

# BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

N° 43 JUILLET - AOUT 92

## QUESTION / REPOSE

### *Les glucocorticoïdes, dans le cadre d'une indication immunosuppressive, peuvent-ils présenter des complications rhumatologiques ?*

Certains effets indésirables de cette classe thérapeutique sur le système osseux sont bien connus : ostéoporose, ostéonécrose aseptique par exemple. Des cas de myopathie et de sarcome ont également été relevés. Quant à d'éventuelles complications rhumatologiques, des cas d'arthralgie ont été référencés.

Ces affections ont été signalées chez des patients, greffés rénaux, sans antécédents rhumatologiques. Leur traitement comportait de la prednisone à une posologie journalière de 40 à 100 mg par voie orale. A ces doses d'entretien, ont été ajoutés des bolus de 1 g de méthylprednisolone à visée anti-rejet.

Les arthralgies se localisaient au niveau des genoux et des articulations de la main entraînant une gêne motrice. La douleur était intense puisque dans un cas, il a fallu avoir recours à la péthidine. Il n'a été observé localement aucune rougeur, aucun gonflement ou sensation de chaleur. Les examens biologiques ont permis d'écartier les étiologies suivantes : infection, crise de goutte, maladie de système. Les manifestations ont été totalement réversibles à l'arrêt du traitement par corticoïdes.

Il a été montré que ces troubles étaient plutôt dus à des changements brutaux des concentrations plasmatiques des corticoïdes qu'à un taux sanguin élevé de stéroïdes. Ainsi, le mode d'administration (bolus de méthylprednisolone) et le stress causé par la situation de rejet peuvent être incriminés dans la survenue de ces affections.

Enfin, les perturbations bien connues au niveau des métabolismes hydroélectrolytique et lipidique induites par les corticoïdes, peuvent peut-être, être à l'origine de ces complications rhumatologiques. On a relevé un cas d'arthralgie causée par des dépôts graisseux juxta-articulaires. Le patient recevait lui aussi, de fortes doses de prednisone et présentait le profil cushingiforme typique. Le corticoïde a pu dans ce cas provoquer une redistribution des graisses dans l'organisme ou une dyslipoprotéïnémie.

Ainsi, aux nombreux effets indésirables connus de la corticothérapie, nous pouvons ajouter la possibilité d'apparition d'arthralgies lors de traitement prolongé et à posologie élevée par corticoïdes. Ceci est inattendu puisque la prednisone peut être utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde mais seulement à une posologie n'excédant pas, en général, 7.5 mg par jour.

Sylvie MORICE  
Interne en Pharmacie

*Références* : - Kenneth J. NEWMARK ; "Acute arthralgia following high dose intravenous methylprednisolone therapy" ; *The Lancet* (1974), jul. 27, 229.

- William M. BENNET ; "Arthralgia after high dose steroids" ; *The Lancet* (1975), feb. 8, 332.

- Steven S. GREENBAUM ; "Corticosteroid induced juxta-articular adiposis dolorosa" ; *Arch. Dermatol.* (1991), vol 127, P. 231-233.

**PRECAUTIONS D'EMPLOI LIEES A LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME EN PARTICULIER PAR LA MEFLOQUINE**

A l'occasion d'un cas récent de mauvaise utilisation du Lariam<sup>®</sup> (méfloquine) en chimioprophylaxie du paludisme, nous rappelons les recommandations officielles de la prévention antipaludéenne. Les zones d'endémie sont divisées en trois types en fonction de la résistance à la chloroquine ( Cf. tableau I).

Tableau I - Les zones de résistance à la Chloroquine

<b>GROUPE I</b> Pas de résistance	<b>GROUPE II</b> Quelques résistances	<b>GROUPE III</b> Nombreuses résistances
<b>AFRIQUE</b>  Egypte, Maroc, Mauritanie, Ile Maurice.	<b>AFRIQUE</b>  Afrique de Sud (Transvaal, Natal), Angola, Botswana, Burkina Faso, Cameroun Nord, Côte-d'Ivoire, Djibouti, Ethiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Libéria, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigéria Nord, Sao Tome et Principe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Togo, Zimbabwe.	<b>AFRIQUE</b>  Benin, Burundi, Cameroun Sud, Comores, Congo, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Nigéria Sud, Ouganda, R.C.A., Rwanda, Tanzanie, Zaïre, Zambie.
<b>MOYEN - ORIENT</b>  Arabie Saoudite, Emirats arabes réunis, Iran sauf Sud-Est, Irak, Oman, Syrie, Turquie.	<b>MOYEN - ORIENT</b>  Afghanistan, Iran Sud-Est, Yémen.	
<b>ASIE</b>  Chine Nord-Est.	<b>ASIE</b>  Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri Lanka.	<b>ASIE</b>  Bangladesh, Bhoutan, Birmanie, Cambodge, Chine (Sud et Hainan), Laos, Philippines, Thaïlande (zones frontalières), Vietnam.
<b>AMERIQUE</b>  Argentine Nord, Belize, Brésil (côtes est et sud), Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay Est, Pérou Nord, République dominicaine, El Salvador, Nord Panama.	<b>AMERIQUE</b>  Bolivie Nord, Brésil Centre, Equateur, Panama sud, Pérou Est.	<b>AMERIQUE</b>  Brésil Nord-Ouest, Colombie, Guyana, Guyane française (fleuves), Surinam, Vénézuéla.
		<b>OCEANIE</b>  Iles Salomon, Papouasie-Nouvelle Guinée, Vanuatu.

Les molécules préconisées en prévention du paludisme sont différentes selon les zones considérées. On utilise ainsi la chloroquine (Nivaquine®), le proguanil (Paludrine®) et la méfloquine (Lariam®) (Cf. tableau II).

Tableau II - Traitements prophylactiques

	MOLECULE	POSOLOGIE
<b>GROUPE I</b>	Chloroquine	100 mg/jour 6 jours/7 ou 300 mg 1 fois / semaine
<b>GROUPE II</b>	Chloroquine et Proguanil	100 mg/jour 6 jours/7 ou 300 mg 1 fois/semaine  200 mg/jour tous les jours
<b>GROUPE III</b>	Méfloquine	250 mg 1 fois/semaine

Dans tous les cas, la chimioprophylaxie sera commencée une semaine avant le départ (au plus tard le jour même de l'arrivée en zone impaludée) et arrêtée quatre à six semaines après le retour.

Pour les séjours supérieurs à trois mois et les séjours répétés il est conseillé d'emporter un traitement de réserve : sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®), halofantrine (Halfan®), méfloquine (Lariam®) ou quinine. Chez l'enfant, la posologie sera adaptée au poids.

Il faut rappeler que la nivaquine a une faible toxicité avec apparition de rares troubles digestifs, d'une hyperpigmentation, ou d'un prurit. Le proguanil, quant à lui, peut provoquer une ulcération de la bouche.

La méfloquine utilisée dans les régions du groupe III est plus toxique que les autres molécules. Ainsi, elle est formellement contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 Kg et la femme enceinte pour lesquels on utilise l'association chloroquine-proguanil aux posologies classiques. De plus, un délai de trois mois doit être observé entre la dernière prise de méfloquine et le début d'une grossesse.

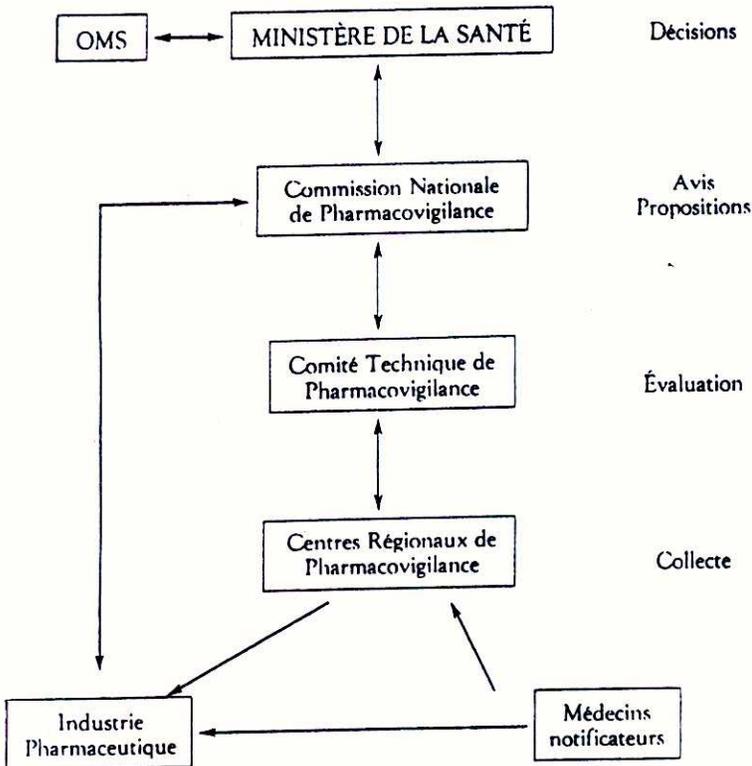
Les effets secondaires de cette molécule se traduisent par des troubles digestifs mineurs et/ou des sensations vertigineuses chez certains sujets. Cependant, lors d'une mauvaise utilisation (en particulier prise journalière et non hebdomadaire), ces effets sont majorés avec parfois apparition de troubles neuropsychiques aigus, graves mais réversibles.

Cette toxicité a conduit à contre-indiquer l'utilisation de la méfloquine chez les sujets ayant des antécédents neuropsychiques y compris les convulsions hyperpyrétiques de l'enfant. De plus, pour tout séjour de plus de trois mois (ou même pour plus de prudence, plus de un mois et demi) ou les séjours répétés dans une région du groupe III, on utilisera l'association chloroquine-proguanil aux posologies habituelles (ceci afin de prévenir d'éventuels effets toxiques ainsi que l'apparition d'une méfloquinorésistance).

A l'apparition de troubles graves sous Lariam® il convient d'arrêter la prise du médicament et de surveiller en particulier les fonctions hépatique et cardiaque. La prophylaxie sera alors reprise une semaine plus tard selon le schéma posologique classique.

Il faut enfin rappeler que la chimioprophylaxie devra, dans tous les cas, s'accompagner de mesures visant en particulier à se protéger contre les piqûres de moustiques (moustiquaire, insectifuges, insecticides,...).

## ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE



L'organigramme présenté ci-contre ("Guide pratique de pharmacovigilance" C. BENICHOU, 1992) montre de façon simplifiée l'organisation de la Pharmacovigilance en France. Certains points demandent cependant à être développés.

La collecte assurée par les centres de pharmacovigilance se fait également à partir des notifications de pharmaciens, de chirurgiens-dentistes et de sage-femme.

Selon la réglementation française, le rôle de chacun des médicaments reçus par le patient doit être évalué selon la méthode française d'imputabilité. Cette méthode distingue une imputabilité extrinsèque basée sur la connaissance bibliographique des médicaments et une imputabilité intrinsèque reposant sur des critères chronologiques et sémiologiques. Cette dernière ne prend en compte que les informations disponibles dans le cas clinique évalué. Elle est calculée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris par le malade, sans prendre en compte le degré d'imputabilité des médicaments associés. Cette première étape de l'évaluation est effectuée par le centre de pharmacovigilance ou par l'industrie pharmaceutique. Les dossiers ainsi collectés et évalués seront validés par le Ministère de la Santé avant d'être transmis à l'OMS.

Le Ministère peut demander des "enquêtes nationales" qui seront conduites par les centres de pharmacovigilance et évaluées par le Comité Technique de Pharmacovigilance. La Commission Nationale de Pharmacovigilance, au vu des différentes études ou enquêtes, émet des avis ou des propositions (précautions d'emploi, indications, interactions, retraits,...). Ceux-ci seront alors transmis au Ministre de la Santé qui a le pouvoir de décision.

C. BENETON

### COMITE DE REDACTION :

Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Jacqueline JIBIDAR, Sylvie MORICE, Isabelle LE DU  
Centre Régional d'Information du Médicament.

Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Gaëlle MENARD  
Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C. R. I. M.

- C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - TEL : 99.28.42.51 ou 99.28.43.42