



BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

ISSN : 1169 - 8772

N° 45 NOV - DEC. 92

LE THALIDOMIDE EN 1992

Au thalidomide, on ne peut s'empêcher d'associer la notion de tératogénèse. En 1950, date de sa commercialisation dans certains pays (Allemagne, Canada, Australie par exemple), il était prescrit alors comme hypnotique, anxiolytique et antinaupathique, en particulier chez la femme enceinte. Tenu responsable d'un certain nombre de malformations comme des phocomélies (environ 12000 cas recensés), il fut retiré du marché en 1962. Il est à noter que depuis cet épisode tragique, les essais de tératogénèse chez l'animal, effectués avant commercialisation d'une molécule, sont plus rigoureux (emploi obligatoire de plusieurs espèces par exemple). Le thalidomide cependant, est de nouveau prescrit actuellement mais pour des indications tout autres. Sa toxicité a amené à instituer des restrictions dans sa prescription, faisant en particulier du thalidomide, un "médicament orphelin", c'est à dire une molécule dont l'exclusivité d'exploitation n'appartient à aucune firme. Nous détaillerons les indications actuelles de ce dernier puis nous développerons les impératifs dus à son statut particulier.

Le thalidomide se trouve prescrit dans un certain nombre d'affections. Historiquement en 1965, c'est l'érythème noueux dans la lèpre qui a été l'indication inaugurant les nouvelles possibilités d'utilisation de ce médicament. Il correspond à une réaction de type II de la lèpre, réaction d'Arthus avec dépôt d'immuns complexes au niveau vasculaire. Outre les signes cutanés (présence de nodules chauds, douloureux et rouges), se retrouve aussi de façon constante de la fièvre. Il s'y ajoute fréquemment des arthralgies, orchites, névrites et glomérulonéphrites. Le thalidomide se montre particulièrement actif sur les signes cutanés, la fièvre et la douleur.

Depuis 1985, cette molécule est utilisée dans d'autres indications, comme le lupus érythémateux chronique dont l'origine semblerait être un trouble au niveau du complément. Il permet la régression des lésions cutanées, principal signe de la maladie.

La principale utilisation actuelle du thalidomide est l'aphtose sévère en dermatologie. Celle-ci résulte d'une extension d'emploi : cette molécule s'est en effet montrée active dans le syndrome de Behçet qui se compose de différents troubles dont de façon constante une uveïte, des ulcérations génitales et des lésions aphteuses buccales. Sous ce traitement, les atteintes orogénitales en particulier, régressent au bout de 2-3 jours de traitement. L'étiologie de ce syndrome n'est pas complètement élucidée. On considère actuellement que c'est une pathologie auto-immune : des autoanticorps circulants et des immuns complexes ont été retrouvés. On utilise aussi le thalidomide dans le traitement des aphtoses invalidantes d'origine non infectieuse au cours du SIDA avec là aussi, une bonne efficacité.



Enfin, le thalidomide a été utilisé avec succès en association avec d'autres thérapeutiques immunosuppressives lors du syndrome du greffon contre l'hôte ou GHVD (Graft Versus Host Disease) aigu ou chronique après greffe allogène de moëlle osseuse alors que les corticoïdes ou la ciclosporine employés seuls avaient échoué. Le thalidomide peut donner également de bons résultats dans diverses affections dont par exemple : le Pyoderma gangrenosum, la sarcoïdose cutanée, la dermatose actinique polymorphe, la rectocolite hémorragique, l'arthrite rhumatoïde.

POSOLOGIES USUELLES

Pathologie	ENL	LEC	Maladie de Behcet	Aphte	GVHD
Posologie (mg)			25-400		100-800
d'attaque	400	10-400		100	
d'entretien	50-100	25-100		50	

ENL : érythème noueux lépreux

LEC : lupus érythémateux chronique

GVHD : graft versus host disease

Nous remarquons que la majorité des pathologies pour lesquelles le thalidomide s'est révélé actif présentent une composante dermatologique importante. De plus, une étiologie immunologique est retrouvée dans le plus grand nombre de ces affections.

Il est donc intéressant de détailler le mécanisme d'action du thalidomide pour ces indications. Il agit essentiellement sur l'immunité cellulaire. On s'oriente actuellement sur un mécanisme proche de celui de la ciclosporine : diminution principalement de la production par les lymphocytes T helpers d'interleukine-2, facteur d'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Parfois, une diminution du nombre des lymphocytes T helpers est aussi avancée. A côté de l'effet immunomodulateur, on confère également au thalidomide des propriétés anti-inflammatoires. On évoque pour expliquer cet effet une diminution de génération de radicaux superoxydes et hydroxyles, agents capables de dommages tissulaires et doués de pouvoir chimiotactique. Le thalidomide par contre, ne semble pas affecter la production des prostaglandines. Le traitement sera toujours symptomatique et dans toutes ces indications, mis à part l'érythème noueux lépreux, l'efficacité ne sera que suspensive et nécessitera des traitements au long cours.

Nous pouvons alors nous demander, la tératogénèse écartée, quels sont les autres risques du thalidomide. Sur le plan des effets secondaires, c'est la possible survenue de neuropathies qui est la plus préoccupante. Elles sont dues à une dégénérescence axonale entraînant une diminution de la vitesse de conduction motrice et sensorielle. L'atteinte sensitive prédomine (hypo ou hyperesthésie, hyperalgie, diminution de la sensibilité à la douleur...). Vu la gravité de cet effet, l'emploi du thalidomide n'est pas souhaitable chez des patients ayant préalablement souffert de neuropathie et une surveillance en particulier, neurologique clinique et électrique tous les six mois est imposée lors de tout traitement. De plus, en cas de traitement prolongé, il est recommandé de suspendre le traitement dès l'amélioration de la symptomatologie quitte à le reprendre par la suite. On note de plus, fréquemment, des troubles neuropsychiques (la somnolence de façon constante, des sensations vertigineuses, des céphalées), des troubles digestifs, des effets dermatologiques (sécheresse

cutanéomuqueuse en particulier). Enfin, il a été observé des troubles de la formule sanguine, certains effets endocriniens et cardiovasculaires. Un effet indésirable particulier a retenu notre attention : une réaction cutanée d'hypersensibilité au thalidomide chez des patients atteints de SIDA (fièvre, rash, tachycardie). Ces manifestations ont cédé à la corticothérapie. Cette molécule semble présenter une tolérance meilleure que les autres thérapeutiques immunosuppressives. Cela rend son emploi particulièrement avantageux dans le traitement du GHVD. Dans cette indication, le fait d'associer le thalidomide aux corticoïdes permet d'utiliser des posologies moindres de chaque et de diminuer ainsi les effets indésirables corticodépendants.

Le fait de savoir qu'une molécule est tératogène permet certes, d'éviter des accidents mais l'étendue du drame dans le cas du thalidomide a amené à instituer une délivrance sous haute surveillance de ce médicament. Ainsi, la Direction de la Pharmacie et du Médicament a posé en accord avec la Société Française de Dermatologie un certain nombre de règles et d'obligations. Pour toutes ces indications, le thalidomide sera utilisé en dernier recours, après échec des autres thérapeutiques. De plus étant un "médicament orphelin", c'est à dire sans AMM, sa prescription est sous l'entière responsabilité du prescripteur. Ce dernier sera obligatoirement un praticien hospitalier. Le thalidomide sera détenu par certaines pharmacies hospitalières qui se le seront procuré auprès de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris. A chaque demande de traitement, il sera nécessaire de fournir certains formulaires obligatoires relatifs au malade pour lequel le médicament est destiné et une attestation préalable d'information du prescripteur. Le renouvellement se fera également sur imprimé spécial tous les mois. De plus, dans le cas d'une femme, elle devra signer un formulaire assurant qu'elle a été mise au courant du risque tératogène du thalidomide, qu'une contraception stricte s'impose sous ce traitement et qu'en cas d'échec de celle-ci, le recours à l'interruption de grossesse est nécessaire. Un examen assurant qu'elle n'est pas enceinte à la date de mise en place du traitement est obligatoire. L'institution de règles strictes de prescription a permis de conserver dans l'arsenal thérapeutique un immunomodulateur, certes au passé très chargé, mais qui présente des intérêts indéniables : meilleure efficacité dans certaines indications et une tolérance avantageuse (tératogénèse exceptée) par rapport aux autres médicaments de cette classe thérapeutique.

Sylvie MORICE
Interne en pharmacie

(avec la collaboration de Mme Le Professeur CHEVRANT BRETON - Dermatologie - HOTEL-DIEU)

REFERENCES

- MIYACHI ; "A possible mechanism of action on rheumatoid arthritis" ; *Arthritis and Rheumatism* (1985) ; vol 28, n°7, p. 837.
- R. J POWELL ; "Investigation on treatment of orogenital ulceration ; studies on a possible mode of action of thalidomide" *British Journal of Dermatology* (1985) ; vol 113, suppl. 28, p. 141-144.
- D. HENEY ; "Thalidomide for chronic Graft Versus Host Disease in children" ; *The Lancet* (1988) ; vol 11, n° 8623, p. 1317.
- LYLE J. JEW ; "Thalidomide in erythema nodosum leprosum" ; *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* (1990) ; vol 24, n° 5, p. 482-483.
- WALLACH ; "Thalidomide : un orphelin au passé chargé" ; *JAMA H* (1990) ; vol 2, n° 12, p. 570-571.
- DEAN R. GOODLESS ; "Reactional states in Hansen's Disease : practical aspects of emergency management" ; *Southern Medical Journal* (1991) ; vol 84, n° 2, p. 237-240.
- RYAN ; "Thalidomide to treat oesophageal ulcer in AIDS" ; *The New England Journal of Medicine* (1992) ; vol 327, n° 3, p. 208-209.
- GUNZLER ; "Thalidomide in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients" ; *Drug Safety* (1992) ; vol 7, n° 2, p. 116-134.

Question : Y aura-t-il un marché unique européen du Médicament à partir du 1er janvier 1993 ?

Réponse : La "libre circulation commerciale" du Médicament dans la CEE n'apparaîtra que très progressivement et demandera plusieurs années.

Il ne s'agit pas seulement de suppression de barrières douanières, encore que les différences de prix de vente des médicaments d'un pays à l'autre sont souvent telles que le risque existe de voir se créer des circuits parallèles.

Les marchés nationaux n'ont tout simplement pas la capacité d'absorber, du jour au lendemain, les écarts actuels de prix, dont les indices moyens sont approximativement les suivants :

P	F	E	GR	I	B	L	UK	IRL	NL	DK	D
100	111	112	115	127	139	155	180	193	214	231	239

Des éléments, d'ordre réglementaire conditionnent également les possibilités d'ouverture à l'espace européen de la prescription médicale, de la dispensation pharmaceutique et de l'administration des médicaments au patient.

En effet, l'AMM européenne, qui pourrait être octroyée par une agence centrale ou par un mécanisme de reconnaissance mutuelle d'AMM nationales, ne devrait prendre de consistance véritable que dans les prochaines années.

Le droit de substitution, en relation avec la place des médicaments génériques (d'autant plus importante que le niveau de prix moyen est élevé) diffère également beaucoup d'un état à l'autre.

Enfin, l'harmonisation des cultures peut sembler bien lointaine au vu de l'importance variable de l'automédication ou des différentiels de quantités de médicaments consommées par habitant (indices ci-dessous).

IRL	NL	DK	GR	UK	P	E	B	L	D	I	F
55	64	73	82	91	100	127	145	145	145	191	245

Sans parler de barrières des langues, signalons enfin l'extrême diversité européenne des noms de marque. A titre d'exemple, on trouve la RANITIDINE commercialisée dans la CEE sous les dénominations suivantes :

AZANTAC - BAROXAL - BINDAZAC - BLUMOL - CORALEN - EPADOREN - EZOPTA - GALEBIRON - GASTRIDINA - CASTROLAV - LOMADRYL - LUMAREN - MAURAN - NIPODUR - NODOL - PEPTAB - PTINOLIN - QUANTOR - RAN H2 - RANIBEN - RANIBLOC - RANIDIL - RANIDIN FAES - RANILONGA - RANIPLEX - RANITINA - RANIX - RANUBER - RESTOPON - ROTHONAL - RUBIULCER - SEMUELE - SMARIL - SOSTRIL - SYNTHOMANET - TANIDINA - TERPOSEN - TORIOL - TRIGGER - TUPAST - ULCECUR - ULCEX - ULKOBIRIN - ULSAL - VERLOST - ZANTAC - ZANTIC.

BLOAVEZ MAD, BONNE ANNEE, HAPPY NEW YEAR, PROSIT NEUJAHR, SRETNA NOVA GODINA, WESOLEGO NOWEGO ROKU...

Michel LE DUFF
Pharmacien des Hôpitaux

COMITE DE REDACTION :

- Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Sylvie MORICE, Béatrice MARIE DIT DINARD, Jean BEUCHARD :

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 - ☎ 99.28.42.51 ou 99.28.43.42