) : 281-284.

34 - MESSINA M., SEGOLONI G.P., TRIOLO G., MALFI B., SUICCIMARRO F. et al :

Cyclosporin/prednisone : Kaposi's sarcoma after renal transplant :

Nephron Feb 1987 ; 45 : 154-155.

35 - MOREL D., POTAUX L., LAFAGE M.H., SENUITA P., DE PRECIGOUT V., MERVILLE P., DEHAIS J., APARICIO M. :

Algodystrophie après transplantation rénale.

36 - ÖST Lennant :

Effects of cyclosporin on prednisolone metabolism :

The Lancet 1984 Feb ; 25 : 451.

37 - REYNOLDS J.E.F. :

Martindale : The Extra Pharmacopoeia :

Pharmaceutical Press ed.

38 - ROCCI M.L., Jr, D. Ph. and al :

The effect of cyclosporin on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant patients :

Abstracts of papers ; 41 ; 2 : 235.

39 - SANDIMMUN ciclosporine :

Fiche signalétique 14-02-1984 : Laboratoires SANDOZ.

40 - SANDIMMUN ciclosporine :

Fiche signalétique 1987 : Laboratoires SANDOZ.

41 - SANDIMMUN ciclosporin :

Practical guide 1989.

42 - STOPPA A.M., MARANINCHI D., BERTAULT-PERES P., MICHEL
G., GASPARO M.H., BLAISE D. et CARCASSONNE Y. :

La cyclosporine A.I. :

Le concours médical 19-11-1988 : 110-39.

43 - V.L. :

Neuropathie périphérique et ciclosporine :

Le concours médical 09-12-1989 : 111-41.

44 - WADHWA N.K. et al :

Cyclosporin drug interactions :

Therapeutic Drug Monitoring 1987 ; 9 ; 4 : 401-403.



A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

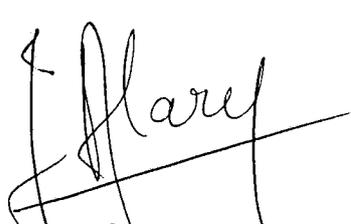
De la Thèse dont l'intitulé est :

La ciclosporine et les algodystrophies chez les transplantés rénaux

CANDIDAT : M ademoiselle Nathalie SETTURA

VU

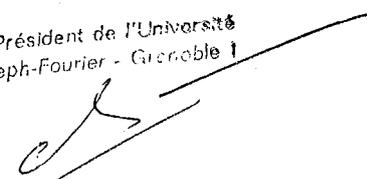
GRENOBLE, le 21.11.1991


Le Président du Jury
Professeur J. ALARY

VU

GRENOBLE, le 27/ 11/ 1991

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine


Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble I

A. NEMOZ

SETTURA Nathalie

La ciclosporine et les algodystrophies chez les transplantés rénaux.
THESE pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE
Grenoble I - 1991 -

Les algodystrophies sont des pathologies complexes associant un syndrome algique neurosympathique et trophique, qui sont apparues récemment chez les transplantés rénaux parallèlement à l'utilisation intensive de la ciclosporine, molécule immunosuppressive de choix.

L'étude de pharmacovigilance concernant sept cas cliniques observés au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble entre 1988 et 1990, permet d'éliminer l'imputabilité intrinsèque de la ciclosporine dans l'apparition de ce syndrome : elle est douteuse dans tous les cas.

De surcroît, l'effet indésirable ne paraît pas être dose-dépendant.

La principale difficulté de cette étude tient à la gravité de la pathologie sous-jacente, à savoir la greffe rénale, d'autant plus que cette dernière est associée à de nombreux terrains physiopathologiques et à de lourdes thérapies complémentaires.

Pour l'instant, nous ne pouvons pas être affirmatif quant au rôle joué par la ciclosporine dans l'apparition d'un tel effet indésirable. L'algodystrophie semble résulter d'un mécanisme complexe dans lequel interviennent de nombreux facteurs, dont la ciclosporine.

Les observations doivent être multipliées d'autant plus que la fréquence de cet effet reste faible.

Mots clés :

ALGODYSTROPHIE

CICLOSPORINE

TRANSPLANTATION RENALE