

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 05/06/2012
Par Mademoiselle PLET Elodie**

La thalidomide :

De sa déchéance à sa renaissance

Membres du jury :

Président : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lille 2.

Assesseur(s) : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille 2 et Pharmacien Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin.

Membre(s) extérieur(s) : Madame DENOYELLE Anne, Docteur en pharmacie à Caudry.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à vous remercier Monsieur le Professeur DINE. Vos cours magistraux ont été décisifs pour moi. Je savais dès le début de mes études que ma thèse porterait sur la pharmacologie et que je vous demanderai de la diriger pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Le simple fait d'avoir accepté m'a permis de réaliser ce rêve et rien que pour cela, je n'ai qu'un seul mot à vous dire : merci !!

Monsieur le Professeur GRESSIER, l'honneur que vous me faites en présidant le jury de ma thèse me va droit au cœur. De plus, l'intérêt que vous portez à mon travail me ravie ce dont je vous en remercie.

Madame DENOYELLE,

Je ne trouve pas les mots pour vous remercier. Vous m'avez permis d'effectuer mes stages officinaux chez vous et à chaque fois, ce fut un réel plaisir. Vous avez partagé vos connaissances et vos années d'expérience avec moi et c'est cela qui a contribué à m'affirmer et à faire de moi ce que je suis maintenant professionnellement. En me donnant l'opportunité de travailler pour vous en plus de la pratique obligatoire, j'ai pu acquérir du savoir faire. Alors aujourd'hui, c'est un immense honneur de vous voir prendre place auprès des membres de ce jury.

Maman,

Je ne sais pas par quoi commencer. Toi seule sais ce qu'ont été ces années. Tu as été présente à chaque instant pour moi, pour me remonter le moral quand celui-ci était au plus bas, pour me redonner confiance en moi. Je n'aurai pas pu réussir si tu n'avais pas été là. L'amour d'une mère est irremplaçable. Je t'aime.

Marraine,

Tu étais présente aussi tout au long de mon cursus. Il n'y a pas de mot pour te témoigner ma reconnaissance. Dans ton regard, je pouvais voir que tu étais déjà si fière de moi. Merci également d'avoir financé une partie de mes études.

A ma grand-mère,

Mémé, tu ne peux être présente ce jour puisque tu nous as quittés il y a tant d'années, mais tu es toujours présente dans mon cœur et je ne t'oublie pas. Tu seras là ce jour, avec moi en pensée, comme à chaque épreuve de ma vie.

A mes amies, Aurélie (ma petite Bella), Anais, Perrine, Kelly, Sophie et Dorothée.

A vous Françoise, pour ces heures passées à vos côtés.

A tous ceux qui m'ont soutenue.

A Mopset, ma petite belette !

A toi, mon cœur !



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs

Table des matières

<i>Introduction</i>	14
I) L'HISTOIRE DE LA THALIDOMIDE	15
A) STRUCTURE, CLASSIFICATION ET CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES	16
B) UN SOMNIFERE IDEAL.....	17
C) PREMIERS EFFETS SECONDAIRES	18
D) APPARITION DES PHOCOMELIES	20
E) DEUX PAYS (RELATIVEMENT) EPARGNES : LES ETATS-UNIS ET LA FRANCE	28
F) LE PROCES	30
G) LES DIFFERENTES MALFORMATIONS PROVOQUEES PAR LA THALIDOMIDE.....	33
1) <i>Symétrie</i>	34
2) <i>Membres supérieurs</i>	34
a) Radius.....	35
b) Humérus.....	35
c) Cubitus	36
d) Doigts.....	36
e) Muscles du pouce et de la paume	36
f) Omoplate et clavicule	37
g) Symétrie des anomalies dans les membres supérieurs.....	38
3) <i>Membres inférieurs</i>	39
a) Fémur	40
b) Tibia.....	40
c) Péroné.....	41
d) Hanches, genoux et chevilles	41
e) Pieds et orteils	41
4) <i>Faciès, oreilles, yeux et anomalies connexes</i>	42
a) Naevus.....	42
b) Oreilles.....	43
c) Yeux	43
d) Strabisme.....	44
e) Paralyse faciale.....	45
f) Fissure labiale et palatine.....	45
5) <i>Colonne vertébrale</i>	46
6) <i>Taille</i>	47
7) <i>Malformations internes</i>	48
H) CERTAINS TROUBLES ATTRIBUES A TORT A LA THALIDOMIDE.....	49
I) LE MECANISME TERATOGENE DE LA THALIDOMIDE	50
J) LA THALIDOMIDE ENGENDRE-T-ELLE DES MALFORMATIONS DE DEUXIEME GENERATION ?	54
K) LA THALIDOMIDE FUT T-ELLE LE SEUL DRAME QUE COMPTE L'HISTOIRE PHARMACEUTIQUE ?	57
II) LA THALIDOMIDE A NOUVEAU SUR LE MARCHE	60
A) LA THALIDOMIDE SOUS ATU NOMINATIVE ET DE COHORTE.....	61
B) INDICATIONS	62
1) <i>Utilisation de la thalidomide dans la maladie de Kahler ou myélome multiple</i>	62
a) Présentation clinique de la maladie	62
b) Posologie.....	65
c) Historique.....	65
2) <i>Utilisation de la thalidomide dans la splénomégalie myéloïde ou myélofibrose avec métaplasie myéloïde</i>	65
a) Présentation clinique de la maladie	65
b) Posologie.....	66
c) Historique.....	67
3) <i>Utilisation de la thalidomide dans la sarcoïdose</i>	67
a) Présentation clinique de la maladie	67
b) Posologie.....	68
c) Historique.....	68

4) Utilisation de la thalidomide dans l'amylose.....	69
a) Présentation clinique de la maladie	69
b) Posologie.....	70
c) Historique.....	70
5) Utilisation de la thalidomide dans les aphtoses sévères	71
a) Présentation clinique de la maladie	71
b) Posologie.....	72
c) Historique.....	72
6) Utilisation de la thalidomide dans le lichen plan.....	72
a) Présentation clinique de la maladie	72
b) Posologie.....	74
c) Historique.....	74
7) Utilisation de la thalidomide dans le lymphome à cellules B.....	74
a) Présentation clinique de la maladie	74
b) Posologie.....	75
c) Historique.....	75
8) Utilisation de la thalidomide dans la maladie de Jessner-Kanof (Infiltrat lymphocytaire cutané bénin).....	75
a) Présentation clinique de la maladie	75
b) Posologie.....	76
c) Historique.....	76
9) Utilisation de la thalidomide dans le prurigo nodulaire.....	77
a) Présentation clinique de la maladie	77
b) Posologie.....	77
c) Historique.....	77
10) Utilisation de la Thalidomide dans la Maladie de Still chez l'enfant et l'adulte jeune (Arthrite idiopathique juvénile systémique).....	78
a) Présentation clinique de la maladie	78
b) Posologie.....	78
c) Historique.....	79
11) Utilisation de la Thalidomide dans le scléromyxœdème	79
a) Présentation clinique de la maladie	79
b) Posologie.....	80
c) Historique.....	80
12) Utilisation de la Thalidomide dans les réactions lépreuses de type II (érythème noueux lépreux).....	80
a) Présentation clinique de la maladie	80
b) Posologie.....	81
c) Historique.....	81
13) Utilisation de la thalidomide dans la maladie de Crohn.....	82
a) Présentation clinique de la maladie	82
b) Posologie.....	83
c) Historique.....	83
14) Utilisation de la thalidomide dans l'histiocytose à cellules de Langerhans	84
a) Présentation clinique de la maladie	84
b) Posologie.....	84
c) Historique.....	85
15) Utilisation de la thalidomide dans l'érythème polymorphe	85
a) Présentation clinique de la maladie	85
b) Posologie.....	86
c) Historique.....	86
16) Utilisation de la thalidomide dans le mélanome	87
a) Présentation clinique de la maladie	87
b) Posologie.....	87
c) Historique.....	87
17) Utilisation de la thalidomide dans les syndromes myélodysplasiques (SMD)	88
a) Présentation clinique de la maladie	88
b) Posologie.....	88
c) Historique.....	89
18) Utilisation de la thalidomide dans le lupus érythémateux cutané.....	89
a) Présentation clinique de la maladie	89
b) Posologie.....	91
c) Historique.....	91
C) CONDUITE DU TRAITEMENT.....	92
1) Avant la prescription.....	92
2) Autorisation du traitement	94
3) Surveillance du traitement.....	95

4) <i>Après le traitement</i>	96
D) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	97
1) <i>Propriétés pharmacodynamiques</i>	97
a) Hypnosédation.....	97
b) Formation de fibres de collagènes anormales.....	97
c) Immunomodulation et effet anti-inflammatoire.....	98
2) <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	100
a) Absorption.....	100
b) Distribution	101
c) Métabolisme	101
d) Elimination.....	101
E) POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	103
F) LES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	103
G) CONTRE-INDICATIONS.....	106
H) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	106
1) <i>Majoration des effets sédatifs</i>	107
2) <i>Effet bradycardique</i>	107
3) <i>Risque de neuropathie périphérique</i>	107
4) <i>Les contraceptifs hormonaux</i>	108
5) <i>La warfarine</i>	108
6) <i>La digoxine</i>	109
I) RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX RISQUES THROMBO-EMBOLIQUES	109
J) AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS DE NEUROPATHIE	111
K) MISE EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI.....	112
<i>Conclusion</i>	113
ANNEXES	114
ABREVIATIONS	132
BIBLIOGRAPHIE	135

Table des illustrations

Photo n°1 : « Représentation chimique de la thalidomide »	16
Photo n°2 : « bébés phoques »	25
Photo n°3 : « à la marge de la société »	25
Photo n°4 : « L'adaptation à l'écriture »	26
Photo n°5 : « Les prothèses ».....	26
Photo n°6 : « Le produit miracle ».....	27
Photo n°7 : « Ein einzige Tablette ».....	27
Photo n°8 : « Mécanisme d'action de la thalidomide ».....	100
Tableau n°1 : Calendrier de la tératogénicité de la thalidomide	24
Tableau n°2 : Les malformations externes liées à la thalidomide, anomalies des membres supérieurs	39
Tableau n°3 : Les malformations externes liées à la thalidomide, anomalies des membres inférieurs	42
Tableau n°4 : Les malformations externes liées à la thalidomide, anomalies craniofaciales.....	46
Tableau n°5 : Les malformations externes liées à la thalidomide, autres anomalies	47
Tableau n°6 : Les malformations internes liées à la thalidomide	48
Tableau n°7: Les principaux effets indésirables rencontrés avec la thalidomide	104
Tableau n°8 : Recommandations relatives aux risques thrombo-emboliques.....	110
Tableau n°9: Les ajustements de la posologie en fonction du grade de la neuropathie qui touche le patient.	111

Introduction (Source n°16)

La thalidomide voit le jour en 1954 en RFA, dans la petite région d'Aix-la-Chapelle. Tout d'abord, on croit que cette molécule est dotée de propriétés antihistaminiques, ce qui se révèle ne pas être le cas.

Par la suite en 1956, la firme Chemie Grünenthal la commercialise sous le nom de Contergan, grâce à ses propriétés hypnotiques non barbituriques, réelle alternative aux médicaments de l'époque, les barbituriques produits très dangereux, précisément en cas de surdosage volontaire ou accidentel. On va même jusqu'à l'utiliser aussi chez les femmes enceintes, comme antiémétique, afin de combattre les nausées et les vomissements du début de grossesse.

Malheureusement, ce produit présenté par le laboratoire comme un médicament miracle doté d'une totale innocuité, se révèle très toxique, provoquant des neuropathies périphériques, mais surtout de graves malformations chez les enfants, ce qui lui vaut son retrait du circuit pharmaceutique en 1961.

Et pourtant, ce médicament n'a pas dit son dernier mot. Très vite en 1964, alors même que le procès en Allemagne n'a pas encore débuté, un docteur, Monsieur Jacob Sheskin, praticien du Jerusalem Hospital for Hansen's Disease, découvre totalement par inadvertance que la thalidomide semble traiter la lèpre. Et en effet, un malade, atteint d'une forme nodulaire, insomniaque à cause de la douleur qui l'envahit, sombre dans un sommeil profond grâce à celle-ci mais, chose extraordinaire encore, se réveille avec un état de santé considérablement amélioré.

Ainsi, ce produit est aujourd'hui prescrit dans le traitement de la lèpre mais aussi dans de nombreuses autres pathologies, notamment dans la maladie de Kahler où il détient une AMM et semble, tout compte fait, être « ce médicament miracle » préconisé à la suite des échecs des traitements de première intention.

I) L'histoire de la Thalidomide

A) Structure, classification et caractères physico-chimiques

(Source n°3 et n°25)

La thalidomide n'est autre que la (ph)thal(im)ido(glutari)mide ou N-alpha-phthalimido-glutarimide . C'est un excellent inducteur du sommeil.

Ce produit se présente comme une poudre blanche cristalline, insipide et inodore. Son point de fusion s'élève à 271 centigrades. Elle est peu soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acide acétique glacial et pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène. Par contre, elle présente une grande solubilité dans le dioxane, le diméthyl formamide et la pyridine.

De nos jours, on la classe comme immunosuppresseur avec comme code ATC : L04AX 02.

Elle possède un carbone asymétrique. C'est pour cela qu'on peut distinguer deux formes : (R) et (S). C'est donc une molécule chirale et on utilise le racémate (+)-(R)- et (-)-(S)-thalidomide en thérapeutique. Toutefois, il est important de faire remarquer que la forme (R) est dotée des propriétés sédatives alors que la forme (S) est responsable des effets tératogènes.

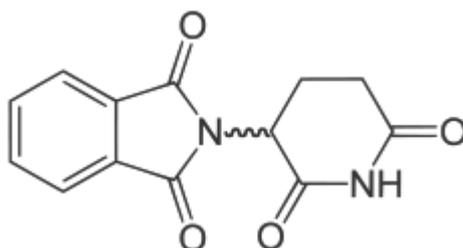


Photo n°1 : « Représentation chimique de la thalidomide » (Source n°34 : <http://www.thalidomide.ca/accueil/>)

B) Un somnifère idéal

(Source n°2, n°7 et n°29)

1957, M.A. Garde, Revue Lyonnaise de Médecine : « *on voit apparaître actuellement dans la pharmacopée chaque jour de nouvelles drogues douées d'un pouvoir mystérieux et magique qui doit effacer toute angoisse, et on va jusqu'à les désigner sous un terme qui tranquillise à la fois le médecin qui ordonne et le malade qui reçoit.* » (Source n°33)

La thalidomide voit le jour grâce à la firme Chemie Grünenthal en Allemagne qui lui donne le nom de Contergan et on la commercialise officiellement au cours de l'année 1956 sur le marché de l'Allemagne de l'Ouest.

D'après le labo, ce médicament est un sédatif miracle, doté d'une totale innocuité, induisant un sommeil paisible, sans le moindre risque d'accoutumance, ni de surdosage, ni d'interaction médicamenteuse.

Tout est organisé pour promouvoir ce produit. Les prescripteurs reçoivent avant sa commercialisation de nombreux échantillons. La Chemie Grünenthal en distribue aussi à ses employés qui en donnent à leurs épouses enceintes pour le traitement des nausées du début de grossesse, autre indication de traitement de la thalidomide.

Les armoires à pharmacie se gorgent de ce produit. Près d'un million d'Allemands l'utilisent quotidiennement pour trouver le sommeil. Partout, on trouve des articles, des annonces dans des revues médicales, des circulaires et des lettres envoyées aux médecins pour vanter les mérites et le soit disant « risque nul » de ce produit.

Certains prospectus clament « ce produit sédatif et hypnotique est recommandé pour les petits enfants et les nourrissons » !!

Ainsi, son lancement international a lieu le 1^{er} octobre 1957 et très vite, elle devient le sédatif le plus connu du monde entier, classé comme le troisième médicament le plus vendu en Europe.

On la connaît sous le nom de Distaval en Angleterre, propriété de la très célèbre Distillers Company, firme spécialisée dans la vente d'alcools. Une douzaine de

compagnies acquiert la licence pour la commercialiser et elle apparaît dans quarante-six pays d'Europe, d'Asie, d'Australie et d'Afrique, sous une quarantaine d'appellations différentes : Sedimide, Nibrol, Noctimid, Calmorex, Noctosediv, Kevadon, Talimol, Softénon, Quietoplex, Neurosedyn, etc.

C) Premiers effets secondaires

(Source n°2, n°7 et n°29)

1962, Professeur Lawson Wilkins du John Hopkins Hospital : « *Souvenons-nous que pratiquement chaque médicament a un effet toxique ou indésirable. Pesez prudemment le pour et le contre avant de prescrire.* » **(Source n°32)**

Médicament considéré comme totalement inoffensif, on a pu, pendant un certains temps, l'obtenir sans ordonnance en Allemagne de l'Ouest. Puis on a commencé à s'apercevoir que cette innocuité était bel et bien un mythe et que le risque zéro n'existait pas.

Des névrites, parfois graves et irréversibles, sont apparues chez certains patients. On s'est aperçu qu'elles étaient dûes à la prise d'un médicament : la thalidomide.

La clinique était caractéristique :

- Prédominance dans la partie distale des membres avec paresthésies à type de fourmillement et d'engourdissement des pieds et des mains ;
- Déficit sensitif en bande, en bague ou en doigt de gant ;
- Crampes musculaires nocturnes ;
- Diminution ou abolition des réflexes principalement achilléens ;
- Déficit moteur inconstant, plutôt proximal apparaissant après les troubles sensitifs ;
- Et présence de syndromes pyramidaux.

Cet effet secondaire majeur est signalé très vite à la Chemie Grünenthal mais celle-ci réfute cette incrimination, qui ne peut être possible puisque, tout le monde le sait,

son produit est miraculeux, totalement inoffensif. En réalité, l'enjeu est tel, qu'il ne serait possible de supporter un effondrement de leur chiffre d'affaire.

Ainsi, cette firme redouble d'astuces et développe dans les premiers mois de 1960, une véritable « propagande » en commençant par redistribuer des dizaines de milliers de brochures à l'effigie de ce médicament. Les représentants du laboratoire ont pour ordre de rencontrer près de 20000 médecins. Il serait fâcheux que parvienne, à l'oreille du monde entier, ce premier effet indésirable non négligeable.

Des scientifiques travaillant pour la firme rendent visite à tout neurologue qui voudrait révéler l'affaire au grand jour. L'un d'eux, Hans Frenkel, qui exerce à Königstein, s'oppose à ceux-ci et déclare à ses visiteurs qu'il va publier ses données dans un périodique médical, Die Medizinische Welt. La Chemie Grünenthal intervient alors auprès du comité de lecture et de l'éditeur pour empêcher cette divulgation.

Au printemps 1961, ceux sont les victimes elles-mêmes qui commencent à faire parler d'elles, réclamant justice, ce qui alerte la Chemie Grünenthal, qui engage un détective privé afin d'obtenir des données compromettantes sur les plaignants et les médecins les soutenant. Tout est épluché, de tel sorte que la firme connaît tout sur leurs opinions politiques, leurs vies privées, leurs situations familiales.

Finalement, les autorités sanitaires allemandes de la Rhénanie-Westphalie sont mises au courant de cet effet indésirable à la fin de l'été 1961 et décident que toute personne recevra de la thalidomide uniquement sur présentation d'une ordonnance. Dans le reste de l'Allemagne, le produit reste malheureusement en libre accès et la thalidomide continue d'être consommée de manière importante.

Toutefois, si ce produit n'avait engendré que des névrites, l'opinion publique l'aurait considéré encore longtemps comme un somnifère miracle. Mais, on va vite oublier cet effet, pour laisser place à une catastrophe entrée depuis dans le Livre noir de la Médecine.

D) Apparition des phocomélies

(Source n°7, n°12, n°14, n°15 et n°22)

En ces années soixante, un drame apparaît : des nouveaux-nés naissent malformés. Il est important de trouver au plus vite la cause.

Mais malheureusement, les connaissances sur les facteurs pouvant provoquer des malformations sont assez limitées à cette époque. On sait que certaines anomalies apparaissent sous l'effet des irradiations, d'infections virales (rubéole par exemple), voire sous l'effet de certains médicaments. Cependant, à ce moment, peu de boîtes de médicaments portent le label « interdit pendant la grossesse » car on pense que le placenta protège suffisamment contre le passage de ces produits et dans le cas de la thalidomide, on croit en plus, qu'elle est d'une totale innocuité.

« Au demeurant, la médecine du temps ne se souciant guère de ce danger, pourquoi l'industrie pharmaceutique pousserait-elle le zèle sécuritaire plus loin que les exigences en vigueur ? ».

Le nombre de bébés atteints devient de plus en plus considérable et la presse commence à les qualifier de « monstres phocomèles ». Le premier cas identifié est apparu à Stolberg, le 25 décembre 1956. Un nouveau-né vit le jour sans oreille. Sa mère avait pris des échantillons gratuits de la thalidomide au premier trimestre de sa grossesse. Son mari les avait rapportés de la Chemie Grünenthal, son lieu de travail.

On a d'abord supposé que ce phénomène était dû à un hasard malheureux, à une triste loi des séries. Il a fallu du temps pour que les services d'obstétriques découvrent que ces malformations étaient le fruit de la thalidomide. En effet, qui aurait pu penser que ce médicament pris par tant de personnes, qui plus est présenté comme totalement innocuitaire, était responsable ? Beaucoup de femmes enceintes en avaient pris et leurs bébés étaient nés en bonne santé. De plus, aucune déclaration obligatoire des effets indésirables n'existait à l'époque, alors comment aurait-on pu recenser les mères ayant consommé de la thalidomide ? Comment aurait-on pu recenser ce médicament puisqu'il était dans la plupart des foyers ?

Grâce à un travail acharné, on découvrit la cause rapidement. D'abord, il n'y eut que des fausses pistes. On a cru que les essais nucléaires étaient les responsables, mais très vite l'hypothèse fut écartée, car de tels essais n'existaient plus, ni en Union Soviétique, ni aux Etats-Unis.

Ensuite, on avança que les rayons X pouvaient être les coupables, mais la plupart des mères n'avaient pas eu de radiographie pendant leur grossesse. On a incriminé également certains toxiques consommés par voie orale, par exemple, les insecticides contenus dans l'eau « potable ». Mais là encore, cela n'aboutit à rien. On a pensé au contexte héréditaire mais aucun antécédent familial n'était présent dans les cas étudiés. Finalement, en juillet 1961, un médecin du département de gynécologie de l'hôpital d'Heilbronn, ville située au sud de l'Allemagne, au bord du Neckar, demanda directement à la firme productrice si la thalidomide avait une toxicité sur le fœtus ? A cela, la Chemie Grünenthal répondit : « la thalidomide ne traverse pas la barrière placentaire. »

Le docteur H.R.Wiedemann pensait qu'un médicament pouvait être la cause, sans toutefois avancer lequel était le responsable et il publia dans le journal of the American Medical Association, le 16 septembre 1961, 27 cas d'enfants malformés.

Quant à l'obstétricien William Mc Bride, celui-ci alla beaucoup plus loin dans le Lancet, toujours en 1961. En effet, ayant prescrit de la thalidomide à certaines de ses patientes pendant leur grossesse, il était presque persuadé que ce produit engendrait ces malformations.

C'est aussi, au cours de cette même année, que le généticien et pédiatre Widukind Lenz, exerçant à l'hôpital universitaire de Hambourg, fut sollicité par l'avocat Schulte-Hillen, touché directement par cette affaire puisque son fils et sa nièce étaient nés sans membres supérieurs. Devant cette sollicitation, Lenz, pour résoudre cette énigme, consulta le registre des naissances de 1960 et 1961 des deux plus grandes maternités de la ville et constata, en comparant avec les chiffres obtenus lors d'une enquête faite dans la période 1930-1958, l'explosion de naissances de bébés difformes.

En interrogeant par la suite les mères des nouveaux-nés malformés, celles ayant séjourné dans son hôpital et celles recrutées au moyen d'annonces parues dans la presse, le docteur Lenz n'eut plus aucun doute : le médicament responsable de cette

atrocité était la thalidomide et il publia au début de l'année 1962, dans le Lancet, 14 cas supplémentaires.

Lenz contacta le 16 novembre 1961, la direction de la Chemie Grünenthal, pour leur exposer les faits et surtout pour demander le retrait immédiat de la thalidomide. Il parla à ses confrères de son étude, trois jours plus tard, dans un colloque médical à Düsseldorf.

« A la fois comme homme et comme citoyen, je ne peux pas prendre la responsabilité de passer sous silence mes observations ».

La Chemie Grünenthal ne l'entendit pas de cette oreille. Des scientifiques rendirent visite à Lenz pour l'intimider. L'industrie serait victime d'affirmations calomnieuses.

De plus, elle continua sa propagande par la publication de plus de soixante mille brochures publicitaires le 20 novembre 1961.

Le 24 novembre, il fut décidé lors d'une réunion avec des représentants de la firme que la notice devrait comporter la mention suivante : danger en cas de grossesse. Les choses en seraient encore là si Lenz n'avait pas prévenu le ministre de l'Intérieur.

Par la suite, un article parut dans le périodique « Die Welt am Sonntag ». On y parlait de naissances de bébés qui présentaient des malformations et de l'imputabilité d'un médicament sur ces difformités selon un pédiatre de Hambourg. Le chef du département de pédiatrie de l'Université de Hambourg fit comprendre à Lenz qu'il devait arrêter la publication de cet article mais celui-ci ne l'entendit pas de cette oreille et était bien décidé à révéler au monde entier cette atrocité. Il fallait absolument limiter les dégâts. Mais, le nom du médicament ne fut pas cité puisque la Chemie Grünenthal réussit à agir à temps.

Finalement, la grande presse décida de se mêler de cette histoire. En Allemagne, on incita la population à ne plus avaler un seul comprimé de thalidomide. On parla de « bombe pharmacologique » dans l'édition du 26 novembre du périodique « Die Welt am Sonntag » et une agence internationale diffusa une dépêche faisant état du retrait imminent de la thalidomide, produit soupçonné d'être tératogène.

Ainsi, la thalidomide fut retirée le 2 décembre du marché allemand après une lettre adressée aux Autorités de Santé par la Chemie Grünenthal : « la presse ayant miné la base d'une discussion scientifique, nous décidons le retrait du médicament du marché. ». En même temps, la Distillers Company, en Angleterre, fit de même. Elle circula encore quelques temps au Canada, en Italie, en Belgique, en Espagne, au Brésil... et elle ne fut retirée qu'à la mi-septembre 1962 au Japon.

A l'époque, les expériences animales étaient bâclées. Les tests dans les années cinquante sur l'évaluation du risque tératogène n'étaient pas tout à fait encore au point. On les faisait uniquement sur la rate gravide. Or, aujourd'hui, on sait que tous les rongeurs ne sont pas vulnérables à cette molécule.

Ce n'est que lorsque les expériences furent étendues à d'autres espèces que les chercheurs purent amener la preuve de l'action tératogène de ce somnifère.

Dans France-Observateur, on pouvait lire « *que la catastrophe aurait pu être évitée si les recherches toxicologiques et biologiques avaient été faites dans un véritable esprit scientifique, alors qu'on s'est borné à déterminer la dose létale. Or, il n'y a aucun rapport entre la toxicité et le risque tératogène.* »

On s'est aperçu également que, dans l'espèce humaine, ce produit n'était tératogène qu'à une période très précoce de la grossesse, au moment où la femme pouvait encore ignorer qu'elle était enceinte ; et qu'avec un seul comprimé, l'enfant pouvait naître avec des malformations.

En effet, la période de la grossesse sensible à ce médicament est comprise entre le 20^{ème} et le 42^{ème} jour de la gestation, ce qui correspond à la phase d'ébauche des organes.

La thalidomide a tout simplement la capacité d'inhiber l'angiogénèse ce qui est responsable de ces malformations.

Tableau n°1 : Calendrier de la tératogénicité de la thalidomide (Source n°2)

TYPES DE MALFORMATIONS	PERIODE DE SENSIBILITE (en jours)
Aplasia des oreilles	34/38
Aplasia ou hypoplasia du pouce	35/40
Malformations du système cardiovasculaire	36/45
Amélie des bras	38/43
Phocomélie des bras	38/47
Dysplasie de la hanche	38/48
Anomalies aux oreilles	39/43
Malformations des yeux	40/42
Sténose du pylore	40/46
Atrésie du duodénum	40/45
Sténose du duodénum	41/43
Malformations de l'appareil respiratoire	41/43
Malformations du tractus urogénital	41/43
Aplasia de la vésicule biliaire	42/43
Phocomélie des jambes	42/47
Amélie des jambes	43/46
Sténose du rectum	49/50

Le premier chiffre correspond au point de départ de la période de sensibilité et le deuxième correspond à la période de sensibilité maximale

Voici des photos de victimes de la thalidomide, montrant particulièrement leur handicap et les adaptations que cela a dû nécessiter.

Photo n°2 : « bébés phoques » (Source n°37 : <http://www.dw-world.de/dw/article/0,,2977220,00.html>)



On comprend avec cette photo, pourquoi les médias à l'époque, se sont accaparés ce titre choc « bébés phoques » ;



Photo n°3 : « à la marge de la société » (Source n°38 : <http://www.agoravox.fr/actualites/societe/article/le-proces-de-liege-et-la-59361>)

Les thalidomidiens étaient bien souvent montrés du doigt par la société, qui les considérait comme des « monstres ». Ils étaient à la fois victime de la thalidomide et victime de la méchanceté d'autrui.

Photo n°4 : « L'adaptation à l'écriture » (Source n°39 : <http://alleira-haha.tumblr.com/post/5754510714>)



On travaillait sur des prothèses dans le seul but d'alléger le handicap des victimes ce qui améliorerait considérablement leur qualité de vie.

Photo n°4 et n°5



Photo n°5 : « Les prothèses » (Source n°35 : <http://newstalgia.crooksandliars.com/gordonskene/fda-and-thalidomide-august-1962>)

Photo n°6 : « Le produit miracle » (Source n°36 : <http://vulgariz.com/sciences/biologie-moleculaire/comment-la-thalidomide-cause-les-malformations-des-membres/>)



Il suffisait parfois d'un seul comprimé pour causer ces malformations.

Photo n°7 : « Ein einzige Tablette » (Source n°40 : <http://www.netzeitung.de/medien/756190.html>)



Cette photo a été tirée du téléfilm allemand tourné en 2006 « Ein einzige Tablette », autrement dit « un seul comprimé ». On y montre le combat d'un père essayant

d'obtenir gain de cause auprès de la Chemie Grünenthal, responsable de la naissance sans bras de son enfant.

Il a été tourné pour le cinquantième anniversaire de la commercialisation de la thalidomide mais a connu un rebondissement majeur dans le sens où il n'a pu être diffusé en octobre 2007. En effet, un procès fut entamé par la Chemie Grünenthal au Tribunal de Hambourg, qui lui donna raison, à savoir que certains faits étaient soit disant diffamatoires comme le retrait tardif du marché de ce médicament en 1961 pour des raisons économiques.

Ce n'est qu'après autorisation de la Cour d'Appel, que ce téléfilm fut diffusé sur le petit écran avec un petit bémol : la censure de certaines scènes.

En tout cas, il fut facile de comprendre l'acharnement de la firme allemande sur ce malheureux téléfilm : la thalidomide revenait sur le devant de la scène pour de nouvelles indications ; et cette projection tombait on ne peut plus mal.

E) Deux pays (relativement) épargnés : les Etats-Unis et la France

(Source n°7)

La thalidomide fut une catastrophe mondiale, provoquant de nombreuses malformations dans de nombreux pays du monde entier. Cependant, les Etats-Unis et la France ne connurent relativement pas ce fléau.

En effet, les Etats-Unis avaient à la tête de la puissante Food and Drug Administration (FDA), le docteur Frances Kelsey. Celle-ci se vit confier, le 12 septembre 1960, le dossier de la thalidomide. Sa tâche était simple : accorder ou non l'autorisation de commercialisation de ce produit sur le marché américain sachant que le détenteur de la licence de ce médicament était la compagnie Richardson-Merrell.

Sa décision tomba. Frances Kelsey n'autorisa pas la commercialisation de la thalidomide. Plusieurs arguments étaient à la clé : la totale innocuité du médicament,

des études sur le métabolisme de la molécule et sur son utilisation au cours de la grossesse insuffisantes.

Un second dossier, cette fois complété, fut redéposé par la firme en janvier 1961, l'année même où la thalidomide était rendue responsable de l'apparition de névrites chez des patients ayant pris ce médicament. Se heurtant toujours à une réponse négative, les dirigeants de Richardson-Merrell allèrent trouver le directeur médical de la FDA, William H. Kessenich, en mai 1961. Celui-ci les renvoya auprès de Frances Kelsey.

Finalement, Frances Kelsey reçut en août 1962, par le président Kennedy lui-même, à la Maison Blanche, la Distinguished Federal Civil Service Award, la plus haute décoration qui puisse être décernée à un fonctionnaire dans l'exercice de son métier. Une « promotion » pour la remercier des dommages évités grâce à son entêtement à ne pas introduire sur le marché nord-américain ce produit. Ainsi, la thalidomide n'a jamais été commercialisée aux Etats-Unis.

Toutefois, un millier de prescripteurs potentiels avaient reçu des échantillons (plus de deux millions de comprimés) par la firme Richardson-Merrell, soit disant pour une étude expérimentale qui n'était en outre qu'une belle promotion pour leur campagne. On recensa ainsi une dizaine de cas.

Les Etats-Unis ont bel et bien échappé à un désastre comme l'illustre un article paru en juillet 1962 dans le Washington Post.

Cependant, le Sunday Telegraph du 5 août insinua que la thalidomide n'a jamais obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis uniquement pour la préservation du monopole des tranquillisants produits sur le territoire américain. Le fait est qu'on a pu éviter un nombre considérable de victimes et que c'est la seule chose qui compte.

En ce qui concerne la France, un laboratoire pharmaceutique national déposa en 1961 un dossier pour la commercialisation de la thalidomide à travers le pays. La procédure pour obtenir l'autorisation était lourde et très longue, beaucoup plus que dans les autres pays européens. En effet, chaque demande devait contenir les résultats d'études approfondies et devait faire appel à plusieurs experts agréés et mandatés pour passer au crible les moindres carences du dossier. Finalement, la

France a pu échapper à un tel désastre, mais il s'en est fallu de peu. Certes, l'accord avait quand même été donné en décembre 1961 et les paquets étaient prêts pour la grande distribution. Mais l'autorisation fut de courte durée puisque c'est à cette même époque que parvinrent les premiers échos allemands du risque tératogène. En somme, tout s'est passé comme s'il n'y avait pas eu d'autorisation de mise sur le marché et, contrairement aux Etats-Unis, aucune distribution d'échantillons aux médecins prescripteurs fut faite. On ne peut pas dire que le nombre de malformations imputables à la thalidomide fut nul car une poignée de frontaliers a pu se procurer quelques comprimés en Belgique, Italie, Suisse, Espagne...mais globalement la France fut épargnée.

En conséquence, le « phénomène thalidomidien » a provoqué une atteinte de plus de 20000 fœtus dont une partie est morte avant la naissance. Parmi les enfants ayant survécu, un peu moins de la moitié a succombé au cours des derniers mois. On compte actuellement plus de cinq mille victimes encore en vie pour la plupart et aujourd'hui quinquagénaires, dont l'existence tout entière a été bouleversée par l'invalidité qui les a contraint à vivre dans un état d'impotence et de dépendance pour la plupart des actes quotidiens courants. De ces « bébés de la thalidomide » devenus des adultes lourdement handicapés, près de trois mille ont été identifiés en Allemagne, six cent cinquante au Royaume-Uni, trois cents au Japon, une centaine en Suède. Un chiffre total de douze mille victimes est généralement avancé.

F) Le procès

(Source n°7)

Après la grande révélation que la thalidomide n'était pas ce médicament miracle doté d'une totale innocuité, mais plutôt un médicament très toxique, il fut question de procès et surtout d'indemnisations des victimes.

Ces dernières ont dans un premier temps, essayé d'obtenir des réparations financières auprès de leur gouvernement afin de se munir de toutes les aides

matérielles adéquates pour adapter leur environnement à leur handicap. Malheureusement, rares étaient les réponses.

Les familles se sont alors tournées vers la Chemie Grünenthal et ses filiales, qui bien entendu, ne voulaient rien reconnaître.

Ainsi, les victimes, avec l'aide des associations dont elles faisaient parties, décidèrent d'attaquer en justice les responsables faisant éclater des procès un peu partout dans le monde.

En Allemagne, sept années d'instruction précédèrent le procès.

Trois points furent à éclaircir :

- La thalidomide était-elle la seule responsable dans cette histoire ou existait-il d'autres facteurs intervenant dans les malformations ?
- Son expérimentation avait-elle été conduite conformément aux règlements et aux usages en vigueur ?
- Les fabricants pouvaient-ils en arrêter la diffusion avant la fin novembre 1961 ?

Pour répondre à ces questions, des mesures furent mises en place. Des perquisitions au siège de la Chemie Grünenthal fournirent des documents accablants. En novembre 1962, sur les indications d'une lettre anonyme, la police mit la main sur une masse de dossiers cachés dans le grenier de la maison d'un particulier : il s'agissait d'une multitude de rapports adressés à la firme pour leur signaler les cas de névrites ou de malformations fœtales, et des doubles des notes techniques remises par la société à ses employés ainsi qu'à ses représentants pour leur indiquer la teneur de leurs réponses s'ils se trouvaient interrogés par voie judiciaire ou policière.

C'est ainsi qu'en septembre 1965, le procureur inculpa les dirigeants et les scientifiques de la Chemie Grünenthal. Le procès fut très important en Europe. C'était le deuxième plus grand procès du XXème siècle après celui de Nuremberg : quatre cents plaignants, autant de témoins, une trentaine d'experts. Il dura près de deux années, de mai 1968 à janvier 1970. Hermann Wirtz, directeur de la Chemie Grünenthal ainsi qu'une dizaine d'autres inculpés comparurent pour le chef d'accusation suivant : « blessures par imprudence, homicide par imprudence et violation de la loi sur les produits pharmaceutiques ».

Les avocats de la Chemie Grünenthal réfutèrent toutes les accusations, utilisèrent par exemple, un des arguments suivants : la thalidomide a permis de sauver des foetus atteints de malformations spontanées, qui sans ce médicament seraient morts. Ils récusèrent tout, y compris les arguments des experts à charge, comme Lenz qui sera accusé de partialité à cause de sa sympathie pour les victimes.

La firme fit même défiler à la barre des « experts » soutenant que les malformations des nouveaux-nés n'étaient pas forcément imputables à la thalidomide !!

Les quotidiens s'emparèrent du scoop !! Certains étaient solidaires avec les familles des victimes, pendant que d'autres publiaient des informations indiscrettes et privées sur les témoins à charge, voire sur certains jurés.

Le procès prit finalement fin le 18 décembre 1970 sans aucune condamnation. Une entrevue entre les dirigeants de la Chemie Grünenthal et les victimes hors débat aboutit à un accord : la somme de cent millions de marks serait versée par la Chemie Grünenthal à une fondation d'aide aux victimes. Finalement, le pouvoir persuasif de la Chemie Grünenthal fit encore ses preuves. En effet, celle-ci avait déclaré ne pas pouvoir indemniser les victimes si le procès aboutissait à une condamnation. Mensonge ou vérité, cet argument finit par convaincre les plaignants qui depuis deux ans subissaient un procès qui ne semblait pas vouloir prendre fin.

L'histoire se passa différemment dans les autres pays !! Par exemple, l'Angleterre mit au point un stratagème : la censure !! La liberté d'expression fut abolie sur le sujet !! La presse reçut des menaces : toute publication concernant la thalidomide entraînera un enfermement !! Le gouvernement ignora totalement les plaintes déposées par les familles de victimes et ceci pendant une dizaine d'années. La politique étant de considérer comme non recevable toute plainte déposée par les plaignants.

Finalement, le Sunday Times brisera ce silence par la parution d'un article, le 24 septembre 1972 : « Our Thalidomide Children : a National Shame » (« nos enfants de la thalidomide : une honte nationale »).

Les actionnaires de la firme, émus par cet article, organisèrent un boycott des alcools commercialisés par la Distillers Company en placardant des affiches la nuit dans tout Londres. Le retentissement fut tel que le chiffre d'affaire s'écroula obligeant la firme, prise de panique, à rendre les armes.

Ainsi, il aura fallu 10 ans pour que la Distillers Company décide de créer un fond de solidarité analogue à celui mis en place en Allemagne et encore aujourd'hui, la firme Guinness, propriétaire de la compagnie, alimente ce fond. Aucun procès n'aura finalement vu le jour.

En faisant le bilan, aucune firme ne sera condamnée, encore faut-il qu'il y ait eu un procès ! Certes les victimes ont été dédommagées mais à quel prix ? « Cet Hiroshima de la médecine n'a pas eu son Nuremberg : la lâcheté, la négligence et l'âpreté du gain ont prévalu impunément sur l'éthique et la simple humanité ».

G) Les différentes malformations provoquées par la thalidomide

(Source n°27, n°28 et n°34 :
<http://www.thalidomide.ca/accueil/>)

Les photos disponibles de nos jours, montrent, la plupart du temps, des malformations des membres. En effet, la thalidomide est responsable de cela mais elle peut toucher n'importe quel organe du corps. Des mères ont donné naissance à des enfants présentant des malformations des oreilles, des yeux, des tissus nerveux du visage, des muscles oculaires ou des glandes lacrymales. On peut attribuer à ce produit des dysfonctionnements du cœur, des reins, des voies urinaires, du tube digestif et des voies génitales. 40% des enfants meurent aussi avant la naissance, suite à de graves malformations internes, ce qui explique que celles-ci soient moins connues.

Par contre, ceux qui survivent, ont des problèmes à la naissance ou dans un avenir proche. Ils sont mis sous traitement mais malheureusement des décès surviennent. Les thalidomidiens peuvent être enclins aux mêmes problèmes de santé publique que le reste de la population mais cela se surajoute à ceux qui sont déjà présents. Bon nombre de troubles causés par la thalidomide se manifestent à la naissance mais d'autres apparaissent plus tard, lors de la croissance. Ainsi, les anomalies de la colonne sont diagnostiquées tout de suite tandis que les atteintes des genoux le

sont beaucoup plus tard. Certaines déficiences des reins et des voies génitales féminines n'apparaissent pas immédiatement mais des années après la mise au monde. On observe également des troubles au niveau des os et des articulations.

1) Symétrie

Les médicaments tératogènes, comme la thalidomide ici présente, et les malformations d'origine génétique touchent les deux côtés d'un embryon qui se développent plus ou moins en parallèle. Cette affectation se fait par voie sanguine. Ainsi, on constate que les anomalies au niveau des structures bilatérales sont plus ou moins symétriques. Malgré cela, il ne faut pas oublier que cette symétrie peut être variable.

2) Membres supérieurs

Un raccourcissement dû à la perte d'un ou plusieurs os, et ceci en partie ou en totalité, est constaté avec la thalidomide. Certaines victimes présentent un ou plusieurs doigts directement rattachés à l'épaule. Ce n'est pas une amélie car il n'y a pas absence complète du bras mais cela se rapproche tout de même. Parfois, un morceau d'os, dont on ne peut pas savoir la provenance, s'intercale entre l'épaule et les doigts. Puis, pour ceux qui ont eu plus de chance, on peut reconnaître de longs os individuels comme l'humérus et le cubitus. Il y a tout de même une régularité dans l'atteinte des os, à commencer par le pouce, suivi du radius, de l'humérus, du cubitus, et enfin, des doigts de la main : le majeur, l'annuaire et l'auriculaire qui sont situés du côté du cubitus.

Quand il existe des malformations des os longs du bras, les rapports entre ceux-ci sont perturbés. A titre d'exemple, nous pouvons citer une limitation de la rotation de

l'avant-bras quand le radius et le cubitus sont partiellement ou entièrement soudés. Ou encore, quand une fusion huméro-cubitale est installée avec un humérus et un cubitus courts, le coude ne peut plus bouger. Tant d'exemples existent et expliquent la limitation de la mobilité des victimes de la thalidomide.

Pour finir, les muscles sont touchés la plupart du temps puisqu'il manque des parties d'os. En effet, ils sont rattachés habituellement aux os et du fait de leurs absences, une hypoplasie (atrophie) s'installe. Les muscles de l'épaule et du bras peuvent être très atrophiés même si l'humérus est de longueur normale. Autre exemple, celui de l'éminence thénar (la paume) peut aussi être atrophié. Toutefois, il est important de spécifier que le degré de sous-développement ne témoigne pas toujours de la dimension des os du pouce.

a) Radius

Les malformations commencent d'abord à l'extrémité distale et s'étendent vers le coude. Avec la thalidomide, les enfants présenteront un radius plus épais que la normale et qui aura tendance à être courbé. De temps en temps, on observe qu'il est soudé partiellement au cubitus. Quand le radius est plus court que le cubitus, le poignet et la main sont déviés vers le radius (main bote radiale) et ne sont donc pas alignés comme il le faudrait avec l'avant-bras.

b) Humérus

On peut observer une anomalie de l'extrémité distale à proximale. Les muscles entourant l'épaule sont atrophiés, l'articulation de l'épaule est souvent faible et les patients présentent des dislocations récidivantes. Toutefois, l'humérus est de longueur normale, la tête humérale et la cavité glénoïde sont présentes mais, malgré

cela, les victimes présentent souvent une faiblesse de l'épaule. L'extrémité humérale inférieure est parfois soudée à l'extrémité cubitale supérieure.

c) Cubitus

Il y a deux cas de figure. Soient les malformations ne sont pas très graves et, en ce cas, la forme caractéristique de l'extrémité proximale du cubitus est intacte. Soient les malformations sont très importantes et, dans ces conditions, l'os perd sa forme. Malgré cela, on pourra tout de même reconnaître son origine cubitale grâce aux rayons X.

d) Doigts

Les malformations des doigts vont dépendre du radius et du cubitus. En effet, le pouce et souvent l'index sont touchés si le radius est malformé car ils se développent avec celui-ci. Par contre, les autres doigts sont présents si le cubitus l'est. Cela s'explique par le fait que le majeur et l'annulaire croissent avec lui. Mais, ils peuvent être minces, repliés et faibles. Finalement, les victimes présenteront trois (exceptionnellement quatre), deux doigts ou aucun rattachés à l'épaule si elles ne possèdent pas de cubitus.

e) Muscles du pouce et de la paume

On a pu déterminer l'intervalle durant lequel la femme enceinte serait susceptible d'être sensible à la thalidomide. C'est ainsi que le fœtus est exposé entre les 34^{ème} et 50^{ème} jours suivant le début des dernières menstruations. Malgré cela, tous les

organes ne sont pas vulnérables sur la totalité de cette période mais uniquement durant une partie bien précise de celle-ci. Pour ainsi dire, cette échelle englobe la sensibilité de tous les organes. Par exemple, si la mère prend de la thalidomide au début de cet intervalle, les malformations se situeront plus au niveau de la figure et des membres supérieurs alors que si le médicament est consommé plus tard, le bébé pourrait présenter une sténose (raccourcissement) ano-rectale.

Les pouces sont, quant à eux, les premiers touchés ou les derniers. Ils sont la plupart du temps absents mais parfois ils peuvent être présents chez certaines victimes. Dans ce cas, ils sont très minces, soudés en partie à l'index. Cela correspond à une atrophie du pouce et de la paume de la main.

Grâce aux rayons X, on sait qu'ils ne sont formés souvent que de trois phalanges et qu'ils ne sont pas très pratiques. Une opération est souvent sollicitée afin que les patients acquièrent plus d'autonomie.

Si on constate, suite à une exposition à la thalidomide, que le radius est très affecté ou absent, les pouces, quant à eux, ne présenteront aucune normalité. Ainsi, si le radius est atteint, le pouce l'est également.

On peut déterminer par déduction si la thalidomide est responsable des malformations ou non. Parfois cela va assez vite, et dans d'autres cas, la situation est assez complexe. Par exemple, si une personne n'a pas de bras gauche mais possède un bras droit qui, lui, est tout à fait normal ; alors l'imputabilité d'un médicament est peu probable. De ce fait, on doit s'écarter de la piste de la thalidomide si la différence entre deux côtés est très grande. Par contre, il ne faudrait pas l'exclure totalement.

f) Omoplate et clavicule

La thalidomide ne touche pas l'omoplate, ni la clavicule. Cependant, elles seront plus petites que la normale et ne seront d'aucune utilité si la victime n'a pas de bras ou bien si celui-ci est très court et que les muscles sont déficients. Plus particulièrement,

l'omoplate peut être extrêmement sous-développée et dans les cas où l'humérus est très déficient, la cavité glénoïde est soit atrophiée, soit absente.

Les trois os longs du bras finalement ne sont pas reconnaissables et présentent souvent une forme curieuse.

Ce peut être des agrégats dérivés de plus d'un os fibreux (radius+cubitus, humérus+cubitus).

g) Symétrie des anomalies dans les membres supérieurs

On observe une symétrie bilatérale davantage au niveau des atteintes des membres supérieurs que dans celles des membres inférieurs. Mais cette symétrie n'est pas parfaite. En s'y penchant attentivement, on peut constater une petite différence entre les deux côtés, plus particulièrement au niveau des doigts.

Souvent, les victimes possèdent trois doigts d'un côté et quatre de l'autre ; ou alors le même nombre des deux côtés mais ce qui diffère c'est la dimension d'un doigt ou le degré de fusion entre les doigts adjacents. Par contre, un côté peut en être dépourvu tandis que l'autre n'en présente qu'un. On trouve peu souvent une différence de plus d'un doigt entre les deux membres.

Tableau n°2 : Les malformations externes liées à la thalidomide, anomalies des membres supérieurs (Source n°28)

Epaule	Hypoplasie des muscles de l'épaule, de l'omoplate et de la clavicule.
Bras	Absence totale, articulation acromio-claviculaire proéminente.
Bras supérieur	Malformation de l'humérus raccourci (extrémité supérieure).
Coude	Fusion huméro-cubitale, radio-cubitale.
Avant-bras	Malformation radio-cubitale et membre raccourci.
Main	Malformations habituellement reliées à celles de l'avant bras (accentuation préaxiale, main bote radiale).
Doigts	Absence de doigt, hypoplasie, difformité en flexion fixe, syndactylie (accentuation préaxiale).
Pouce	Absence de pouce, hypoplasie, trois phalanges, position non opposée aux doigts.

3) Membres inférieurs

En ce qui concerne les patients victimes de la thalidomide, la plupart du temps, leurs membres inférieurs sont tout à fait normaux mais certains présentent une atteinte de tous les membres. C'est chose rare de voir des malformations uniquement des membres inférieurs alors que les membres supérieurs sont tout à fait normaux.

On constate beaucoup plus de variations au niveau des membres inférieurs que dans le cas des membres supérieurs. Il peut y avoir symétrie bilatérale mais le degré

est beaucoup moins prononcé. Les déficiences les plus graves offriront le plus souvent une symétrie contrairement à celles moins prononcées qui seront beaucoup plus variables. Chez certains thalidomidiens très affectés, les pieds sont rattachés à la hanche et, aux rayons X, on aperçoit des petits morceaux osseux situés entre le pelvis et le pied. Une absence complète du membre inférieur est peu courante. Par contre, les os longs sont régulièrement atteints en premier malgré le fait que, parfois, des pieds bots et des luxations congénitales de la hanche surviennent sans malformation dues à des membres réduits.

a) Fémur

Le plus souvent, il n'y a que cet os long qui est touché mais parfois le tibia, ou le tibia et le péroné sont atteints et, en ce cas, le fémur peut être normal ou non. La thalidomide affecte, en premier, l'extrémité supérieure ce qui provoque incontestablement une articulation défectueuse au niveau de la hanche. Les atteintes de l'extrémité inférieure apparaissent en dernier lieu. Souvent, le fémur est raccourci et il peut être courbé ou anguleux. Cette forme anguleuse peut apparaître dans l'enfance si l'enfant présente une fracture de l'extrémité lors de sa naissance. Ceci peut retarder l'ossification pendant plusieurs années et entraîner une séparation de cet os en plusieurs parties.

b) Tibia

Le tibia est un os long qui peut être uniquement touché. Malheureusement on observe bien trop souvent une atteinte de celui-ci et du fémur.

Si le tibia est beaucoup plus court que la normale, le péroné sera invariablement court ou plié. C'est l'extrémité inférieure du tibia qui est affectée, ce qui le différencie du fémur. Ainsi, cette atteinte jouera sur l'intégrité de l'articulation de la cheville.

c) Péroné

Sous les rayons X, on peut parfois observer un seul os long plutôt mince et rectiligne, avec des extrémités un peu plus larges. Cette représentation est beaucoup plus celle d'un péroné, que celle d'un fémur ou d'un tibia. On songe alors au cubitus des membres supérieurs qui est également le dernier des os longs à disparaître.

d) Hanches, genoux et chevilles

Certains souffriront de leurs genoux à la naissance et pourront ainsi développer de l'arthrite dans le futur. D'autres seront atteints de la maladie de Perthes uniquement parce que leurs hanches présentaient une dislocation ou une instabilité à leur naissance. Et pour finir, il peut y avoir luxation récidivante de la rotule et les chevilles peuvent être déformées ou instables.

e) Pieds et orteils

Quand il n'y quasiment pas de structure entre les pieds et les hanches, les pieds ont incontestablement une forme anormale.

On observe couramment le pied bot, qui est une malformation congénitale très courante chez les victimes de la thalidomide. Si le tibia et/ou le péroné sont atteints voire les trois os longs de la jambe, alors il y a de grande chance que les thalidomidiens présentent cette anomalie.

De manière plus rare, on aperçoit aussi des pieds bots quand il n'y a que le fémur touché. On a même recensé des victimes qui ne présentaient aucune altération morphologique de la jambe mais qui avaient cette malformation.

Au niveau des orteils, on en trouve chez les victimes en plus grand nombre que la normale. On peut ainsi en avoir plus de huit à chaque pied par exemple, avec une différence qui n'excède pas plus d'un orteil entre les deux pieds. Soit ils sont surnuméraires, soit ils sont bifides (fendus en deux) et situés du côté du gros orteil. Une solution s'offre aux victimes : l'amputation peu après la naissance afin d'enlever ceux qui sont en surnombre.

Tableau n°3 : Les malformations externes liées à la thalidomide, anomalies des membres inférieurs (Source n°28)

Hanche	Luxation congénitale.
Haut de la cuisse	Malformation du fémur raccourci (extrémité supérieure).
Genou	Luxation de la rotule.
Bas de la jambe	Malformation du tibia-péroné raccourci.
Pied	Malformations habituellement reliées à celles de la jambe (exemple : pied bot).
Orteils	Polydactylie, orteils bifides (accentuation préaxiale).

4) *Faciès, oreilles, yeux et anomalies connexes*

a) Naevus

Au niveau de la face, on peut s'apercevoir qu'à leur naissance, beaucoup d'enfants présentent un naevus, une difformité cutanée faciale. Cette tache part du milieu du front pour s'étendre jusqu'au nez et la lèvre supérieure, même parfois un peu sur la

lèvre inférieure. Appelé vulgairement « tâche de vin », celle-ci disparaît au bout de deux ans.

Ensuite, il est important de ne pas oublier que ce médicament engendre des anomalies de croissance de l'oreille et de l'œil, ainsi que des déficiences de l'innervation des muscles oculaires externes, des muscles faciaux et des glandes lacrymales.

De plus, certaines victimes présenteront une fente palatine ou bien une luvette dédoublée ou encore une atrésie choanale.

b) Oreilles

Les victimes, qui sont les plus affectées par la thalidomide, ont un pavillon complètement absent et un vulgaire trou ligaturé comme conduit auditif externe. Il va sans dire que de telles personnes sont bien entendu très sourdes.

Une des pathologies que l'on retrouve est la microtie. Un semblant d'oreille est présent et on a en somme, des pavillons accessoires charnus.

Quand le pavillon est normal, on peut constater parfois des conduits auditifs externes étroits et/ou tortueux. Ainsi, une obstruction apparaît assez rapidement, soit par de la cire soit par un cholestéatome. Une surdité récidivante s'installe.

Pour finir, ces déficiences auriculaires tendent à être bilatérales et assez symétriques.

c) Yeux

On compte parmi les anomalies oculaires causées par la thalidomide : la colonne de l'iris, avec ou sans le colobome de la rétine, l'hypotrophie du globe provoquant une anophtalmie ou une microphthalmie... Le colobome et la microphthalmie, surtout bilatéraux, sont souvent liés.

Leur acuité visuelle sera déficiente si les yeux sont atteints mais, soit dit en passant, des yeux sans aucune anomalie peuvent être associés à une vision plus faible. On peut également associer l'antotie ou la microtie avec la survenue de kystes dermoïdes à la surface de l'œil. Mais cela ne semble pas être chose courante.

La thalidomide peut provoquer chez les patients le syndrome des larmes de crocodile, qui n'est pas spécifique à ce produit. Comme l'expression le sous-entend, il y a production de larmes mais celles-ci ne sont pas nécessairement associées aux pleurs. De plus, pendant les repas, les sujets sécrètent de manière préférentielle des larmes plutôt que de la salive. Le problème pouvant être bilatéral ou unilatéral, il résulterait de mauvaises connexions nerveuses, suspectées au niveau du tronc cérébral. Ainsi, les victimes ont des atteintes du mouvement oculaire et présentent des déficiences auriculaires.

Il existe un lien entre les affections du mouvement oculaire et les anomalies auriculaires. Souvent, on observe une faiblesse faciale. Là encore, les malformations semblent être bilatérales.

Certains patients peuvent présenter des mouvements oculaires limités et parfois même des mouvements aberrants comme l'œil gauche qui dévie vers le haut alors que la personne regarde vers la droite. Mais, ce qu'il faut retenir, c'est la limitation ou l'inexistence de l'abduction oculaire qui est assez fréquente à cause de problèmes de connexions au niveau du tronc cérébral. Pour autant, ce qu'on observe encore plus, correspond à des atteintes simultanées de l'abduction et de l'adduction. Les déficiences des mouvements oculaires amènent également des difficultés de diagnostic.

d) Strabisme

Ce problème oculaire semble plus affecter les victimes de la thalidomide que la population prise dans son ensemble.

Ainsi, on peut retenir que les anomalies des mouvements oculaires sont difficiles à mettre en évidence. C'est pour cela, que l'on doit réaliser des tests complets. Les larmes de crocodile ne seront détectables que si la patiente se plaint ou si le docteur pose les bonnes questions pour diagnostiquer cette pathologie. Par opposition, on identifiera facilement les déficiences structurales des yeux et des oreilles ainsi que la faiblesse faciale.

e) Paralysie faciale

Elle correspond à une anomalie de l'innervation non isolée et entraîne une faiblesse des muscles faciaux, le plus souvent sur toute la figure et dans de rares cas sur une partie du visage. Elle semble être fréquemment unilatérale, parfois bilatérale. On l'associe à une anotie ou une microtie sur le même côté.

f) Fissure labiale et palatine

On en observe davantage chez les victimes de la thalidomide que dans la population générale. Elles ne semblent pas différer d'autres colobomes de la figure.

Tableau n°4 : Les malformations externes liées à la thalidomide, anomalies craniofaciales (Source n°28)

Faciès	Caractéristique dans certains cas, naevus facial central s'estompant en l'espace de deux années, paralysie faciale, fissures labiale et palatine.
Yeux	Anophtalmie, microophtalmie, colobome de l'iris/ de la rétine, kyste dermoïde conjonctival, mouvements oculaires restreints, syndrome des larmes de crocodile, strabisme.
Oreilles	Anotie, microtie, pavillons accessoires, atrésie, sténose, tortuosité du conduit auditif externe.

5) Colonne vertébrale

Celle-ci peut subir des changements après la naissance comme la perte de l'interligne articulaire, la fusion antérieure du corps vertébral. Les parties qui sont les plus affectées correspondent à la colonne thoracique et à la colonne lombaire inférieure.

Une absence d'une partie du sacrum n'est pas un dommage qui doit être rattaché à la thalidomide.

6) Taille

On remarque que les victimes de la thalidomide ne sont pas des personnes très élancées. Leur stature est plutôt petite.

Tableau n°5 : Les malformations externes liées à la thalidomide, autres anomalies (Source n°28)

Taille	Petite due à une faible croissance.
Colonne vertébrale	Ostéochondrite/cyphose progressive.
Organes génitaux externes	Hypoplasie du scrotum/des lèvres avec graves déficiences des membres inférieurs.

7) Malformations internes

Tableau n°6 : Les malformations internes liées à la thalidomide (Source n°28)

Voies génitales	Cryptorchidie, testicules petits ou absents, kyste hydatique de Morgagni, atrésie vaginale, interruption des trompes utérines, utérus bicorne.
Voies urinaires	Absence de voies urinaires, voies ectopiques, hypoplasiques, reins tournés, hydronéphrose, méga-urètre, urètre ectopique, reflux anormal d'urine vésicale vers les uretères, vessie inerte.
Tube digestif	Atrésie duodénale, sténose du pylore, hernie inguinale, imperforation anale avec fistule, sténose ano-rectale, anus antérieurement déplacé (avec absence d'appendice et de vésicule biliaire).
Cœur	Persistance du canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, lésions complexes de type conotrunculaires (chez les premiers décédés).
Squelette	Agénésie sacrée, hémivertèbres, anomalies des côtes.
Cerveau	Handicap mental, épilepsie, dyslexie, dysphagie réceptive, troubles du comportement (autisme, instabilité...), mouvements involontaires.
Facio-bucco-linguale	Voûte palatine ogivale, paralysie palatine, atrésie choanale, petites mandibules, affections dermoïdes conjonctivales, dents absentes ou surnuméraires ou malocclusion.

Outre ces problèmes, les victimes de la thalidomide peuvent présenter des maladies acquises (maladie coeliaque, diabète, sclérose en plaque) mais aucune relation de cause à effet n'existe.

H) Certains troubles attribués à tort à la thalidomide

(Source n°20 et n°34 :

<http://www.thalidomide.ca/accueil/>)

Beaucoup de personnes se sont précipitées à dire qu'elles étaient victimes de la thalidomide. Mais le registre médical comprend une panoplie de syndromes qui ressemblent aux atteintes que cause ce médicament, tout le problème étant là. Avant d'affirmer le diagnostic, il faut envisager toutes les possibilités qui s'offrent à nous.

La première chose qui vient à l'esprit des gens, c'est la phocomélie, cette malformation des membres. Ce terme n'a pas vu le jour avec la thalidomide, bien au contraire. Des phocomélies apparaissaient déjà bien avant que ce médicament n'existe et en soit responsable.

En fait, on se rend compte en poussant les recherches un peu plus loin que beaucoup de troubles ont été attribués à tort à ce médicament.

Il est vrai que tout professionnel de santé avéré pourra dans certains cas faire la différence mais dans d'autres cas, la chose sera quasiment impossible.

On ne va pas étayer ici tous les troubles attribués à tort à la thalidomide, la liste étant assez conséquente. Mais voici tout de même un exemple.

Il existe ce qu'on appelle la phocomélie de Roberts-SC, encore dénommée syndrome de Roberts ou syndrome de SC. Première remarque : on désigne cette maladie par le terme phocomélie sans qu'il n'y ait intervention de la thalidomide. Deuxième remarque : c'est une maladie autosomique récessive entraînant des

malformations des membres avec raccourcissement. Les victimes peuvent présenter des fentes palatines, des oreilles difformes avec lobes hypoplasiques, divers degrés de réduction des membres, du nombre ou de la longueur des doigts ou des orteils... Même si ça n'a rien à voir avec la thalidomide, on retrouve tout de même des points de similitude notamment au niveau des malformations engendrées. Ainsi, on peut confondre aisément et c'est pour cela qu'on l'appelle également syndrome de pseudoThalidomide.

I) Le mécanisme tératogène de la thalidomide

(Source n°4 et n°34 :

<http://www.thalidomide.ca/accueil/>)

Beaucoup de scientifiques ont essayé de comprendre la thalidomide et un point les avait intrigués plus fortement que les autres : son mode d'action. Comment un simple médicament, et qui plus est un seul comprimé, avait pu engendrer une telle catastrophe ?

Tout d'abord, 3 points sont à retenir :

En premier lieu, la thalidomide est une molécule dont la structure est plate. Cet avantage lui confère la capacité de se glisser entre les sous-unités de l'ADN et de s'insérer dans celle-ci.

En deuxième lieu, ce médicament possède trois anneaux attachés. Deux d'entre eux sont formés de telle sorte qu'ils sont pratiquement identiques à la guanine et à l'adénine. On peut facilement comprendre, de ce fait, que la thalidomide ne se lie pas à la cytosine, ni à la thymine mais plutôt à la guanine et à l'adénine ; ainsi son insertion n'est pas le fruit du hasard. Par contre, ce produit se lie plus fermement à la guanine qu'à l'adénine.

En troisième lieu, on sait que l'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ; ceux-ci apportant les nutriments essentiels dont les cellules en

prolifération ont besoin. Malheureusement, ce médicament, considéré comme un « produit miracle », altère l'angiogenèse ce qui explique les phocomélies. Les vaisseaux sanguins ne se développant plus, les cellules en multiplication dans un membre en formation ne reçoivent plus leurs nutriments essentiels. Leur prolifération est donc altérée, ce qui conduit à une réduction de la taille globale du membre.

Si on rentre dans les détails, l'angiogenèse a besoin de molécules jumelées d'attachement de surfaces qu'on appelle les intégrines. L'intégrine est un hétérodimère, retrouvé sur les surfaces cellulaires. Elle possède une sous-unité alpha, une sous-unité bêta et il existe plusieurs sous-types de sous-unités. Comme les protéines, on les produit grâce à la transcription de l'ADN en ARN et la traduction de l'ARN en protéines.

Le Laboratoire du Dr Diether Neubert a découvert que la thalidomide régula à la baisse la synthèse d'une partie des sous-unités de l'intégrine. On retiendra notamment l'intégrine alpha v beta 3, essentielle dans l'angiogenèse.

C'est en faisant des expériences sur des primates, les marmousets, au sein du Laboratoire NeubertAEs qu'on a découvert tout ça. On les a exposés à la thalidomide et on a constaté une régulation à la baisse de la bêta 3 dans leurs membres embryonnaires. Les recherches se sont arrêtées là ; les scientifiques n'ayant pas jugé nécessaire de s'étendre sur la sous-unité alpha v puisqu'une seule déflagration de la bêta 3 suffisait à entraver l'angiogenèse.

Pour comprendre ce mécanisme, revenons tout d'abord sur quelques bases de biologie moléculaire. Pour faire simple, le processus permettant de transformer l'ADN en ARN s'appelle la transcription. Celle-ci est amorcée par l'ARN polymérase II qui doit trouver le site d'initiation (T_{ac}) et se lier à cet ensemble de trois nucléotides pour démarrer le processus. Pour l'aider à trouver son site, il existe des protéines, les promoteurs, qui eux se fixent en amont du site d'initiation. On s'aperçoit aussi que la thalidomide a beaucoup d'affinité pour la guanine. C'est pour cela qu'il est facile de comprendre qu'elle s'insère très souvent au niveau des régions promotrices riches en boîtes GC délaissant la plupart du temps celles riches en boîtes TATA ou CCAAT. Ces séquences TATA ou CCAAT sont pourtant très fréquentes puisque 91% des régions où se trouvent les promoteurs génétiques en contiennent, laissant seulement 9% de régions composées de boîtes GGGCGG.

Comme suite logique, on a supposé que le promoteur du gène de l'intégrine et plus particulièrement de la bêta 3 devait être riche en boîte GC étant donné que la thalidomide diminuait la production de cette protéine. On peut affirmer aujourd'hui, que ce promoteur ne présente ni de séquence TATA, ni de séquence CCAAT, mais de multiples séquences GGGCGG.

Donc, en s'insérant, la thalidomide entraîne une diminution de la transcription de l'ADN en ARN et une diminution de la traduction de l'ARN en intégrine. Comme une baisse de cette protéine de liaison critique sur la surface cellulaire survient, l'angiogénèse ne peut se dérouler correctement et des phocomélies apparaissent.

La même situation a pu être observée dans le cas de la sous-unité alpha v de l'intégrine. Le promoteur du gène présente un grand nombre de boîtes GC et aucune boîte TATA et CCAAT. Alors, on a non seulement une diminution de la production de la sous-unité bêta 3 mais également une diminution de la production de la sous-unité alpha v.

De plus, on a découvert que la thalidomide entravait la production de l'intégrine de deux manières : directe comme nous avons pu le voir précédemment et indirecte comme nous allons l'expliquer maintenant.

Deux protéines, le facteur de croissance semblable à l'insuline de type I (FCI-I) et le facteur de croissance des fibroblastes de type 2 (FCF-2) présentent des promoteurs génétiques dépourvus de boîte TATA et CCAAT mais enrichis en boîtes GGGCGG. De ce fait, la thalidomide peut venir perturber la production de ces deux facteurs. Et cela pose un gros problème puisque ceux-ci stimulent la production d'alpha v bêta 3. Si les promoteurs de FCI-I et de FCF-2 ne présentent ni des boîtes TATA, ni des boîtes CCAAT, il en est de même pour les autres intervenants. En effet, ces protéines se fixent sur des récepteurs de surface cellulaire ce qui enclenche la production d'intégrine dans la cellule. Dans le cas du FCI-I, une étape supplémentaire est nécessaire. Celui-ci doit se lier à la protéine de liaison FCI-IBP pour pouvoir ensuite se fixer à son récepteur.

On a ainsi remarqué que le gène promoteur de FCI-IBP et les promoteurs des récepteurs FCI-I et FCF-2 étaient constitués de multiples boîtes GC et d'aucune boîte TATA et CCAAT.

Par conséquent, la thalidomide peut intervenir sur beaucoup d'éléments dans cette cascade d'évènements. Tous ayant comme point commun d'appartenir au groupe

des promoteurs minoritaires. La thalidomide peut intervenir au moins sur huit des acteurs, si on part de la stimulation du facteur de croissance aux protéines d'adhésion de l'intégrine à la surface cellulaire. Par contre, la probabilité de lier les huit étapes dans une chaîne d'événements qui appartiennent tous à cette rare catégorie de promoteurs génétiques est de 4 fois 10 puissance moins 9.

Malgré cela, il ne faut pas généraliser la situation et croire que tout est sensible à la thalidomide. En effet, il existe le FCF-1 et le FCF-4. Ceux-ci n'interviennent pas dans l'angiogenèse mais dans le développement des membres. Ils comportent, au contraire des précédents, des boîtes standards de type TATA et CCAAT parmi les promoteurs. Il est ainsi aisé de comprendre que la thalidomide n'affecte pas ces types d'FCF.

Une question se pose alors : pourquoi la thalidomide ne touche pas toutes les espèces ?? Pourquoi présente-t-elle une spécificité ?

Les rats et les souris sont moins sensibles à la thalidomide. Les plus touchés sont : les lapins, les humains et les primates. Mais quelle(s) en est (sont) la ou les raisons ? Une première constatation semble évidente : les rats et les souris ne possèdent pas autant de gènes avec des promoteurs GC.

Il est important également de comprendre que toutes les espèces ne métabolisent pas de la même façon la molécule mère. Certaines molécules filles, les métabolites, savent beaucoup mieux atteindre l'ADN ; voire s'insèrent mieux dans celui-ci que la molécule mère ne sait le faire.

Ensuite, le mécanisme de l'angiogenèse peut se faire via l'alpha v bêta 3. Cependant d'autres possibilités existent pour réaliser la formation des nouveaux vaisseaux sanguins et elles ne sont pas forcément sensibles à la thalidomide. De même, on sait qu'il y a des différences tissulaires dans le choix du parcours angiogénique, sachant que le produit engendre de préférence des malformations au niveau des membres, des yeux et des oreilles.

Le choix de la façon qui va aboutir à ces nouveaux vaisseaux sanguins est spécifique d'espèce.

Les dernières données viennent d'un laboratoire situé à l'Université de Toronto, celui de Peter G.Wells. On a découvert que la thalidomide s'intercalait davantage au niveau de l'ADN si cette dernière était oxydée, et notamment à la huitième position des résidus de guanine.

L'embryopathie thalidomidienne provoque des oxydations de l'ADN, mais ceci reste spécifique d'espèce.

J) La thalidomide engendre-t-elle des malformations de deuxième génération ?

(Source n°21 et n°34 :

<http://www.thalidomide.ca/accueil/>)

Une question revenait sans cesse à l'esprit des victimes de la thalidomide. Ce médicament, qui avait causé tant de malformations congénitales, pouvait-il être responsable de malformations de 2^{ème} génération ? En d'autres termes, leurs enfants pouvaient-ils présenter des anomalies, eux aussi ?

Des personnes se sont penchées sur ce problème et voici les hypothèses qu'elles ont émises et les conclusions qu'elles en ont tirées.

1^{ère} hypothèse : les déficiences acquises par les victimes de première génération, au cours de leur vie embryonnaire, se sont transmises à leurs enfants.

Remontons tout d'abord au 19^{ème} siècle et plus précisément en 1809. A cette date, un naturaliste français, Jean-Baptiste Lamarck, développe un mouvement « le Lamarckisme » avec comme idée principale : la théorie de l'évolution par l'héritage biologique de caractères acquis. En d'autres mots, Lamarck sous-entend que l'adaptation, à l'environnement qui nous entoure, influence notre bagage génétique de telle sorte que cette adaptation soit transmise aux générations suivantes.

Lamarck a ainsi pris comme exemple que si l'on enlevait l'œil d'enfants à leur naissance et qu'on pratiquait des croisements, une nouvelle génération avec un seul œil apparaîtrait. Bien entendu, on ne peut dire si cette affirmation est juste ou non puisque, par mesure d'éthique, une telle expérience n'a jamais été réalisée.

Plus tard, un professeur de géologie, Weismann, a tenté une expérience. Il a coupé la queue de 22 générations successives d'une famille de souris pour voir si une descendance sans queue finirait par apparaître. Malheureusement, il n'a rien observé de tel.

Finalement, le Lamarckisme est une théorie qui est tombée aux oubliettes puisqu'elle était totalement irréaliste et impossible. Certes, on sait que les caractères acquis se transmettent chez les bactéries mais ce n'est pas le cas chez l'homme.

En conclusion, cette 1^{ère} hypothèse tombe à l'eau.

2^{ème} hypothèse qu'il est possible d'émettre : la thalidomide est à la fois tératogène et mutagène de sorte, qu'en provoquant des malformations des membres ou d'autres organes, elle engendre des mutations dans les gonades embryonnaires. Ce qui, une génération plus tard, entraîne la naissance d'un enfant qui se présente comme une phénocopie du parent.

Pour étudier cela, un dénommé Mc Bride a fait une expérience. Il a pris deux familles constituées chacune d'un parent et d'un enfant atteints tous les deux d'une malformation d'un membre. Chez les parents, cette malformation est dite congénitale, consécutive à la prise de la thalidomide.

Mc Bride a observé dans la famille 1 que le père, né en 1960, présentait des atteintes aux mains et aux pieds. Sa fille, affectée d'un léger raccourcissement, avait ses tibias qui étaient incurvés et la croissance de son péroné était exagérée. Elle présentait une dislocation à sa cheville.

Il a constaté « une ossification dans un calcanéum légèrement hypertrophié, avec un centre d'ossification tarsien, un métatarsien et un doigt à trois phalanges. Les deux mains illustraient une certaine ectrodactylie avec deux doigts et trois phalanges associées à deux métacarpiens. »

En ce qui concernait la famille 2, la victime de la thalidomide était un père de famille affecté au niveau de l'avant-bras et de la main de malformations bilatérales. De plus, il présentait une surdité du côté gauche. Sa fille avait des anomalies aussi aux avant-bras et aux mains.

Il faut tout d'abord revenir sur un point. Il est très difficile de savoir si une personne est ou non victime de la thalidomide. Aucun test spécifique n'existe. On ne sera

jamais sûr à 100% mais, grâce à un diagnostic clinique, on peut voir si les atteintes, dont souffre la personne, se rapprochent des schémas reconnus. Ainsi, en disant que le père de la famille 1 était une victime de ce médicament, on se trompait déjà. En effet, on a remarqué que les anomalies, qu'il présentait, ne ressemblaient aucunement à celles que la thalidomide était capable d'engendrer. En conséquence, la famille 1 ne pouvait pas montrer de malformations de seconde génération. Finalement, Mc Bride a admis que les deux enfants présentaient probablement un syndrome génétique.

Il faut souligner également que, dans certains cas, il est impossible d'établir une distinction entre les malformations causées par la thalidomide et celles engendrées par les syndromes génétiques. Prenons l'exemple du syndrome de Holt-Oram : maladie autosomique dominante, touchant les mains et les avant-bras symétriquement, qu'on rattache dans presque tous les cas à une maladie cardiaque congénitale, affectant la communication interauriculaire. Ou citons encore l'aplasie radiale isolée.

De plus, même si des mères ont pris de la thalidomide pendant leur grossesse, cela ne donne pas une certitude que les malformations observées chez l'enfant sont causées par la thalidomide. Il faudrait pouvoir déterminer le moment exact de l'ingestion afin de voir si cela correspondrait à l'intervalle de sensibilité.

Ensuite, un travail de recherche a été mené par Ashby et Tinwell. Ceux-ci ont passé en revue tout ce qu'ils pouvaient trouver sur la thalidomide : la documentation scientifique, leurs propres ouvrages... rien ne démontrait ou ne prouvait que la thalidomide était mutagène.

Par exemple, un certain MacKenzie a affirmé, dans un article publié dans la célèbre revue scientifique populaire le New Scientist, que la thalidomide était mutagène. Il allait même encore plus loin, puisqu'il ajoutait que ce produit était mutagène à la salmonelle et à la moelle osseuse des souris.

1^{er} souci : le fait que le travail sur lequel se basait ce MacKenzie était non publié.

2^{ème} souci : l'expérience refaite par Ashby et Tinwell montrait des résultats négatifs.

Puis certains, comme Huang et Mc Bride, ont réalisé des essais sur les rats. Deux comptes rendus sont parus. L'un tentait de prouver que la thalidomide engendrait des modifications de la structure secondaire de l'ADN embryonnaire et l'autre voulait démontrer que la thalidomide se liait à l'ADN grâce au radical glutarimide. Avec ça, on aurait pu dire que finalement ce médicament était mutagène mais beaucoup d'incohérences sont apparues rendant impossible la validation de ces essais in vivo.

Finalement, la réponse à la question posée par de nombreuses victimes est claire : la thalidomide n'entraîne pas de malformations de seconde génération !! Aucune preuve n'a pu être apportée !! La thalidomide ne ressemble finalement en rien au diéthylstilbestrol ou distilbène, médicament connu pour provoquer des carcinomes vaginaux de deuxième génération.

K) La thalidomide fut t-elle le seul drame que compte l'histoire pharmaceutique ?

(Source n°8, n°9 et n°10)

Cette catastrophe n'est pas la seule à avoir provoqué des dommages importants !! Malheureusement, de nombreux cas dans l'histoire pharmaceutique ont démontré, encore une fois, que le « risque zéro » n'existait pas !

En effet, souvenons nous du diéthylstilbestrol ou DES. Cet œstrogène de synthèse non stéroïdien, commercialisé en 1948, a fait énormément parlé de lui et il fait encore des ravages aujourd'hui. Indiqué dans les préventions des avortements spontanés et dans les hémorragies gravidiques, celui-ci aidait initialement les femmes enceintes. Pourtant, à l'inverse de la thalidomide qui provoquait des effets immédiats sur le fœtus, le DES, quant à lui, a agi comme une « bombe à retardement ». C'est en 1971 que le « New England Journal of Medicine » a émis l'hypothèse qu'il existait un lien possible entre ce médicament et les adénocarcinome à cellules claires (ACC)

du vagin et du col de l'utérus qui touchaient les adolescentes nées de mères ayant pris ce médicament lors de leur grossesse.

Pour en finir, il a fallu attendre 1977 pour qu'apparaisse dans le Vidal l'indication suivante : « CI chez la femme enceinte ». Actuellement le distilbène reste prescrit mais uniquement chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate.

Un point important reste à souligner ici : si la thalidomide n'a heureusement pas provoqué des malformations de deuxième génération, il en est tout autrement dans cet exemple. C'est pour cela que le DES reste un cas d'actualité. Les conséquences de son utilisation touchent aujourd'hui trois générations. Les dernières femmes exposées atteindront la quarantaine en 2016, ce qui sous-entend qu'on ne peut encore évaluer, à l'heure actuelle, tout l'impact de cette catastrophe.

Ensuite, il est impossible de ne pas parler du Médiator® (Benfluorex). Ce médicament, commercialisé pendant 33 longues années comme traitement adjuvant aux diabétiques en surcharge pondérale, a malheureusement provoqué la mort de nombreuses personnes par valvulopathies (500 environ d'après l'Afssaps).

L'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) estime le retard de l'interdiction de sa commercialisation d'environ 10 ans au minimum.

Alors, comment a-t-on pu le prescrire avec tant de légèreté, sachant pertinemment que ce médicament appartenait à la classe des anorexigènes ??

Il n'y avait qu'à regarder son suffixe « -orex » !!

Plusieurs points sont à préciser mais la liste n'est pas exhaustive !!

Tout d'abord, en 1998, trois professeurs de médecine de la Sécurité Sociale dénonçaient à la direction de l'Agence Française l'utilisation du Médiator comme coupe-faim ; tout en insistant sur les risques que cela représenterait de continuer à le prescrire. Malgré cela, 11 ans se sont écoulés avant qu'on retire ce médicament du marché en 2009.

Ensuite, en 1995, on encadrait les anorexigènes et en l'an 2000 ils étaient retirés du marché ! Mais alors, pourquoi le Médiator continuait-il de circuler ??

Après, le laboratoire Servier a cherché à modifier sa dénomination commune internationale et à faire oublier son métabolisme !! Tout fut bon pour empêcher les gens de faire le rapprochement avec les anorexigènes !! ...

Alors retenons que, même à l'heure actuelle, le système de pharmacovigilance n'est toujours pas au point et que, comme pour la thalidomide, on a fait passer l'intérêt financier du laboratoire avant la santé des patients !!

II) La Thalidomide à nouveau sur le marché

A) La thalidomide sous ATU nominative et de cohorte

(Source n°5 : <http://www.afssaps.fr/>, n°24 et n°31)

Mis à part le myélome multiple où la thalidomide possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis avril 2008, ce médicament reste, pour les autres pathologies que nous verrons par la suite, utilisé uniquement sous ATU de cohorte ou sous ATU nominative. Mais alors que cela signifie t-il ?

L'ATU est une Autorisation Temporaire d'Utilisation délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, après avoir obtenu l'accord du directeur général de l'Afssaps. C'est à titre exceptionnel que l'on peut utiliser un médicament sous ATU ; soit parce que la pathologie est grave et qu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique ; soit parce que la maladie est rare et que, par conséquent, on ne possède pas de traitement adéquat ou soit parce que le médicament possède une AMM à l'étranger et que l'on souhaite l'importer en France pour soigner des patients.

Il est important de préciser que l'ATU est utilisée à des fins thérapeutiques et non de recherches. On en fait la demande quand le rapport bénéfice/risque peut être favorable chez les patients.

Il existe deux types d'ATU.

La première est l'ATU dite Nominative, ce qui signifie que la demande est faite pour un malade désigné. De ce fait, l'ordonnance du prescripteur doit stipuler :

- ✘ L'indication ou le résumé du cas clinique justifiant la demande d'utilisation ;
- ✘ Le protocole thérapeutique, c'est-à-dire la posologie, la voie d'administration et la durée de traitement, sachant que cette dernière ne peut excéder 1 an.

Voire l'annexe n°1 : Demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament. (Source n°5 : <http://www.afssaps.fr/>)

La seconde est l'ATU dite de Cohorte. Dans ce cas, elle concerne un groupe de malades qui remplit des critères précis pour une indication spécifique d'utilisation du médicament. On ne la délivre que pour une durée maximale d'un an. Ainsi, l'Afssaps la donne au titulaire des droits d'exploitation ; le plus souvent une firme pharmaceutique qui s'est engagée à déposer une demande d'AMM.

La délivrance est également conditionnée par la présentation d'une ordonnance nominative mentionnant l'indication et le protocole thérapeutique.

Finalement l'ATU, qu'elle soit nominative ou de cohorte, est un document officiel qui doit être présent dans le dossier du patient ; ce dernier ayant rempli au préalable un formulaire de consentement stipulant qu'il est d'accord et bien conscient de recevoir, en guise de traitement, un médicament dépourvu d'AMM.

B) Indications

(Source n°1, n°19 et n°26)

1) Utilisation de la thalidomide dans la maladie de Kahler ou myélome multiple (Source n°1, n°17, n°18, n°19, n°23 et n°30)

a) Présentation clinique de la maladie

Découverte en 1889, la maladie de Kahler, appelée encore myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne lymphocytaire, plus précisément un lymphome B caractérisé par une infiltration de plasmocytes au niveau médullaire.

Le marqueur principal de la pathologie est une immunoglobuline (Ig) monoclonale produite par les cellules tumorales, ce qui fait d'elle une immunoglobulinopathie.

Cette pathologie se déclare chez des personnes de plus de 50 ans, le plus souvent vers 63 ans. Ce lymphome représente 1 à 2% de l'ensemble des cancers et 10 à 12% des hémopathies malignes. Finalement, environ 5000 nouveaux cas apparaissent chaque année en France d'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) et l'incidence annuelle tourne autour de 5 pour 100000 habitants. Malheureusement, la maladie de Kahler est de nos jours une maladie incurable.

Dans les trois quarts des cas, on retrouve des personnes présentant des signes osseux. Les malades sont atteints de tumeurs osseuses multiples, caractérisées par des douleurs plus ou moins rebelles aux antalgiques, des fractures soit provoquées soit spontanées et des anomalies radiologiques caractéristiques, indispensables au diagnostic comme des géodes (« trous à l'emporte-pièce ») au niveau du bassin, du rachis... et des plaques de déminéralisation.

Au cours de l'évolution, une néphropathie tubulo-interstitielle s'installe. Caractérisée par des dépôts de chaînes légères d'Ig monoclonales et une augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, cette atteinte rénale est majorée par la présence d'une hypercalcémie plus ou moins élevée. Des formes anuriques sont parfois observables.

Les malades sont immunodéprimés. Ainsi, il n'est pas rare de retrouver des septicémies ou des pneumopathies responsables la plupart du temps du décès.

En revanche, il y a absence totale de signes tumoraux comme l'organomégalie ou l'adénopathie. Par contre, cette maladie s'illustre parfois par des troubles neurologiques ou encore par un dépôt de substances amyloïdes au niveau des yeux, des doigts, de la langue... appelé amyloïdose.

On peut observer, grâce à l'hémogramme, que les patients présentent dans 70% des cas une anémie plus ou moins intense et dans 10% des cas une thrombopénie. Par contre, on n'observe jamais de plasmocytes circulants.

Si l'hémogramme reste peu informatif, ce n'est pas le cas du myélogramme qui demeure totalement indispensable, à la fois, pour déceler et quantifier l'infiltration plasmocytaire. On peut ainsi affirmer qu'une personne est atteinte de la maladie de Kahler si, sur cet examen, on retrouve plus de 10% de plasmocytes. Au microscope, on rencontre soit des plasmocytes matures, soit on observe des anomalies comme la multinucléarité, la présence de nucléoles proéminents, un noyau peu excentré... Une chose est sûre : plus le nombre de plasmoblastes est élevé (plasmocytes immatures), plus l'espérance de vie est faible.

L'électrophorèse apporte des informations également très intéressantes, comme la présence d'anomalies au niveau protéique. On observe l'existence d'un pic étroit, situé en gamma et parfois déplacé en bêta ou en alpha₂, dépassant la hauteur du pic représentant le sérum albumine et atteignant parfois plus de 50g/L. Il faut bien avoir conscience que normalement la totalité des gammaglobulines ne s'élève pas au delà de 15g/L.

De plus, il existe plusieurs types d'Ig monoclonales. Un typage est alors nécessaire. Celles que l'on peut rencontrer sont soit de type G, la plus fréquente, soit de type A ou encore de type D mais jamais de type M. On retrouve dans les deux tiers des cas des chaînes légères de type kappa et dans un tiers des cas des chaînes légères de type lambda. Il faut cependant préciser que l'on peut retrouver des MM à chaînes légères uniquement. Ils sont de l'ordre de 10 à 20%.

Ainsi, il est aisé de comprendre qu'une hypogammaglobulinémie s'installe puisque les autres Ig ne sont pratiquement plus synthétisées ce qui provoque une immunodépression chez le sujet.

C'est finalement grâce au typage et au dosage de l'Ig monoclonale, que l'on peut déterminer le pronostic. Par exemple, un MM de type IgDlambda aura une évolution très rapide par rapport à un MM de type IgGkappa.

Pour finir, il est courant d'observer au microscope, grâce à un ECBU, la présence de cylindres hyalins évocateurs d'un myélome. On retrouve une protéinurie à Bence-Jones, c'est-à-dire à chaînes légères. Et à cela, s'ajoute de temps à autre du sérum albumine, voire même de l'Ig monoclonale.

b) Posologie

Les patients débutent en général leur traitement avec une posologie initiale de 100 mg/jour.

c) Historique

Depuis février 1997, il faut savoir que la thalidomide possède une ATU de cohorte pour l'indication « myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants ».

Depuis les choses ont évolué puisque ce médicament possède une AMM au niveau européen. Celle-ci lui fut octroyée en avril 2008 pour le traitement de 1^{ère} ligne, en association avec le melphalan et la prednisone, des patients âgés de plus de 65 ans de MM non traité ou de MM présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

Voire l'annexe n°2 : Fiche d'identité du produit (Source n°1)

[2\) Utilisation de la thalidomide dans la splénomégalie myéloïde ou myélofibrose avec métaplasie myéloïde](#) (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

C'est une maladie myéloproliférative très rare caractérisée par une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques et une fibrose réactionnelle.

Les patients ont très souvent une anémie progressive nécessitant des transfusions fréquentes, une splénomégalie très volumineuse, une hématopoïèse extramédullaire et une leucoérythroblastie au frottis sanguin.

Ce syndrome est extrêmement grave puisque l'espérance de vie ne dépasse pas une dizaine d'année. On compte 300 à 900 patients atteints de cette maladie, ce qui correspond à une incidence annuelle de 0,5 à 1,5 cas pour 100000 habitants. 140 personnes ont pu bénéficier de janvier 2006 à mai 2008 de la thalidomide sous ATU nominative afin de garantir le traitement de cette myélofibrose primitive, encore appelée splénomégalie myéloïde.

Cependant, il est important de préciser que certaines conditions sont imposées afin de voir si un patient peut prétendre ou non à ce traitement. En effet, ceux-ci doivent présenter soit une anémie avec un taux d'Hb < 10g, soit une dépendance transfusionnelle supérieure à 2 culots globulaires par mois. Ce médicament correspond à une deuxième ligne de traitement puisque ces malades doivent d'abord essayer de se soigner par les androgènes ou l'érythropoïétine. Ce n'est qu'en cas d'échec que la thalidomide sera proposée.

De plus, si ces derniers ont une thrombopénie avec un taux inférieur à 50000/mm³ après échec d'une corticothérapie d'épreuve, alors ils pourront prétendre à un traitement sous thalidomide.

Il faut savoir également que certaines personnes sont atteintes d'une splénomégalie symptomatique douloureuse. La thalidomide dans ce cas peut aussi être prescrite mais seulement si les traitements, comme Vercyte ou Hydréa, ne sont d'aucune utilité et si la splénectomie est impossible.

b) Posologie

On fera en sorte que la posologie ne s'élève jamais au dessus de 100 mg/jour (en association avec la corticothérapie).

c) Historique

Ce n'est que depuis le 6 mars 2003 que la thalidomide peut être utilisée en ATU nominative dans le traitement des splénomégalies myéloïdes ne présentant aucune alternative thérapeutique.

3) Utilisation de la thalidomide dans la sarcoïdose

(Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

La sarcoïdose, maladie de cause inconnue, est encore appelée maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. La pathologie est due essentiellement à la formation dans les poumons des malades d'amas de cellules (les granulomes sarcoïdiens) qui jouent un rôle dans l'inflammation. Mis à part les poumons (90%) et les ganglions lymphatiques qui sont les principaux organes touchés, on peut en retrouver également dans d'autres organes, mais avec des proportions bien plus faibles, tels que la peau (15-25%), les yeux (10-25%), le foie et la rate (20%), le système nerveux (10%), le cœur (5%), les articulations et les reins.

L'atteinte est très hétérogène, s'exprimant différemment d'un patient à l'autre et touchant la plupart du temps 2 à 4 organes.

On estime la prévalence de 1 cas pour 5000 à 1 cas pour 20000. Cette estimation n'est pas facile étant donné que certains patients ne présentent aucun symptôme. Elle touche préférentiellement les adultes âgés de 25 à 45 ans et peut être de très bon pronostic puisqu'elle peut disparaître spontanément, dans 50% des cas, en moins de 3 ans. De plus, si la prise en charge est précoce et adaptée, elle disparaît en moins de 5 ans.

Malheureusement, comme dans la plupart des cas, il y a des exceptions à la règle. 15% des patients n'arrivent pas à se débarrasser de cette pathologie ou font des

rechutes avec des complications extrêmement graves : fibrose pulmonaire, infarctus du myocarde, perte de la vision.

Après, la sarcoïdose peut se manifester au niveau cutané avec l'apparition d'érythèmes noueux présents essentiellement au niveau des membres inférieurs. Parfois, on peut ainsi remarquer jusqu'à 20 nodules évoluant par poussées successives et régressant en 8 à 12 semaines. C'est une maladie assez traumatisante pour les patients, d'un point de vue esthétique, puisque des taches ou des plaques en relief, de taille et de couleur variables (jaunâtre, violacée, rouge ou brune) apparaissent au niveau du visage. En plus de cela, des nodules incolores et des cicatrices peuvent être localisés sur le visage et le tronc.

Dans le pire des cas, un lupus pernio peut faire son apparition provoquant la formation de plaques indolores bleues violacées au niveau du nez, des joues, des oreilles, des doigts et au dos des mains. Malgré tout, la sarcoïdose cutanée au cours de la sarcoïdose est de bon pronostic.

b) Posologie

Les patients utilisent des doses comprises entre 50 et 200 mg/jour qu'ils doivent adapter en fonction de leur tolérance.

c) Historique

On a considéré en 2003 que la thalidomide pouvait être utilisée sous ATU nominative pour le traitement de la sarcoïdose et plus précisément de la sarcoïdose cutanée en cas d'échec des corticoïdes locaux et des antipaludéens de synthèse.

4) Utilisation de la thalidomide dans l'amylose

(Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Cette pathologie est bien connue pour la formation de dépôts protéiques insolubles dans les tissus. On sait que la principale cause en est la protéine amyloïde et c'est pourquoi la classification des amyloses est basée non seulement sur les signes cliniques mais aussi sur la nature biochimique de celle-ci.

On en connaît une très grande diversité mais on retient principalement : l'amylose AL (immunoglobulinique ou primitive ou primaire), l'amylose AA (inflammatoire) et l'amylose ATTR (de la transthyrétine).

L'amylose AL est souvent associée à une gammopathie monoclonale isolée sans prolifération plasmocytaire ou lymphocytaire d'où son nom « amylose AL dite primitive ». Cependant, même si cela reste rare, on peut la retrouver avec un myélome multiple ou un lymphome B. Dans ce cas, on l'appelle « amylose AL associée à une hémopathie maligne ».

Maladie systémique, elle se fait connaître la plupart du temps par l'atteinte rénale, la complication la plus fréquente. De plus, il y a souvent une cardiopathie amyloïde, ce qui n'est pas de bon pronostic puisque les patients souffrent d'une insuffisance cardiaque congestive et ainsi 40 % décèdent suite à la survenue de troubles cardiaques.

La raison de toutes ces altérations : le dépôt d'un matériel protéique fibrillaire, formé d'une chaîne légère (ou exceptionnellement lourde) monoclonale d'immunoglobuline.

Au début, les patients souffrent de divers symptômes non caractéristiques : fatigue, perte de poids, paresthésie, enrouement, dyspnée et syncope secondaire à l'hypotension orthostatique. Par contre, des atteintes organiques apparaissent si les malades sont atteints de l'amylose AL.

Les amyloses peuvent être générales ou diffuses puisque la plupart sont multi-systémiques et dans de rares cas localisées.

Le diagnostic n'est pas toujours évident. On essaie de retrouver le tableau clinique classique : syndrome du canal carpien, macroglossie (dans 10 % des cas), lésions monocutanées spécifiques, hépatomégalie, œdème.

Malheureusement, cette maladie reste très grave. Les organes atteints sont généralement détruits. Ainsi, on estime entre 12 et 24 mois l'espérance de vie en l'absence de myélome et 5 mois avec myélome. Ce n'est que, dans 16% des cas, que la survie globale est de 5 ans.

b) Posologie

La posologie de référence est 100 mg/jour mais parfois on peut voir des doses comprises entre 50 et 200 mg/jour chez certains patients.

c) Historique

L'Afssaps a jugé que l'utilisation de la thalidomide pouvait être très intéressante dans le traitement de l'amylose à chaîne légère (AL) ; essentiellement « quand la prolifération à l'origine de la production de la protéine monoclonale était plasmocytaire, avec comme protéines monoclonales celles d'isotype IgG, IgA, IgD ou celles avec chaînes légères isolées. » C'est pour cela qu'une ATU est aujourd'hui délivrée en cas d'impasse thérapeutique notamment si le traitement par melphalan-dexaméthasone ne marche pas.

A l'heure actuelle, on utilise beaucoup le protocole CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone) en Angleterre puisqu'il reste le plus efficace en cas d'impasse thérapeutique.

5) Utilisation de la thalidomide dans les aphtoses sévères (Source n°1 et n°26)

a) Présentation clinique de la maladie

Les aphtoses correspondent à des altérations de la muqueuse buccale non kératinisées. Elles sont très douloureuses et la plupart du temps récidivantes. Ainsi, en cas de récurrences, ces atteintes disparaissent spontanément en 1 à 2 semaines mais malheureusement réapparaissent assez vite, au bout de quelques jours voire quelques mois.

De plus, on peut retrouver des ulcérations très diverses. En effet, la taille peut très bien être comprise entre 4 et 8 mm (80% des cas) mais parfois le diamètre peut dépasser 1 cm (10% des cas). Les patients peuvent même en développer entre 5 et 100. Ces aphtes sont alors multiples, dits herpétiformes (5 à 10% des cas).

Il est très difficile de trouver la cause d'apparition de ces ulcérations.

On les retrouve dès l'enfance mais, en général, leur incidence diminue à partir de 50 ans.

Là où la thalidomide trouve une place particulièrement intéressante, c'est dans la maladie de Behçet mais également les aphtoses et ulcérations digestives au cours de l'infection à VIH.

En effet, dans la première pathologie, la maladie de Behçet, on retrouve des aphtes très névrosants, douloureux et récidivants au niveau buccal mais aussi génital et cutané. Utilisée la première fois en 1979 dans cette affection, les études avaient montré 75 à 80% de régression en 1 à 2 mois.

Dans la deuxième pathologie, les patients présentent des ulcérations orales et oesophagiennes dues le plus souvent au *Candida Albicans*, HSV et CMV. La thalidomide a donné de bons résultats puisqu'en quelques semaines on a réussi à obtenir une cicatrisation complète des lésions, ce qu'on n'arrivait pas à avoir avec les corticoïdes ou les traitements ultérieurs.

b) Posologie

En cas de poussées, la posologie généralement rencontrée est comprise entre 100 et 200 mg/jour.

Par contre, une dose minimale est toujours maintenue en cas de traitement d'entretien. Par exemple 50 mg/jour, en général dans la maladie de Behçet.

c) Historique

Une demande d'AMM avait été déposée afin que la thalidomide puisse traiter ces aphtoses sévères. Cependant, la commission d'AMM avait jugé que les données de sécurité étaient insuffisantes dans le dossier qu'elle avait reçu. Toutefois, le 3 mai 1996, celle-ci déclarait « que la thalidomide était irremplaçable en terme de santé publique et qu'il était indispensable que ce médicament puisse rester à disposition » dans le traitement des aphtoses sévères, notamment chez les patients atteints du VIH et de la maladie de Behçet, en cas d'échec des traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine).

De ce fait, depuis 1997, la thalidomide reste à disposition des médecins sous ATU de cohorte en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

6) Utilisation de la thalidomide dans le lichen plan

(Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Cette maladie peut à la fois atteindre la peau mais aussi les muqueuses, c'est pour cela qu'on la définit comme une dermatose cutanéomuqueuse. Celle-ci est d'origine

inflammatoire et chronique. La muqueuse buccale est la principale atteinte mais l'œsophage, le nez, le larynx, les muqueuses anales et génitales sont parfois touchés.

On a décrit le lichen plan buccal en 4 phases.

La première, la phase initiale, se caractérise par la formation de lésions essentiellement situées dans la région jugale postérieure et sur la langue. Celles-ci évoluent et constituent par la suite des plages kératosiques. C'est une première phase non négligeable puisqu'elle dure entre 6 et 12 mois. On peut observer une perte des papilles et une atteinte de la fibromuqueuse gingivale.

La deuxième, la phase d'état, se différencie de la première uniquement par la formation de plages érythémateuses, parfois érosives, rarement bulleuses. Elle est assez longue puisqu'elle s'étend sur une dizaine d'années voire plus. C'est une succession de périodes de poussées et de rémissions.

La troisième, la phase tardive, montre des plages dépapillées sur la langue des patients, une rétraction gingivale, une limitation de l'ouverture buccale et enfin une diminution de la protection linguale. C'est un état scléro-atrophique.

La dernière phase est la « post-lichénienne ». Des foyers de transformation maligne peuvent faire leur apparition et entraîner malheureusement le développement d'un carcinome verruqueux ou épidermoïde.

Ainsi, la plupart du temps, les malades ne présentent aucun symptôme dans le lichen plan buccal. Mais dans les formes atrophiques et érosives, les patients ressentent souvent une sensation de brûlure voire une douleur tellement intense que l'élocution, l'alimentation et la déglutition deviennent pour eux un véritable supplice.

Dans le lichen plan cutané, on a le plus souvent des papules prurigineuses, à bords bien délimités, violacées, polygonales, à surface plate, comportant des stries blanches. Les régions les plus touchées sont la face antérieure des poignets, des avant-bras et la zone lombaire. Une exception : le visage, en effet celui-ci n'est jamais atteint. La durée de cette affection est souvent comprise entre 6 et 18 mois.

Le pourcentage de lichen plan buccal est d'environ 1 à 2 %, essentiellement chez les sujets d'âge moyen et les femmes.

Les patients peuvent présenter à la fois une atteinte cutanée et un lichen plan buccal ou encore une atteinte génitale et un lichen plan buccal. Dans ce dernier cas cela peut être extrêmement dangereux puisqu'il existe un haut risque de malignité.

b) Posologie

Généralement, on utilisera des posologies comprises entre 100 et 200 mg/jour.

c) Historique

La thalidomide a été reconnue utile pour le traitement des formes sévères de lichen plan cutané érosif résistantes aux thérapeutiques actuels. Ainsi, ce médicament a été mis à disposition dans le cadre d'une ATU nominative.

7) Utilisation de la thalidomide dans le lymphome à cellules B (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Egalement appelée lymphome du manteau, cette maladie se caractérise par une prolifération de cellules lymphocytaires de type B. Au début, la zone du manteau est épaisse, étendue puis lorsque la maladie évolue, des nodules riches en cellules

monomorphes apparaissent. Par la suite, on peut remarquer une invasion de cellules au niveau des zones adjacentes. C'est la « colonisation folliculaire ». Les cellules du centre germinatif sont remplacées par des cellules néoplasiques. On a alors un aspect diffus.

On estime que la prévalence de cette atteinte est de 1 à 9 sur 10000 patients et que 6% des cas de lymphomes non hodgkiniens sont des lymphomes à cellules B.

b) Posologie

On utilise une posologie de 100 mg/jour.

c) Historique

En avril 2005, la thalidomide a reçu un avis favorable de l'Afssaps pour son utilisation dans le traitement du lymphome du manteau ou lymphome B diffus agressif. Toutefois, cet emploi reste possible uniquement sous ATU nominative et en cas d'échec d'au moins une ligne de traitement de type Rituximab ou Velcade par exemple.

8) Utilisation de la thalidomide dans la maladie de Jessner-Kanof (Infiltrat lymphocytaire cutané bénin)

(Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

C'est une affection cutanée bénigne, chronique et rare. On peut dire aussi que c'est une maladie inflammatoire. Les patients sont couverts de plaques érythémateuses

infiltrées lisses, annulaires et indolores, essentiellement au niveau du visage, du cou et du haut du thorax ; ce qui bien entendu reste dur à supporter d'un point de vue esthétique. L'évolution reste bénigne avec des plaques qui régressent spontanément.

b) Posologie

Deux situations sont à différencier.

Soit le patient prend un traitement d'attaque. Dans ce cas, les doses à cibler sont comprises entre 100 et 200 mg/jour sur une durée de 1 mois.

Soit le patient prend un traitement d'entretien. Dans ce cas, la posologie est de 50 mg/jour. Celle-ci se prendra souvent de façon intermittente et répétée.

c) Historique

En mai 1996, on a rejeté la demande d'AMM de la thalidomide dans l'indication « infiltration lymphocytaire de la peau ou maladie de Jessner-kanof », en raison d'insuffisance de données de sécurité.

En revanche, la thalidomide étant très efficace, on a autorisé son emploi sous ATU de cohorte (décision de février 1997). Ainsi, on la retrouve dans le traitement de la maladie de Jessner-Kanof (infiltrat lymphocytaire cutané bénin), après échec des antipaludéens de synthèse et en cas de lésions inesthétiques entraînant un retentissement psychologique important.

9) Utilisation de la thalidomide dans le prurigo nodulaire (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Les patients souffrent d'un prurit intense, accompagné de lésions papulo-nodulaires souvent centrées d'une excoriation croûteuse. On les observe préférentiellement au niveau de la face postérieure des avant-bras, sur les cuisses et les jambes. Elles peuvent atteindre 3 cm de diamètre et leur nombre peut s'élever au-delà de la centaine. Elles sont érythémateuses et inflammatoires lors de leur apparition puis pigmentées avec l'évolution. Quant à la peau entre les nodules, celle-ci peut être normale mais parfois elle apparaît xérodermique et lichénifiée. Il est ainsi aisé de comprendre que les malades sont affectés par le côté inesthétique de la maladie.

Finalement, le prurigo nodulaire de Hyde est une affection chronique d'étiopathogénie inconnue.

b) Posologie

Les doses sont comprises entre 50 et 300 mg/jour.

c) Historique

C'est depuis le 3 décembre 1996 que la thalidomide peut être utilisée dans l'indication « prurigo nodulaire de Hyde » sous ATU nominative. Cet avis favorable rendu par un Groupe d'Experts en Dermatologie de l'Afssaps a été renouvelé le 25 juin 2004. Ainsi, ce médicament est considéré comme une solution de traitement très intéressante en cas d'échec des autres thérapeutiques.

10) Utilisation de la Thalidomide dans la Maladie de Still chez l'enfant et l'adulte jeune (Arthrite idiopathique juvénile systémique) (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Cette maladie débute très tôt puisque les patients sont atteints dès leur plus jeune âge c'est-à-dire entre 3 et 5 ans. Egalement appelée polyarthrite systémique, cette affection se caractérise par une fièvre quotidienne de durée supérieure à deux semaines, une arthrite et une éruption fugace. Le diagnostic est basé sur cette triade qui correspond aux critères d'Edmonton.

Les malades, dans la moitié des cas, ne présentent plus de signes extra-articulaires à l'âge adulte et sont en conséquence totalement guéris. Pour les autres, les arthrites persistent avec ou sans fièvre et éruptions.

Le problème dans la maladie de Still, ce sont les séquelles sévères qui peuvent apparaître dans 20% des cas. En effet, on observe des retards de croissance, des destructions ostéo-cartilagineuses avec handicap fonctionnel et une ostéopénie chez certains patients.

On estime qu'environ 3000 enfants de moins de 16 ans sont atteints d'Arthrite Idiopathique Juvénile (AJI) et que parmi celles-ci 10 à 11% sont des Arthrites Idiopathiques Juvéniles systémiques.

La prévalence est comprise entre 3,3 et 33 enfants pour 100000, avec une incidence annuelle de 0,11 à 2,2/100000 enfants (source Orphanet).

b) Posologie

La posologie adéquate dans le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile systémique se situe entre 2 et 5 mg/kg/jour.

c) Historique

La thalidomide n'est envisageable dans la maladie de Still, chez l'enfant et l'adulte jeune, qu'exclusivement en cas d'échec des autres traitements habituels comme les corticoïdes, les AINS, les antiTNF et/ou MTX-ciclosporine. En effet, il n'existe à l'heure actuelle, aucune étude clinique en cours dans cette indication et aucune AMM étranger. Ainsi, les experts sollicités par l'Afssaps, entre mars 2003 et février 2004, ont conclu qu'on pouvait utiliser la thalidomide uniquement sous ATU nominative, le niveau de preuve de l'efficacité restant trop faible selon eux.

11) Utilisation de la Thalidomide dans le scléromyxoedème (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Les patients atteints de cette maladie présentent des éruptions de papules de manière généralisée avec une induration sclérodermoïde sous-jacente de la peau. Leur aspect léonin est un signe typique qui est dû à l'apparition de rides longitudinales de la glabella. De plus, on peut observer également des atteintes myotiques, neurologiques, articulaires, pulmonaires, rénales et cardio-vasculaires.

Le scléromyxoedème touche les adultes de 30 à 80 ans et, à l'heure actuelle, l'étiologie reste encore un mystère. C'est une maladie rare, chronique, définie comme une mucinose primaire correspondant à une accumulation de mucine synthétisée par les fibroblastes.

Dans 83% des cas, les malades ont également une gammopathie monoclonale IgA-lambda, avec une évolution vers un myélome dans 10% des cas.

C'est une affection assez grave puisque le pronostic vital peut être engagé par un risque de coma dont le mécanisme reste encore incompris à ce jour.

b) Posologie

On utilise préférentiellement des posologies comprises entre 50 et 200 mg/jour que l'on adapte en fonction de la tolérance.

c) Historique

C'est finalement dans le cadre d'ATU nominatives que la thalidomide fut mise à disposition pour le traitement du scléromyxoedème. Cette décision fut prise entre juin 2004 et mars 2006 par un comité d'experts sollicités par l'Afssaps.

12) Utilisation de la Thalidomide dans les réactions lépreuses de type II (érythème noueux lépreux)

(Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

La *Mycobacterium leprae*, ou bacille de Hansen, est la bactérie responsable de cette affection de la peau et des nerfs.

Ici, il est question des réactions lépreuses de type II qui correspondent à une réponse du système immunitaire envers les bacilles de la lèpre. On a, par conséquent, une réaction inflammatoire (vascularite aiguë leucocytoclasique d'évolution nécrosante) qui apparaît et qui évolue de façon chronique pendant plusieurs années. Elle se poursuit, également, plusieurs années après l'arrêt du traitement ; compte tenu que l'élimination des bacilles morts par l'organisme est un processus très lent.

Elles sont principalement rencontrées dans la lèpre lépromateuse (LL), dans les formes multibacillaires (MB) mais il est possible de les voir également dans les formes boderline lépromateuses (BL) et histoïdes.

C'est essentiellement en cours de traitement qu'elles font leur apparition mais il faut savoir qu'elles peuvent aussi être déclenchées par des infections, une grossesse, une vaccination ou lors d'une récurrence.

Ainsi, les patients présentent des déficits neurologiques définitifs qui demeurent toutefois, moins sévères que dans les réactions de type I (inversion vers des formes à forte immunité). Finalement, le risque d'évolution déficitaire sensitivo-motrice demeure moindre.

b) Posologie

On commence, généralement, par un traitement d'attaque qui dure environ une semaine. Pour cela, on utilise des doses entre 300 et 400 mg/jour, ce qui améliore significativement les signes aigus (fièvre, douleurs articulaires, névrites) en 24 à 48 heures. En 6 à 10 jours, les patients n'ont plus aucun signe cutané.

Ensuite, on instaure un traitement d'entretien compris entre 25 et 100 mg/jour dont la durée reste variable.

c) Historique

Il est incontestable que la thalidomide est efficace dans le traitement des formes sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II ou maladie de Hansen). En effet, l'expérience a démontré que l'efficacité clinique était supérieure à 90%, avec des effets indésirables mineurs le plus souvent.

Malgré cela, la Commission d'AMM du 3 mai 1996 n'a pas octroyé la demande d'autorisation sur le marché en raison d'un manque de données de sécurité.

Finalement on peut l'utiliser uniquement sous ATU de cohorte depuis 1997 si aucune alternative thérapeutique n'existe.

Remarque : la thalidomide a été également approuvée aux USA en 1998 et en Australie en 2003 pour le traitement des manifestations cutanées de l'érythème noueux lépreux sévère à modéré.

13) Utilisation de la thalidomide dans la maladie de Crohn (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Cette affection est une maladie inflammatoire chronique intestinale évoluant par poussées entrecoupées de rémissions. Les patients sont affectés principalement par la dégradation de leur qualité de vie, n'importe quel segment du tube digestif pouvant être touché. De plus, cette maladie peut être associée à des manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...) et, malheureusement, on voit souvent des complications graves apparaître comme des occlusions, des perforations, des abcès ou encore des retards de croissance.

Elle est généralement diagnostiquée entre l'âge de 20 et 30 ans mais elle peut apparaître à n'importe quel moment de la vie puisqu'il existe par exemple des formes pédiatriques. Une chose reste néanmoins sûre : les formes en échec de traitement par les corticoïdes sont considérées comme graves.

La prévalence de la maladie de Crohn en France est estimée à 110/100000, soit une population de 67000 patients.

On sait que 10% de ces malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Par conséquent, 6700 patients seront traités par anti-TNF. Et parmi ces 6700 personnes certaines ne répondront pas aux anti-TNF et seront donc traitées par la thalidomide.

b) Posologie

A l'heure actuelle, l'Afssaps n'a validé aucune posologie dans la maladie de Crohn. Ce qu'on peut dire : les essais cliniques, ayant inclus la thalidomide, ont utilisé des doses comprises entre 50 et 100 mg/jour chez l'adulte et des doses comprises entre 1,5 et 2,5 mg/kg/jour chez l'enfant.

c) Historique

Dans la maladie de Crohn, la thalidomide a été mise à disposition la première fois sous ATU nominative en janvier 2003. Pourquoi ? Tout simplement, parce que l'étude Sabaté, publiée en 2002, évaluant l'efficacité de la thalidomide (100mg/jour) dans le maintien de la réponse induite par l'infliximab chez 15 patients atteints d'une maladie de Crohn sévère, réfractaire, avait montré des taux de rémission sous thalidomide de 92% et 83% respectivement à 3,6 et 12 mois. Dix patients avaient présenté une réponse complète et seulement 4 patients (dont 2 rémissions) avaient arrêté le traitement pour effets indésirables.

Ainsi, on proposera cette ligne de traitement chez tout patient (adultes et enfants) atteint de maladie de Crohn active, sévère qui sera en impasse thérapeutique pour cause de résistance, de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux corticoïdes, immunosupresseurs ou anti-TNF.

14) Utilisation de la thalidomide dans l'histiocytose à cellules de Langerhans (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Cette pathologie se caractérise par une accumulation de cellules de Langherans, sous forme de granulomes, dans les tissus d'où son nom : l'histiocytose langerhanssienne. Cette maladie systémique, dont l'étiologie demeure toujours un mystère, survient la plupart du temps dans l'enfance et touche principalement l'os (80%), la peau (35%) et l'hypophyse (25%) sans remettre en cause le pronostic vital. Par contre, le système hématopoïétique (cytopénie), le poumon et le foie peuvent être altérés, ce qui peut s'avérer très dangereux pour la survie des patients. L'atteinte peut comporter une ou plusieurs poussées et des séquelles peuvent survenir à long terme au niveau pulmonaire, hépatique (cholangite sclérosante) et, dans 2% des cas, une atteinte neurodégénérative apparaît. De plus, les patients peuvent souffrir de séquelles esthétiques, fonctionnelles comme une surdité, une défaillance respiratoire ou hépatique, un diabète insipide, un déficit en hormone de croissance ou un syndrome cérébelleux. Parfois on peut voir une atteinte isolée pulmonaire mais ceci reste très lié au tabagisme.

Finalement, on estime que la prévalence de cette pathologie s'élève de 1   2 sur 100000, ce qui fait 600 à 1200 patients au total.

b) Posologie

Les patients sont traités avec des doses allant de 50 à 100 mg/jour.

c) Historique

Des experts, sollicités par le Groupe de Travail Dermatologique de l'Afssaps le 3/12/1996, ont rendu un avis favorable le 3 mars 2005 vis-à-vis de l'utilisation de la thalidomide sous forme d'ATU nominative dans le traitement des histiocytoses à cellules de Langerhans en échec à au moins une ligne de traitement. En effet, ils ont déclaré, qu'au vu « des données de la littérature qui étaient assez nombreuses sur l'utilisation de la thalidomide dans cette indication et qu'au vu de la faible efficacité des autres traitements (interféron, vindésine, VP16) qui comportaient des effets secondaires non négligeables », qu'on pouvait l'employer dans cette indication.

15) Utilisation de la thalidomide dans l' érythème polymorphe (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Lors de cet érythème, on peut voir des lésions polymorphes papulo-vésiculeuses et bulleuses, sous forme de « cocardes », se développer tout d'abord sur les extrémités puis sur les bras, les jambes et les genoux. Les patients ressentent principalement une sensation de brûlure. Mais ce qui les gêne essentiellement, ce sont les atteintes au niveau des muqueuses (buccale, génitale), sous forme de lésions vésiculo-bulleuses, évoluant par la suite sous forme d'érosions.

Même la muqueuse oculaire peut être touchée, ce qui est à l'origine du développement d'une conjonctivite congestive bilatérale, d'une hémorragie sous conjonctivale et d'ulcérations conjonctivo-palpébrales voire cornéennes.

Une hospitalisation est souvent nécessaire lors de l'atteinte de la muqueuse buccale afin de lutter contre la déshydratation ou la dénutrition.

On sait, à l'heure actuelle, que les principales causes de cette maladie sont dues aux infections récurrentes à l'herpès virus (HSV-1 essentiellement), à Mycoplasma

pneumoniae dans 5% des formes majeures, à certains médicaments comme les AINS, les anticonvulsivants, les phénothiazines, les sulfamides et à certains vaccins. Finalement, on peut retenir qu'il existe principalement 2 formes : la forme mineure à prédominance cutanée avec des symptômes qui régressent en 1 à 3 semaines et la forme majeure associant des symptômes cutanéomuqueux à des symptômes généraux comme la fièvre par exemple.

b) Posologie

On retiendra une posologie de l'ordre de 100mg/jour pour le traitement de l'érythème polymorphe.

c) Historique

Le 3 décembre 1996, le Groupe de Travail Dermatologique de l'Afssaps a accepté l'utilisation de la thalidomide, sous ATU nominative, dans le traitement des formes majeures d'érythèmes polymorphes récidivants (plus de 3 poussées /an), récurrents, subintrants, secondaires à une infection post-herpétique, et n'arrivant pas à être soignés malgré un traitement antiviral bien conduit.

16) Utilisation de la thalidomide dans le mélanome

(Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

On le définit comme un cancer cutané, peu fréquent certes et heureusement d'ailleurs, puisque l'on considère que c'est le cancer le plus grave. Le pronostic du patient est souvent mis en jeu puisque ce mélanome possède une très grande capacité à métastaser. Un diagnostic relativement précoce permettrait de réduire la mortalité.

Au cours de l'année 2005, 7401 nouveaux cas de mélanomes sont apparus en France.

b) Posologie

On traitera les patients avec des doses comprises entre 100 et 200 mg/jour, tout en gardant une association avec la chimiothérapie ou l'interféron alpha 2b.

c) Historique

On a finalement décidé, le 21/01/2002, que la thalidomide pouvait être utilisée dans le cadre d'une ATU nominative dans le traitement du mélanome métastatique. Deux exigences à cela. La première : deux lignées de chimiothérapie n'ont pas eu raison de ce cancer et c'est pour cela qu'on en vient à envisager d'utiliser ce médicament. La deuxième : il n'existe aucune possibilité de protocole d'immunothérapie (vaccin) qui permet de traiter les patients.

17) Utilisation de la thalidomide dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

Cette maladie touche les cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, ce qui provoque un défaut d'hématopoïèse. C'est pour cela que l'on voit apparaître des cytopénies.

Elle est rencontrée chez des sujets plutôt âgés, aux alentours de 70 ans, et on estime que la prévalence de cette affection est de 4 à 5 pour 100000 personnes par an.

A l'heure actuelle, on ne peut encore donner d'étiologie mais on sait que, dans 15 à 20% des cas, ces SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. On s'est rendu compte également qu'une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques ou, éventuellement, à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais...) pouvait entraîner un SMD.

Par la suite, ils se transformeront en LAM (leucémie aiguë myéloïde).

b) Posologie

On débute généralement le traitement avec la dose de 50 mg/jour. On peut être amené à augmenter la posologie sans jamais dépasser 200 mg/jour.

c) Historique

Le 6 mars 2003, le Groupe de Travail Immuno-Hématologique (GTIH) de l'Afssaps décidait d'octroyer une ATU nominative à la thalidomide dans le traitement des myélodysplasies de faible grade (IPSS faible ou intermédiaire 1), en l'absence de délétion 5q, chez des patients présentant une anémie (Hb<10g), nécessitant ou non des transfusions globulaires (+ de 2 CG/mois), ayant ou non des blastes <10% et ayant résisté à un traitement bien conduit par l'érythropoïétine.

Toutefois, le 25 mars 2005, le Groupe de Travail Onco-Hématologique (GTOH) de l'Afssaps précisait que la thalidomide ne pouvait être utilisée en première ligne de traitement dans les SMD. En effet, ce médicament ne peut être utilisé que sous ATU et il est indispensable de favoriser, en premier lieu, les thérapeutiques qui bénéficient d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de cette maladie comme l'hydroxycarbamide, les androgènes, les corticoïdes.

18) Utilisation de la thalidomide dans le lupus érythémateux cutané (Source n°1)

a) Présentation clinique de la maladie

On le définit comme une maladie inflammatoire auto-immune, chronique, qui présente une grande diversité clinique et dont l'évolution et le pronostic sont variables.

On distingue 3 types de LEC : le chronique, le subaigu et l'aigu, différents par la morphologie clinique des lésions cutanées, la durée moyenne d'apparition et l'examen histiopathologique de routine.

C'est pour cela que nous allons voir en détail ces 3 catégories de LEC.

Tout d'abord, le LEC chronique.

Généralement isolé sans atteinte viscérale, on peut observer des lésions de types érythémateuses discoïdes. Ainsi, les patients sont couverts d'une ou plusieurs plaques bien limitées avec un érythème prédominant à leur périphérie. Une hyperkératose avec des squames sèches au niveau des orifices folliculaires et une atrophie cicatricielle tardive, prédominant au centre des lésions et s'accompagnent de troubles pigmentaires leuco-mélanodermiques avec télangiectasies.

Elles se localisent préférentiellement au niveau des parties découvertes de la peau, photoexposées. En effet, ce LEC apparaît plutôt lors d'une exposition solaire, évoluant de cette façon par poussées. Ces lésions laissent place ensuite à des cicatrices atrophiques et dyschromiques particulièrement traumatisantes pour la personne les portant. C'est finalement une maladie bénigne tant qu'il n'y a pas d'association avec une atteinte viscérale.

Ensuite, il existe le LEC subaigu.

Cette fois, on a des lésions cutanées inflammatoires chroniques papulo-squameuses à évolution centrifuge (lupus annulaire). Aucune cicatrice n'apparaît ensuite mais on peut noter une hypochromie séquellaire. Elles se localisent préférentiellement au niveau de la face antérieure du thorax, du V du décolleté, en haut du dos, sur les faces d'extension des membres, sur le visage et se répartissent de manière symétrique. Les malades présentent une photosensibilité très importante.

En ce qui concerne les atteintes viscérales, celles-ci sont rares et moins sévères que dans le lupus érythémateux systémique. Ce sera surtout au niveau articulaire et pleuropulmonaire que les patients seront touchés mais rarement au niveau rénal et neurologique.

Finalement, l'évolution de ce LEC subaigu est souvent dissociée des autres manifestations systémiques.

Pour finir, le LEC aigu.

Au cours du lupus érythémateux systémique, le type de lésions rencontré est celui du LEC aigu. Ainsi, les patients présentent un érythème malaire (versperilio ou en « loup »). Celui-ci peut prendre une ampleur importante puisqu'il peut atteindre le décolleté et, grâce à son caractère centrifuge, le front et le pavillon des oreilles. L'aspect est plutôt érythémateux, oedémateux ou squameux mais rarement papuleux.

On observe, dans les formes diffuses, que les zones photo-exposées sont touchées et que l'atteinte interarticulaire au niveau du dos de la main est caractéristique.

Plus rarement, la muqueuse buccale peut présenter des érosions.

Finalement, les lésions du LEC aigu évoluent de la même façon que les poussées systémiques et disparaissent avec elles sans cicatrice.

Ainsi, on estime que la prévalence moyenne du lupus érythémateux cutané s'élève à 50 cas pour 100000 (source Orphanet). On a également remarqué que les populations afro-américaines et asiatiques étaient plus touchées que les autres populations.

b) Posologie

Le malade débute le traitement avec une dose de charge, 100 mg, prise tous les jours pendant un mois. Si cela s'avère insuffisant, on pourra élever la posologie à 200 mg/jour. Par la suite, le patient prendra des cures de thalidomide (50 mg/jour) ce qui évitera les rechutes, assez fréquentes tout de même.

c) Historique

Le 21 novembre 1995, on pensait que la thalidomide allait recevoir l'AMM pour le traitement du lupus érythémateux cutané puisque le Groupe de Travail Dermatologique de l'Afssaps avait donné un avis favorable. Pourtant, il n'en fut rien puisque la Commission d'AMM, le 3 mai 1996, a rejeté cette demande pour cause d'insuffisance de données de sécurité. Malgré cela, elle a considéré que la thalidomide constituait un traitement indispensable pour les patients ne présentant pas d'alternatives appropriées et chez lesquels on n'obtenait aucun résultat avec des antipaludéens de synthèse. C'est ainsi, qu'en 1997, la thalidomide a reçu une ATU

de cohorte pour le traitement du lupus érythémateux cutané résistant aux traitements classiques.

Voire l'annexe n°3 : Indications à titre dérogatoire de la Thalidomide Celgene (article du 8 octobre 2009, JO du 20 octobre 2009)

C) Conduite du traitement

(Source n°1)

1) Avant la prescription

Tout d'abord, le patient devant être traité, reçoit la notice d'information ainsi que l'accord de soins et de contraception à la première consultation. Il est absolument impératif que les conditions du programme de prévention des grossesses soient remplies en totalité.

Voire l'annexe n°4 : Lettre d'information pour les patients (Source n°1)

La patiente doit prendre une contraception efficace et réaliser un test de grossesse. Le but : démontrer qu'elle n'est pas enceinte, ce qui est primordial pour commencer un traitement sous thalidomide. Afin de garantir son bon déroulement, il se fait sous la responsabilité d'un médecin au moment de la consultation ou alors dans les 3 jours précédant la rencontre.

L'initiateur de ce traitement devra être quelqu'un d'expérimenté en agents chimiothérapeutiques ou immunomodulateurs.

Un test de grossesse considéré comme fiable possède une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml. Il doit être réalisé chez toutes les femmes susceptibles de procréer, y

compris celles qui pratiquent l'abstinence absolue en permanence. C'est un examen sérique qualitatif qui recherche l'HCG plasmatique.

En ce qui concerne la contraception, elle est mise en place également chez toutes les femmes susceptibles de procréer. Seules exceptions à cette exigence : l'hystérectomie, la salpingectomie bilatérale ou la ménopause (absence de règles depuis au moins 2 ans).

La liste des méthodes contraceptives proposée afin d'assurer une protection optimale est la suivante : implant contraceptif, dispositif intra-utérin (DIU) ou lévonorgestrel, acétate de médroxyprogestérone retard, stérilisation tubulaire, rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé (ceci confirmé par deux spermogrammes négatifs) ou pilules progestatives inhibant l'ovulation (désogestrel). Bien entendu, le choix parmi cette liste doit dépendre de la patiente. Il est plutôt recommandé d'utiliser une méthode additionnelle comme le préservatif, diaphragme, cape cervicale...

Débutée 4 semaines avant le début du traitement, cette contraception devra être poursuivie pendant toute la durée du protocole.

Il est donc, impératif que chaque patient ait bien conscience des risques tératogènes qui peuvent découler si aucune contraception n'est mise en place.

Petite remarque : le mot « patient » et non « patiente » est volontaire ici puisque les sujets masculins, eux aussi, à chaque rapport sexuel, devront être responsables et, de ce fait, devront utiliser un préservatif puisqu'il existe un passage possible de la thalidomide dans le sperme. Ils les utiliseront en conséquence tout au long du traitement.

Ensuite, les malades doivent également, avant d'initier tout traitement, connaître les effets indésirables qui pourraient apparaître et les risques encourus.

Comme la thalidomide peut être responsable malheureusement d'apparition de neuropathies périphériques, à l'origine parfois de lésions irréversibles, les patients doivent réaliser un EMG de référence avant le début du traitement. Ainsi, il sera aisé de constater toute détérioration éventuelle après la mise en route du protocole grâce à cet élément de comparaison. On pourra substituer cet EMG à un examen clinique neurologique si celui-ci est contre-indiqué. Citons la thrombopénie sévère qui peut être un motif de non réalisation.

2) Autorisation du traitement

Finalement, on initiera le traitement par la thalidomide :

- ✘ si les patients rendent l'accord de soin et de contraception signé ;
- ✘ s'il est jugé que le malade est finalement correctement informé sur le risque tératogène et la contraception qui en découle, ainsi que sur la nécessité d'un suivi rigoureux ;
- ✘ si la contraception a été débutée, depuis au moins 4 semaines, au moment où la patiente réalise un test de grossesse ;
- ✘ si ce test de grossesse s'est révélé négatif par la méthode sérologique et qu'il a été réalisé dans les 3 jours précédant la consultation.

Voire l'annexe n°5 : Ordonnance d'initiation à un traitement par Thalidomide (Source n°24)

La prescription se limite à 4 semaines chez les femmes en âge de procréer. Pour toute prolongation de traitement, il faut refaire une ordonnance.

Il est préférable que le test de grossesse, la prescription et la délivrance de la thalidomide se fassent le même jour.

Si cela n'est pas possible, la délivrance se fera au plus tard 7 jours après la prescription.

Pour tous les autres patients, il sera possible de prescrire cette molécule pendant 12 semaines. Par la suite, il faudra refaire une nouvelle ordonnance si on juge nécessaire de poursuivre le traitement.

3) Surveillance du traitement

La thalidomide n'est pas un traitement banal offert à quiconque souhaitant le prendre. C'est un médicament intéressant mais qui peut s'avérer très dangereux. Pour cette raison, un suivi strict est mis en place.

On instaure, par conséquent, des consultations de suivi. En fonction des posologies, l'intervalle entre deux consultations est différent. On compte ainsi 2 mois pour des doses inférieures ou égales à 100 mg/jour et 1 mois si celles-ci sont supérieures à 100 mg/jour.

Un EMG de contrôle est réalisé au 6^{ème} mois de traitement et, par la suite, la fréquence n'est plus que de 1/an sauf si une anomalie clinique survient. En effet, on considère dans ce cas que c'est un motif d'urgence et on en réalise un le plus vite possible. Si on confirme que des troubles neurologiques sont apparus, une diminution des posologies est alors instaurée et on renforce la surveillance par un examen clinique. Ou alors, on arrête le traitement.

Chose également primordiale, s'assurer que les femmes en âge de procréer poursuivent la contraception et que les hommes portent des préservatifs à chaque rapport sexuel. On ne l'aura jamais assez répété mais les grossesses sont à bannir de l'esprit des malades. Ainsi toutes les 4 semaines, on contrôle la négativité du test sérologique de grossesse.

Il est évident que toute survenue de grossesse entraîne un arrêt immédiat de la prise de ce médicament. De plus, les médecins doivent vérifier régulièrement qu'aucune réaction cutanée grave de type Stevens-Johnson ou de Lyell n'apparaisse, ce qui, le cas contraire, entraînerait un arrêt immédiat de la thalidomide.

En cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, soit le traitement est arrêté, soit une prophylaxie anti-thrombotique est mise en place dans les cas les moins graves, ceci bien sûr dépendant de la susceptibilité individuelle.

Pour finir, des réductions de doses sont parfois nécessaires en cas de bradycardie, syncope ou somnolence. Il est en conséquence primordial de surveiller l'apparition de tout effet indésirable.

Remarque : les utilisations de la thalidomide nécessitent une ATU sauf le myélome multiple qui détient l'AMM. C'est pour cela que les patients seront amenés à prolonger cette autorisation par une demande de renouvellement où l'on apportera des renseignements sur l'efficacité, la tolérance et le suivi du traitement.

Voire l'annexe n°6 : Ordonnance de renouvellement d'un traitement par Thalidomide (Source n°24)

4) Après le traitement

Les femmes ne doivent pas relâcher leur surveillance une fois que le traitement est arrêté. La contraception doit être poursuivie encore 4 semaines après l'arrêt du médicament (même en cas d'interruption du traitement).

On s'assure de la négativité d'une grossesse en effectuant 4 semaines après l'arrêt un test sérologique.

Et pour finir, en ce qui concerne les hommes, ceux-ci doivent poursuivre l'utilisation du préservatif jusqu'à 3 mois après l'arrêt de la thalidomide puisqu'un cycle de spermatogénèse dure environ ce laps de temps.

D) Propriétés pharmacologiques

(Source n°1 et n°13)

1) Propriétés pharmacodynamiques (Source n°13)

Ce médicament est très intéressant puisqu'il possède des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales.

Il ne faut pas oublier également ses propriétés hypnotiques et sédatives d'origine centrale, puisque c'est grâce à celles-ci que ce produit s'est fait connaître dans les années 60, se faisant ainsi appeler « produit miracle ».

a) Hypnosédation

La thalidomide est responsable d'une hypnosédation dénuée de tout effet narcotique. On suppose qu'il y a probablement une interaction entre ce produit et le complexe macromoléculaire comprenant le récepteur au GABA mais on ne peut à ce jour apporter la preuve à 100%. Une prise concomitante de ce médicament avec les barbituriques potentialise l'effet de ces derniers.

Enfin, on ne lui attribue aucune propriété anticonvulsivante, antipyrétique et analgésique.

b) Formation de fibres de collagènes anormales

La thalidomide est capable d'inhiber une enzyme responsable de la synthèse du collagène, la propyl-hydroxylase. L'altération du collagène provoque ainsi des entraves dans tous les processus histiologiques où celui-ci est impliqué, c'est-à-dire

la cicatrisation, la régénération parenchymateuse, la différenciation cellulaire et l'ossification enchondrale.

Cette molécule est par son mécanisme très intéressante en thérapeutique dermatologique (exemple : maladie de Hansen).

c) Immunomodulation et effet anti-inflammatoire

Même si les connaissances actuelles n'apportent pas toutes les explications sur les propriétés dont est pourvue la thalidomide ; on sait que ce médicament entraîne une diminution du chimiotactisme des PNN et des monocytes, une diminution de la phagocytose, une diminution de la génération de radicaux superoxydes et hydroxyles et une inhibition de la production du TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha). Concernant ce dernier, on sait qu'il est principalement sécrété par les monocytes, les macrophages et que ce facteur clé intervient essentiellement dans la régulation d'autres cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésions leucocytaires. Les travaux en cours ciblent ce facteur et les cytokines.

Ainsi, la thalidomide diminue de manière dose-dépendante les interleukines IL-1 alpha, IL-1 bêta, IL-6, IL-12 et IL-8 (indirectement par son action sur le TNF-alpha). Par contre, elle augmente la production de l'IL-4 et de l'IL-5 et, selon les conditions, les taux d'IL-2 et IFN gamma (interféron gamma) sont soit à la hausse, soit à la baisse.

Le ratio lymphocytaire T circulant est modifié par diminution des cellules T « helper » et par augmentation des cellules T « supresseurs », ce qui favorise un « switch » de la réponse cellulaire de type Th1 vers une réponse de type Th2.

De plus, ce qu'on a vu lors du traitement du Myélome Multiple, c'est une augmentation, grâce à ce produit, du nombre et de la fonction des cellules NK au phénotype CD3- CD56+, créant ainsi une immunité antitumorale.

Ce qu'il faut savoir également, c'est que ce médicament possède une action sur le complexe NF-kB (Nuclear Factor kappa B), complexe essentiel dans la réponse inflammatoire, notamment sur la voie de signalisation du TNFalpha et dans les

mécanismes de défense à la fois cellulaires et humoraux. La thalidomide intervient en inhibant la protéine IKK (I κ B Kinase), ce qui empêche la phosphorylation et la dégradation de I κ B (kappa B Inhibitor) par le système ubiquitine/protéasome, bloquant NF- κ B sous forme inactive dans le cytoplasme.

La conséquence directe en est simple : la régulation négative de l'expression de nombreux gènes impliqués dans la réponse immune, dans l'angiogenèse et dans la réponse anti-inflammatoire, tels que les gènes de l'IL-8, IL-12 et le TNF-alpha.

Par la suite, on s'est rendu compte que la thalidomide intervenait sur les molécules de surface impliquées dans la migration des leucocytes et qu'elle était dotée d'une activité antiangiogénique.

En effet, celle-ci est responsable de l'inhibition des deux principales cytokines proangiogéniques, le bFGF (basic-Fibroblast Growth Factor) et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ainsi que de la cox-2 responsable de l'induction de l'expression de VEGF, bFGF, TGF-bêta (Transforming Growth Factor-bêta) et de IL-6.

L'autre point à souligner est que, dans l'environnement médullaire, les phénomènes d'adhésion augmentent la survie, la prolifération et la chimiorésistance des cellules tumorales ou stromales. Ainsi, ce qui est intéressant encore une fois avec ce produit, c'est qu'il diminue l'expression de certaines molécules impliquées dans l'adhésion intercellulaire et l'interaction matrice-cellule. On peut retenir par exemple la E-selectin, VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule), ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule 1), PECAM (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule) et Cox-2 (Cyclooxygénase-2).

Pour finir, la thalidomide est capable de bloquer la prolifération tumorale en modifiant l'expression de la protéine p21, ce qui engage les cellules dans le cycle vers l'apoptose ou ce qui les bloque en phase G1.

L'IGF-1 (Insulin like Growth Factor 1), facteur de croissance permettant la survie majeure des cellules myélomateuses est inhibé ; ce qui permet l'augmentation de l'expression de la protéine proapoptotique Bad.

Il inhibe la voie de signalisation de l'Il-6 puisqu'il y a diminution de la voie des MAPK (ras-dependent Mitogen-Activated Protein Kinase) et activation de celle des RAFTK (Related Adhesion Focal Tyrosine Kinase).

Tout est finalement établi pour bloquer la croissance, la survie et la mise en cycle des cellules tumorales.

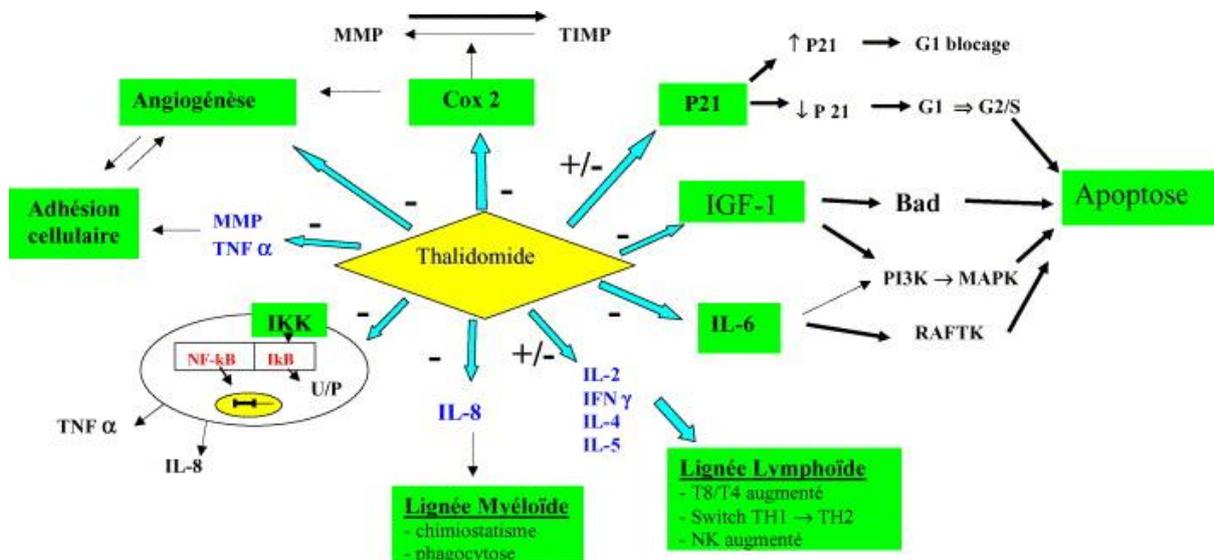


Photo n°8 : « Mécanisme d'action de la thalidomide » (Source n°13)

2) Propriétés pharmacocinétiques (Source n°1)

a) Absorption

Prise par voie orale, la thalidomide est absorbée de manière lente avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues entre 1 et 5 heures après l'administration.

Afin d'empêcher tout retard dans l'absorption, il faudra éviter la prise concomitante d'aliments avec ce médicament même s'il n'y a pas d'incidence sur le niveau d'absorption.

En ce qui concerne cette première étape de la pharmacocinétique et les concentrations plasmatiques, il est important de signaler qu'il existe une grande variabilité interindividuelle.

b) Distribution

La thalidomide possède une distribution très étendue puisqu'on la retrouve dans tous les organes et dans le sperme à des niveaux similaires aux concentrations plasmatiques. Toutefois, elle présente une grande affinité pour le tube digestif, les reins, la peau et on peut noter qu'elle traverse facilement et rapidement les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

L'énantiomère (-)-(S) possède un taux de liaison avec les protéines plasmatiques de 65% tandis que le taux de liaison pour l'énantiomère (+)-(R) ne s'élève qu'à 55%.

c) Métabolisme

La métabolisation hépatique est limitée. Elle fait intervenir le cytochrome P450.

Quant au métabolisme oxydatif, celui-ci ne contribue pas de façon significative au métabolisme global de la thalidomide.

Finalement, on peut retenir que l'hydrolyse spontanée non enzymatique occupe une place très importante puisque ce médicament est métabolisé presque exclusivement de cette façon, conduisant à au moins la création de 12 dérivés. On retrouve surtout la thalidomide sous forme inchangée dans le plasma (80% de la dose) et elle est quasiment absente dans les urines (moins de 3% de la dose). Par contre, les produits hydrolytiques suivants : le N-(o-carboxybenzoyle) glutarimide et la phthaloyl-isoglutamine sont présents dans le plasma mais sont retrouvés en majorité dans les urines.

d) Élimination

En administrant par voie orale des doses uniques comprises entre 50 et 400 mg, la demi-vie d'élimination moyenne de la thalidomide dans le plasma est de 5,5 à 7,3 heures.

Ensuite, la récupération moyenne totale s'élève à 93,6% pour une dose unique de 400 mg de thalidomide radiomarquée prise par voie orale 8 jours auparavant. Lors de cette expérience, plus de 90% du produit fut éliminé par voie rénale dans les 48 heures suivant l'administration puisqu'on ne retrouvait plus rien dans les urines après ce délai. Moins de 1% du médicament se présenta sous forme inchangée et l'élimination moyenne après des doses répétées resta la même. Pour finir, une faible partie fut éliminée par voie fécale.

Il faut savoir que la distribution de la thalidomide est peu affectée par les paramètres biologiques cliniques, la fonction rénale, l'âge, le sexe et qu'il n'existe aucune dépendance temporelle de la pharmacocinétique.

Par la suite, on a constaté qu'il existait une relation linéaire entre le poids et la clairance estimée de ce produit. En effet, on a pris des patients atteints d'un myélome multiple dont le poids oscillait entre 47 et 133 kg. On a remarqué que la clairance augmentait de 0,621 l/h à chaque élévation de poids de 10 kg et que, finalement, elle était d'environ 6 à 12 l/h.

Ensuite, on a observé que l'exposition systémique totale (ASC) était proportionnelle à la dose pour des doses uniques.

Et pour finir, on a donné à un lapin deux fois de la thalidomide avec un intervalle de 18 heures entre les prises. La molécule fut retrouvée chez lui dans le sperme dès la 6^{ème} heure et jusqu'au 12^{ème} jour.

Ainsi, ce médicament est excrété dans le sperme, se fixe fortement sur les spermatozoïdes et on le retrouve également dans le liquide séminal.

E) Posologie et mode d'administration

(Source n°1)

Le schéma thérapeutique s'organise en cycles et il ne faut pas excéder plus de 12 cycles de 6 semaines de traitement.

Vu la sédation induite avec ce produit, il vaut mieux prendre ce médicament le soir, en prise unique, pendant ou en dehors des repas, cela ayant peu d'importance tant que le patient utilise un grand verre d'eau pour les avaler.

F) Les principaux effets indésirables

(Source n°1)

Voici la présentation des différents effets indésirables que les patients peuvent présenter lors d'un traitement par la thalidomide, prise seule ou avec le melphalan et la prednisone. Ces inconvénients sont également les mêmes lors de l'association thalidomide/dexaméthasone. On connaissait déjà ce médicament par les risques d'apparition de neuropathies périphériques potentiellement graves et par ces effets tératogènes puissants qui l'on fait connaître mais ce produit ne se limite pas à cela d'où la nécessité d'une surveillance très pointilleuse.

Tableau n°7 : Les principaux effets indésirables rencontrés avec la thalidomide (Source n°1)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque Bradycardie*(1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Leucopénie Anémie Lymphopénie Thrombocytopénie	
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique*(1) Tremblements Vertiges* Paresthésie Dysesthésie Somnolence(1)	Coordination anormale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Embolie pulmonaire* Atteinte pulmonaire interstitielle bronchopneumopathie
Affections gastro-intestinales	Constipation	Vomissements Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Toxidermie Erythème(1) Sécheresse cutanée
Infections et infestations		Pneumonie
Affections vasculaires		Thrombose veineuse profonde* (1)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Pyrexie Asthénie Malaise
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Dépression

*effets indésirables les plus graves auxquels on peut rajouter le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la syncope.

(1) surveillance devant être redoublée y compris dans le cas de la syncope.

REMARQUE : Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>ou égal 1/10) ; fréquent (> ou égal 1/100 et <1/10) ; peu fréquent (> ou égal 1/10000 et <1/1000) ; très rare (<1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Ces fréquences ont pu être déterminées lors d'une étude clinique incluant des patients atteints de myélome multiple, à qui on avait administré de la thalidomide avec du melphalan et de la prednisone pour la première fois.

Le risque de développer une thrombose veineuse profonde ou encore une embolie pulmonaire est augmenté non seulement par l'association thalidomide-dexaméthasone mais aussi thalidomide-prednisone-melphalan ou thalidomide-doxorubicine.

G) Contre-indications

(Source n°1)

Toute personne peut être traitée par la thalidomide si elle remplit les exigences requises. Toutefois, il existe des contre-indications auxquelles on ne peut déroger :

- Les patients présentant une hypersensibilité à la thalidomide ou à l'un des excipients ;
- Les femmes enceintes, vu le risque tératogène de ce médicament ;
- Les femmes susceptibles de procréer, n'ayant pas rempli toutes les conditions exigées par le programme de prévention des grossesses ;
- Enfin, les patients qui sont dans l'incapacité de respecter les mesures de contraception exigées.

H) Interactions médicamenteuses

(Source n°1)

Les interactions médicamenteuses avec ce produit sont généralement assez faibles. Premièrement parce que la principale voie métabolique de la thalidomide est l'hydrolyse non enzymatique et deuxièmement parce que la métabolisation par les isoenzymes du cytochrome P450 reste limitée. Ainsi, on n'observera pas d'interactions avec des médicaments qualifiés de bons substrats pour ces enzymes.

1) Majoration des effets sédatifs

On ne peut oublier l'utilisation ayant fait connaître au monde entier ce médicament, celle qui a pu corriger les troubles du sommeil de bon nombre de personnes. En effet, la thalidomide n'est autre qu'un hypnotique ce qui nécessite de l'utiliser avec précaution puisqu'il peut entraîner une somnolence. Ainsi, l'association avec des médicaments susceptibles de provoquer une sédation, même légère, sera à éviter. On risquerait trop de majorer la sédation. Finalement, il faudra s'abstenir de l'associer avec les anxiolytiques, les hypnotiques, les antipsychotiques, les antihistaminiques H1, les dérivés d'opiacés, les barbituriques et l'alcool. Si l'association est inévitable, une grande prudence devra s'imposer.

2) Effet bradycardique

La thalidomide peut provoquer des bradycardies. C'est pour cela que toute association avec des substances connues pour induire des torsades de pointe est à éviter, de même avec les bêtabloquants ou encore les anticholinestérasiques qui possèdent un profil pharmacodynamique similaire à ce produit.

3) Risque de neuropathie périphérique

Etant donné le risque existant de neuropathie périphérique avec la thalidomide, toute association avec un médicament pouvant induire, lui aussi, des neuropathies périphériques (vincristine, bortézomib...) est à éviter ou à manipuler avec précaution.

4) Les contraceptifs hormonaux

Afin de déceler une éventuelle interaction, on a administré une dose unique d'un médicament contraceptif comprenant 0,1 mg d'acétate de noréthindrone et 0,75 mg d'éthinylestradiol chez 10 sujets sains de sexe féminin. Cette étude avait pour but de déterminer le profil pharmacocinétique avec et sans co-administration de 200 mg/jour de thalidomide. On a ainsi observé que la thalidomide n'interagissait pas avec les contraceptifs oraux. Avec ou sans ce produit, on obtenait des temps à la concentration maximale identique. Toutefois, on ne recommandera pas la contraception hormonale puisque cette molécule peut être responsable de maladie thromboembolique veineuse.

5) La warfarine

La thalidomide en elle-même ne change pas le Temps de Quick. Cela a pu être observé après administration de plusieurs doses de 200 mg par jour pendant 4 jours consécutifs chez des volontaires sains. Par contre, ce qui peut poser problème : ce sont les corticostéroïdes. En effet, le métabolisme de la warfarine est accéléré avec cette classe pharmaceutique et, bien souvent, on voit l'association thalidomide-prednisone dans les schémas thérapeutiques. Par conséquent, cela nécessitera une surveillance étroite du Temps de Quick pendant la prise concomitante de ces deux produits avec la warfarine et même plusieurs semaines après leurs arrêts.

6) La digoxine

D'après les données actuelles, aucune modification du métabolisme de la digoxine n'a été remarquée lors de la prise concomitante de la digoxine avec de la thalidomide. Il n'y a donc aucune interaction entre ces deux produits.

I) Recommandations relatives aux risques thrombo-emboliques

(Source n°1 et n°6 :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e9fe25485f5b263201af9b1395909881.pdf)

On recommande de mettre en place une thromboprophylaxie les 5 premiers mois de traitement et on insiste surtout chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose.

On utilise préférentiellement des anti-thrombotiques tels que les héparines de bas poids moléculaire ou la warfarine.

N'oublions pas également que l'on doit tenir compte des facteurs de risque individuels.

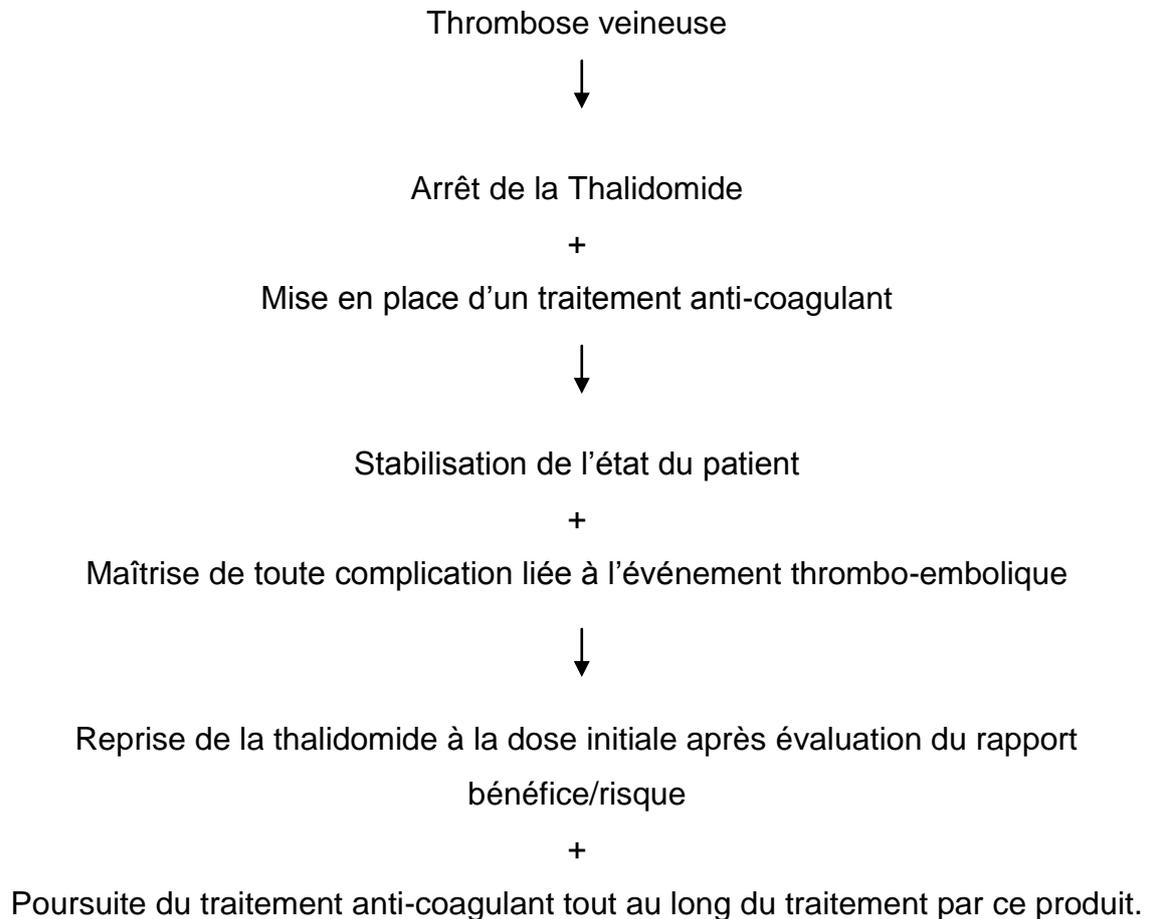
Si le patient déclare être atteint d'une thrombose veineuse, dans ce cas, son médecin doit imposer l'arrêt du traitement et soigner son malade avec un traitement anticoagulant.

L'arrêt de la thalidomide n'est pas définitif puisqu'on peut la réintroduire dès stabilisation de l'état du patient et maîtrise des complications liées à l'événement thromboembolique.

Bien entendu, la personne, étant sujette à développer des thromboses, doit poursuivre durant tout le protocole thérapeutique son traitement anticoagulant.

Résumons cela par un petit schéma :

Tableau n°8 : Recommandations relatives aux risques thrombo-emboliques (Source n°6 : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e9fe25485f5b263201af9b1395909881.pdf)



Voire l'annexe n°7 : Objet : Thalidomide Celgène® (thalidomide) et effets indésirables thromboemboliques artériels et veineux (Source n°6 : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e9fe25485f5b263201af9b1395909881.pdf)

J) Ajustements posologiques en cas de neuropathie

(Source n°1)

En cas de neuropathie, il est nécessaire d'ajuster la posologie du patient voire même, parfois, d'arrêter immédiatement le traitement. A cette effet, on classifie les neuropathies périphériques en grades de 1 à 4 et on adopte une certaine démarche en fonction du stade qui touche le malade.

On a simplifié cette situation grâce au tableau suivant qui ajuste la posologie en fonction de la gravité de la neuropathie.

Tableau n°9 : Les ajustements de la posologie en fonction du grade de la neuropathie qui touche le patient. (Source n°1)

<u>Gravité de la neuropathie</u>	<u>Modification de la posologie</u>
<u>Grade1</u> : paresthésie, faiblesse et/ou perte des réflexes sans perte de fonction	Réaliser un examen clinique le plus vite possible. Si les symptômes s'aggravent, penser à une réduction de la posologie qui empêchera que la neuropathie s'aggrave elle-même.
<u>Grade2</u> : fonction altérée mais pas d'impact sur les activités quotidiennes	Réduction de la posologie ou arrêt du traitement si aucune amélioration n'apparaît après réduction de la dose ou si la neuropathie s'aggrave. Surveillance obligatoire à l'aide d'un examen clinique et neurologique. Reprise du traitement si régression de la pathologie au stade 1 ou si disparition totale de celle-ci avec rapport bénéfice/risque favorable.
<u>Grade3</u> : activités quotidiennes perturbées	Arrêt immédiat du traitement.
<u>Grade4</u> : neuropathie invalidante	Arrêt immédiat du traitement.

K) Mise en garde et précaution d'emploi

(Source n°1)

-Tout d'abord, la thalidomide ne peut être utilisée chez les enfants et les adolescents. En effet, à l'heure actuelle, les données sur l'innocuité et l'efficacité sont encore insuffisantes ;

-Ensuite, vu les effets tératogènes qui découlent de l'utilisation de cette molécule, il est primordial que la thalidomide ne soit pas utilisée chez une femme enceinte. Pour toutes les femmes en âge de procréer, celles-ci pourront entreprendre le traitement uniquement si les conditions du programme de prévention des grossesses sont préalablement remplies et ceci concerne également les hommes, étant donné le passage possible de la thalidomide dans le sperme ;

-Il est préférable que les femmes n'utilisent pas de pilules oestroprogestatives en raison des risques accrus d'accidents thromboemboliques veineux ;

-Le traitement étant personnel, les patients ne devront donner en aucun cas leur médicament à une autre personne et les gélules non utilisées devront être rapportées au pharmacien ;

-Pour finir, aucun don du sang, ni don de sperme ne pourra être fait pendant le protocole thérapeutique et pendant quelques semaines après la fin du traitement.

Conclusion

La thalidomide, après avoir été présentée comme un médicament miracle : « aussi inoffensif qu'un biscuit », comme on a pu le voir sur des panneaux publicitaires, a finalement été retirée du marché en 1961 déclenchant un véritable renforcement des études de tératogénèse.

On a cru que ce médicament ne ferait plus reparler de lui. Mais finalement, il a refait son apparition et, aujourd'hui, il est de nouveau utilisé dans de nombreuses pathologies graves puisqu'il présente des propriétés extrêmement intéressantes lui ayant notamment valu l'obtention de l'AMM pour le traitement de la maladie de Kahler ou myélome multiple.

Pour autant, cela n'a pas été facile pour les victimes de la thalidomide de voir que ce produit, qu'ils croyaient définitivement hors circuit, était réemployé en thérapeutique. En tout cas, une chose est sûre, cette affaire fut riche en rebondissements et en enseignements. A l'avenir, il n'est pas improbable que la thalidomide refasse parler d'elle et nous étonne encore une fois.

Annexes

-Annexe n°1 : Demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative d'un médicament

-Annexe n°2 : Fiche d'identité du produit

-Annexe n°3 : Indications à titre dérogatoire de la Thalidomide Celgene® (article du 8 octobre 2009, JO du 20 octobre 2009)

-Annexe n°4 : Lettre d'information pour les patients

-Annexe n°5 : Ordonnance d'initiation à un traitement par Thalidomide

-Annexe n°6 : Ordonnance de renouvellement d'un traitement par Thalidomide

-Annexe n°7 : Objet : Thalidomide Celgene® (thalidomide) et effets indésirables thromboemboliques artériels et veineux

Annexe n°1

**DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE
D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT**

Code de la Santé publique Art. L. 601-2 - Art R. 5142-70

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé		
Date de la demande	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input type="text"/>	Cachet de la Pharmacie d'établissement
IMPRIMÉ à FAXER ou ENVOYER à : AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ Unité ATU 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex FAX 01 55 87 36 12 TEL. 01 55 87 36 11 / 3613	Nom du Pharmacien	
	TÉL	
	FAX	
	Signature	

À remplir par le Médecin prescripteur			
Médicament concerné		Patient bénéficiaire	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Nom de la spécialité pharmaceutique		Forme	Nom (3 prem. lettres)
Dosage	Posologie	Durée du traitement	Âge
			Prénom (2 prem. lettres)
			Poids

Résumé du cas clinique motivant l'utilisation d'un médicament sans AMM

Indication :

Justification (traitements antérieurs, absence d'alternative, données d'efficacité et de sécurité d'emploi en cas de renouvellement...) préciser :

(le cas échéant continuer le résumé sur une feuille comportant le nom du médecin et les trois premières lettres du nom du patient)

J'accepte de prendre sous ma responsabilité la prescription du médicament concerné par cette demande. Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus du statut sans AMM et de la nature du médicament qu'il va recevoir.	Nom du médecin prescripteur	Cachet du Médecin
	Service	
	TÉL	
	FAX	
	Signature	

Date

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.
Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée, le droit d'accès et de rectification pour les données de ce formulaire s'exerce auprès de l'AFSSAPS, pour le patient par l'intermédiaire du médecin prescripteur, ou de tout médecin désigné par lui et directement pour le médecin prescripteur et le pharmacien de l'établissement de santé.

Annexe n°2

Fiche d'identité du produit

Dénomination du médicament : Thalidomide Celgene 50 mg

DCI : Thalidomide

Classe pharmacothérapeutique : Immunomodulateur

Indication thérapeutique : Thalidomide Celgene en association avec le melphalan et la prednisone est indiquée comme traitement de première ligne chez des patients atteints de myélome multiple non traité, âgés d'au moins 65 ans ou inéligibles pour une chimiothérapie à haute dose.

Conditions de prescription :

- Liste I
- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie, stomatologie ou médecins compétents en cancérologie.
- Thalidomide Celgene doit être prescrite et délivrée conformément au Programme de Prévention des Grossesses de Thalidomide Celgene

Conditions de prises en charge :

- Patient ambulatoire : inscription sur la liste de rétrocession
- Patient hospitalisé : inscription sur la liste hors T2A
- Prise en charge à titre dérogatoire : Art.L.162-17-2-1 en application de l'art 56 de la loi de financement de la SS pour 2007 prévoit dans certaines conditions et pour une durée limitée la possibilité de prise en charge à titre dérogatoire lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique

Forme pharmaceutique : Gélules blanches opaques portant l'inscription « Thalidomide 50mg Celgene ».

Dosage : 50 mg

Composition qualitative et quantitative : Chaque gélule contient 50 mg de thalidomide et 257,2mg de lactose anhydre comme excipient.

Voie d'administration : Orale

Conditionnement : Boîte de 28 gélules/ plaquette thermoformée.

Annexe n°3

Indications à titre dérogatoire de la Thalidomide Celgene® **(article du 8 octobre 2009, JO du 20 octobre 2009)**

-Traitement des patients présentant un myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants. Chez des patients ayant reçu de la Thalidomide en première ligne, l'utilisation de celle-ci en deuxième ligne est envisageable si la rechute survient plus de trois mois après l'arrêt du traitement initial et en l'absence de neuropathies induites

-Traitement des patients présentant une myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde) avec :

1) anémie (Hb<10g) ou dépendance transfusionnelle (>2 culots globulaires par mois), après un échec d'un traitement de première ligne par androgènes ou érythropoïétines

2) thrombopénie (<50000/mm³) après échec d'une corticothérapie d'épreuve. Les patients présentant une splénomégalie symptomatique douloureuse ne répondant pas aux autres traitements (Vercyte, Hydréa) et pour lesquels une splénectomie ne peut être envisagée peuvent également prétendre à un traitement par Thalidomide

-Traitement des formes cutanées de la sarcoïdose en cas d'échec des corticoïdes locaux et des antipaludéens de synthèse

-Traitement de l'amylose à chaîne légère (AL) chez les patients en échec des chimiothérapies usuelles, notamment le melphalan en association à la dexaméthasone

-Traitement des aphotoses sévères, y compris chez les patients séropositifs pour le VIH et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec des traitements de première intention (traitements locaux et colchicine)

-Traitement des formes sévères du lichen plan cutané et du lichen plan érosif résistantes aux traitements usuels

-Traitements des patients présentant un lymphome du manteau (MCL) en rechute après au moins une ligne de traitement

-Traitement de la maladie de Jessner-Kanof (infiltrat lymphocytaire cutané bénin), en cas de lésions inesthétiques entraînant un retentissement psychologique important, après échec des antipaludéens de synthèse

-Traitement du prurigo nodulaire en cas d'échec des traitements usuels

-Traitement de la maladie de Still (ou arthrite idiopathique juvénile systémique) chez l'enfant et l'adulte jeune ne répondant pas aux traitements conventionnels incluant corticoïdes, AINS, méthotrexate, ciclosporine et anti-TNF

-Traitement du scléromyxoedème

-Traitement des formes sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II)

-Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients (adultes et enfants) qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur et anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés

-Traitement des histiocytoses à cellules de Langerhans systémiques en échec à au moins une ligne de traitement par voie générale et des formes cutanées isolées en échec à un traitement local par caryolysine

-Traitement des formes majeures d'érythèmes polymorphes récidivants (plus de 3 poussées/an) et récurrents subintrants, malgré un traitement antiviral bien conduit dans les cas postherpétiques

-Dans le traitement du mélanome métastatique, la thalidomide ne doit être utilisée qu'après au moins 2 lignes de chimiothérapies antérieures et après s'être assuré qu'aucune inclusion dans un essai thérapeutique n'est envisageable

-Traitement des myélodysplasies de faible grade (International Prognostic Scoring System (IPSS) faible ou intermédiaire), en l'absence de délétion 5q, chez des patients présentant une anémie (Hb<10g) nécessitant ou non des transfusions globulaires et ayant résisté à un traitement bien conduit par érythropoïétine

-Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux résistantes, après échec à un traitement bien conduit par antipaludéens de synthèse

Annexe n°4



Lettre d'Information pour les Patients

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a proposé un traitement par THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL gélules.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice qui vous a été remise par le médecin et qui est également disponible auprès de votre pharmacien.

THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL gélules, est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) accordée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ex Agence du Médicament) le 24 février 1997.

Une ATU a été accordée aux Laboratoires Laphal pour THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL gélules, en vue de sa mise à disposition précoce en France avant sa mise sur le marché. En effet, la sécurité et l'efficacité de THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL gélules, sont d'ores et déjà fortement présumées dans la maladie dont vous souffrez.

Le thalidomide a été commercialisé pour la première fois en Europe vers la fin des années 1950. Ce médicament était utilisé pour dormir et pour traiter les nausées et les vomissements survenant au début de la grossesse. A ce moment là, on ne savait pas que le thalidomide provoquait des malformations congénitales.

Pendant votre traitement par le thalidomide, votre médecin vous communiquera toute nouvelle information susceptible de vous amener à changer d'avis concernant la prise de ce médicament.

AVERTISSEMENT

De façon tragique, l'utilisation de thalidomide par des femmes enceintes a provoqué la naissance de milliers de bébés malformés. En 1961, les chercheurs ont découvert que le thalidomide bloque la croissance des bras et des jambes du fœtus. En effet, la prise d'une seule dose de thalidomide au début de la grossesse peut altérer gravement la croissance des membres du fœtus (bras, jambes, mains et pieds). Le thalidomide comporte également d'autres risques pour le fœtus, puisqu'il est notamment possible d'observer des malformations des yeux et des oreilles ainsi que des malformations internes graves du cœur, des organes génitaux, des reins, de l'appareil digestif (y compris des lèvres et de la bouche) et du système nerveux.

SI VOUS ETES UNE FEMME TRAITEE PAR LE THALIDOMIDE

Ne prenez pas ce médicament s'il existe la moindre possibilité que vous soyez ou deveniez enceinte. Même une seule prise peut provoquer des malformations congénitales graves de l'enfant à naître.

Vous ne devez pas prendre de thalidomide si vous êtes enceinte ou si vous allaitez un bébé.

Votre médecin ne peut vous prescrire le thalidomide si vous ne voulez pas ou ne pouvez pas suivre une des méthodes de contraception suivantes :

- pilule estroprogestative sans oubli,
- stérilet.

En raison du risque élevé de malformations graves et du risque d'échec même faible de ces méthodes, une méthode supplémentaire à cette première contraception est recommandée : préservatif, diaphragme, cape cervicale... Ceci est également recommandé en cas de ligature des trompes ou vasectomie du partenaire.

Vous devez également vous abstenir de toute autre activité susceptible d'entraîner une grossesse (méthode de fertilisation par exemple).

Vous devez faire l'objet d'un **test de grossesse** sur le sang 3 jours avant le début du traitement. Les résultats de ce test devront montrer que vous n'êtes pas enceinte. Les tests devront être réalisés et interprétés par votre médecin. Ces tests devront être renouvelés tous les deux mois pendant votre traitement par le thalidomide et une semaine après arrêt du thalidomide. Il sera peut-être nécessaire de faire des tests de grossesse à intervalles plus rapprochés en cas d'irrégularité d'un cycle, de saignement entre les règles ou de retard de règles.

Vous devez **immédiatement prévenir votre médecin** si :

- vous avez un retard de règles ou un cycle irrégulier,
- vous cessez d'utiliser une contraception,
- vous pensez que vous êtes enceinte,
- vous devenez enceinte.

En cas de grossesse, vous devez vous mettre en rapport avec votre médecin pour parler avec lui de la décision à prendre et il conviendra d'arrêter le traitement.

AVERTISSEMENT CONCERNANT LES HOMMES

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme et dans l'attente de données complémentaires sur les fonctions de reproduction, tout rapport sexuel doit être protégé par le port d'un préservatif pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement, vous ne devez pas donner votre sperme dans l'attente de données sur le passage de thalidomide dans le sperme.

CONSIGNES GENERALES POUR TOUS LES PATIENTS

Le thalidomide vous a été prescrit à vous seul (e).

N'en donnez à personne d'autre. Ce médicament peut-être extrêmement dangereux s'il est utilisé par d'autres.

N'ouvrez pas les gélules.

Ne donnez pas votre sang.

Veillez bien à prendre votre médicament selon la prescription de votre médecin. S'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas, demandez à votre médecin de vous l'expliquer.

Le thalidomide peut provoquer des atteintes nerveuses. On ne sait pas si ces atteintes sont réversibles après l'arrêt du médicament. Elles se manifestent par des sensations de brûlure, un engourdissement ou des picotements dans les bras, les mains, les jambes et les pieds. Appelez votre médecin si vous avez des questions à poser ou si vous constatez l'apparition des manifestations décrites ci-dessus ou d'autres symptômes gênants. Votre médecin réalisera des examens électriques musculaires (EMG) destinés à rechercher une atteinte nerveuse. Si l'atteinte nerveuse est confirmée, vous et votre médecin devrez décider si les effets favorables du thalidomide sur votre maladie l'emportent sur le risque possible de voir se constituer une atteinte nerveuse, parfois définitive, en cas de poursuite du thalidomide.

Le thalidomide est souvent responsable de somnolence. Vous devez éviter de boire de l'alcool et de prendre d'autres médicaments qui vous donnent eux aussi envie de dormir. Le thalidomide peut réduire votre capacité à conduire et à vous servir de machines. Une diminution de la vigilance et une difficulté à penser clairement peuvent aussi s'observer.

Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre un autre médicament, qu'il soit disponible uniquement sur ordonnance ou en vente libre.

Vous devez rendre à votre médecin ou à votre pharmacien, toutes les gélules de thalidomide non utilisées.

Vous devez signaler tout effet non souhaité ou gênant à votre médecin et le reporter sur la "fiche de déclaration par le patient des effets indésirables (effets non souhaités ou gênants)".

En effet, ce médicament étant nouveau et n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, notamment des effets gênants qu'il peut provoquer. C'est pourquoi votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations sur la tolérance de THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL gélules, lors de votre traitement.

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux Laboratoires Laphal et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié(e) que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom. Le droit d'accès prévu par la loi "Informatique et Libertés" (article 40) s'exerce à tout moment auprès de votre médecin et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL gélules, est totalement libre et vous pourrez interrompre votre traitement si vous le souhaitez.

Annexe n°5

NOM du PRESCRIPTEUR
Cachet de l'Hôpital

DATE :

PATIENT
NOM : ---
Prénom : ---
Age : ---
Poids : ---
Sexe : homme femme

ORDONNANCE D'INITIATION
à un TRAITEMENT PAR THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL
pour l'indication

- Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen,
- Apathies sévères,
- Maladie de Jessner-Kanoff,
- Lupus érythémateux cutané,
- Réactions chroniques du greffon contre l'hôte,
- Autres indications (Remplir la fiche CERFA de Demande d'ATU)

Posologie : mg/j

soit gélule(s) matin, gélule(s) midi et gélule(s) soir
(barre la ou les mentions inutiles)

à prendre par voie orale avec un grand verre d'eau

pendant jours/mois
(barre la mention inutile)

Les conditions de dispensation de THALIDOMIDE sont particulières, pour une initiation de traitement il est nécessaire d'avoir les informations suivantes :

- Information du patient et évaluation du niveau de compréhension de cette information oui non
- Signature de l'accord de soin et de contraception du patient oui non
- Chez les femmes en âge de procréer :
 - Existence d'une contraception efficace oui si non (préciser).....
 - Dosage des hCG plasmatiques effectué le :(date) négatif : oui non
- Electromyogramme de référence effectué le :(date) normal : oui non

Signature du prescripteur :

Exemplaire Tripliqué

EXEMPLAIRE PHARMACIEN

Merci de bien vouloir adresser par fax ou courrier cette ordonnance
en cas d'ATU Nominatif : à l'Agence du Médicament Unité Autorisations Temporaires d'Utilisation - Fax : 01.48.13.20.97
en cas d'ATU de Cohorte : Laboratoires LAPHAL 48 bis rue des Belles Feuilles 75116 PARIS - Fax : 01.53.70.16.15.

TOTAL PAGE(S) 02

Annexe n°6

NOM du PRESCRIPTEUR

Cachet de l'Hôpital

DATE :

PATIENT

NOM : _ _

Prénom : _ _

Age : _ _

Poids :

Sexe : homme femme

ORDONNANCE DE RENOUVELLEMENT
d'un TRAITEMENT PAR THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL
pour l'indication

- Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen,
- Aphoses sévères,
- Maladie de Jessner-Kanoff,
- Lupus érythémateux cutané,
- Réactions chroniques du greffon contre l'hôte,
- Autres indications (Remplir la fiche CERFA de Demande d'ATU)

Posologie : mg/j

soit gélule(s) matin, gélule(s) midi et gélule(s) soir
(barrer la ou les mentions inutiles)

à prendre par voie orale avec un grand verre d'eau

pendant jours/~~mois~~
(barrer la mention inutile)

Date d'initiation de traitement.....

Par le Docteur.....

Centre Hospitalier.....

• Dosage des hCG plasmatiques effectué le : (date)
(Chez les femmes en période d'activité génitale : Un contrôle de la négativité de test sérologique de grossesse datant de moins de 3 jours doit être effectué tous les deux mois)

négatif : oui non

• Electromyogramme effectué le : (date)
(Un électromyogramme doit être pratiqué : au 6ème mois de traitement, une fois par an, en cas de survenue d'anomalie clinique)

normal : oui non

Signature du prescripteur :

Exemplaire Tripliqué

EXEMPLAIRE PHARMACIEN

Merci de bien vouloir adresser par fax ou courrier cette ordonnance

en cas d'ATU Nominative : à l'Agence du Médicament Unité Autorisations Temporaires d'Utilisation - Fax : 01.48.13.20.97
en cas d'ATU de Cohorte : Laboratoires LAPHAL 48 bis rue des Belles Feuilles 75116 PARIS - Fax : 01.53.70.16.15

Annexe n°7

Celgene S.A.R.L.
16 - 18, rue du Quatre Septembre
75002 Paris, France
Tél. + 33 (0)1 53 42 43 00
Fax + 33 (0)1 53 42 43 20

Paris, mai 2011

Objet : Thalidomide Celgene® (thalidomide) et effets indésirables thromboemboliques artériels et veineux

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps), Celgene souhaite vous communiquer des informations importantes sur la sécurité d'emploi de Thalidomide Celgene® (thalidomide)¹.

- En plus du risque établi de survenue d'accidents thromboemboliques veineux, les patients traités par thalidomide sont exposés à un risque accru d'événements thromboemboliques **artériels** tels que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.
- La majorité des patients ayant présenté un événement thromboembolique (veineux ou artériel) lors d'un traitement par thalidomide, avait des facteurs de risque thrombo-embolique identifiés.
- Des mesures doivent être prises pour réduire au mieux tous les facteurs de risque d'événements thrombo-emboliques modifiables tels que le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie.
- Il est recommandé aux professionnels de santé de prendre en compte ces risques et la nécessité de mettre en place une thrombo-prophylaxie lors de la prise en charge des patients candidats à un traitement¹ par thalidomide.

Informations supplémentaires sur les événements thrombo-emboliques veineux et artériels :

Une analyse récente des données de pharmacovigilance a montré qu'environ un tiers des événements thrombo-emboliques rapportés en association avec le thalidomide étaient d'origine artérielle. La majorité des événements thrombo-emboliques artériels étaient des infarctus du myocarde (54,2%) ou des accidents vasculaires cérébraux (19,8%). Les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de ces thromboses artérielles restent inconnus.

Le risque semble plus important au cours des 5 premiers mois de traitement.

Une thrombo-prophylaxie doit être administrée au moins pendant les 5 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires à ceux dus à la pathologie sous-jacente. Les mesures prophylactiques anti-thrombotiques doivent être mises en place après une évaluation soigneuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient.

Des antécédents d'événements thrombo-emboliques ou l'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou d'autres agents tels qu'un traitement hormono-substitutif, peuvent aussi accroître le risque d'événements thrombo-emboliques. Ces agents doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'un myélome multiple qui reçoivent le thalidomide. En particulier, une concentration d'hémoglobine supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit conduire à l'arrêt des agents érythropoïétiques.

1. *Thalidomide Celgene 50 mg gélule est autorisé dans l'Union européenne en association avec le melphalan et la prednisone pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.*

Les rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du Produit de Thalidomide Celgene® ont été mises à jour pour refléter le risque nouvellement identifié d'événements thromboemboliques artériels, notamment d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, et pour faire des recommandations sur la réduction des facteurs de risque modifiables de thrombose.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Thalidomide Celgene® (thalidomide) modifié en accord avec les autorités compétentes est joint à ce courrier.

Il convient de se rappeler qu'en raison des effets tératogènes puissants du thalidomide chez l'homme et de ses risques cliniques importants, un plan de gestion des risques a été mis en place pour le thalidomide, en accord avec l'EMA et l'Afssaps. Ce plan inclut un **programme de prévention des grossesses** afin d'éviter toute exposition au thalidomide pendant la grossesse, la surveillance des autres risques cliniquement importants associés au thalidomide tels que la neuropathie périphérique et les thrombo-embolies et la mise à disposition de matériels éducatifs.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Contact

Pour toute information complémentaire, notre département pharmacovigilance se tient à votre disposition au numéro vert suivant : 0800 88 13 28.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de notre considération distinguée

May Alakl
Directeur Médical

Nathalie Forget
Pharmacien Responsable

Abréviations

<u>RFA</u>	République Fédérale d'Allemagne
<u>GABA</u>	Acide GammaAminoButyrique
<u>PNN</u>	PolyNucléaire Neutrophile
<u>TNFalpha</u>	Tumor Nécrosis Factor-alpha ou Facteur de Nécrose Tumorale
<u>IL</u>	Interleukine
<u>IFN</u>	Interféron
<u>bFGF</u>	basic-Fibroblast Growth Factor
<u>VEGF</u>	Vascular Endothelial Growth Factor
<u>TGF-bêta</u>	Transforming Growth Factor-bêta
<u>NF-kB</u>	Nuclear Factor kappa B
<u>IKK</u>	IkB kinase
<u>IkB</u>	kappa B Inhibitor
<u>VCAM</u>	Vascular Cell Adhesion Molecule
<u>ICAM-1</u>	Intercellular Cell Adhesion Molecule 1
<u>PECAM</u>	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
<u>Cox-2</u>	Cyclooxygénase-2
<u>IGF-1</u>	Insulin like Growth Factor 1
<u>MAPK</u>	ras-dependent Mitogen-Activated Protein Kinase
<u>RAFTK</u>	Related Adhesion Focal Tyrosine Kinase
<u>ASC</u>	Exposition Systémique Totale
<u>FDA</u>	Food and Drug Administration

<u>ADN</u>	Acide DésoxyriboNucléique
<u>ARN</u>	Acide RiboNucléique
<u>FCI</u>	Facteur de Croissance semblable à l'Insuline
<u>FCF</u>	Facteur de Croissance des Fibroblastes
<u>DES</u>	DiEthylStilbestrol
<u>ACC</u>	Adénome à Cellules Claires
<u>CI</u>	Contre-Indiqué
<u>IGAS</u>	Inspection Générale des Affaires Sociales
<u>Afssaps</u>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<u>AMM</u>	Autorisation de Mise sur le Marché
<u>HCG</u>	Hormone Gonadotrophine Chorionique ou Gonadotrophine Chorionique Humaine
<u>DIU</u>	Dispositif Intra-Utérin
<u>EMG</u>	ElectroMyoGramme
<u>ATU</u>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<u>InVS</u>	Institut de Veille Sanitaire
<u>MM</u>	Myélome Multiple
<u>Ig</u>	Immunoglobuline
<u>ECBU</u>	Examen CytoBactériologique des Urines
<u>Hb</u>	Hémoglobine
<u>CDT</u>	Cyclophosphamide, Dexaméthasone, Thalidomide
<u>VIH</u>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<u>HSV</u>	Herpès Simplex Virus
<u>CMV</u>	CytoMégaloVirus
<u>AJI</u>	Arthrite Juvénile Idiopathique

<u>Orphanet</u>	Site des maladies orphelines
<u>MTX</u>	Méthotrexate
<u>LL</u>	Lèpre Lépromateuse
<u>MB</u>	MultiBacillaire
<u>BL</u>	Borderline Lépromateuse
<u>AINS</u>	AntiInflammatoire Non Stéroïdien
<u>SMD</u>	Syndrome MyéloDysplasique
<u>LAM</u>	Leucémie Aiguë Myéloïde
<u>GTIH</u>	Groupe de Travail Immuno-Hématologique
<u>IPSS</u>	International Prognostic Scoring System
<u>GTOH</u>	Groupe de Travail Onco-Hématologique
<u>LEC</u>	Lupus Erythémateux Cutané

Bibliographie

1. Celgene, Thalidomide Celgene, 50 mg, gélules (thalidomide), Dossier réservé aux praticiens hospitaliers, Octobre 2009 (juillet 2011)
2. Jérôme Janicki, Le drame de la thalidomide, Un médicament sans frontières 1956-2009, l'Harmattan 2009 (novembre 2011)
3. Buyck Justine, Thèse : le risque tératogène, exemples historiques du Thalidomide et du Distilbène, 2008 (septembre 2011)
4. Dr Stephens TD, Ph.D, Dr Fillmone BJ, "Hypothesis: Thalidomide Embryopathy-Proposed Mechanism of Action", Teratology 2000 Mar; 61 (3), 189-195 (juillet 2011)
5. Demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative d'un médicament, sur le site <http://www.afssaps.fr/> (août 2011)
6. Objet : Thalidomide Celgene® (thalidomide) et effets indésirables thromboemboliques artériels et veineux, Mai 2011, sur le site http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e9fe25485f5b263201af9b1395909881.pdf (octobre 2011)
7. Jean-Jacques Lefrère, Patrick Berche, Les bébés de la thalidomide, La Presse Médicale, Mars 2011, Volume 40, Numéro 3, Pages 301-308 (juillet 2011)
8. Sébastien Faure, Retour sur l'affaire du Médiator®, Actualités pharmaceutiques, Février 2011, Volume 50, Numéro 503, pages 4-5 (décembre 2011)
9. Irène Frachon, Benfluorex (Mediator®), notre vigilance en question, La Presse Médicale, Mai 2011, Volume 40, Numéro 5, Pages 459-461 (décembre 2011)
10. Noémie Legendre, Le Mediator®, une affaire de santé publique, L'aide-soignante, Février 2011, Volume 25, Numéro 124, Page 4 (décembre 2011)
11. Arrêté du 8 octobre 2009, JO du 20 octobre 2009 (novembre 2011)

12. McCredit J. Beyonds, Thalidomide : birth defects explained, R Soc Med Press 2007 (juillet 2011)
13. X. Leleu, J.B. Micol, R. Guieze, C. Berthon, F. Kuhnovsky, L. Terriou, A.S. Moreau, I. Yakoub-Agha, F. Bauters, T. Facon, Thalidomide : mechanisms of action and new insights in hematology, La revue de médecine interne, 26 (2005), 119-127 (janvier 2012)
14. Eucher P, La thalidomide. Lorsque l'histoire doit éclairer l'avenir Louvain Med 2004; 123: 28-37 (juillet 2011)
15. Thalidomide. A medical dictionary, bibliography and annotated research guide to Internet references. Icon Health Publications; 2004 (mars 2011)
16. Brynner R, Stephens TD. Dark remedy. The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine, Perseus Books, 2001 (mars 2011)
17. John Libbey Eurotext, Myélome Multiple: Le retour de la thalidomide, Eurocancer 2001, Paris©2001, pp 193-194 (mars 2011)
18. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients, Blood, 15 July 2001, Vol 98, Number 2, pp 492-494 (mars 2011)
19. Cancer Treatment Reviews 2000 : 26, pp 351-362 (mars 2011)
20. Warren Randolph, Thalidomide did not cause all birth defects, CEO, August 16, 1999 (juillet 2011)
21. Smithells D, Does thalidomide cause second generation birth defects ?, Drug Safety 1998 Nov, 19 (5); 339-41 (juillet 2011)
22. Daily A, Thalidomide : was the tragedy preventable ?, Lancet 1998, 351: 1197-1199 (mars 2011)
23. Médecine Thérapeutique, Vol 7, N°7, 09/01 (mars 2011)
24. Giraud C.M, Imported drugs and ministry of health authorizations : Survey of the new regulation Pharmacie Hospitalière Française, 1996, 116, pp 47 à 56 (mars 2011)

25. Boutin F, Bonnet F, Thalidomide : pharmacochimie et clinique pharmaceutique, Lyon Pharmaceutique, 1995, 46, n°7, pp 419 à 423 (mars 2011)
26. Brown David, "Once-reviled thalidomide shows promise as AIDS treatment", Washington Post, 18 juillet 1994, A -Section, A3 (mars 2011)
27. Dr Widukind Lenz, L'Histoire de La Thalidomide, extrait de la conférence donnée dans le cadre du congrès de l'UNITH, 1992 (juillet 2011)
28. Smithells RW, Newman CG, J Med Genet, Recognition of thalidomide defects, 1992 Oct; 29 (10); 716-23 (septembre 2011)
29. Professeur Lenz Lawson Wilkins, « A short history of thalidomide embryopathy », Teratology, septembre 1988, 38, 3 pp 203-204 (octobre 2011)
30. Le Moniteur Internat HEMATOLOGIE, pp 125 à 139 (mars 2011)
31. Législation, Médicaments sous ATU, Therapeutica, site du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (août 2011)
32. Mellin G. W, Katzenstein M, " The saga of Thalidomide, neuropathy to embryopathie", New Engl J Méd, 1962, 267, ppl 1184-1193 et ppl 1238-1244 (novembre 2011)
33. Garde A, « Traitement actuel des états anxieux », La Revue Lyonnaise de Médecine, mai 1957, 389-91 (novembre 2011)
34. <http://www.thalidomide.ca/accueil/>, site de l'Association Canadienne des victimes de la thalidomide (janvier 2012)
35. <http://newstalgia.crooksandliars.com/gordonskene/fda-and-thalidomide-august-1962> (janvier 2012)
36. <http://vulgariz.com/sciences/biologie-moleculaire/comment-la-thalidomide-cause-les-malformations-des-membres/> (janvier 2012)
37. <http://www.dw-world.de/dw/article/0,,2977220,00.html> (janvier 2012)
38. <http://www.agoravox.fr/actualites/societe/article/le-proces-de-liege-et-la-59361> (janvier 2012)

39. <http://alleira-haha.tumblr.com/post/5754510714> (janvier 2012)
40. <http://www.netzeitung.de/medien/756190.html> (janvier 2012)

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : PLET Elodie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 10 2012 à 17h00 Amphithéâtre ou salle : Pauling
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : Dine

Prénom : Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 23/3/2012

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen


L. DUBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire ...2011/2012....

Nom : PLET
Prénom : ELODIE

Titre de la thèse : La thalidomide : De sa déchéance à sa renaissance

Mots-clés : sédatif, tératogénicité, grossesse, phocomélie, malformations, myélome multiple, ATU nominative et de cohorte, neuropathie périphérique, risque thrombo-embolique, contraception.

Résumé : La thalidomide n'a jamais cessé de nous étonner à travers le temps. Dès sa commercialisation, en 1956, elle a défrayé la chronique puisqu'elle fut présentée comme un sédatif miracle, au risque nul.

Malheureusement, cette utopie fut de courte durée puisqu'elle se révéla être un médicament très dangereux, aux multiples effets indésirables dont on retiendra surtout la tératogénicité.

Le plus étonnant dans cette histoire résulte dans le fait que ce produit n'avait aucunement joué sa dernière carte. En effet, à peine retirée du marché en 1961-1962, on découvrit qu'elle pouvait traiter la lèpre et bien d'autres pathologies encore.

Et c'est ainsi que, de nos jours, celle-ci est utilisée dans de nombreux domaines, en suivant des protocoles bien réglementés, afin de traiter des patients résistants aux traitements de première intention.

Qui aurait pu croire à un second retour ? Qui aurait pu imaginer qu'elle recevrait l'AMM pour traiter le Myélome Multiple ?

Finalement, la thalidomide se révèle être un médicament aux multiples facettes, pleine de surprise.

Membres du jury :

Président : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lille 2.

Assesseur(s) : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille 2 et Pharmacien Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin.

Membre(s) extérieur(s) : Madame DENOYELLE Anne, Docteur en pharmacie à Caudry.