



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I  
2000

---

FACULTE DE PHARMACIE

**LE THALIDOMIDE  
HISTOIRE ET ACTUALITE**



**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 29 septembre 2000

pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Virginie MONACO

Membres du Jury

Président : M. Maurice HOFFMAN, Professeur

Juges : Melle Béatrice DEMORE, Pharmacien Praticien Hospitalier  
Mme Marie-Laure HENRY, Pharmacien

BU PHARM. ODONTOL.



D 104 054587 7



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I  
2000

DB 23748

---

FACULTE DE PHARMACIE

**LE THALIDOMIDE  
HISTOIRE ET ACTUALITE**



**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 29 septembre 2000

pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Virginie MONACO

**Membres du Jury**

Président : M. Maurice HOFFMAN, Professeur

Juges : Melle Béatrice DEMORE, Pharmacien Praticien Hospitalier  
Mme Marie-Laure HENRY, Pharmacien

# FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

## Membres du personnel enseignant

**Doyen** : Mme Chantal FINANCE

**Vice Doyen** : Mme Anne ROVEL

### DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André

M. VIGNERON Claude

### PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne

Mle GIRARD Thérèse

M. LECTARD Pierre

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

### PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

### PROFESSEURS

|     |                               |   |
|-----|-------------------------------|---|
| M.  | ASTIER Alain                  | Pharmacie Clinique                                  |
| M.  | ATKINSON Jeffrey              | Pharmacologie                                       |
| M.  | BAGREL Alain                  | Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies |
| Mle | BATT Anne Marie               | Toxicologie   |
| M.  | BLOCK Jean Claude             | Santé et Environnement                              |
| M.  | BONALY Roger                  | Biochimie microbienne                               |
| Mme | CAPDEVILLE-ATKINSON           | Pharmacologie Cardiovasculaire                      |
| Mme | FINANCE Chantal               | Microbiologie moléculaire                           |
| Mme | FRIANT-MICHEL Pascale         | Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse      |
| Mle | GALTEAU Marie Madeleine       | Biochimie   |
| M.  | HENRY Max                     | Biologie végétale                                   |
| M.  | HOFFMAN Maurice               | Pharmacie clinique                                  |
| M.  | JACQUE Michel                 | Pharmacodynamie                                     |
| M.  | LABRUDE Pierre                | Physiologie   |
| M.  | LALLOZ Lucien                 | Chimie organique                                    |
| M.  | MAINCENT Philippe             | Pharmacie galénique                                 |
| M.  | MARSURA Alain                 | Chimie thérapeutique                                |
| M.  | MARTIN Jean Armand            | Chimie minérale et Minéralogie                      |
| M.  | MORTIER François              | Pharmacognosie                                      |
| M.  | NICOLAS Alain                 | Chimie analytique et Bromatologie                   |
| M.  | REGNOUF DE VAINS Jean Bernard | Chimie Thérapeutique                                |
| Mme | SCHWARTZBROD Janine           | Bactériologie - Parasitologie                       |
| M.  | SCHWARTZBROD Louis            | Virologie - Immunologie                             |
| M.  | SIEST Gérard                  | Chimie Biologique                                   |
| M.  | SIMON Jean Michel             | Droit et Economie de la Santé                       |
| M.  | VIGNERON Claude               | Hématologie   |

## MAITRES DE CONFERENCES

|     |                               |  |
|-----|-------------------------------|--|
| Mme | ALBERT Monique                | Bactériologie - Virologie                  |
| M.  | BONNEAUX François             | Chimie Thérapeutique                       |
| M.  | CATAU Gérald                  | Pharmacodynamie                            |
| M.  | CHEVIN Jean Claude            | Chimie minérale                            |
| M.  | CHILLON Jean Marc             | Pharmacologie                              |
| M.  | COLLIN Jean François          | Pôle européen                              |
| Mme | COLLOMB Jocelyne              | Parasitologie                              |
| M.  | COULON Joël                   | Biochimie                                  |
| M.  | DECOLIN Dominique             | Chimie analytique                          |
| M.  | DUCOURNEAU Joël               | Biophysique, Audioprothèse, Acoustique     |
| Mme | FAIVRE-FIORINA Béatrice       | GBM - Hématologie                          |
| M.  | FERRARI Luc                   | Biochimie                                  |
| Mle | FONS Françoise                | Biologie Végétale et Mycologie             |
| Mme | FUZELLIER Marie Claude        | Pharmacognosie                             |
| M.  | GANTZER Christophe            | Virologie                                  |
| M.  | GHERMANI Nour-Eddine          | Biophysique - Biomathématiques             |
| M.  | GIBAUD Stéphane               | Pharmacie Clinique                         |
| Mme | HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule | Biologie Végétale                          |
| Mle | HINZELIN Françoise            | Biologie végétale et Pharmacognosie        |
| M.  | HUMBERT Thierry               | Interactions moléculaires                  |
| Mle | IMBS Marie Andrée             | Bactériologie - Virologie et Parasitologie |
| M.  | JORAND Frédéric               | Santé et Environnement                     |
| Mme | KEDZIEREWICZ Francine         | Pharmacie Galénique                        |
| Mme | LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle  | Pharmacologie                              |
| Mme | LEININGER-MULLER Brigitte     | Biochimie                                  |
| M.  | LEROY Pierre                  | Chimie analytique                          |
| Mme | LETOT Michèle                 | Bactériologie - Virologie et Parasitologie |
| Mme | LIVERTOUX Marie Hélène        | Toxicologie                                |
| Mme | MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle   | Chimie Analytique                          |
| Mme | MARCHAND-ARVIER Monique       | Immunologie - Hématologie                  |
| M.  | MENU Patrick                  | Physiologie                                |
| M.  | MIGNOT Bernard                | Physique                                   |
| M.  | MONAL Jean Louis              | Chimie Thérapeutique                       |
| M.  | NOTTER Dominique              | Biologie cellulaire                        |
| Mme | PAULUS Francine               | Informatique                               |
| Mme | PERDICAKIS Christine          | Chimie organique                           |
| Mme | PICHON Virginie               | Biophysique                                |
| Mme | POCHON Marie France           | Chimie analytique                          |
| Mme | ROVEL Anne                    | Immunologie - Hématologie                  |
| M.  | VISVIKIS Athanase             | Toxicologie                                |
| Mme | WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika | Biochimie                                  |
| Mme | ZINUTTI Colette               | Pharmacie galénique                        |

## ASSISTANTS

|     |                        |                     |
|-----|------------------------|---------------------|
| Mme | BEAUD Mariette         | Biologie Cellulaire |
| Mme | BERTHE Marie-Catherine | Biochimie           |
| M.  | DANGIEN Bernard        | Botanique           |
| Mme | MOREAU Blandine        | Pharmacognosie      |
| Mme | PAVIS Annie            | Parasitologie       |
| M.  | TROCKLE Gabriel        | Pharmacodynamie     |

## PROFESSEUR ASSOCIE

|     |                  |                       |
|-----|------------------|-----------------------|
| Mme | GRISON Geneviève | Pratiques officinales |
|-----|------------------|-----------------------|

## PROFESSEUR AGREGÉ

|    |                    |         |
|----|--------------------|---------|
| M. | COCHAUD Christophe | Anglais |
|----|--------------------|---------|

# **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



A M. Maurice HOFFMAN, Professeur,  
vous nous faites l'honneur d'accepter la  
présidence de notre jury. Nous vous en  
remercions et vous prions de trouver ici le  
témoignage de notre profond respect.

A M<sup>elle</sup> Béatrice DEMORE, Pharmacien  
Praticien Hospitalier, vous nous avez fait  
l'honneur de diriger notre travail. Veuillez  
accepter l'expression de notre sincère  
reconnaissance et nos remerciements pour  
votre patience, votre soutien et vos  
lumières. Croyez en notre réel bonheur  
d'avoir partagé avec vous ces moments  
studieux.

A M<sup>me</sup> Marie-Laure HENRY, Pharmacien,  
nous vous sommes profondément  
reconnaissante d'avoir accepté de juger  
notre travail. Veuillez trouver ici  
l'expression de notre profond respect et de  
notre gratitude pour votre présence tout au  
long de nos études.

A mes parents.  
A mes proches.



# PLAN

## INTRODUCTION

|  |    |
|--|----|
| <b><u>1.LE THALIDOMIDE : ASPECT HISTORIQUE</u></b> .....                                 | 2  |
| <b><u>1.1.LE THALIDOMIDE : DECOUVERTE DE LA TERATOGENICITE D'UN MEDICAMENT</u></b> ..... | 2  |
| <u>1.1.1.Mise sur le marché</u> .....  | 2  |
| <u>1.1.2.Premières discussions sur le potentiel tératogène de la molécule</u> .....      | 3  |
| <u>1.1.3.Mise en évidence du caractère tératogène de la molécule</u> .....               | 5  |
| <u>1.1.3.1.Première expérimentation animale</u> .....                                    | 5  |
| <u>1.1.3.2.Autres études</u> .....   | 7  |
| <u>1.1.4.En résumé</u> .....   | 8  |
| <b><u>1.2.LE THALIDOMIDE : CONSEQUENCES D'UN DRAME</u></b> .....                         | 9  |
| <u>1.2.1.Les enfants du thalidomide</u> .....  | 9  |
| <u>1.2.1.1.Le bilan</u> .....  | 9  |
| <u>1.2.1.2.La prise en charge</u> .....  | 9  |
| * les grossesses en cours  |    |
| * les enfants nés et leurs familles  |    |
| <u>1.2.1.3.Le procès</u> .....   | 11 |
| <u>1.2.2.Conséquences directes sur la médication de la femme enceinte</u> .....          | 12 |
| <u>1.2.3.Conséquences en matière de recherche biomédicale</u> .....                      | 12 |
| <u>1.2.3.1.Considérations au moment de l'affaire</u> .....                               | 12 |
| <u>1.2.3.2.La recherche biomédicale aujourd'hui</u> .....                                | 14 |
| * généralités  |    |
| * organisation des études  |    |
| <u>1.2.4.Développement de la pharmacovigilance</u> .....                                 | 17 |
| <u>1.2.5.Conclusions sur le drame du thalidomide</u> .....                               | 17 |



|   |    |
|---|----|
| <b><u>2.LE THALIDOMIDE : PRESENTATION DE LA MOLECULE</u></b> .....                | 19 |
| <b><u>2.1.CARACTERISTIQUES CHIMIQUES</u></b> .....                                | 19 |
| <u>2.1.1.Généralités</u> .....  | 19 |
| <u>2.1.2.Point de fusion</u> .....  | 20 |
| <u>2.1.3.Aspect et solubilité</u> .....   | 20 |
| <u>2.1.3.1.Aspect</u> .....   | 20 |
| <u>2.1.3.2.Solubilité</u> .....   | 20 |
| <b><u>2.2.PHARMACOCINETIQUE</u></b> .....   | 21 |
| <u>2.2.1.Absorption</u> .....   | 21 |
| <u>2.2.2.Distribution</u> .....   | 21 |
| <u>2.2.3.Métabolisme</u> .....  | 21 |
| <u>2.2.4.Elimination</u> .....  | 21 |
| <b><u>2.3.PHARMACOLOGIE</u></b> .....   | 22 |
| <u>2.3.1.Propriétés hypnotiques</u> .....   | 22 |
| <u>2.3.2.Propriétés immunomodulatrices</u> .....                                  | 22 |
| <u>2.3.3.Propriétés anti-inflammatoires</u> .....                                 | 22 |
| <b><u>2.4.TOXICOLOGIE</u></b> .....   | 23 |
| <u>2.4.1.Toxicité aiguë</u> .....   | 23 |
| <u>2.4.2.Toxicité subaiguë ou semi-chronique</u> .....                            | 23 |
| <u>2.4.3.Toxicité chronique</u> .....   | 24 |
| <b><u>2.5.TERATOGENICITE</u></b> .....  | 24 |
| <u>2.5.1.Généralités</u> .....  | 24 |
| <u>2.5.2.Manifestations tératogènes du thalidomide : détail des lésions</u> ..... | 25 |
| <u>2.5.2.1.Généralités</u> .....  | 25 |
| <u>2.5.2.2.Atteinte des membres</u> .....   | 26 |
| <u>2.5.2.3.Atteinte du système cardio-vasculaire</u> .....                        | 27 |
| <u>2.5.2.4.Atteinte de l'oreille</u> .....  | 27 |
| <u>2.5.2.5.Atteinte de l'œil</u> .....  | 27 |
| <u>2.5.2.6.Atteinte de l'appareil digestif</u> .....                              | 28 |
| <u>2.5.2.7.Autres atteintes</u> .....   | 28 |

|   |    |
|---|----|
| <u>2.5.2.8.En résumé</u> .....  | 29 |
| <u>2.5.2.9.Mortalité relative à la molécule</u> .....                                 | 30 |
| <u>2.5.3.Détail de l'action tératogène du thalidomide</u> .....                       | 30 |
| <u>2.5.3.1.Détermination de la période critique d'exposition</u> .....                | 30 |
| <u>2.5.3.2.Notions de dose tératogène efficace</u> .....                              | 31 |
| <u>2.5.3.3.Mécanisme tératogène : premières hypothèses</u> .....                      | 32 |
| * Effets métaboliques potentiels du thalidomide                                       |    |
| * Effets cellulaires potentiels du thalidomide  |    |
| * Effets tissulaires potentiels du thalidomide  |    |
| <u>2.5.3.4.Hypothèses plus récentes</u> .....   | 36 |
| <u>2.5.3.5.En résumé</u> .....  | 36 |
| <u>2.6.TOLERANCE</u> .....  | 36 |
| <u>2.6.1.Effets indésirables majeurs</u> .....  | 36 |
| <u>2.6.1.1.Tératogénicité</u> .....   | 36 |
| <u>2.6.1.2.Neuropathies</u> .....   | 37 |
| <u>2.6.2.Autres effets indésirables</u> .....   | 37 |
| <u>2.7.INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</u> .....   | 38 |
| <u>2.7.1.Association avec l'alcool</u> .....  | 38 |
| <u>2.7.2.Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> .....               | 39 |
| <u>2.8.PRECAUTIONS D'EMPLOI</u> .....   | 39 |
| <u>2.8.1.Thalidomide et allaitement</u> .....   | 39 |
| <u>2.8.2.Thalidomide et conduite de véhicule ou d'engins</u> .....                    | 39 |
| <u>2.8.3.Thalidomide et dons de sang ou de sperme</u> .....                           | 39 |
| <u>2.9.SURVENUE D'UNE GROSSESSE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LE THALIDOMIDE</u> ..... | 39 |

|  |    |
|--|----|
| <b>3.UTILISATION ACTUELLE DU THALIDOMIDE EN FRANCE</b> .....                         | 41 |
| <b>3.1.INDICATIONS DE L’A.T.U. DE COHORTE</b> .....                                  | 42 |
| 3.1.1.Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen.....           | 42 |
| 3.1.1.1.Généralités sur la lèpre et sur l'érythème noueux lépreux .....              | 42 |
| 3.1.1.2.Utilisation du thalidomide dans le traitement de l'E.N.L.....                | 42 |
| 3.1.2.Aphtones sévères.....  | 43 |
| 3.1.2.1.Généralités sur les aphtes.....  | 43 |
| 3.1.2.2.Atteintes cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet.....                      | 43 |
| * Rappel sur le syndrome de Behçet   |    |
| * Utilisation du thalidomide   |    |
| 3.1.2.3.Aphtones et ulcérations digestives au cours de l'infection par le V.I.H..... | 44 |
| * Rappel sur la maladie  |    |
| * Utilisation du thalidomide   |    |
| 3.1.3.Infiltrat lymphocytaire de Jessner et Kanoff.....                              | 45 |
| 3.1.3.1.Rappel sur la maladie.....   | 45 |
| 3.1.3.2.Utilisation du thalidomide.....  | 45 |
| 3.1.4.Lupus érythémateux cutané résistant aux traitements classiques.....            | 45 |
| 3.1.4.1.Rappel sur la maladie.....   | 45 |
| 3.1.4.2.Utilisation du thalidomide.....  | 46 |
| 3.1.5.Réactions chroniques du greffon contre l'hôte.....                             | 46 |
| 3.1.5.1.Rappel sur la maladie.....   | 46 |
| 3.1.5.2.Utilisation du thalidomide.....  | 47 |
| <b>3.2.AUTRES INDICATIONS ACTUELLES</b> .....  | 47 |
| <b>3.3.MODALITES D’EMPLOI DU THALIDOMIDE</b> .....                                   | 48 |
| 3.3.1.Généralités.....   | 48 |
| 3.3.2.Prescription.....  | 48 |
| 3.3.2.1.Prescription chez la femme.....  | 48 |

|  |    |
|--|----|
| * Première consultation  |    |
| * Consultation de prescription   |    |
| <u>3.3.2.2. Prescription chez l'homme</u>                                  | 50 |
| * Première consultation  |    |
| * Seconde consultation   |    |
| <u>3.3.2.3. Prescription dans le cadre d'une A.T.U. nominative</u>         | 51 |
| 3.3.3. Dispensation  | 52 |
| <u>3.3.3.1. Généralités</u>  | 52 |
| <u>3.3.3.2. Dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte</u>                       | 52 |
| * Initiation de traitement   |    |
| * Renouvellement   |    |
| <u>3.3.3.3. Dans le cadre d'une A.T.U. nominative</u>                      | 53 |
| * Initiation de traitement   |    |
| * Renouvellement   |    |
| 3.3.4. Surveillance  | 54 |
| <u>3.3.4.1. Généralités</u>  | 54 |
| <u>3.3.4.2. Surveillance particulière chez la femme en âge de procréer</u> | 54 |
| <u>3.3.4.3. Surveillance particulière chez l'homme</u>                     | 55 |
| <u>3.3.4.4. Enquête de pharmacovigilance</u>                               | 55 |
| 3.3.5. Fin de traitement   | 55 |

#### **4. ETUDE DES DISPENSATIONS DE THALIDOMIDE AU C.H.U. DE NANCY**... 56

##### 4.1. BUT DE L'ETUDE..... 56

##### 4.2. MATERIEL ET METHODE..... 56

###### 4.2.1. Matériel..... 56

###### 4.2.2. Méthode..... 57

##### 4.3. RESULTATS ET DISCUSSION..... 57

###### 4.3.1. Evolution du nombre de patients suivis..... 57

###### 4.3.2. Etude de la population..... 58

###### 4.3.2.1. Age..... 58

|  |        |
|--|--------|
| <u>4.3.2.2. Sexe</u> .....   | 59     |
| 4.3.3. Les indications.....  | 60     |
| <u>4.3.3.1. Selon les statuts d'A.T.U.</u> .....                                     | 60     |
| <u>4.3.3.2. A.T.U. de cohorte</u> .....  | 61     |
| <u>4.3.3.3. A.T.U. nominative</u> .....  | 63     |
| 4.3.4. Posologies et durées de traitement.....                                       | 64     |
| <u>4.3.4.1. Posologies initiales</u> .....   | 64     |
| <u>4.3.4.2. Evolution des posologies</u> .....                                       | 66     |
| <u>4.3.4.3. Durées des traitements</u> .....   | 66     |
| 4.3.5. Evaluation du respect des modalités d'emploi particulières du médicament..... | 69     |
| <u>4.3.5.1. Rappel</u> .....   | 69     |
| <u>4.3.5.2. Information des patients</u> .....                                       | 70     |
| <u>4.3.5.3. Réalisation des tests de grossesse</u> .....                             | 70     |
| <u>4.3.5.4. Réalisation des électromyogrammes</u> .....                              | 71     |
| <br>4.4. CONCLUSION DE L'ETUDE.....  | <br>72 |
| <br>CONCLUSION.....  | <br>74 |





## INTRODUCTION

Le drame du thalidomide restera sans nul doute un des faits marquants de l'histoire du médicament. Mis sur le marché peu avant 1960, il est alors considéré comme un sédatif efficace et pratiquement dénué d'effets secondaires. Le thalidomide est pourtant bientôt tenu pour responsable d'une recrudescence de malformations congénitales spécifiques. Le caractère tératogène du produit est mis à nu. Un réel scandale éclate. Le désarroi des familles des victimes n'a d'égal que le doute semé au sein de la communauté scientifique. La recherche biomédicale se trouve alors face à une insuffisance : aucun essai de tératogénicité ne précède une mise sur le marché à l'époque. Une remise en question s'impose. Finalement, le retrait du marché du thalidomide et une procédure judiciaire viendront clôturer l'affaire.

Quelques années plus tard, la découverte fortuite de l'efficacité du thalidomide sur l'érythème noueux lépreux offre une seconde chance à la molécule, qui bénéficie d'un regain d'intérêt. Peu à peu, de nouvelles propriétés lui sont reconnues, notamment anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Depuis, le thalidomide a été réintroduit en thérapeutique, en France notamment, sous le statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (A.T.U.). Des indications limitées et des modalités de prescription et de dispensation définies garantissent une sécurité d'emploi du médicament malgré son risque tératogène. Actuellement, le champ d'action de la molécule semble en réelle expansion.

Ce nouvel intérêt du thalidomide a pu être observé au C.H.U. de Nancy au sein duquel une étude des dispensations du médicament depuis 1986 a été menée.

Dans un premier temps, il sera intéressant de revenir sur le passé de la molécule à travers les récits de l'époque. Après avoir détaillé les caractéristiques du thalidomide, il conviendra de préciser ses indications actuelles. Enfin, l'étude pratique menée au sein du C.H.U. permettra d'apprécier l'évolution et le contexte de son emploi.

## 1.LE THALIDOMIDE : ASPECT HISTORIQUE

## 1.LE THALIDOMIDE : ASPECT HISTORIQUE

### 1.1.LE THALIDOMIDE : DECOUVERTE DE LA TERATOGENICITE D'UN MEDICAMENT

#### 1.1.1.Mise sur le marché

La synthèse du thalidomide est réalisée en 1954, au sein de « La Chimie Grünenthal » (Postfach 129, Stolberg 5190 Rheinland-RFA), par Kuntz et coll.

Contre toute attente, l'expérience clinique dévoile les qualités hypnotiques du produit sans confirmer l'action anticonvulsivante pressentie (14).

Les recherches aboutissent, en 1957, à la mise sur le marché allemand de CONTERGAN<sup>®</sup> (25mg) et CONTERGAN<sup>®</sup> Forte (100mg), spécialités qui, en plus de leur pouvoir sédatif, revendiquent une sécurité d'emploi exemplaire. Cette dernière apparaît comme fondamentale. A l'époque, en effet, le succès des barbituriques est largement contrarié par la fréquence de leur utilisation à des fins suicidaires. Avec CONTERGAN<sup>®</sup>, les médecins disposent alors d'une réponse jugée sans risque à la demande grandissante d'hypnotiques. Par ailleurs, et du fait même de cette sécurité, la spécialité peut être obtenue sans ordonnance, ce qui ne sera pas sans favoriser un essor certain de son emploi.

Le thalidomide est par ailleurs doté de propriétés antiémétiques. Dans cette autre indication, il est employé à l'époque par de nombreuses femmes enceintes pour calmer les nausées liées à leur état, notamment au cours du premier trimestre (30).

A l'étranger, on s'intéresse de plus en plus au thalidomide ; la « Distillers Biochemicals Company LFD » lui ouvre les portes du marché britannique en le commercialisant sous le nom de DISTAVAL<sup>®</sup>.

Canada, Belgique, Japon, Italie, Portugal, Hollande, Brésil, Australie ; tous se trouvent bientôt dotés de leur propre version du CONTERGAN<sup>®</sup>.

Aux USA, il semble que, malgré la désapprobation de la Food and Drug Administration, le produit soit utilisé, notamment grâce à sa distribution à titre d'échantillon médical sous le nom de KEVADON<sup>®</sup> et ce, par le biais du marché canadien (4).

En France, les modalités administratives retardent son arrivée, tant et si bien qu'il n'y sera jamais utilisé.

A la fin des années 50, 14 laboratoires pharmaceutiques commercialisent le médicament dans 46 pays (35).

De plus, dans ces différents pays, diverses spécialités à visée hypnotique incluent le thalidomide dans leur formule, citons ici VALGIS<sup>®</sup>, VALGRAINE<sup>®</sup>, ASMADAL<sup>®</sup>, TENSIVAL<sup>®</sup>, SEDALIS<sup>®</sup>...

### 1.1.2. Premières discussions sur le potentiel tératogène de la molécule

C'est dès la fin de l'année 1958 que plusieurs médecins observent une recrudescence de malformations congénitales habituellement rares.

A Bonn, Weicker et Hungerland constatent un pourcentage grandissant de dysmélies (difformités des membres) : ils signalent 2 cas en 1959, 4 cas en 1960, 10 en 1961.

Le sujet est évoqué pour la première fois au cours d'un colloque à Düsseldorf en novembre 1961 et déjà l'éventuelle responsabilité du thalidomide y est envisagée par un certain Dr Lenz (8).

La réaction de la Chimie Grünenthal ne tarde pas ; dans ce contexte de suspicion, le CONTERGAN<sup>®</sup> est retiré du marché allemand le 27 novembre 1961 (8). Il en va de même pour toutes les spécialités contenant du thalidomide (28).

Le 2 décembre 1961, la Distillers Biochemicals Company décide du retrait du DISTAVAL<sup>®</sup> en Angleterre (23).

Le 16 décembre 1961, W.G.McBride, médecin australien, signale avoir lui-même observé une incidence croissante de certaines difformités congénitales. Empiriquement, il établit un lien entre ces dernières et la prise de DISTAVAL<sup>®</sup> par la mère au cours de sa grossesse. Les malformations observées sont diverses mais semblent avoir en commun un développement défectueux du mésenchyme. Mc Bride profite de la publication d'un de ses articles pour lancer un « appel à témoins », souhaitant ainsi collecter d'autres informations pour étayer sa thèse ou dissiper ses doutes (23).

L'incidence classique des dysmélies est de 0,1 à 0,2 ‰ en temps normal. Au cours des années 1960-61, elle atteint 3,56 ‰ dans la région de Bonn (8).

Au début de l'année 1962, suite à la conférence de Düsseldorf, le Dr Lenz a pu dénombrer 115 cas de malformations caractéristiques à travers la République Fédérale Allemande, la Belgique, l'Angleterre et la Suède. Outre DISTAVAL<sup>®</sup> et CONTERGAN<sup>®</sup>, toutes les spécialités renfermant du thalidomide (et donc le thalidomide lui-même) semblent être incriminées (20).

Il décrit plus précisément ce qui avait été désigné comme le « Syndrome de Wiedemann », du nom du premier observateur des lésions. Celles-ci sont caractérisées par des anomalies des membres à type d'amélie (absence de membres), de phocomélie (absence d'un segment de membre), d'absence de pouces ou de doigts, de malformation des os longs de la jambe (fémur et tibia), mais aussi d'absence d'oreilles, d'hémangiome (tumeur bénigne constituée par des vaisseaux dilatés), ou encore d'anomalies cardiaques.

D'après les différents témoignages, il semble que le fléau frappe indifféremment les nouveau-nés de sexe féminin ou masculin.

Chez les enfants survivants, les facultés intellectuelles paraissent conservées.

Entre janvier et mars 1962, une suite de témoignages émanant d'auteurs différents viennent renforcer l'hypothèse des docteurs Lenz et Mc Bride.

Ainsi, Speirs ne dénombre pas moins de 10 enfants anormaux nés à Stirlingshire (Ecosse) au cours de l'année 1961. Tous souffrent de difformités des membres. Une enquête rétrospective est réalisée auprès des médecins de famille et des mères elles-mêmes. Les autres facteurs tératogènes éventuels (radiations, infection, malnutrition, médicament) sont envisagés et rejetés un à un. Au final, 8 des 10 cas présentés relèvent d'une exposition certaine au thalidomide (41).

De nombreux auteurs, Speirs en Ecosse, Kohler, Fisher et Dunn à Birmingham (17), Scott Russel et McKichan à Sheffield (38), soulignent l'implication de plus en plus probable du thalidomide dans les problèmes congénitaux alors constatés.

Les investigations démontreront plus tard que seuls les pays commercialisant le thalidomide sont concernés par la catastrophe.

A l'époque, la période critique d'exposition fœtale au thalidomide semble s'étendre de la 4<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Le risque de malformations serait alors supérieur à

20 %. Lenz estime que plus de 3 000 « bébés du CONTERGAN® » auraient vu le jour depuis 1959 dans la seule Allemagne de l'Ouest (20).

La dose minimale supposée tératogène, est faible. C'est du moins ce que laisse entendre Stabler, médecin à Newcastle, qui rapporte le cas suivant (39) : en début de grossesse, une de ces patientes a pris du thalidomide à raison de 50 mg/jour pendant une semaine seulement. A la naissance, son bébé présente une phocomélie. Il décède à la 33<sup>ème</sup> heure.

A Edinbourg, Ferguson confirme : au début de sa grossesse, une mère a reçu 100 mg de thalidomide trois soirs de suite, puis 50 mg les deux soirs suivants. Son enfant n'a pas de membres et présente un naevus vasculaire du nez et de la lèvre supérieure (12).

### 1.1.3.Mise en évidence du caractère tératogène de la molécule

#### 1.1.3.1.Première expérimentation animale

A l'époque, la Distillers Biochemicals Company revendique la présomption d'innocence pour le DISTAVAL® et cite les résultats de deux études distinctes :

- \* la première disculpe la molécule pour 150 des 151 cas de malformations congénitales étudiés.
- \* la seconde met en évidence 200 grossesses menées à terme et sans écueil malgré une exposition au produit (9).

La firme anglaise décide néanmoins d'une nouvelle étude de tératogénicité.

Le 28 avril 1962, les résultats de celle-ci accablent définitivement le thalidomide (40). Si les essais sur le rat n'ont fourni aucun élément complémentaire, en revanche, la toxicité fœtale de la molécule s'est révélée à travers une expérimentation chez le lapin.

#### *- Description de l'étude*

500 mg de thalidomide sont administrés quotidiennement à quatre lapines, du 8<sup>ème</sup> au 16<sup>ème</sup> jour de gestation, soit 150 mg/kg/jour pendant neuf jours.

La portée de trois de ces lapines est observée.

La lapine n°4 sans portée à terme, est sacrifiée et examinée post-mortem.

La gestation de quatre autres lapines non exposées est suivie pour comparaison.



*- Résultats*

Les résultats figurent dans le tableau I.

**Tableau I. Mise en évidence du pouvoir tératogène du thalidomide sur le lapin**

| Lapine<br>n° | Poids<br>(kg) | Traitement  | Nés | Mort-nés | Individus<br>malformés |
|--------------|---------------|-------------|-----|----------|------------------------|
| 1            | 3.5           | Thalidomide | 8   | 2        | 7                      |
| 2            | 3.3           | Thalidomide | 6   | 2        | 4                      |
| 3            | 3.3           | Thalidomide | 4   | 1        | 2                      |
| 4            | 3.4           | Thalidomide | -   | -        | -                      |
| 5            | 4.0           | Témoin      | 3   | 0        | 0                      |
| 6            | 3.6           | Témoin      | 9   | 0        | 0                      |
| 7            | 3.7           | Témoin      | 8   | 0        | 0                      |
| 8            | 3.75          | Témoin      | 9   | 0        | 0                      |

*- Commentaires*

Un taux important de mort-nés et d'individus malformés (essentiellement atteinte des os longs) apparaît dans le groupe exposé alors que le groupe témoin est indemne.

La différence est nette, même si le nombre d'individus constituant les deux groupes paraît plutôt faible.

L'examen post-mortem de la lapine n°4 a mis en évidence un avortement spontané.

*- Conclusion*

L'expérience a permis de reproduire des malformations similaires à celles observées chez l'homme. Ces deux situations ont en commun une implication du thalidomide qu'elle soit volontaire ou non. Dès lors, les doutes ne peuvent subsister.

### 1.1.3.2. Autres études

A Hambourg, Pliess ne parvient pas à mettre en évidence ces malformations au cours d'une étude sur le rat (31). Malgré cela, il reste convaincu de la responsabilité du thalidomide et évoque une sensibilité génotypique aux tératogènes.

En France, au sein du laboratoire d'embryologie de la faculté de médecine de Paris, Giroud et coll. mènent une étude différente (13).

#### *- Détail de cette étude*

Trois espèces différentes sont observées :

- \* le rat (femelles Wistar) habituellement utilisé pour les essais en laboratoire
- \* la souris
- \* la lapine

Sont considérés ensuite :

- \* le pourcentage de résorptions totales (absence de portée)
- \* le pourcentage d'individus nés vivants présentant des malformations macroscopiques

#### *- Résultats*

Les résultats sont présentés dans le tableau II.

**Tableau II. Pouvoir tératogène du thalidomide selon les espèces**

| Espèce | Dose<br>(mg/kg/jour) | Exposition au cours de<br>la gestation     | Résorptions<br>totales | Malformations |
|--------|----------------------|--|------------------------|---------------|
| Rat    | 250 à 500            | 1 <sup>er</sup> au 14 <sup>ème</sup> jour  | 45%                    | -             |
| Souris | 125 à 500            | 1 <sup>er</sup> au 14 <sup>ème</sup> jour  | 44 à 95%               | 5 à 11%       |
| Lapin  | 125 à 250            | 6 <sup>ème</sup> au 14 <sup>ème</sup> jour | 14%                    | 30%           |

#### *- Commentaires*

Les cas de résorptions concernent les trois espèces. Chez le rat, aucune malformation n'est visible. Seule la lapine, et dans une moindre mesure la souris, semblent exprimer les difformités caractéristiques.

#### *- Conclusion*

L'expérience souligne le fait que d'une espèce à l'autre, les résultats peuvent être différents. Elle vient de plus confirmer le caractère tératogène du thalidomide.

#### 1.1.4. En résumé

La responsabilité du thalidomide est démontrée par trois types d'arguments :

- \* statistiquement : l'utilisation grandissante du produit coïncide avec l'incidence croissante des malformations.
- \* cliniquement : les enquêtes rétrospectives mettent en évidence l'exposition au thalidomide dans de nombreux cas de difformités fœtales.
- \* expérimentalement : plusieurs études reproduisent « l'effet thalidomide ».

Deux faits d'importance et de conséquence comparables viennent d'être mis à nu :

- 1° le thalidomide est tératogène.
- 2° l'expression de cette tératogénicité implique une sensibilité d'espèce.

De façon plus générale et outre son bilan, le drame du thalidomide incite à une réflexion sur deux points particuliers :

- 1° l'utilisation du médicament chez la femme enceinte et le respect du « primum non nocere ».
- 2° les exigences de la recherche biomédicale à l'époque et leur évolution ultérieure.

Le bilan du drame et la discussion de ces deux points sont développés au paragraphe suivant.

## 1.2.LE THALIDOMIDE : CONSEQUENCES D'UN DRAME

### 1.2.1.Les enfants du thalidomide

#### 1.2.1.1.Le bilan

Dès janvier 1962, Lenz prévoit plus de 3 000 victimes du CONTERGAN<sup>®</sup> en Allemagne de l'Ouest (20). En 1965, plus de 5 000 enfants allemands vivant avec des malformations des membres sont dénombrés.

En juin 1990, les dernières estimations font état de plus de 12 000 cas de malformations congénitales engendrés par le thalidomide ; 10 000 concernant l'Allemagne (35).

#### 1.2.1.2.La prise en charge

\* les grossesses en cours

Retiré du marché allemand dès le 27 novembre 1961, le thalidomide peut alors potentiellement faire de nouvelles victimes jusqu'en août 1962. Cependant, la médiatisation de l'affaire doit avoir raisonnablement restreint son usage, du moins chez les femmes enceintes.

Se pose tout de même la question de la prise en charge des grossesses à risque.

En février 1962, le problème des fœtus âgés alors de presque 4 mois est soulevé (1).

Dès mars 1962, M.Y. Oliver, médecin à Edinbourg, s'inquiète de la conduite à tenir. Elle propose que chaque femme enceinte éventuellement exposée bénéficie d'une radiographie et ce, sans délai. Dans l'hypothèse de malformations fœtales constatées, une interruption de grossesse doit être proposée à chacune de ces futures mères. Le Dr Oliver poursuit en insistant sur l'urgence du problème quand bien même celui-ci ne concernerait que quelques familles (27).

En réponse à cela, le Dr Smithells, exerçant à Liverpool, trouve démesurée l'enquête nationale réclamée par M.Y.Oliver. Le nombre de cas potentiels lui paraît trop faible. Il craint par ailleurs de générer une anxiété notoire chez les familles et précise enfin que la radiographie ne peut mettre en évidence la totalité des malformations attribuées au thalidomide (39).

Le débat devient plus éthique que médical. En effet, proposer l'avortement à ces femmes revient à en faire de même pour toutes celles qui portent un enfant anormal. Deux types d'arguments s'opposent :

1° Certains handicaps ne remettent pas en cause la viabilité de l'individu. Du reste, le risque tératogène, on l'a vu, ne s'exerce pas à 100 % et des malformations identiques peuvent survenir spontanément. Dans ces conditions, peut-on imputer la difformité fœtale de façon systématique au médicament pour décider de l'avortement ?

2° Peut-on laisser naître des enfants que l'on sait anormaux du fait même de l'erreur humaine ? La défaillance médicale reconnue, peut-on laisser des centaines de familles vivre ce drame au quotidien et pour des années ?

Le législateur lui-même se saisit de l'affaire. C'est à la Chambre des Communes qu'un certain nombre de députés déposent un projet de loi autorisant les parents à tuer les enfants nés difformes. Mais le Premier Ministre se refuse à présenter ce projet. Il en va de même pour le droit à l'avortement dans le contexte du thalidomide (4).

Les exemples de détresse individuelle ne manquent pas.

Au cours d'un voyage en Angleterre, une jeune américaine absorbe du DISTAVAL<sup>®</sup> alors qu'elle est enceinte. Une peur panique la saisit quand elle apprend les méfaits probables du médicament. Ne pouvant légalement pratiquer l'avortement dans son pays, elle se rend bientôt en Suède pour mettre un terme à sa grossesse (4). Rappelons que le droit à l'avortement a été reconnu en 1973 aux U.S.A. et en 1975 en France.

Citons encore ce médecin de Liège qui, en mai 1962, rédige selon les réclamations d'une famille entière, une ordonnance de somnifères à fortes doses. Ceux-ci sont administrés par la jeune mère elle-même à son enfant amélique, au 4<sup>ème</sup> jour de sa courte vie.

Toute la famille et le prescripteur sont écroués.

La mère et le médecin sont condamnés (4).

D'autre part, certains revendiquent « le respect de la vie humaine, (...) le droit de vivre pour tous ceux à qui la vie a été donnée » (4).

Le grand public et le monde médical s'interrogent, la presse se passionne.

Le désarroi n'épargne personne.

#### \* les enfants nés et leurs familles

Le taux de survie des enfants du thalidomide est de l'ordre de 2 sur 3, laissant prévoir à l'époque, un nombre croissant d'handicapés moteurs (8).

En juin 1962, l'urgence de la prise en charge de ces enfants est abordée (33). Quelques propositions sont formulées : il convient d'établir rapidement un bilan des lésions pour chacune des victimes et d'orienter celles-ci vers un service de chirurgie orthopédique, en vue de corriger les malformations externes. Le port de prothèses doit, en effet, améliorer le quotidien de ces enfants à tout niveau, pratique ou esthétique afin de leur donner le maximum d'indépendance par le biais d'une adaptation optimale. D'autre part, la prise en charge des enfants inclut l'évaluation de leurs besoins chirurgicaux ainsi qu'un soutien psychologique des familles.

#### 1.2.1.3. Le procès

En mai 1961, l'épouse de Karl Schulte-Hillen avocat à Hambourg, donne naissance à un enfant présentant les malformations caractéristiques. Six semaines auparavant, la sœur de cet avocat accouchait d'un enfant lui-même atteint. Bien décidé à connaître les tenants et les aboutissants de ces deux tristes événements, Schulte-Hillen prend bientôt contact avec un certain Dr Widukind Lenz. Et nous voici au réel point de départ de l'histoire.

Alors que Lenz poursuit ses investigations, le jeune avocat crée l'association des parents de victimes du CONTERGAN<sup>®</sup> qui, dès le 15 juillet 1962, porte l'affaire devant les tribunaux contre La Chimie Grünenthal (7).

Après trois ans de procédure judiciaire, la Cour estime l'affaire classée et reconnaît la faible part de responsabilité de la firme pharmaceutique.

Elle précise de plus, qu'un médecin ne peut être tenu responsable d'un dommage imprévisible engendré par un médicament dès lors que celui-ci a été correctement prescrit.



Entre temps, La Chimie Grünenthal décide de verser 100 millions de deutschmark pour les 10 000 victimes. Ainsi, elle devance toute décision de la Cour et met un terme à ce tragique épisode sans esclandre juridique.

L'histoire du thalidomide incite à une réflexion nouvelle sur la médication de la femme enceinte. Elle va de plus entraîner de profonds changements en matière de recherche biomédicale.

### 1.2.2. Conséquences directes sur l'utilisation du médicament chez la femme enceinte

Le thalidomide, à travers son histoire, souligne l'importance du principe de précaution et certains auteurs à l'époque ne manquent pas de rappeler qu' « il faut être sobre de médicaments chez la femme enceinte, tant que l'on n'est pas sûr qu'une drogue utilisée depuis longtemps n'a jamais exercé d'influence néfaste chez le fœtus » .

### 1.2.3. Conséquences en matière de recherche biomédicale

#### 1.2.3.1. Considérations au moment de l'affaire

Il faut tout d'abord souligner que l'étude pharmacologique précédant la mise sur le marché du thalidomide est réalisée de façon tout à fait conforme aux exigences de l'époque.

La Chimie Grünenthal a bel et bien procédé à des études de toxicité approfondies.

Kuntz et ses collaborateurs évaluent la toxicité aiguë du produit chez la souris. Ils ne parviennent d'ailleurs pas à en déterminer la dose létale ; ce que les chercheurs attribuent à une résorption limitée, conséquence d'une faible solubilité de la molécule dans l'eau.

Les études de toxicité semi-chronique (30 jours) menées chez des espèces différentes (souris, lapins, rats, cobayes) écartent tout risque d'intolérance sanguine ou rénale.

Aucune recherche sur les animaux gravides n'est entreprise, mais ce type d'expérimentation n'est pas requis (4).

La toxicité chronique est étudiée de façon classique sur plusieurs générations de rats (44). Rien ne peut prévaloir du risque tératogène.

C'est le caractère imprévisible de l'effet secondaire dans les circonstances de l'époque qu'il convient de noter. Il ne faudrait pas l'assimiler à un vice de fabrication pour lequel la responsabilité de l'industrie pharmaceutique aurait été indiscutable.

Par ailleurs, il faut se souvenir que beaucoup d'autres médicaments ont donné lieu à des découvertes inattendues bien après leur mise sur le marché. Citons l'action toxicomanogène de l'héroïne, l'atteinte de l'oreille interne par la streptomycine ou bien encore l'agranulocytose à la noramidopyrine (44).

A travers ce désastre, le thalidomide met en évidence l'insuffisance des études telles qu'elles sont menées dans les années 1960.

La séance du 24 mai 1962 de l'Assemblée Mondiale de la Santé tente de dresser un bilan et propose des solutions pour pallier ce manque (44).

Plusieurs points y sont rappelés, à savoir que :

- \* le nombre de spécialités nouvelles ne cesse de croître
- \* le risque d'effets secondaires est inhérent à l'utilisation même du médicament
- \* les limites du protocole d'évaluation des nouvelles molécules sont évidentes

Dès lors, quelques idées s'imposent :

- \* en matière d'évaluation, les pharmacologues devront procéder à des essais de toxicité chronique sur plusieurs espèces d'animaux (44).

La tératogénicité ne s'exerçant pas à 100%, il faudra prévoir un nombre suffisant d'individus pour chaque espèce. Bien que les résultats chez l'animal ne soient pas systématiquement transposables à l'homme, on s'appliquera ainsi à minimiser le risque.

- \* en ce qui concerne l'observation ensuite, et considérant que le risque zéro n'existe pas, le clinicien s'attachera à rechercher l'étiologie médicamenteuse possible de toute malformation congénitale constatée (8).

Divers souhaits sont formulés :

- \* l'observation clinique gagnerait à faire l'objet d'échanges internationaux
- \* les autorités sanitaires de chaque pays devraient être tenues de s'assurer de la bonne évaluation des nouveaux produits.

### 1.2.3.2. La recherche biomédicale aujourd'hui

#### \* généralités

Les exigences en matière de recherche biomédicale sont définies dans la directive 75/318/CEE (10) comme suit :

« L'étude des effets sur la fonction de reproduction sera conduite sur tous les nouveaux médicaments de façon à mettre en évidence tout effet sur la reproduction des mammifères. Pour cela, l'ensemble des études mises en œuvre doivent prévoir aussi bien une exposition pendant la vie d'adulte que durant tous les stades du développement c'est-à-dire depuis la conception jusqu'à la maturité sexuelle. Le choix des protocoles expérimentaux et des observations à effectuer doit donc permettre dans un premier temps la détection de l'effet toxique, des études ultérieures permettant de caractériser plus finement l'effet observé. Par exemple, une réduction de la taille des portées chez un animal donné peut être due à une diminution du taux d'ovulation, à des taux plus élevés de mort lors des stades de pré ou post -implantation ou à une mort post-natale. De plus, ces morts peuvent être la conséquence de malformations physiques précoces qui peuvent ne pas être observées à des stades plus tardifs de l'évolution. Ainsi, la nature, l'incidence et les origines de la toxicité de la substance doivent être parfaitement caractérisées et ceci en fonction de la dose administrée de façon à évaluer le risque réel lié à l'utilisation de la substance. »

#### \* organisation des études

Signalons de suite que tous les protocoles expérimentaux sont pratiqués chez des mammifères. Les femelles sont toujours primipares.

Afin de préciser l'éventuelle période critique de l'administration d'un médicament, différents stades du développement ont été définis. Ils sont présentés dans le tableau III.

**Tableau III. Critères d'étude de tératogénèse**

| Stade | Détail de la période   | Points étudiés  |
|-------|--|---|
| A     | Depuis la période avant l'accouplement jusqu'à la conception | <ul style="list-style-type: none"> <li>* fonctions reproductrices de l'adulte mâle et femelle</li> <li>* développement et maturation des gamètes</li> <li>* comportement lors de l'accouplement et fertilisation</li> </ul> |
| B     | De la conception à l'implantation                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>* fonctions reproductrices de l'adulte femelle</li> <li>* préimplantation et implantation</li> </ul>   |
| C     | De l'implantation jusqu'à la fermeture du palais dur         | <ul style="list-style-type: none"> <li>* fonctions reproductrices de l'adulte femelle</li> <li>* développement embryonnaire</li> <li>* formation des organes majeurs</li> </ul>   |
| D     | De la fermeture du palais dur jusqu'à la fin de la gestation | <ul style="list-style-type: none"> <li>* fonctions reproductrices femelles</li> <li>* développement fœtal</li> <li>* développement des organes</li> </ul>   |
| E     | De la naissance au sevrage                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>* adaptation néonatale</li> <li>* développement et croissance</li> </ul>   |
| F     | Du sevrage à la maturité sexuelle                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>* maturation propre de la progéniture sexuelle</li> </ul>  |

Ainsi, il convient de distinguer trois types d'études :

### **❶ étude de fertilité et des stades précoces du développement embryonnaire**

Celle-ci correspond aux stades A et B (depuis la période précédant l'accouplement jusqu'à l'implantation). Elle est généralement pratiquée chez une seule espèce.

Le médicament est administré au mâle à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine précédant l'accouplement jusqu'au terme de celui-ci.

La femelle est exposée à la même substance à compter de la 2<sup>ème</sup> semaine précédant l'accouplement et jusqu'à l'implantation de l'embryon.

Ainsi, cette étude doit permettre la mise en évidence d'un éventuel effet toxique s'exerçant sur les organes reproducteurs de l'adulte ou sur les premiers stades embryonnaires.

### **❷ étude du développement pré et post -natal**

Celle-ci correspond aux stades C à E et relève d'une exposition de la femelle adulte gestante à partir de l'implantation jusqu'au terme de la lactation.

Une seule espèce animale est ici requise.

Ainsi, les conditions de gestation, de parturition et les premiers stades de développement des descendants peuvent être évalués.

### **❸ étude du développement embryofœtal**

L'agent tératogène a pour spécificité d'engendrer une embryogenèse anormale.

Dans le but de cette étude, les femelles sont exposées à la substance depuis l'implantation de l'embryon jusqu'à la fermeture du palais dur. Elles sont sacrifiées un ou deux jours avant la parturition. L'utérus est prélevé et différents points sont observés : nombre de sites d'implantation, de sites de résorption ou encore poids, sexe, anomalies externes ou internes des descendants.

D'après le Code de la Santé publique, l'étude de toxicité embryofœtale et périnatale vise à « examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle en cours de gestation ».

Seule une valeur « prévisionnelle limitée » peut être attribuée à ces essais.

« La non-réalisation de ces essais (...) devra être justifiée d'une manière adéquate ». Par exemple, si le médicament n'a pas lieu d'être administré à la femme susceptible d'avoir un enfant.

« En règle générale, des essais de toxicité embryofœtale seront effectués sur deux espèces, dont l'une ne sera pas un rongeur. Les études péri et post -natales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui chez l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. »

En pratique, les deux espèces généralement utilisées sont le rat et le lapin (11).

« Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre. »

#### 1.2.4.Développement de la pharmacovigilance

A travers son histoire, le thalidomide a incité bon nombre de cliniciens à notifier les observations cliniques d'effets indésirables pouvant être le fait de molécules diverses.

La conséquence directe de ceci a été l'organisation et le développement de la pharmacovigilance notamment en Grande Bretagne (37).

#### 1.2.5.Conclusions sur le drame du thalidomide

A l'époque, certains s'étonnent du retrait de la spécialité qui, hors contexte de grossesse, ne semble pas porter préjudice aux patients (4). Conscients de la tératogénicité du produit, les prescripteurs pourraient redéfinir le champ d'action du thalidomide et réserver son

usage à certains patients, hommes ou femmes non susceptibles de procréer par exemple (45).

Mais la molécule a semé trop de doutes.

En 1962, G.Rogerson, visionnaire malgré lui, considère qu'un produit comme le thalidomide, qui semble inhiber la croissance tissulaire devrait faire l'objet de recherches concernant ses éventuelles propriétés anticancéreuses (36).

L'histoire du thalidomide ne s'arrêtera pas là...

## 2.LE THALIDOMIDE : PRESENTATION DE LA MOLECULE



## 2.LE THALIDOMIDE : PRESENTATION DE LA MOLECULE

### 2.1.CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

#### 2.1.1.Généralités

Obtenu par synthèse, le thalidomide dérive de la *pipéridine*.

La formule brute du produit est  $C_{13}H_{10}O_4N_2$  ce qui correspond à un poids moléculaire de 258.

Sa dénomination chimique est la suivante :

*(dioxo-2,6 pipéridinyl-3)-2H,2H isoindole-1-one -1,*  
ou *N-(dioxo-2,6 pipéridyl)-3 phtalimide*

Il existe d'autres dénominations, à savoir :

- \* *phtalimidoglutarimide*
- \* *phtalimido-3 glutarimide*
- \* *dioxo-2,6 phtalimido-3 pipéridine*
- \* *N-phtalylglutamic acide imide*
- \* *N-phtoloylglutarimide*

La molécule possède ainsi deux noyaux, le *noyau glutarimide* et le *noyau phtalimide*.

La figure 1 représente sa formule développée.

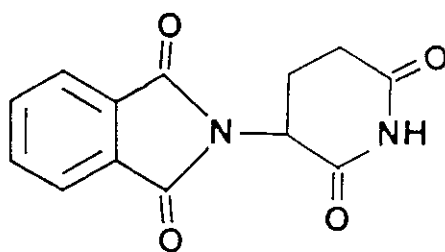


Figure 1. Formule développée du thalidomide

### 2.1.2.Point de fusion

Le *point de fusion* de la substance est 271°C.

### 2.1.3.Aspect et solubilité

#### 2.1.3.1.Aspect

Le thalidomide se présente comme une *poudre blanc crème, cristalline, non hygroscopique et sans goût*.

La molécule n'est pas sensible à l'action de la lumière, ni à celle de l'oxygène.

#### 2.1.3.2.Solubilité

Le thalidomide se comporte comme un acide faible. Soluble en milieu alcalin, il est dégradé par hydrolyse.

Il est pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme ou le benzène.

Il est très peu soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'éthyl acétate, le butyl acétate, l'acide acétique.

En revanche, la molécule est très soluble dans le dioxane, le diméthyl formamide, et la pyridine (19).

*N.B. Thalidomide s'est vu successivement attribué le genre féminin et le genre masculin. Aujourd'hui, le laboratoire LAPHAL, qui commercialise la molécule, parle du thalidomide.*

## 2.2.PHARMACOCINETIQUE

### 2.2.1.Absorption

Après administration d'une dose unique par voie orale, le taux plasmatique présente un plateau amorcé dès la 15<sup>ème</sup> minute et ce jusqu'à la 4<sup>ème</sup> heure.

En 30 à 60 minutes, le produit atteint sa concentration maximale au niveau du cerveau.

### 2.2.2.Distribution

Le thalidomide présente un volume de distribution très large. Il se répartit ainsi dans de nombreux sites (foie, poumons, cœur, rate, cerveau, nerfs, glandes salivaires, peau, plasma, éléments figurés du sang), mais surtout aux niveaux digestif et rénal.

Au cours de traitements prolongés, la peau s'avère elle aussi un site de fixation important, tout comme le sang et les reins.

Contrairement aux barbituriques, le thalidomide est très peu capté par les graisses.

### 2.2.3.Métabolisme

Après absorption et distribution, le thalidomide subit une hydrolyse spontanée. Les réactions d'hydroxylation aboutissent à la formation d'au moins 12 dérivés dont la proportion semble dépendre du pH et de l'espèce. Aucun de ces dérivés n'a été reconnu comme étant tératogène (19).

Chez l'homme, le catabolite principal est la N-Phtalyl-Isoglutamine.

### 2.2.4.Elimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 9 heures.

Une étude chez l'homme évalue les quantités excrétées dans les urines à  $0,6 \pm 0,22$  % de la dose totale administrée, suggérant une élimination essentiellement non rénale (19).

## 2.3.PHARMACOLOGIE

Les qualités hypnotiques du thalidomide ont motivé sa mise sur le marché. Aujourd'hui, de nouvelles propriétés lui sont reconnues, notamment immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Les mécanismes pharmacologiques s'y rapportant demeurent incertains et font l'objet de nombreuses recherches encore à l'heure actuelle.

### 2.3.1.Propriétés hypnotiques

Le pouvoir sédatif du thalidomide met en jeu sa portion glutarimide. La molécule stimulerait le centre du sommeil (46).

### 2.3.2.Propriétés immunomodulatrices

Plusieurs faits observés au cours d'expériences diverses tendent à confirmer l'action probable du thalidomide sur le système immunitaire :

- \* la molécule permet une survie prolongée des homogreffes cutanées chez la souris.
- \* certains attribuent l'érythème noueux lépreux à un déficit en lymphocytes T suppresseurs que le thalidomide viendraient réactiver.
- \* une augmentation des taux d'immunoglobulines M (IgM) et du complément ainsi qu'une diminution des taux d'immunoglobulines A (IgA) ont été constatées au cours de traitements par le thalidomide.

### 2.3.3.Propriétés anti-inflammatoires

Le thalidomide serait responsable d'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et de leur pouvoir de phagocytose. Il limiterait ainsi le processus d'auto-entretien de l'inflammation.

De plus, des propriétés inhibitrices du Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) sont reconnues au thalidomide (46). Or, ce médiateur est largement impliqué dans les phénomènes inflammatoires.

## 2.4.TOXICOLOGIE

### 2.4.1.Toxicité aiguë

En 1956, Kuntz et coll. ne parviennent pas à déterminer la dose létale 50 (D.L.50) du thalidomide per os. En effet, la molécule semble ne présenter aucune toxicité aiguë notoire. Peu après la commercialisation du produit, des cas d'ingestion massive dans un but suicidaire viennent confirmer ces données : aucune tentative n'aboutit, les personnes sont simplement plongées dans un profond et long sommeil duquel elles sortiront sans dommage.

Les premiers observateurs attribuent cette absence de toxicité à la très faible solubilité du thalidomide dans l'eau.

D'autres essais ont été menés, notamment chez la souris, celle-ci recevant 5 000 mg/kg soit 5 000 fois la dose thérapeutique par voies sous-cutanée et orale ou 1 500 mg/kg en intra-péritonéale. Là encore, la tolérance du produit est surprenante. La D.L.50 ne peut être déterminée.

### 2.4.2.Toxicité subaiguë ou semi-chronique

Il s'agit d'une évaluation sur une période de 30 jours.

En 1956, Kuntz et son équipe conduisent l'étude sur 50 souris, 20 rats, 10 cobayes et 10 lapins soumis à des doses allant de 100 à 500 fois la dose thérapeutique. Aucune intolérance, sanguine ou rénale, n'est constatée. Le poids des animaux reste dans les limites de la normale.

En 1959, Somers soumet deux groupes de 10 rats à un nouvel essai. Les individus du premier groupe reçoivent oralement 250 mg/kg/jour pendant 21 jours. Ceux du deuxième groupe ingèrent 1 000 mg/kg/jour durant la même période. Les conclusions de Somers rejoignent celles de Kuntz : aucun trouble n'est constaté (4).

Selon une autre étude, des doses de 100 à 500 mg/kg/jour administrées à des souris, rats ou lapins pendant 30 jours n'ont engendré aucune modification du comportement, aucun trouble du métabolisme ou désordre des lignées blanche et rouge (19).

### 2.4.3.Toxicité chronique

50 à 500 mg/kg/jour de thalidomide sont ingérés par des souris ou des rats pendant 12 à 25 semaines. Aucun décès ni effet secondaire n'est rapporté (19).

## 2.5.TERATOGENICITE

### 2.5.1.Généralités

La tératogénicité est définie par toute altération du développement ; elle inclut les atteintes fonctionnelles, les malformations et la mort in utero (32).

Plusieurs facteurs viennent influencer le mécanisme tératogène, notamment la nature du médicament, le stade de développement et la constitution génétique.

#### ❶ la nature du médicament

\* *le type de substance* : selon la molécule concernée, le pouvoir tératogène sera certain, probable, possible ou pratiquement nul.

\* *la concentration du produit dans le sang maternel* : celle-ci dépend de la cinétique propre de la molécule.

\* *le passage transplacentaire* : le placenta est considéré comme une barrière semi-perméable dont la traversée implique différentes conditions, notamment sur le poids moléculaire de la molécule, sur son degré d'ionisation et sur sa solubilité.

\* *le métabolisme du produit* : l'immatunité enzymatique et rénale limite les processus de détoxification et d'élimination chez le fœtus, rendant celui-ci beaucoup plus vulnérable.

#### ❷ le stade de développement

\* *au cours de la gamétogenèse* : l'altération chromosomique des gamètes peut entraîner un avortement ou un désordre chez l'enfant.

\* *après fécondation, pendant la segmentation* : suite à sa formation, l'œuf migre librement de la trompe à la cavité utérine. En conséquence, cette période correspond à une sensibilité particulière à toute perturbation externe.

\* *au cours de la période embryonnaire (dès la troisième semaine)* : l'organogenèse débute. Elle détermine pour chaque organe une période de développement propre mais aussi de sensibilité alors maximale.

Notons que le cœur trouve sa « période critique » entre le 20<sup>ème</sup> et le 40<sup>ème</sup> jour de développement, les membres entre les 24<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> jours.

Différents organes peuvent subir l'action tératogène de la molécule, et ce :

- soit de façon simultanée : une prise au cours de la période sensible commune de différents organes.
- soit indépendamment : plusieurs prises au cours des périodes sensibles successives d'organes distincts.

\* *période fœtale (dès le 58<sup>ème</sup> jour)* : le développement est terminé sauf pour les voies génitales et le système nerveux central. C'est donc essentiellement une période de croissance qui néanmoins, peut encore être perturbée.

## ⑧ la constitution génétique

Les critères de races, d'espèces semblent déterminer une prédisposition au risque tératogène. De même, certains tissus embryonnaires humains semblent plus sensibles que d'autres. Ainsi, le système nerveux, l'œil, l'appareil cardiovasculaire, la tête et les membres seraient le plus souvent atteints.

### 2.5.2. Manifestations tératogènes du thalidomide : détail des lésions

#### 2.5.2.1. Généralités

D'après les enquêtes rétrospectives, 85 % des individus survivants présentent des lésions des membres. Celles-ci restent aujourd'hui la manifestation frappante et caractéristique du désastre du thalidomide. Pourtant, d'autres malformations, externes ou internes, ont été constatées, incitant à évoquer un véritable *syndrome* lié à la molécule (47).

Notons que la simple observation de ces diverses difformités permet d'en définir la cause, tant le syndrome est particulier et propre au produit.

Rappelons que les lésions concernent indifféremment les enfants de sexe féminin ou masculin.

#### 2.5.2.2. Atteinte des membres

Le plus souvent, une réduction des éléments du squelette en taille ou en nombre caractérise l'atteinte par ailleurs généralement symétrique des membres (figure 2).

L'amélie, absence totale de membres, demeure la malformation la plus impressionnante.

La phocomélie (étymologiquement « membre de phoque ») désigne la réduction en taille de l'humérus sans atteinte de l'avant-bras ou de la main, avec radius raccourci ou absent, défaut de l'index ou du pouce (le cubitus et les autres doigts étant préservés).

En ce qui concerne le membre inférieur, fémur et tibia sont touchés, le péroné étant indemne. L'absence ou le raccourcissement du tibia ont pour conséquence un pied bot.

Des déformations variées des orteils accompagnent ces lésions : espace interdigital majoré, absence d'un orteil, polydactylie (présence d'orteils surnuméraires). L'atteinte est fréquemment bilatérale (figure 3).

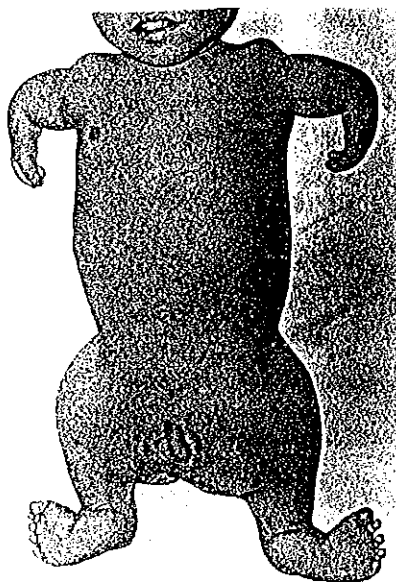


Figure 2. Atteinte des quatre membres

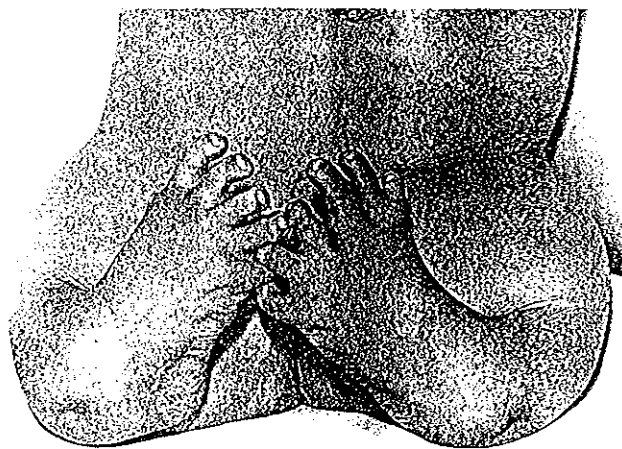


Figure 3. Atteinte des membres inférieurs et polydactylie



#### 2.5.2.3. Atteinte du système cardiovasculaire

15 % des enfants survivants présenteraient une malformation cardiaque : coarctation (rétrécissement) de l'aorte, sténose pulmonaire, déficience du retour veineux pulmonaire, transposition des gros vaisseaux.

Les autopsies de 14 enfants ont révélé 10 cas de lésions cardiaques dont 4 communications interventriculaires et 5 tétrades de Fallot.

L'absence d'un lobe pulmonaire a parfois été observée chez ces mêmes enfants.

#### 2.5.2.4. Atteinte de l'oreille

30% des enfants du thalidomide présentent une malformation de l'oreille : hypoplasie ou aplasie du pavillon, atrésie (absence congénitale ou occlusion) du conduit auditif externe.

L'atteinte de l'oreille moyenne ou de l'oreille interne est variable. Elle accompagne parfois les lésions du pavillon (figure 4).

L'hypoacousie est fréquente et 10% des survivants présentent une surdité.

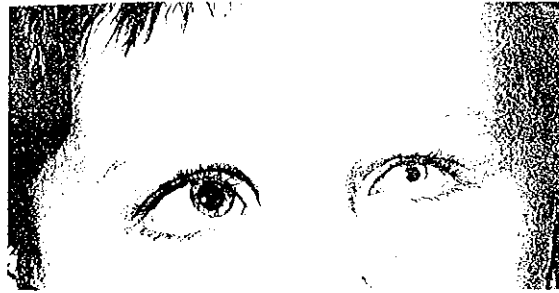


**Figure 4. Atteinte de l'oreille**

#### 2.5.2.5. Atteinte de l'œil

Environ 25 % des enfants exposés in utero au thalidomide présentent une pathologie oculaire, essentiellement colobome et microphthalmie (figure 5).

Le colobome désigne toute anomalie congénitale que peuvent présenter dans leur développement les paupières, l'iris, le cristallin, la choroïde, la rétine et le nerf optique.



**Figure 5. Atteinte de l'œil : microphthalmie**

#### 2.5.2.6. Atteinte de l'appareil digestif

Les lésions observées à ce niveau sont les suivantes : atrésies œsophagienne, duodénale ou rectale, absence ou déformation de la vésicule biliaire ou de l'appendice, sténose rectale, hypertrophie du pylore, malposition du côlon.

#### 2.5.2.7. Autres atteintes

\* *le visage* : avec souvent présence d'un naevus vasculaire (malformation congénitale de la peau constituée par la prolifération de vaisseaux sanguins, encore appelée angiome ), cette lésion siégeant surtout au niveau du nez et/ou de la lèvre supérieure.

\* *le système urinaire* : hypoplasie rénale, malformation rénale, rein unique, rein kystique, hydronéphrose (dilatation du bassinet et des calices avec accumulation d'urine, due à un obstacle siégeant sur les voies urinaires ou à un défaut de tonicité du bassinet).

\* *le tractus génital* : cryptorchidie chez les garçons, fistule ou agénésie vaginales, dédoublement ou hypoplasie des cornes utérines chez les filles.

*N.B. Notons que les capacités intellectuelles des sujets atteints sont conservées.*

### 2.5.2.8.En résumé

L'analyse de 389 cas, réalisée par l'équipe du Dr Quibell déjà citée, a permis d'observer de plus près la distribution des lésions ; celle-ci est présentée dans le tableau IV (34).

**Tableau IV. Détail des malformations (étude de 389 cas)**

| <b>Lésion observée</b>                  | <b>Nombre</b> | <b>Incidence %</b> |
|---|---------------|--------------------|
| Atteinte des membres                    |               |                    |
| <i>Un membre</i>                        | 9             | 2                  |
| <i>Deux membres</i>                     | 197           | 51                 |
| <i>Trois membres</i>                    | 35            | 9                  |
| <i>Quatre membres</i>                   | 113           | 29                 |
| Atteinte de l'oreille                   | 127           | 33                 |
| Atteinte de l'œil                       | 132           | 34                 |
| Malformations cardiaques                | 22            | 6                  |
| Malformations intestinales              | 31            | 8                  |
| Atteintes urinaires                     | 84            | 22                 |
| Cryptorchidie                           | 54            | 14                 |
| Malformation du tractus génital féminin | 5             | 1                  |
| Nanisme, retard de croissance           | 39            | 10                 |
| Anomalies spinales                      | 26            | 7                  |
| Obésité                                 | 49            | 13                 |
| Divers (autisme, épilepsie...)          | 58            | 15                 |

#### 2.5.2.9.Mortalité relative à la molécule

La mortalité relative au thalidomide se situerait entre 30 et 40 % selon l'enquête rétrospective réalisée par Lenz en 1988 regroupant les données de 4 localisations différentes (22).

Les conclusions de Lenz sont résumées dans le tableau V.

**Tableau V. Exposition au thalidomide : embryopathie et mortalité**

| Localisation | Nombre de cas | Nombre de décès | Mortalité (%) |
|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| Suède        | 153           | 66              | 43            |
| Hambourg     | 121           | 46              | 38            |
| Canada       | 116           | 41              | 35            |
| Pays-Bas     | 25            | 9               | 36            |
| TOTAL        | 415           | 162             | 39            |

En 1965, au cours du XI<sup>ème</sup> Congrès International de Pédiatrie de Tokyo, Weicker attribue 45 % des décès aux malformations cardiaques, rénales et gastro-intestinales engendrées par le thalidomide.

#### 2.5.3.Détail de l'action tératogène du thalidomide

##### 2.5.3.1.Détermination de la période critique d'exposition

Les premières discussions sur le potentiel tératogène de la molécule portent rapidement sur la détermination de la période critique d'exposition. Très vite, les enquêtes rétrospectives font état de prise de thalidomide au cours des 2 premiers mois de la grossesse. Ce qui paraît logique devant les malformations observées, car c'est au cours de ces 2 mêmes mois que se déroule l'organogenèse. Les lésions observées sont d'ailleurs à l'époque considérées comme découlant d'une interruption du développement (8).

Dès 1962, Lenz établit le rapprochement pour 55 cas alors observés entre la date de prise du médicament et la période de développement des organes malformés (21).

Certains auteurs ont déterminé par défaut la période exacte d'exposition pour une malformation donnée. Ainsi, lorsque la mère a déclaré avoir pris le médicament entre le 38<sup>ème</sup> jour et le 46<sup>ème</sup> jour, aucune malformation de l'oreille n'a été constatée chez l'enfant. Selon cette même analyse, les difformités des bras ne sont observées qu'au décours d'une exposition au thalidomide entre le 38<sup>ème</sup> et le 54<sup>ème</sup> jour (16).

En considérant l'ensemble du syndrome induit par la molécule, Pliess admet pour sa part que la période critique d'exposition s'étend du 28<sup>ème</sup> au 42<sup>ème</sup> jour (31).

A l'encontre de cela, les exemples de prise précoce du produit avec malformations congénitales à la clé ne manquent pas : ainsi, cette jeune femme ayant pris 50 mg/jour de la substance une semaine seulement après ces dernières menstruations et pendant sept jours et dont le bébé phocomèle, peut-être porteur d'autres lésions, décède à la 33<sup>ème</sup> heure (42).

Ou bien encore le cas de cette femme qui, environ 10 jours après la conception, se voit administrée le médicament à raison de 100 mg/jour pendant 3 jours puis 50 mg/jour pendant 2 jours. Son enfant présente une phocomélie et un hémangiome de la face (12).

Citons encore l'exemple surprenant de ces jumeaux forcément exposés au produit à la même période et qui pourtant à la naissance présentent des malformations différentes : le garçon est atteint de malformations des bras, la fillette souffre d'atrésie duodénale (47).

Les données sont contradictoires et les conclusions difficiles. C'est pourquoi malgré toutes les analyses, la période de sensibilité maximale au produit reste aujourd'hui encore mal définie.

#### 2.5.3.2. Notions de dose tératogène efficace

Les exemples de prise de dose limitée, dont celui cité plus haut, tendent à prouver que la dose tératogène efficace est faible. La dose au-dessous de laquelle tout risque serait exclu, reste indéfinie.

La prise de thalidomide, selon qu'elle soit continue ou intermittente, pourrait déterminer dans une certaine mesure les conséquences tératogènes du produit (1).

#### 2.5.3.3.Mécanisme tératogène : premières hypothèses

Pour expliquer la tératogénicité du produit, pas moins d'une vingtaine d'hypothèses distinctes ont été avancées depuis 1962. Stephens, qui en établit la liste en 1988, distingue 3 niveaux d'atteinte : métabolique, cellulaire et tissulaire (43).

##### *\* Effets métaboliques potentiels du thalidomide*

Le thalidomide et/ou ses métabolites seraient responsables de diverses perturbations biochimiques :

##### ❶ antagonisme de l'acide folique

L'analogie de structure entre les métabolites du thalidomide et l'acide folique expliquerait l'antagonisme de celui-ci.

Néanmoins, en pharmacologie animale, des taux anormalement bas de vitamines du groupe B n'engendrent pas forcément ce type de malformations congénitales.

##### ❷ perturbation du métabolisme de l'acide glutamique

C'est cette fois l'analogie de structure de certains métabolites du thalidomide avec l'acide glutamique qui serait en cause.

Toutefois, le phtalimidophtalimide, métabolite fortement tératogène ne présente, dans sa structure, aucune similitude avec l'acide glutamique.

##### ❸ chélation de cations bivalents et accumulation de dérivés polaires

Compte tenu de la répartition de ces cations, leur chélation aurait, selon toute vraisemblance, des effets beaucoup plus généraux. D'autre part, l'accumulation des dérivés polaires n'a jamais été constatée (29).

##### ❹ antagonisme de l'acide ptéroylglutamique

Cet antagonisme serait responsable de perturbations métaboliques.

#### ⑤ acylation

Ce pouvoir acylant serait imputé à la portion phthalimide de la molécule. Néanmoins, de nombreuses molécules aux caractéristiques acylantes comparables sont dénuées d'action tératogène.

#### ⑥ interférence avec la synthèse des acides nucléiques

La similitude entre le thalidomide et les nucléosides pourrait engendrer un désordre au niveau de l'A.D.N., de la synthèse protéique et de l'organisation cellulaire.

Il faut opposer à cela le fait qu'aucune anomalie chromosomique n'ait été constatée chez les enfants malformés.

#### ⑦ inhibition de la synthèse du collagène

L'inhibition d'une enzyme, la prolyl-hydroxylase, perturberait la synthèse du collagène.

Pourtant Flohé et coll. ont pu mesurer le très faible pouvoir inhibiteur du thalidomide sur cette synthèse, trop faible pour justifier un tel pouvoir tératogène selon eux.

#### ⑧ intercalation de l'A.D.N.

Les métabolites pourraient venir s'insérer dans la double hélice notamment des suites d'une interaction avec les purines.

Pourtant, des essais sur embryons de poulet, à l'aide de thalidomide marqué, ont réfuté toute affinité entre la molécule et les acides nucléiques (29).

#### ⑨ perturbation de la production d'énergie cellulaire

Le thalidomide pourrait perturber la phosphorylation oxydative.

D'autres composés connus pour interférer avec ce mécanisme ne sont pourtant pas tératogènes.

#### ⑩ inhibition de la synthèse des protéines

L'analogie de structure entre le glutarimide, métabolite du thalidomide, et le cycloheximide perturberait la synthèse des protéines, affectant les gènes impliqués dans la morphogenèse.

D'autres auteurs, s'ils attribuent une fœtotoxicité certaine au cycloheximide doutent de son réel pouvoir tératogène.

### *\* Effets cellulaires potentiels du thalidomide*

Trois hypothèses sont formulées :

#### ❶ induction de mort cellulaire

Des cellules mortes ont en effet été retrouvées dans les bourgeons de membres chez le singe.

Cela n'a jamais été mis en évidence chez le lapin.

#### ❷ anomalies chromosomiques

Certains désordres chromosomiques, à type de cassures, ont été constatés chez le lapin et ce, deux heures après traitement par le thalidomide. Ce type d'anomalie n'a pas été retrouvé six heures après traitement.

D'autres études sont venues confirmer l'absence de dommage chromosomique que ce soit chez le lapin, le rat ou la souris.

#### ❸ perturbation de la communication intercellulaire

L'entrave de la communication intercellulaire au cours de la morphogenèse expliquerait les anomalies tissulaires et justifierait les malformations observées.

### *\* Effets tissulaires potentiels du thalidomide*

Les propositions faites sont les suivantes :

#### ❶ dégénérescence trophoblastique

C'est une expérience sur la femelle tatou traitée par le thalidomide qui mit en évidence ces anomalies du trophoblaste. Toutefois, les malformations caractéristiques liées au thalidomide n'étaient retrouvées que pour un seul des embryons observés.

#### ❷ dégénérescence neuromusculaire

L'accumulation du thalidomide ou de ses métabolites au niveau du système nerveux central entraînerait une dégénérescence neuromusculaire, perturberait la genèse des



jonctions neuromusculaires. Les membres, ne pouvant se développer correctement, seraient alors résorbés pour donner les lésions que l'on connaît.

#### ③ effet immunosuppresseur anti-abortif

Le thalidomide, du fait de ses qualités immunosuppressives, lèverait l'immunité naturelle responsable des avortements spontanés.

En opposition à cela, il faut savoir que les malformations caractéristiques engendrées par le thalidomide ne sont que rarement retrouvées dans les produits abortifs spontanés.

De même, si l'action tératogène du thalidomide était réellement liée à son pouvoir immunosuppresseur, un éventail de malformations beaucoup plus large et nettement moins spécifique aurait vraisemblablement été retrouvé.

#### ④ dégénérescence de l'artère axiale des membres

Certains défauts vasculaires, constatés notamment chez le chien et le poulet, pourraient expliquer la difficulté de développement des extrémités.

Ce genre d'anomalie n'a pas été retrouvé chez le lapin, qui reste néanmoins une des espèces les plus sensibles au pouvoir tératogène du thalidomide.

#### ⑤ perturbation du système hypothalamo-hypophyso-gonadique

Cette hypothèse, si elle a été envisagée, semble avoir été rapidement rejetée, faute d'arguments.

#### ⑥ anomalies du cartilage et des os

C'est l'atteinte du mésenchyme qui serait ici en cause pour justifier les défauts osseux caractéristiques des lésions des membres.

#### ⑦ effets neurotoxiques

Il s'agirait là encore d'une atteinte des membres dans leur croissance via un dommage du tissu nerveux, au niveau périphérique cette fois.

#### ⑧ effet direct sur le bourgeon des membres

La molécule aurait un effet toxique direct sans que l'on sache réellement par quel mécanisme.

Une autre de ces hypothèses repose sur l'éventuel pouvoir mutagène du thalidomide. A ce jour, aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence (18).

#### 2.5.3.4. Hypothèses plus récentes

L'activité embryotoxique pourrait être attribuée à un des métabolites du thalidomide produit par une prostaglandine-H-synthétase (6). En effet, une expérience menée en 1996 met en évidence une protection de l'embryon par prémédication à l'acide acétylsalicylique, connu pour son pouvoir inhibiteur de l'enzyme sus-citée.

D'autres évoquent le lien possible entre le pouvoir inhibiteur de la synthèse du TNF $\alpha$  de la molécule et son potentiel tératogène (3).

#### 2.5.3.5. En résumé

Les hypothèses sont nombreuses et variées. Aucune d'entre elles n'a pris le pas sur les autres, et aujourd'hui encore, le mécanisme tératogène du thalidomide reste inconnu. Dès lors, toutes les suppositions peuvent être faites dont celle d'une étiologie plurielle regroupant plusieurs de ces mécanismes.

## 2.6. TOLERANCE

### 2.6.1. Effets indésirables majeurs

#### 2.6.1.1. Tératogénicité

Largement développée plus haut, elle constitue bien sûr l'effet indésirable majeur et redouté de la molécule.

### 2.6.1.2.Neuropathies

Dès 1960, certains cas de neuropathies sont dénoncés, en Allemagne notamment. Pourtant, seule la Distillers Biochemicals Company, firme anglaise, réagit en envoyant une circulaire aux prescripteurs leur déconseillant le recours au DISTAVAL® dans le contexte de névrites (4).

Aujourd'hui ces névrites sont décrites plus précisément (18) : ce sont des polynévrites axonales, distales d'abord sensibles, plus tardivement motrices, siégeant préférentiellement au niveau du nerf saphène externe et médian. Paresthésies et crampes constituent le syndrome d'appel de ce désordre dont la survenue se situe volontiers entre 3 et 18 mois après le début du traitement (2). La réversibilité de ce trouble à l'arrêt du traitement est variable. L'incidence de cet effet indésirable varie de 0 à 70 %.

Pour expliquer ce phénomène, plusieurs observations sont rapportées :

- \* Certains pensent qu'il existe un lien entre la pathologie traitée et la survenue du problème.

La neuropathie est, en effet, rarement constatée au décours d'un traitement de l'érythème noueux lépreux alors que son incidence est notoire dans le contexte du prurigo nodulaire (35). Ceci aurait un lien avec la *dose totale reçue et la durée de traitement* (26), les posologies variant selon les pathologies.

- \* Pourtant, la neuropathie survient souvent précocement, dès les premiers mois de traitement, ce qui conduirait plutôt à mettre en jeu une *susceptibilité individuelle*.

Certains ont émis l'hypothèse selon laquelle une accumulation d'acide pyruvique liée à l'effet inhibiteur de la pyruvate-oxydase par le thalidomide, pourrait expliquer ces polynévrites. La dégénérescence de cellules nerveuses constatée chez le lapin serait en cause pour d'autres (5).

A l'heure actuelle, le mécanisme de survenue des neuropathies est mal connu. Il en découlera des précautions d'emploi et une surveillance particulière pour tous les patients traités.

### 2.6.2.Autres effets indésirables

Ceux-ci sont présentés dans le tableau VI (18, 26, 6, 46, 2).

**Tableau VI. Autres effets indésirables du thalidomide**

| Localisation              | Effets indésirables observés   |
|---------------------------|--|
| * Système nerveux central | <ul style="list-style-type: none"> <li>* somnolence</li> <li>* vertiges</li> <li>* céphalées</li> <li>* agitation</li> </ul>   |
| * Système digestif        | <ul style="list-style-type: none"> <li>* constipation</li> <li>* nausées</li> <li>* augmentation de l'appétit</li> <li>* douleurs abdominales</li> <li>* météorisme</li> </ul> |
| * Peau                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>* sécheresse cutanée</li> <li>* éruptions maculo-papuleuses</li> <li>* œdèmes du visage et des extrémités</li> </ul>                    |
| * Autres                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>* impuissance</li> <li>* xérostomie</li> <li>* neutropénie</li> <li>* asthénie</li> </ul>   |

## 2.7.INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### 2.7.1.Association avec l'alcool

Cette association est déconseillée en raison de la majoration de l'effet sédatif du thalidomide par l'alcool.

Il en va de même pour l'association du thalidomide à d'autres dépresseurs du système nerveux central (18).

### 2.7.2. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

En raison de leur potentiel neurotoxique, la zalcitabine (HIVID<sup>®</sup>) et la didanosine (VIDEX<sup>®</sup>), imposent une surveillance toute particulière lorsqu'ils sont associées au thalidomide (18).

## 2.8. PRECAUTIONS D'EMPLOI

### 2.8.1. Thalidomide et allaitement

L'allaitement est déconseillé pour les femmes sous thalidomide.

### 2.8.2. Thalidomide et conduite de véhicules ou d'engins

Chaque patient sera tenu informé du caractère sédatif de la molécule et des précautions d'emploi en découlant.

### 2.8.3. Thalidomide et dons de sang ou de sperme

Aucun patient ne doit faire de don de sang au cours de son traitement par le thalidomide en raison de la présence plasmatique du médicament.

De plus, en l'absence de données formelles sur le potentiel mutagène de la molécule, les patients de sexe masculin ne feront pas de don de sperme pendant leur traitement et dans les trois mois suivant son arrêt (temps de la spermatogenèse).

## 2.9. SURVENUE D'UNE GROSSESSE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LE THALIDOMIDE

Compte tenu de ce qui a déjà été dit, sont concernées :

- \* les grossesses chez les femmes recevant du thalidomide

- \* les grossesses chez les femmes dont le conjoint reçoit du thalidomide ou en a reçu au cours des trois derniers mois.

Si malgré les recommandations et les précautions d'emploi, une grossesse survient dans ces conditions, les modalités à respecter sont les suivantes :

- \* le traitement est interrompu au plus vite

- \* la grossesse est déclarée au Centre Régional de Pharmacovigilance

Le signalement de la grossesse et son suivi sont notifiés sur des formulaires spécifiques (annexe I)

- \* la patiente consulte un médecin compétent en toxicologie du développement.

### 3.UTILISATION ACTUELLE DU THALIDOMIDE EN FRANCE

### **3.UTILISATION ACTUELLE DU THALIDOMIDE EN FRANCE**

Le thalidomide est retiré du marché dès la fin de l'année 1961. Rappelons qu'il n'a pas été commercialisé en France alors.

En 1965, la découverte fortuite d'une nouvelle propriété du thalidomide lui ouvre pourtant de nouvelles portes. C'est dans le traitement d'une manifestation dermatologique au décours de la lèpre que la molécule s'avère être efficace.

Il en résulte alors un intérêt nouveau pour ce produit dont le passé incite néanmoins à adopter des modalités particulières quant à son approvisionnement, sa prescription et sa dispensation.

**Jusqu'en 1984**, la distribution du médicament est assurée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

De **1984 à 1996**, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux prend en charge les besoins français. A partir du **4 février 1997**, le thalidomide bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de type cohorte (A.T.U. de cohorte) accordée par l'Agence du Médicament devenue depuis l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S.). La molécule est alors distribuée par le laboratoire LAPHAL.

Depuis, le recours à la molécule est autorisé selon deux modalités distinctes :

**\* l'A.T.U. de cohorte**

Cette autorisation concerne l'utilisation de la molécule dans le cadre d'indications précises qui sont au nombre de cinq : l'érythème noueux lépreux, l'aphtose sévère, la maladie de Jessner-Kanoff, le lupus érythémateux cutané et la réaction du greffon contre l'hôte.

**\* l'A.T.U. nominative**

Pour toute autre indication, une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative doit être obtenue auprès de l'A.F.S.S.A.P.S.

Par ailleurs, le thalidomide fait actuellement l'objet d'études dans le cadre de la recherche biomédicale.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché a été déposée en 1989.



### 3.1.INDICATIONS DE L'A.T.U. DE COHORTE

#### 3.1.1.Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen

##### 3.1.1.1.Généralités sur la lèpre et sur l'érythème noueux lépreux

La lèpre est une maladie infectieuse chronique dont l'agent pathogène, *Mycobacterium leprae* est encore appelé bacille de Hansen. Elle est transmise par contact direct, prolongé et intime. L'incubation varie de 3 à 7 ans. Lui succèdent une phase d'invasion, souvent inaperçue puis une phase d'état correspondant aux premières manifestations cliniques : troubles de la sensibilité, taches rouges ou dépigmentées, nodules plus ou moins infiltrés à tendance ulcéralive, compliqués tardivement par des mutilations du visage et des extrémités essentiellement.

Selon les études, l'érythème noueux lépreux (E.N.L. ou réaction lépreuse de type II) survient chez 3 à 50 % des malades. Il s'agit d'un syndrome associant nodules cutanés, fièvre, douleurs et altération de l'état général. Dans les formes les plus sévères, il est possible d'observer des paralysies périphériques, une cécité, une orchite ou des atteintes articulaires (2).

Plus précisément, l'E.N.L. relève du phénomène d'Arthus, réaction immunitaire à médiation cellulaire déclenchée ici par la présence des antigènes mycobactériens. Cette réaction se déroule au sein même des vaisseaux entraînant une réaction inflammatoire (vascularite), qui constitue la base du diagnostic histologique.

##### 3.1.1.2.Utilisation du thalidomide dans le traitement de l'E.N.L.

En 1965, Sheskin prescrit à titre de sédatif le thalidomide à six de ces patients atteints de lèpre et souffrant alors de l'érythème noueux en question. Il constate rapidement une nette régression des lésions. L'efficacité du thalidomide sur l'E.N.L. sera confirmée par une étude en double aveugle (5).

Concernant cette indication, le laboratoire LAPHAL recommande l'utilisation du thalidomide aux posologies suivantes :

Traitement d'attaque : 100 à 400 mg/jour en deux prises

Traitement d'entretien : diminution progressive des doses jusqu'à la dose moyenne de 50 mg deux fois par semaine

### 3.1.2. Aphtoses sévères

#### 3.1.2.1. Généralités sur les aphtes

L'aphte est défini comme une ulcération douloureuse de la muqueuse sous-tendue par une vascularite. Rond ou ovale, l'aphte est caractérisé par un fond nécrotique jaune, une base infiltrée, un liseré périphérique rouge vif.

On distingue les aphtes isolés, les plus fréquents, et les aphtes intégrés dans une maladie générale ; il s'agit alors d'aphtose.

#### 3.1.2.2. Atteintes cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet

##### *\* Rappel sur le syndrome de Behçet*

Le syndrome de Behçet est une maladie inflammatoire multisystémique récidivante pouvant atteindre la peau, les muqueuses, l'œil, les organes génitaux, les articulations, les vaisseaux, le système nerveux central et l'appareil digestif.

Une étiologie immunologique et virale est évoquée, ainsi qu'une prédisposition immunogénétique liée au système HLA.

La maladie commence généralement à l'âge de trente ans environ ; elle est 2 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Quelques cas ont été signalés chez des enfants.

Ce syndrome est plus fréquent dans le pourtour méditerranéen et certains pays d'Asie, le Japon notamment.

Les ulcérations buccales récidivantes marquent le début du syndrome. Elles seront éventuellement accompagnées d'autres manifestations : ulcérations génitales, atteinte oculaire à type de vascularite rétinienne, lésions cutanées (papules, pustules, érythème noueux), hypertension intracrânienne bénigne, thrombophlébites, entérites.

Le diagnostic est clinique devant l'aspect récurrent des lésions et leur distribution.

*\* Utilisation du thalidomide*

La posologie conseillée est la suivante (18) :

|  |
|--|
| Traitement d'attaque : 100 à 200 mg/jour pendant 1 mois                |
| Traitement d'entretien : 50 mg/jour de façon intermittente et réitérée |

3.1.2.3. Aphtoses et ulcérations digestives au cours de l'infection par le V.I.H.

*\* Rappel sur la maladie*

Les patients dont l'infection par le V.I.H. se trouve à un stade avancé présentent souvent des ulcérations de la bouche et de l'oropharynx. Des études ont démontré l'apport thérapeutique du thalidomide dans ce contexte (15, 48). La guérison des plaies buccales conditionne un maintien de la nutrition, fondamental chez l'immunodéprimé.

*\* Utilisation du thalidomide*

Les posologies recommandées sont les mêmes que celles utilisées dans le cadre d'une maladie de Behçet (18).

### 3.1.3. Infiltrat lymphocytaire de Jessner et Kanoff

#### 3.1.3.1. Rappel sur la maladie

Individualisée en 1953, cette maladie cutanée bénigne à évolution prolongée ou à rechutes est caractérisée par des lésions multiples de type érythème papuleux non prurigineux siégeant préférentiellement au niveau des régions malaires et du dos sans évolution locale atrophiante.

#### 3.1.3.2. Utilisation du thalidomide

En 1983, un essai thérapeutique, mené chez 5 patients met en évidence l'« effet positif » d'un traitement par thalidomide à la dose de 100 mg/jour dès le premier mois de traitement.

Sur les 5 cas étudiés, 4 patients doivent suivre un traitement d'entretien par thalidomide (50 mg/jour) sans quoi la survenue de rechute semble imparable. Il est question dès lors d'une réelle « thalidomido-dépendance » (24).

Dans cette pathologie, le thalidomide reste un traitement suspensif plus qu'efficace.

Les posologies recommandées sont les suivantes (18).

|  |
|--|
| Traitement d'attaque : 100 à 200 mg/jour pendant un mois               |
| Traitement d'entretien : 50 mg/jour de façon intermittente et réitérée |

### 3.1.4. Lupus érythémateux cutané résistant aux traitements classiques

#### 3.1.4.1. Rappel sur la maladie

Il s'agit d'une maladie inflammatoire d'étiologie probablement auto-immune. Les atteintes sont variées mais dans 70 à 80 % des cas, un syndrome cutané est retrouvé. L'exposition solaire pourrait être un facteur déclenchant. Cette pathologie touche plutôt les femmes.

Le *lupus érythémateux chronique* qui survient entre 20 et 45 ans, est caractérisé par un érythème, une hyperkératose et une atrophie cicatricielle tardive. Les lésions siègent préférentiellement au niveau du visage et du cuir chevelu .

Le *lupus érythémateux cutané subaigu* concerne 10 % de la population lupique. Il s'agirait d'une variante du précédent. Les lésions sont ici psoriasiformes, avec papules, et parfois vésicules ; elles siègent au niveau du torse, du haut du dos et des bras. Arthralgies, atteinte du système nerveux central, souffrance rénale et vascularite composent le syndrome systémique éventuellement observé dans ce contexte.

#### 3.1.4.2.Utilisation du thalidomide

Le thalidomide est utilisé pour traiter les seules manifestations cutanées aux doses suivantes :

|  |
|--|
| Traitement d'attaque : 100 à 200 mg/jour pendant 1 mois                |
| Traitement d'entretien : 50 mg/jour de façon intermittente et réitérée |

#### 3.1.5.Réactions chroniques du greffon contre l'hôte

Dès 1965, des études sont menées sur le thalidomide concernant ses propriétés immunosuppressives et leurs rôles éventuels dans la greffe chez la souris (25). Depuis, la réaction chronique du greffon contre l'hôte est devenue une indication « officielle » du thalidomide.

##### 3.1.5.1.Rappel sur la maladie

Lors d'une greffe, il est possible d'observer une réaction immunitaire particulière : les lymphocytes T du donneur reconnaissent les antigènes du receveur et manifestent alors une cytotoxicité envers les cellules porteuses de ces antigènes.

La réaction chronique du greffon contre l'hôte survient généralement au moins 100 jours après la greffe ; elle se caractérise notamment par une atteinte cutanée.

### 3.1.5.2. Utilisation du thalidomide

Les posologies moyennes recommandées sont les suivantes :

|                                   |
|-----------------------------------|
| Chez l'adulte : 600 à 800 mg/jour |
| Chez l'enfant : 12 mg/kg/jour     |

### 3.2. AUTRES INDICATIONS ACTUELLES

Pour des indications différentes de celles de l'A.T.U. de cohorte, le thalidomide peut être utilisé, sous réserve de l'obtention d'une A.T.U. nominative auprès de l'A.F.S.S.A.P.S., dans de nombreuses situations pathologiques dont les principales seront évoquées ici.

La molécule a notamment exprimé son efficacité dans :

- \* le myélome, tumeur maligne de la moelle osseuse
- \* la maladie de Crohn, pathologie colique inflammatoire chronique
- \* l'histiocytose langerhansienne
- \* l'arthrite rhumatoïde, inflammation chronique des articulations
- \* le pyoderma gangrenosum
- \* le prurigo nodulaire
- \* la cachexie au cours de l'infection par le V.I.H.

Actuellement, le thalidomide fait l'objet d'observations concernant son emploi en oncologie. Aux Etats-Unis, de nombreux articles font état de son utilisation dans le cancer de la prostate.

Malgré le risque tératogène, le recours à la molécule est aujourd'hui possible grâce à la mise en place de mesures particulières concernant à la fois sa prescription et sa dispensation.

### 3.3.MODALITES D'EMPLOI DU THALIDOMIDE

#### 3.3.1. Généralités

Le Thalidomide LAPHAL<sup>®</sup> est un médicament réservé à l'usage hospitalier, à prescription restreinte hospitalière et nécessitant une surveillance particulière (18).

Il est inscrit sur liste I et se présente sous forme de gélules dosées à 50 mg dont la composition est la suivante :

|                      |            |
|----------------------|------------|
| Thalidomide .....    | 50,00 mg   |
| Lactose.....         | 146, 00 mg |
| Acide stéarique..... | 4,00 mg    |

L'enveloppe de la gélule est à base d'érythrosine, de jaune de quinoléine, d'oxyde de fer, de dioxyde de titane et de gélatine.

#### 3.3.2.Prescription

Que ce soit chez l'homme ou chez la femme, dans le cadre d'une A.T.U. de cohorte ou d'une A.T.U. nominative, la prescription du thalidomide impose deux étapes :

- \* une première consultation
- \* la consultation de prescription

##### 3.3.2.1.Prescription chez la femme

###### *\* Première consultation*

Quatre modalités sont à respecter :

- ✓ **information de la patiente** : le prescripteur se doit d'informer sa patiente du risque tératogène inhérent à la molécule et des contraintes en découlant en terme de contraception et de surveillance.

Une *notice* et une *lettre d'information* sont remises à la patiente qui signe par ailleurs l'*accord de soin et de contraception destiné aux femmes* préétabli sur formulaire triplicata.

Une reproduction de ces documents figure en annexes II, III et IV.

✓ **instauration d'une contraception** : celle-ci doit intervenir de façon obligatoire chez toute femme en âge de procréer. Seuls la contraception estroprogestative orale et le dispositif intra-utérin sont cautionnés dans ce contexte.

Se voient dispensées de cette obligation :

- les femmes ayant subi une hystérectomie
- les femmes ayant subi une salpingectomie bilatérale
- les femmes ménopausées depuis au moins deux ans

*N.B. Il est recommandé d'utiliser une seconde méthode contraceptive (préservatif, diaphragme ...) afin de pallier toute défaillance éventuelle de la première.*

✓ **réalisation d'un test de grossesse sérique qualitatif** : la recherche de gonadotrophine chorionique plasmatique (hCG) sera réalisée dans les trois jours précédant la consultation de prescription.

✓ **réalisation d'un électromyogramme** : celui-ci doit être effectué avant l'instauration du traitement. Il ne doit pas mettre en évidence d'anomalies, compte tenu du potentiel neurotoxique de la molécule. De plus, il servira de référence pour le suivi médical.

#### *\* Consultation de prescription*

Celle-ci intervient un mois après la première, intervalle de temps nécessaire pour répondre notamment aux critères de contraception.

Le médecin s'enquiert auprès de sa patiente de la bonne compréhension des modalités et contraintes liées au traitement. L'*accord de soin et de contraception* signé, un mois de



contraception avéré et un test de grossesse négatif datant de moins de trois jours autorisent la mise en place du traitement. Ces différents points sont rappelés sur l'*ordonnance d'initiation de traitement* (annexe V), établie sur papier triplicata, qui précise de plus, outre l'identité du prescripteur et celle de la patiente :

- ✓ l'indication ( soit celle de l'A.T.U. de cohorte soit une autre, alors détaillée dans le formulaire CERFA n° 10058\*01, « Demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative d'un médicament » )
- ✓ la posologie (dose en mg/jour et en gélules/jour ainsi que durée de traitement).

Le prescripteur rédige parallèlement une ordonnance classique pour le remboursement du médicament par la Sécurité Sociale.

Le prescripteur conserve pour le dossier médical de la patiente :

- ✓ un exemplaire de *l'accord de soin et de contraception*
- ✓ un exemplaire de *l'ordonnance d'initiation de traitement*

#### 3.3.2.2. Prescription chez l'homme

##### *\* Première consultation*

Le patient doit lui aussi être informé du risque tératogène du thalidomide et des contraintes d'un tel traitement.

Il se voit remettre par le prescripteur :

- ✓ une *notice*
- ✓ une *lettre d'information*
- ✓ le formulaire d'*accord de soin et de contraception destiné aux hommes (annexe VI)*

Il doit effectuer un électromyogramme.

Le patient s'engage à avoir des rapports sexuels protégés par le port de préservatifs et ce, tout au long du traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt (délai relatif à la durée de la spermatogenèse).

*\* Seconde consultation*

Là encore, le degré de compréhension du risque et des contraintes liés au traitement est apprécié par le prescripteur. Celui-ci s'enquiert de l'absence d'anomalie de l'électromyogramme de son patient.

Il peut alors établir l'*ordonnance d'initiation de traitement*, éventuellement remplir le document CERFA sus-cité dans le cas d'une A.T.U. nominative.

Pour le remboursement du médicament par la Sécurité Sociale, il aura soin d'établir une ordonnance classique.

Le prescripteur conserve :

- ✓ un exemplaire du *formulaire d'accord de soin et de contraception* signé par le patient
- ✓ un exemplaire de l'*ordonnance d'initiation de traitement*

3.3.2.3. Prescription dans le cadre d'une A.T.U. nominative

Le **médecin hospitalier** doit remplir le document CERFA déjà cité ( n°10058\*01 présenté en annexe VII). Cette demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative est motivée ; elle précise les circonstances de la prescription.

Dans le cadre d'un renouvellement, les modalités sont les mêmes ; seule l'ordonnance de renouvellement remplace l'ordonnance d'initiation.

### 3.3.3.Dispensation

#### 3.3.3.1.Généralités

Le THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL<sup>®</sup> est un médicament de réserve hospitalière.

Il est obtenu au sein d'une pharmacie hospitalière sur prescription d'un médecin hospitalier. La dispensation est mensuelle.

#### 3.3.3.2.Dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte

##### *\* Initiation de traitement*

Le pharmacien doit vérifier la conformité de l'ordonnance d'initiation.

Cette chose faite, il peut alors remettre une pochette contenant :

- ✓ les gélules pour un mois de traitement
- ✓ la notice d'information
- ✓ la lettre d'information
- ✓ le double de l'accord de soin et de contraception
- ✓ le double de l'ordonnance
- ✓ la fiche destinée au patient pour la déclaration d'effets indésirables

Le pharmacien conserve :

- ✓ un exemplaire de l'ordonnance
- ✓ un exemplaire de l'accord de soin et de contraception

De plus, le pharmacien s'applique à envoyer une copie de l'ordonnance aux laboratoires LAPHAL .

*\* Renouvellement*

Dans ce cas de figure, le pharmacien apprécie la conformité de l'ordonnance de renouvellement (annexe VIII), en conserve un exemplaire et assure la dispensation.

3.3.3.3. Dans le cadre d'une A.T.U. nominative

*\* Initiation de traitement*

Le **pharmacien hospitalier** reçoit l'ordonnance d'initiation de traitement et le formulaire CERFA n° 10058\*01. Après avoir rempli la partie qui lui est réservée, il envoie le tout à l'A.F.S.S.A.P.S. par télécopie.

Dans ce cas précis, l'A.F.S.S.A.P.S. délivre l'autorisation pour une durée maximale de six mois, ramenée à deux mois renouvelables si le médicament est destiné à une femme en âge de procréer.

Cette autorisation est adressée par l'A.F.S.S.A.P.S. au pharmacien hospitalier.

Une fois l'autorisation reçue, la dispensation peut être effectuée dans des circonstances similaires à celles de l'A.T.U. de cohorte.

*\* Renouvellement*

La nouvelle demande, accompagnée d'un commentaire sur le traitement en cours émanant du prescripteur hospitalier suivra le même circuit.

*N.B. En pratique, les gélules de thalidomide sont commandées directement par le pharmacien auprès du laboratoire, en fournissant une copie de l'ordonnance et une copie de l'A.T.U. nominative s'il y a lieu.*

### 3.3.4.Surveillance

#### 3.3.4.1.Généralités

\* La fréquence des consultations de suivi dépend de la posologie instaurée :

- ✓ si celle-ci est inférieure ou égale à 100 mg/jour, les consultations se font au minimum tous les deux mois
- ✓ si elle est supérieure à 100 mg/jour, les consultations sont mensuelles.

\* Au cours de ces consultations, le prescripteur s'assure entre autre de l'absence d'anomalie neurologique et ce, à travers deux précautions :

- ✓ les signes évoquant une neuropathie débutante sont recherchés à chaque consultation
- ✓ un électromyogramme doit être réalisé au 6<sup>ème</sup> mois de traitement, puis une fois par an de façon obligatoire et éventuellement dans d'autres cas dès lors que la clinique le justifie.

Ces électromyogrammes feront l'objet de comparaison avec celui réalisé au cours de la première consultation.

\* La déclaration d'effets indésirables liés à la molécule est réalisée selon la procédure commune à tous les médicaments.

#### 3.3.4.2.Surveillance particulière chez la femme en âge de procréer

Une attention toute particulière est portée sur :

- \* le maintien d'une contraception efficace
- \* l'absence d'anomalies du cycle menstruel qui pourraient révéler une grossesse
- \* la négativité du dosage d'hCG réalisé obligatoirement tous les deux mois

#### 3.3.4.3.Surveillance particulière chez l'homme

Le prescripteur s'assure du port régulier de préservatifs.

#### 3.3.4.4.Enquête de pharmacovigilance

L'ensemble des données concernant les effets indésirables du THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL<sup>®</sup> est compilé dans le cadre d'une enquête confiée au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble.

#### 3.3.5.Fin de traitement

##### **Le prescripteur :**

- \* effectue un dernier contrôle de négativité du test de grossesse chez sa patiente
- \* peut récupérer les gélules non utilisées

##### **La patiente :**

- \* doit poursuivre sa contraception jusqu'à la première menstruation suivant l'arrêt du thalidomide

##### **Le patient :**

- \* se doit de porter un préservatif à chaque rapport sexuel pendant les trois mois suivant l'arrêt du traitement

##### **Le pharmacien hospitalier :**

- \* peut récupérer les gélules inutilisées

4.ETUDE DES DISPENSATIONS DE THALIDOMIDE  
AU C.H.U. DE NANCY

## **4.ETUDE DES DISPENSATIONS DE THALIDOMIDE AU C.H.U. DE NANCY**

Malgré son passé, le thalidomide est désormais réintroduit en thérapeutique.

Il semble intéressant d'apprécier en pratique la position de la molécule et les conditions de sa prescription. C'est pourquoi nous avons choisi de mener une étude des prescriptions de thalidomide chez les patients adultes au sein du C.H.U. de Nancy. L'évaluation de l'utilisation du thalidomide chez l'enfant n'est pas réalisée ici bien qu'elle existe, à l'hôpital de Brabois enfants principalement.

### **4.1.BUT DE L'ETUDE**

Il s'agit d'étudier les dossiers de suivi des dispensations détenus dans les pharmacies hospitalières afin de déterminer le contexte d'utilisation actuelle du thalidomide.

L'étude permettra de plus d'apprécier l'impact du statut d'A.T.U. sur les usages de prescription et de dispensation de la molécule. Il sera intéressant d'évaluer le respect des modalités particulières liées au traitement notamment.

### **4.2.MATERIEL ET METHODE**

#### **4.2.1.Matériel**

C'est au sein des pharmacies de Brabois adultes et de Maringer-Villemin-Fournier (M.V.F.) qu'une analyse combinée des dossiers de suivi des patients a permis l'étude de 96 cas distincts.

Parmi ces 96 cas, 71 concernent l'hôpital M.V.F. pour une période allant de janvier 1986 à avril 2000. Les 25 autres cas ont été enregistrés à Brabois adultes entre mars 1987 et avril 2000.

L'hôpital M.V.F. est un établissement d'orientation dermatologique, c'est en cela qu'il est particulièrement concerné par l'utilisation du thalidomide. Quant au C.H.U. de Brabois, le recours à la molécule est constaté dans différents services : hématologie, hépato-gastro-entérologie et maladies infectieuses.



#### 4.2.2.Méthode

Une fiche de recueil (annexe IX) est établie afin de collecter, pour chaque dossier étudié, les informations nécessaires à l'étude.

Une analyse de l'ensemble de ces fiches est ensuite réalisée selon 3 axes :

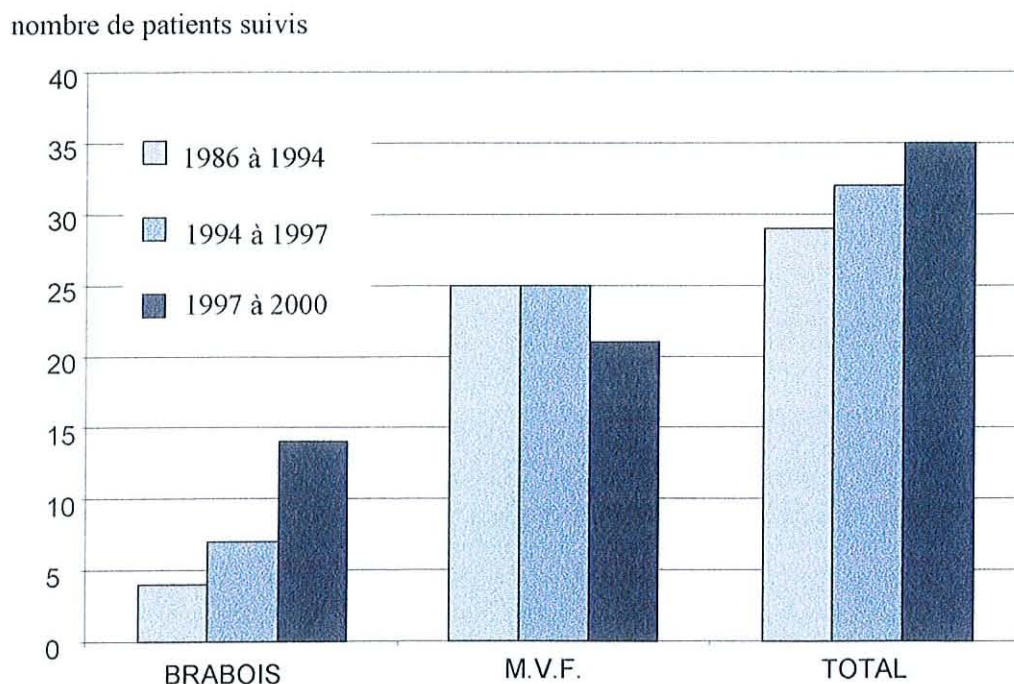
- 1° l'étude de la population bénéficiant ou ayant bénéficié du traitement (âge, sexe...)
- 2° le relevé des circonstances pathologiques justifiant le recours à la molécule et leur inclusion dans l'une ou l'autre des deux situations d'A.T.U.
- 3° l'observation des posologies utilisées et des durées de traitement nécessaires.

#### 4.3.RESULTATS ET DISCUSSION

##### 4.3.1.Evolution du nombre de patients suivis

###### *- Représentation*

La figure 6 représente l'évolution du nombre de patients sous thalidomide suivis depuis 1986.



**Figure 6. Evolution du nombre de patients suivis au C.H.U. de Nancy depuis 1986**

#### - Commentaires

Depuis 1986, le nombre de patients sous thalidomide est globalement en augmentation. Les modalités de prescription, plus contraignantes depuis l'obtention de l'A.T.U., ne semblent pas avoir limité l'utilisation de la molécule. Concernant l'hôpital M.V.F., le nombre de traitements suivis est quasi constant\*. A Brabois, l'augmentation notoire du nombre de patients sous thalidomide est à mettre en parallèle avec une utilisation du médicament dans de nouvelles indications dont le myélome (cf. figure 11). L'obtention possible d'A.T.U. nominative combinée à l'efficacité du médicament dans de nouvelles pathologies vient expliquer nos observations.

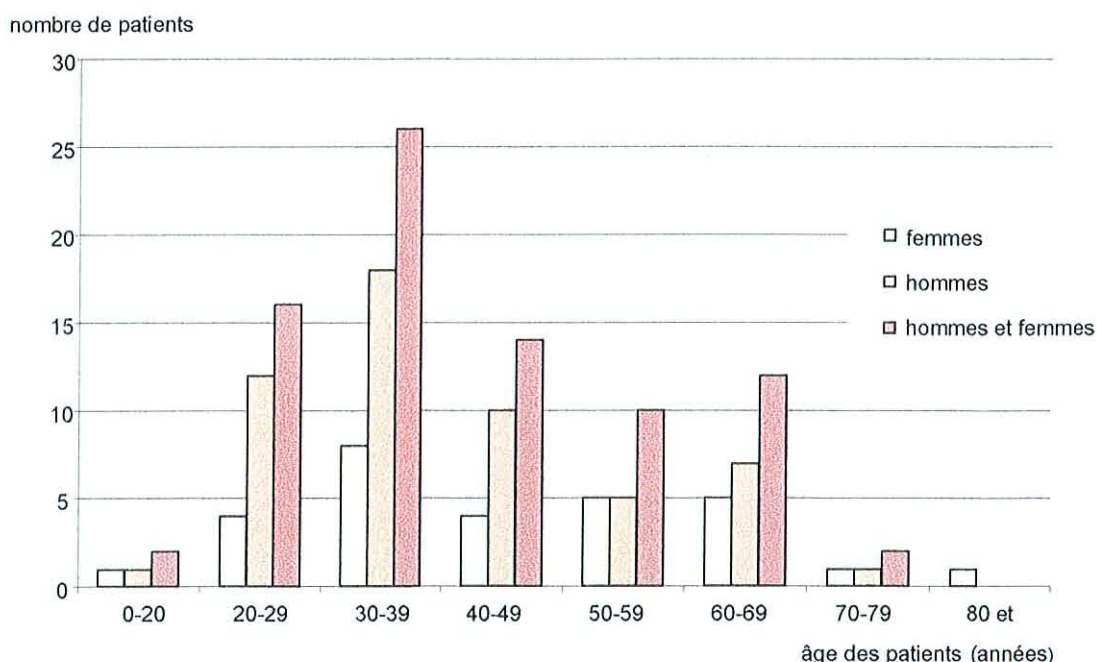
\* L'année 2000 étant en cours, la diminution des prescriptions pour l'hôpital M.V.F. apparaissant sur le graphique est toute relative.

### 4.3.2. Etude de la population

#### 4.3.2.1. Age

#### - Représentation

La répartition des patients recevant du thalidomide en fonction de leur âge à l'instauration du traitement est représentée figure 7.



**Figure 7. Répartition des patients en fonction de leur âge**

#### - Commentaires

L'instauration d'un traitement par thalidomide intervient préférentiellement entre 30 et 39 ans.

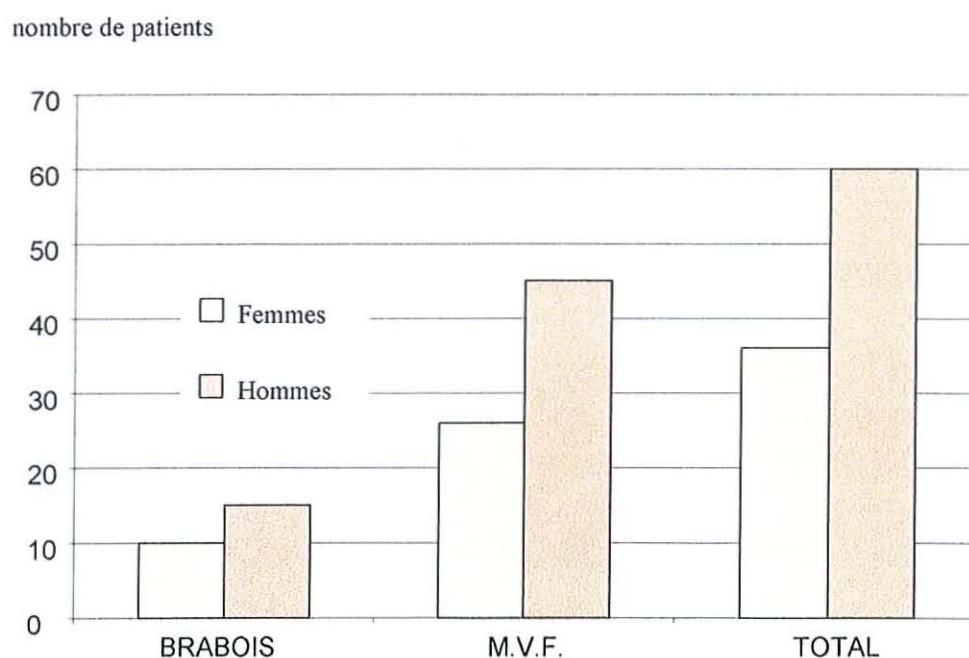
L'âge moyen de survenue des différentes pathologies retrouvées dans l'étude détermine sans doute cette répartition.

Notons que les cas de prescription de thalidomide chez l'enfant ne rentrent pas dans le cadre de cette étude, et ce, bien qu'ils existent notamment dans le cadre des réactions chroniques du greffon contre l'hôte (18). La population en âge de procréer (20-49 ans) est majoritairement concernée par ces dispensations. Le rôle à jouer quant à la prévention du risque tératogène en est renforcé. Il convient de souligner ici le rôle essentiel du pharmacien qui, délivrant une ordonnance de thalidomide, devra rappeler au patient les règles fondamentales à observer concernant la prévention du risque tératogène (nécessité d'une contraception efficace, suivi régulier, ...) et ce, chez la femme mais aussi chez l'homme.

#### 4.3.2.2. Sexe

#### - Représentation

La répartition selon le sexe des patients est représentée figure 8.



**Figure 8. Répartition des patients par sexe**



- *Commentaires*

Il y a globalement plus d'hommes que de femmes traités par le thalidomide (60 hommes pour 26 femmes, soit plus de 62 %).

Là encore, il paraît logique d'établir un lien direct avec le sex-ratio des principales indications de la molécule.

Il est souhaitable de rappeler une fois encore le rôle fondamental du **conseil** chez tout patient de sexe masculin concernant le pouvoir tératogène du produit et les précautions d'emploi en découlant.

#### 4.3.3. Les indications

##### 4.3.3.1. Selon les statuts d'A.T.U.

- *Représentation*

L'étude quantitative rétrospective de la répartition des indications relevant aujourd'hui du statut d'A.T.U. de cohorte ou de celui d'A.T.U. nominative est représentée figure 9.

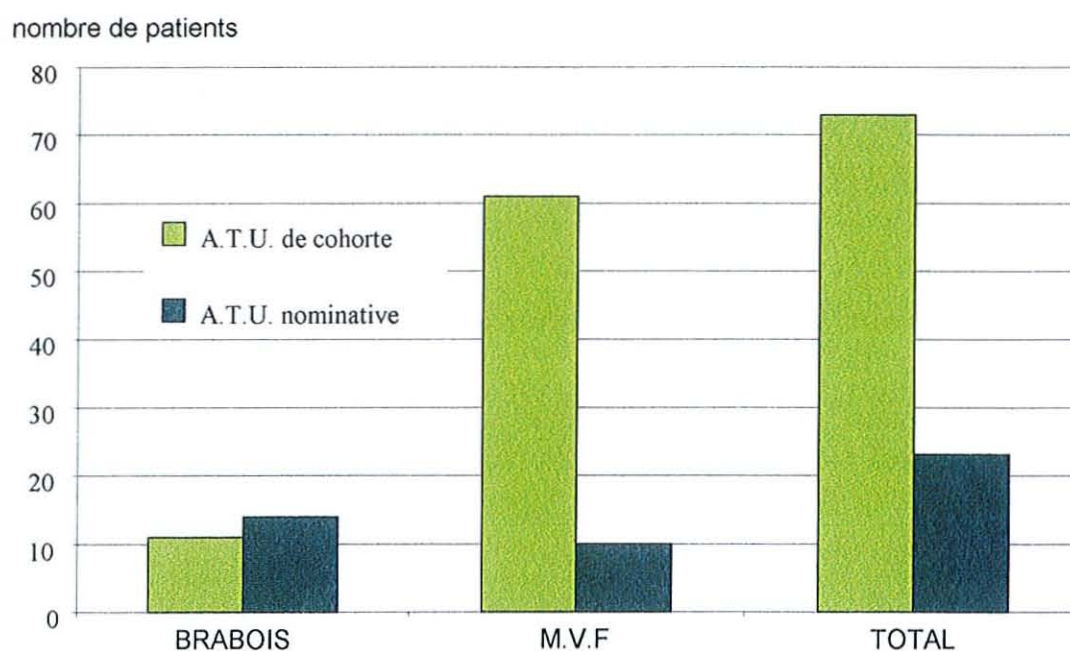


Figure 9. Proportion A.T.U. nominative / A.T.U. de cohorte

#### - Commentaires

La plupart des utilisations passées ou actuelles du thalidomide entrent dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte (plus de 70 %). Il est aisé d'expliquer ceci en considérant que les indications de l'A.T.U. de cohorte ont été elles-mêmes définies en fonction des utilisations les plus courantes de la molécule. Ceci est particulièrement applicable aux hôpitaux de Maringer-Villemin-Fournier, l'A.T.U. de cohorte concernant essentiellement l'usage de la molécule en dermatologie.

La tendance est inversée au sein de l'hôpital de Brabois avec une utilisation plus répandue du statut d'A.T.U. nominative. Ceci correspond notamment à trois utilisations particulières de la molécule, l'une dans le *myélome*, la seconde dans la *maladie de Crohn*, la troisième et dernière concernant l'*aphtose du sujet infecté par le V.I.H.*

Il faut savoir que l'utilisation du thalidomide dans le cadre du myélome est plus large qu'elle n'y paraît dans notre étude. En effet, pendant notre étude, un essai clinique a été mis en place concernant le traitement du myélome par la molécule.

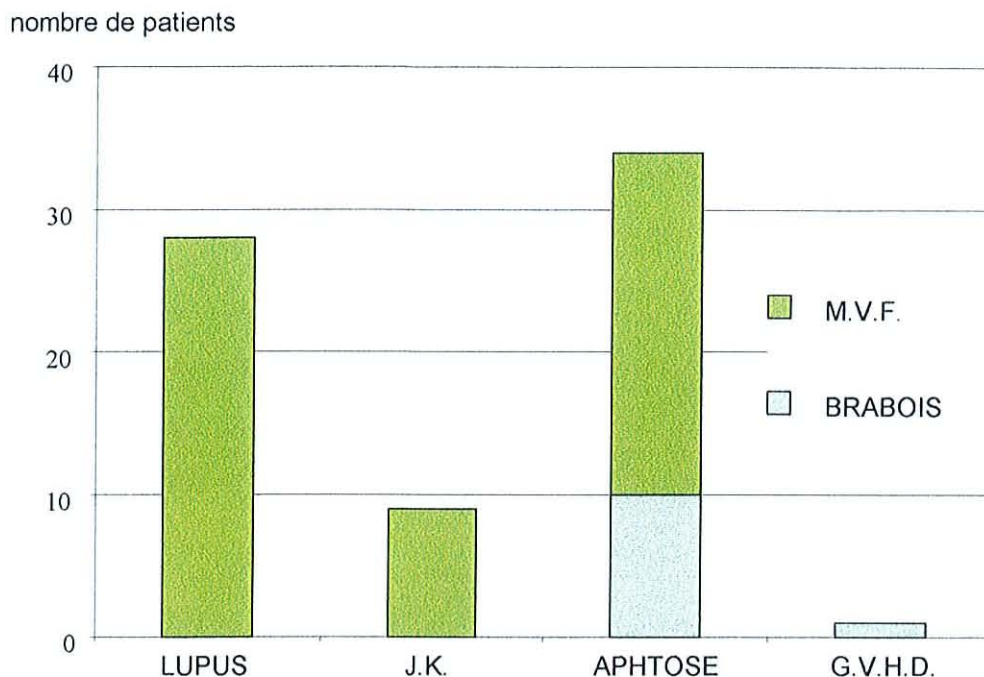
#### 4.3.3.2.A.T.U. de cohorte

#### - Représentation

L'étude quantitative de la répartition des indications relevant aujourd'hui de l'A.T.U. de cohorte est représentée figure 10.

Sont notamment retrouvées les indications suivantes :

- \* le lupus
- \* la maladie de Jessner et Kanoff (J.K.)
- \* l'aphtose
- \* la réaction chronique du greffon contre l'hôte (ou *graft versus host disease*, G.V.H.D.)



**Figure 10. Répartition des indications de l'A.T.U. de cohorte**

*- Commentaires*

Dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte :

\* C'est l'*aphtose* qui justifie le plus fréquemment le recours thérapeutique au thalidomide au sein des deux établissements. Cette pathologie a notamment connu une recrudescence dans le cadre de l'immunodépression associée à l'infection par le V.I.H., prise en charge au niveau de l'hôpital de Braboïs Adultes.

La pathologie aphteuse est encore majoritairement retrouvée à M.V.F., cette fois-ci le plus souvent dans le cadre du syndrome de Behçet.

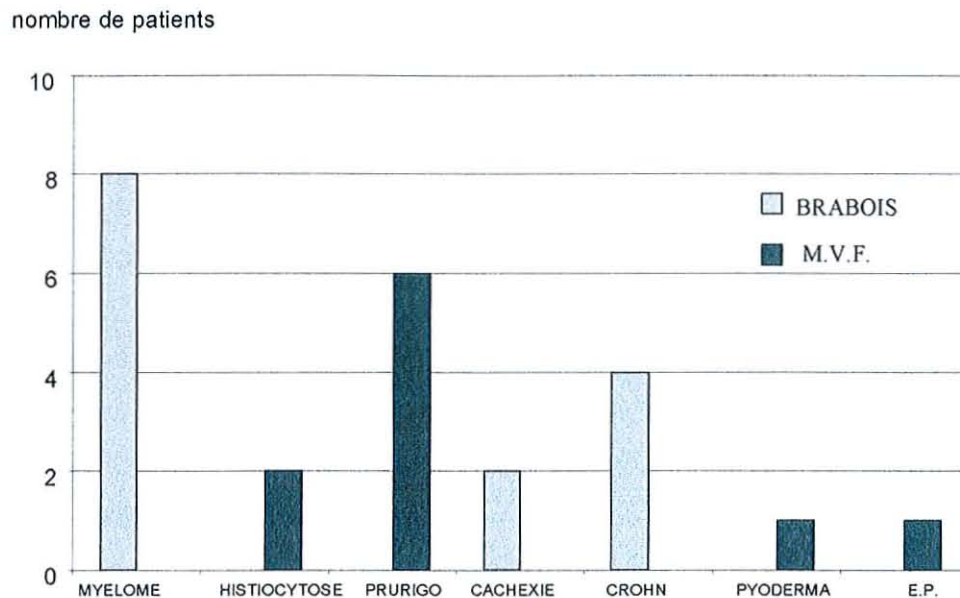
\* Le *lupus* représente la seconde indication la plus répandue du thalidomide dans cette étude. Le résultat probant de la molécule dans cette situation pathologique vient appuyer et justifier ce constat.

\* Il est entendu que la Lorraine n'est pas une zone endémique de lèpre. De sorte que l'utilisation du thalidomide et son efficacité, faits pourtant réels dans ce contexte, ne ressortent pas de notre étude.

#### 4.3.3.3.A.T.U. nominative

##### *- Représentation*

L'étude de cette distribution est représentée figure 11.



**Figure 11. Répartition des indications de l'A.T.U.nominative**

*E.P. signifie « érythème polymorphe » dont un seul cas été suivi à M.V.F.*

##### *- Commentaires*

Notons de suite le caractère restreint du nombre de patients traités. De plus, le thalidomide n'est pas un traitement de première intention. Les trois principales situations pathologiques pour lesquelles il est utilisé dans le cadre de l'A.T.U. nominative sont les suivantes :

- \* le myélome
- \* le prurigo
- \* la maladie de Crohn

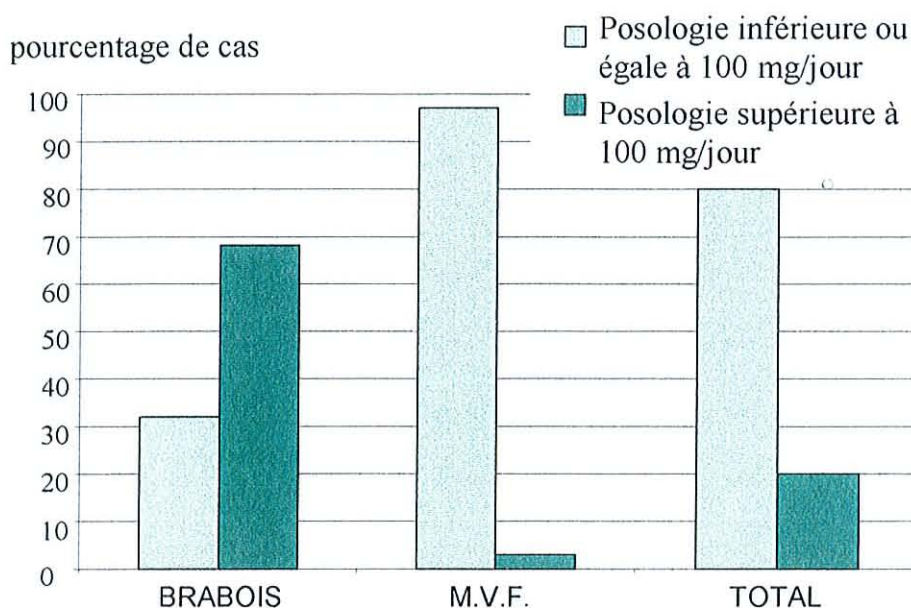
L'émergence du S.I.D.A. et de la cachexie dans son contexte, notamment dans les premières années de l'épidémie, justifie la place de cette situation pathologique parmi les indications retrouvées, à Braboïs essentiellement.

#### 4.3.4.Posologies et durées de traitement

##### 4.3.4.1.Posologies initiales

###### *- Généralités*

La figure 12 représente en pourcentage la distribution des posologies relevées. Rappelons que la fréquence des consultations de suivi est conditionnée par la posologie utilisée.



**Figure 12 . Répartition des posologies initiales**

###### *- Commentaires*

Il est aisé de distinguer deux tendances :

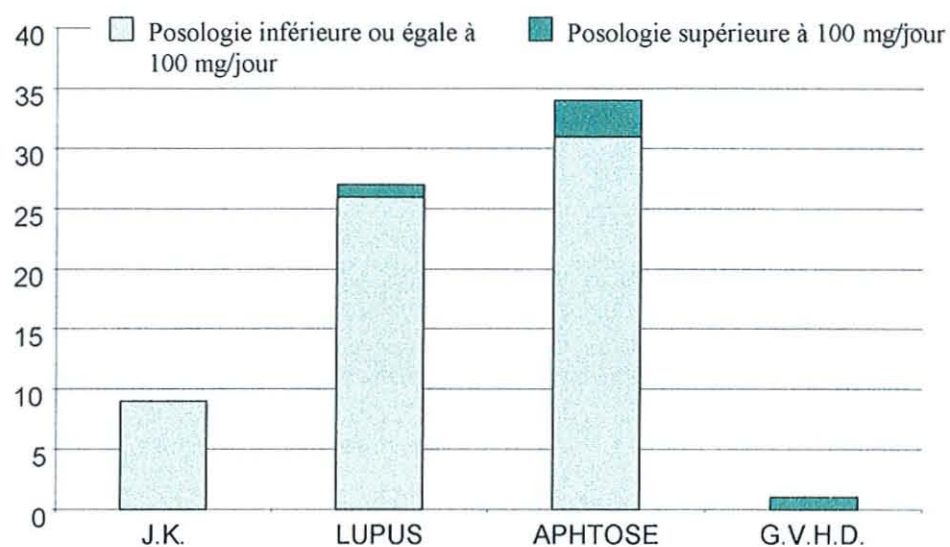
1° A l'hôpital M.V.F. tout d'abord, avec dans 97 % des cas, une posologie initiale inférieure ou égale à 100 mg/jour.

2° A Brabois ensuite, où une majorité de prescriptions initiales (68 %) concernent des posologies supérieures à 100 mg/jour.

Il faut rapprocher cette répartition des indications correspondantes retrouvées. Les figures 13 et 14 représentent cette distribution des posologies en fonction des pathologies.

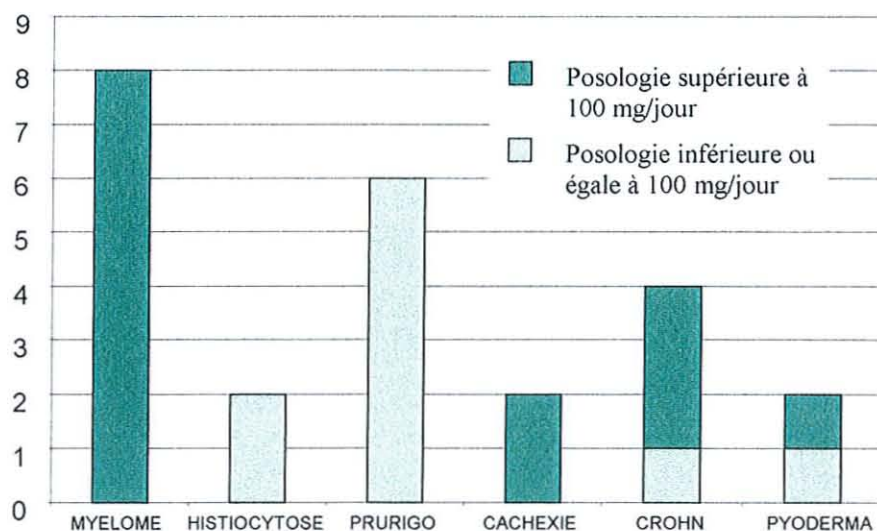


nombre de cas



**Figure 13. Posologies selon les pathologies retrouvées dans l'A.T.U. de cohorte**

nombre de cas



**Figure 14. Posologies selon les pathologies retrouvées dans l'A.T.U. nominative**

#### - Commentaires

Sur les deux hôpitaux, la posologie initiale est le plus souvent inférieure ou égale à 100 mg/jour (figure 12). Cette situation représente **80 % des cas**.

Ceci est particulièrement vrai pour l'hôpital M.V.F. (figure 12) dans lequel la plupart des prescriptions entrent dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte.

Alors qu'à Brabois, la majorité des prescriptions suit une posologie initiale supérieure à 100 mg/jour (figure 12).

Trois situations pathologiques semblent justifier d'emblée une posologie supérieure à 100 mg/jour. Il s'agit du *myélome*, de la *cachexie* dans le contexte de l'infection à V.I.H. et de la *maladie du greffon contre l'hôte* ; ces trois cas concernant le seul hôpital de Brabois et expliquant la première représentation (figure 12).

L'*histiocytose*, le *prurigo* et la *maladie de Jessner Kanoff* traités par thalidomide le sont ici à des doses toujours inférieures ou égales à 100 mg/jour.

Les posologies sont fluctuantes pour les autres indications que sont la *maladie de Crohn*, le *pyoderma*, le *lupus* ou l'*aphtose*.

#### 4.3.4.2. Evolution des posologies

La poursuite du traitement par thalidomide est le plus souvent accompagnée d'un ajustement de posologie, selon les résultats et la tolérance.

Dans 43 % des cas, les posologies sont fluctuantes, 36 % restent identiques à la posologie initiale, 9 % ont été augmentées et 8 % ont été revues à la baisse (4 % non renseignés).

L'étude des dossiers de dispensation ne permet pas d'expliquer les diminutions de posologies notamment. Peu de renseignements concernant la tolérance ou les résultats positifs du traitement y figurent.

#### 4.3.4.3. Durées de traitement

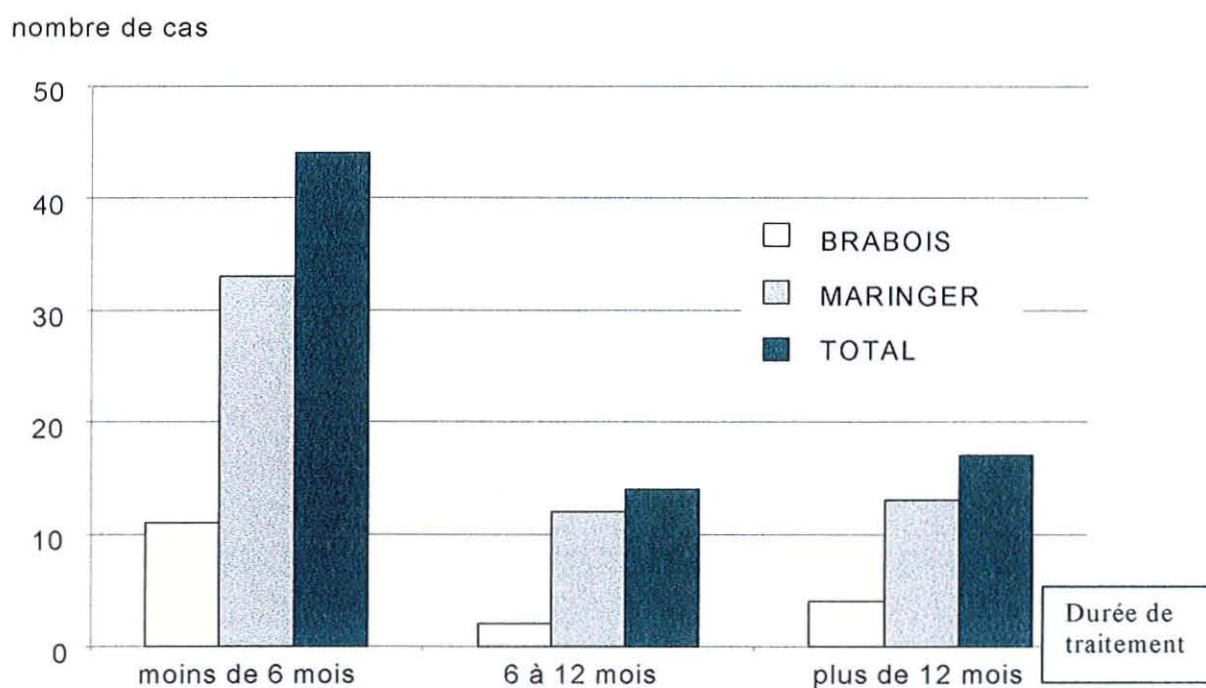
##### *- Représentation*

Le tableau VII indique le nombre de traitements terminés ou en cours par hôpital.

**Tableau VII. Traitements terminés/traitements en cours**

|                      | BRABOIS | M.V.F. | TOTAL |
|----------------------|---------|--------|-------|
| Traitements en cours | 8       | 13     | 21    |
| Traitements terminés | 17      | 58     | 75    |

L'étude de la durée des traitements aujourd'hui terminés est représentée figure 15.



**Figure 15. Durées de traitement**

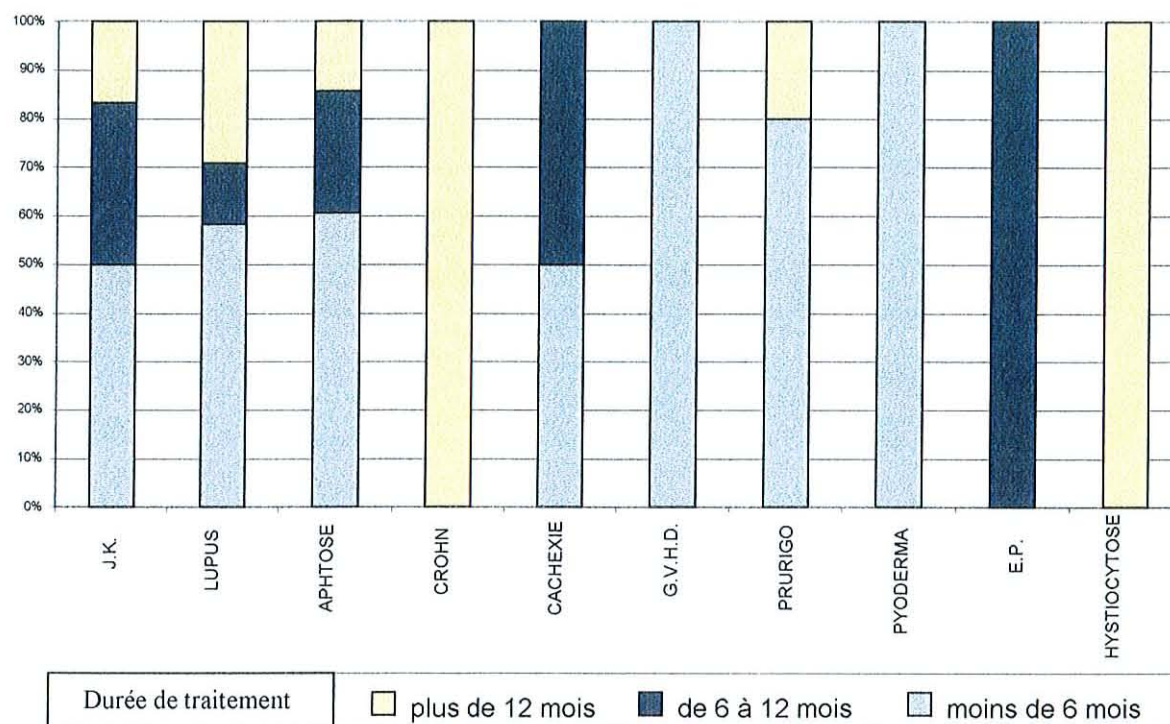
*- Commentaires*

A Brabois comme à Maringer, la plupart des traitements par thalidomide n'excèdent pas 6 mois. Là encore le manque de données ne permet pas d'en définir les raisons. Quelques hypothèses semblent pourtant logiques : un effet positif et rapide ou une intolérance majeure au traitement peuvent expliquer son arrêt.

L'espérance de vie parfois limitée dans certaines situations pathologiques (cachexie, G.V.H.D. et myélome notamment) constitue un autre paramètre influençant la durée de traitement.

Toutefois, l'indication elle-même peut influencer sur la durée de traitement.

La figure 16 retranscrit l'étude des durées de traitements en fonction de la pathologie en cause.



**Figure 16. Durée de traitement selon les pathologies**

#### - Commentaires

La maladie de Crohn et l'histiocytose sont deux indications pour lesquelles les durées de traitements sont toujours supérieures à 12 mois. Il faut noter le caractère chronique et prolongé des deux pathologies, tout en supposant un effet bénéfique et une bonne tolérance du traitement dans leur contexte.

Les autres indications relèvent de durée de traitements plus variables, sans doute conditionnées par le contexte de la maladie et l'effet du traitement.

#### 4.3.5. Evaluation du respect des modalités d'emploi particulières du médicament

##### 4.3.5.1. Rappel

Les modalités d'emploi du thalidomide ont été révisées en 1997 au moment de l'obtention du statut d'A.T.U.

Ainsi, à travers l'étude de ces dossiers, deux situations distinctes ont été appréciées :

1° Concernant les traitements mis en place avant 1997 :

- \* la plupart de ces dossiers de dispensation ne contiennent aucune donnée quant à la réalisation des tests sériques de grossesse.
- \* l'information du patient se faisait alors à l'aide de deux formulaires (annexes X et XI) à savoir une *attestation d'information préalable* et le cas échéant une note d'accord sur la contraception et le risque tératogène du produit.

2° Concernant les traitements mis en place après 1997 :

- \* les informations concernant les tests de grossesse doivent se trouver obligatoirement dans les dossiers de dispensation.
- \* l'information et la signature de l'accord de soin et de contraception doivent apparaître dans le dossier de dispensation.

La réalisation des électromyogrammes est clairement préconisée pour les traitements instaurés après 1997.

#### 4.3.5.2. Information des patients

Le relevé des notifications d'information fait apparaître les résultats suivants (tableau VIII).

**Tableau VIII. Information des patients**

|         | Avant 1997    |             | Après 1997    |             |
|---------|---------------|-------------|---------------|-------------|
|         | Nombre de cas | Information | Nombre de cas | Information |
| BRABOIS | 11            | 5           | 14            | 13          |
| M.V.F.  | 50            | 39          | 21            | 21          |

#### *- Commentaires*

A Brabois, un seul cas depuis 1997 pour lequel aucune trace d'information ne figure au dossier ; il s'agit en fait d'une prescription d'un médecin pour son épouse, personnes averties.

La notification de l'information semble désormais systématique. L'apport de la procédure d'A.T.U. est ici très net.

Ce relevé ne permet pas d'apprécier au mieux la situation précédant l'A.T.U. ; en effet, l'absence de renseignements dans le dossier de dispensation ne saurait signifier une moindre information de la part des prescripteurs à l'époque.

#### 4.3.5.3. Réalisation des tests de grossesse

*( traitements instaurés après 1997 )*

Les résultats figurent dans le tableau IX.

**Tableau IX . Evaluation de la réalisation des tests de grossesse**

|   | BRABOIS | M.V.F. |
|---|---------|--------|
| Nombre de femmes suivies                            | 8       | 7      |
| Réalisation du test initial                         | 4       | 3      |
| Non-réalisation du test initial                     | 4       | 4      |
| Justification de la non-réalisation du test initial | 3       | 4      |
| Renouvellement des tests de grossesse               | 3       | 1/1    |

*- Commentaires*

A Braboïs, un seul cas paraît litigieux, celui d'une femme pour laquelle aucun test n'est répertorié et ce, sans justification (ménopause, ligature des trompes...). Or, il s'agit d'un traitement en cours d'instauration pour lequel un test a été réclamé, le dossier étant en attente au moment de l'étude. La situation a du être régularisée depuis.

Au final ont été relevés trois cas de femmes ménopausées ne présentant aucun risque de grossesse, quatre femmes pour lesquelles les modalités sont strictement respectées (un test initial et des tests réitérés).

Soit un respect total des protocoles.

Au sein de l'hôpital de M.V.F., sept femmes sont concernées, quatre d'entre elles étant ménopausées. Pour les trois autres patientes, le test de grossesse initial a bel et bien été réalisé. Parmi ces trois femmes, une seule bénéficie d'une durée de traitement assez longue pour justifier un renouvellement du test en question. Là encore, les modalités d'emploi sont pleinement respectées.

4.3.5.4. Réalisation des électromyogrammes (E.M.G.)

Les résultats figurent dans le tableau X.

**Tableau X. Réalisation des électromyogrammes**

|   | BRABOIS | M.V.F. |
|---|---------|--------|
| Nombre de cas   | 25      | 71     |
| Réalisation de l'E.M.G. initial                         | 15      | 50     |
| Non-réalisation de l'E.M.G. initial sans justification  | 3       | 21     |
| Justification de la non-réalisation de l'E.M.G. initial | 7       | 0      |
| Répétition des E.M.G.                                   | 5       | 25     |
| Absence d'E.M.G. complémentaires sans motif             | 4       | 20     |
| Justification de l'absence d'E.M.G. complémentaires     | 16      | 26     |

*- Commentaires*

La non-réalisation de l'E.M.G. initial se justifie le plus souvent par l'existence d'une thrombopénie sévère, dans le cadre des pathologies hématologiques suivies à Brabois.

L'absence de réitération des E.M.G. s'explique par la courte durée des traitements.

Ainsi à Brabois, 22 cas sur 25 sont en accord avec les modalités requises, soit 88 %.

Alors qu'au sein de l'hôpital M.V.F., 50 cas sur 71 obéissent aux règles (environ 70 %).

Concernant le suivi, les proportions sont identiques.

Il ne faut pas oublier que l'examen clinique permet une première approche des éventuels effets indésirables neurologiques du thalidomide. Ce qui pourrait peut-être expliquer l'absence de réitération des E.M.G. chez les patients ne présentant pas de facteur de risque particulier.

#### 4.4. CONCLUSION DE L'ETUDE

Plusieurs points fondamentaux sont à retenir, à savoir :

- \* une augmentation régulière du nombre de patients sous thalidomide
- \* une population variée :



- les patients recevant du thalidomide sont de tout âge, avec toutefois une prédominance de la tranche des 30-39 ans
- 60 % de patients de sexe masculin
- \* une majorité des prescriptions dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte, et concernant plus particulièrement *lupus* et *aphtose*.
- \* une place de plus en plus importante tenue par des indications particulières entrant dans le cadre de l'A.T.U. nominative
- \* une répartition des indications de l'A.T.U. nominative entre *myélome*, *prurigo* et *maladie de Crohn* essentiellement
- \* une posologie inférieure à 100 mg/jour dans 80 % des cas de dispensations étudiés
- \* une durée de traitement le plus souvent inférieure à 6 mois
- \* un respect effectif des modalités particulières de prescription et de dispensation du thalidomide (information, réalisation des tests de grossesse ...).

Le thalidomide n'est pas un traitement de première intention et son utilisation est limitée. Toutefois cette étude a permis d'apprécier d'une part l'évolution du nombre de patients traités (en nombre et en qualité), d'autre part celle des indications.

Aujourd'hui, la réintroduction du thalidomide en thérapeutique paraît cadrée. Le respect des modalités d'instauration de traitement, aspect fondamental de cette réintroduction, est constaté.

Ceci est d'autant plus important que le médicament s'adresse majoritairement à une population en âge de procréer pour laquelle il convient, par ailleurs, de rester vigilant quant à la compréhension des risques inhérents au traitement, et ce, chez la femme mais aussi chez l'homme.

L'évolution constante du nombre de dispensations reflète une réintroduction régulière du thalidomide s'appuyant sans aucun doute sur la réalité des résultats dans les indications officielles et laissant prévoir une extension du champ d'action de la molécule d'autre part.

## CONCLUSION

Le tragique épisode lié au thalidomide restera un des faits marquants de l'histoire du médicament. Même si tôt ou tard, il est raisonnable de penser que l'introduction d'une molécule nouvelle aurait déclenché un processus similaire.

Malgré lui, le thalidomide a mis l'accent sur les limites à donner à la thérapeutique en général et à la médication de la femme enceinte en particulier.

La législation en matière de développement du médicament s'est adaptée. De nos jours, l'influence de ce drame est encore appréciable. Ainsi, d'autres médicaments sont soumis à des modalités particulières de prescription ou de dispensation, compte tenu du risque tératogène. Par exemple, l'isotrétinoïne (ROACCUTANE®) pour laquelle la présence d'une contraception effective doit être mentionnée sur l'ordonnance. Ou bien encore, la ribavirine (REBETOL®), médicament introduit plus récemment et pour lequel un test de grossesse, une contraception efficace et la signature d'un accord de soin sont requis.

Aujourd'hui, le principe de précaution est toujours d'actualité et les moyens pour le respecter sont mis en œuvre.

L'étude pratique menée sur le C.H.U. de Nancy a permis d'apprécier le contexte du retour du thalidomide en thérapeutique et l'utilisation grandissante du produit. Ce n'est pas un traitement de première intention et les indications comme le nombre de patients concernés sont limités. Toutefois, le thalidomide offre une alternative thérapeutique intéressante dans différentes situations pathologiques.

L'étude témoigne de l'efficacité de la molécule dans les indications officielles d'une part et semble illustrer le nombre croissant de ses utilisations nouvelles d'autre part. Ceci rejoint les données actuelles selon lesquelles le thalidomide trouverait sa place dans le futur, en oncologie notamment, et dévoilerait ainsi d'autres qualités encore.



## BIBLIOGRAPHIE

**1. Anonyme**

Thalidomide and congenital malformations

Lancet, 10 février 1962, 303-305

**2. Anonyme**

Thalidomide pour certaines indications bien ciblées

La Revue Prescrire, 1998, 18, 182-188

**3. ARGILES J.M. et coll.**

Was tumour necrosis factor alpha responsible for the fetal malformations ?

Medical Hypotheses, 1998, 50, 313-318

**4. AUBERTIN M.E.**

Les drames de la thalidomide

Journal de Médecine de Bordeaux, 1962, 9, 1001-1013

**5. BELAUBE P. et coll.**

Faut-il réhabiliter la thalidomide ?

Sem.hôp.Paris, 1983, 59, 45, 3101-3104

**6. B.I.A.M.**

Thalidomide

Site internet <http://www.cri.ensmp.fr/biam>

**7. BRENT R.L.**

The contribution of Widukind Lenz to Teratology and Science : Comments on

« Thalidomide Retrospective : What did the teratologist learn ? »

Teratology, 1992, 46, 415-416

**8. BUKIET V.**

Les embryopathies par thalidomide

Le Concours Médical, 30 juin 1962, 3999-4000

**9. BURLEY D.M.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 13 janvier 1962, 271

**10. Code de la Santé Publique, Pharmacie**

Document publié par l'Ordre national des Pharmaciens, 1999, p.391-393.

**11. Collection Moniteur Internat**

Toxicologie. 2<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons Edition, 1999.470 p.

**12. FERGUSON A.W.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 31 mars 1962, 691

**13. GIROUD A. et coll.**

Influence de la thalidomide sur le développement fœtal

Bull.Acad.Méd., 1962, 146, 343-345

**14. HELLMANN K.**

Immunosuppression by thalidomide

Lancet, 18 juin 1966, 1374

**15. JACOBSON J.M. et coll.**

Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with immunodeficiency virus

N.Engl.J.Med., 336, 21, 1487-1493

**16. KNAPP K. et coll.**

Multiple congenital abnormalities

Lancet, 6 octobre 1962, 725

**17. KOHLER H.G. et coll.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 10 février 1962, 326

**18. LAPHAL laboratoires**

Protocole d'utilisation thérapeutique, août 1999

**19. LAPHAL laboratoires**

Dossier hospitalier, 1997

**20. LENZ W.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 6 janvier 1962, 45

**21. LENZ W.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 3 février 1962, 271-272

**22. LENZ W.**

A short history of thalidomide embryopathy

Teratology, 1988, 38, 203-215

- 23. MAC BRIDE W.G.**  
Thalidomide and congenital abnormalities  
Lancet, 16 décembre 1961, 1358
- 24. MOULIN G. et coll.**  
Traitement de la maladie de Jessner et Kanof par la thalidomide  
Ann.Dermatol.Venereol., 1983, 110, 611-614
- 25. MOUZAS G.L.**  
Another chance for thalidomide ?  
Lancet, 16 avril 1966, 882
- 26. OCHONISKY S., REVUZ J.**  
Utilisation thérapeutique du thalidomide  
Le Concours Médical, 14 janvier 1995, 98-102
- 27. OLIVER M.Y.**  
Thalidomide and congenital abnormalities  
Lancet, 10 mars 1962, 542
- 28. PFEIFFER R.A., KOSENOW W.**  
Thalidomide and congenital abnormalities  
Lancet, 6 janvier 1962, 45-46
- 29. PFISTER B.**  
La Thalidomide. Th. : Med. : Strasbourg : 1984.
- 30. PLICHET A.**  
Un sédatif dangereux dérivé du thalidomide  
Press.Méd., 17 mars 1962, 591
- 31. PLIESS G.**  
Thalidomide and congenital abnormalities  
Lancet, 26 mai 1962, 1128
- 32. QUEGUIGNER A.F.**  
Médicaments et grossesse : l'effet tératogène des médicaments. Th. : Ph : Rennes : 1983.
- 33. QUIBELL E.P.**  
Thalidomide-damaged infants  
Lancet, 30 juin 1962, 1402

**34. QUIBELL E.P.**

The thalidomide embryopathy : an analysis from the U.K.

The Practitioner, 1981, 225, 721-726

**35. RANDALL T.**

Où l'on reparle de la thalidomide...mais sous un jour meilleur

J.A.M.A., 1990, 2, 12, 595-598

**36. ROGERSON G.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 31 mars 1962, 691

**37. ROUTLEDGE P.**

150 years of Pharmacovigilance

Lancet, 1998, 351, 1200-1201

**38. SCOTT RUSSEL C., MAC KICHAN M.D.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 24 février 1962, 429-430

**39. SMITHELLS R.W.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 17 mars 1962, 591

**40. SOMERS G.F.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 28 avril 1962, 912-913

**41. SPEIRS A.L. et coll.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 10 février 1962, 303-305

**42. STABLER F.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 17 mars 1962, 591-592

**43. STEPHENS T.D.**

Proposed mechanisms of action in the thalidomide embryopathy

Teratology, 1988, 38, 229-239

**44. VAILLE C.**

En marge de l'affaire du thalidomide, quelques aspects psychologiques

Press.Méd., 1962, 70, 41, 1899-1901

**45. TREVOR BURNETT N.**

Thalidomide and congenital abnormalities

Lancet, 17 mars 1962, 592

**46. TSENG S. et coll.**

Rediscovering thalidomide : A review of its mechanisms of action, side effects and potential uses

J.Am.Acad.Dermatol., 1996, 35, 969-979

**47. WARKANY J**

Congenital malformations Notes and Comments. Chicago : Year Book Medical Publisher, 1971. 1309p.

**48. WEIDLE P.J.**

Thalidomide for aphtous ulcers in patients infected with the human immunodeficiency virus

Am.J.Health.Syst.Pharm., 1966, 53, 368/371/378



## LISTE DES FIGURES

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Figure 1  | Formule développée du thalidomide   | 19 |
| Figure 2  | Atteinte des quatre membres   | 26 |
| Figure 3  | Atteinte des membres inférieurs et polydactylie                                       | 26 |
| Figure 4  | Atteinte de l'oreille   | 27 |
| Figure 5  | Atteinte de l'œil : microphthalmie  | 28 |
| Figure 6  | Evolution du nombre de dispensations de thalidomide au<br>C.H.U. de Nancy depuis 1986 | 57 |
| Figure 7  | Répartition des patients en fonction de leur âge                                      | 58 |
| Figure 8  | Répartition des patients par sexe   | 59 |
| Figure 9  | Proportion A.T.U. nominative/A.T.U. de cohorte  | 60 |
| Figure 10 | Répartition des indications de l'A.T.U. de cohorte                                    | 62 |
| Figure 11 | Répartition des indications de l'A.T.U. nominative                                    | 63 |
| Figure 12 | Répartition des posologies initiales  | 64 |
| Figure 13 | Posologies selon les pathologies retrouvées dans l'A.T.U. de<br>cohorte               | 65 |
| Figure 14 | Posologies selon les pathologies retrouvées dans l'A.T.U.<br>nominative               | 65 |
| Figure 15 | Durées de traitement  | 67 |
| Figure 16 | Durées de traitement selon les pathologies  | 68 |

## LISTE DES TABLEAUX

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Tableau I    | Mise en évidence du pouvoir tératogène du thalidomide sur le lapin | 6  |
| Tableau II   | Pouvoir tératogène du thalidomide selon les espèces                | 7  |
| Tableau III  | Critères d'étude de tératogenèse                                   | 15 |
| Tableau IV   | Détail des malformations (étude de 389 cas)                        | 29 |
| Tableau V    | Exposition au thalidomide : embryopathie et mortalité              | 30 |
| Tableau VI   | Autres effets indésirables du thalidomide                          | 38 |
| Tableau VII  | Traitements terminés/traitements en cours                          | 67 |
| Tableau VIII | Information des patients   | 70 |
| Tableau IX   | Evaluation de la réalisation des tests de grossesse                | 71 |
| Tableau X    | Réalisation des électromyogrammes                                  | 72 |

## LISTE DES ANNEXES

|             |  |
|-------------|--|
| Annexe I    | Suivi d'une grossesse à risque                                 |
| Annexe II   | Notice   |
| Annexe III  | Lettre d'information pour les patients                         |
| Annexe IV   | Accord de soin et de contraception destiné aux femmes traitées |
| Annexe V    | Ordonnance d'initiation de traitement                          |
| Annexe VI   | Accord de soin et de contraception destiné aux hommes          |
| Annexe VII  | Demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative     |
| Annexe VIII | Ordonnance de renouvellement                                   |
| Annexe IX   | Fiche de recueil   |
| Annexe X    | Attestation d'information préalable                            |
| Annexe XI   | Note d'accord sur la contraception et le risque tératogène     |

### ERRATUM

L'annexe IX figure en annexe XI,  
l'annexe X en annexe IX  
et l'annexe XI en annexe X.

## ANNEXE I

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## ANTÉCÉDENTS ET DÉBUT DE GROSSESSE

### Numéro de dossier :

Femme traitée par Thalidomide                      oui ☐    non ☐

Femme dont le conjoint est traité par Thalidomide    non ☐    oui ☐

### PATIENTE

Initiales                      Nom :       Prénom :                        Date de naissance : .....

Poids : .....kg    Taille : .....cm                      Profession : .....

Père de l'enfant    Âge : .....    Profession : .....

Traitement éventuel par chimiothérapie anticancéreuse    non ☐    oui ☐                      Précisez : .....

### ANTÉCÉDENTS / TERRAIN - Patiente

Rh : + -                      Tabac ☐ .....cig/j                      Alcool ☐ .....verres/j

Toxicomanie ☐                      Précisez : .....

### Immunisation antérieure :

Rubéole                      Non ☐    Oui ☐    Ne sais pas ☐

Toxoplasme                      Non ☐    Oui ☐    Ne sais pas ☐

### Gynécologiques :

Contraception                      Orale ☐    Locale ☐    DIU ☐

Cycles réguliers                      Non ☐    Oui ☐

Traitement pour stérilité                      Non ☐    Oui ☐    Précisez : .....

Obstétricaux : ..... geste ..... pare

F.C.S. : .....    I.V.G. : .....    I.T.G. : .....                      Mort in utero : .....

Contexte : .....                      Contexte : .....

Nombre d'enfants normaux : .....    Nombre d'enfants décédés : .....

Contexte : .....

Nombre d'enfants vivants malformés : .....

### Médicaux :

H.T.A.                      Non ☐    Oui ☐

Diabète                      Non ☐    Oui ☐

Epilepsie                      Non ☐    Oui ☐

Maladie psychiatrique                      Non ☐    Oui ☐

Autres : .....  
.....

Sérologie : H.I.V.                      Non ☐    Oui ☐    Ne sais pas ☐

Hépatite ☐    Précisez : .....

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX (Mère et Père)

|                            |                              |                              |                                      |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Malformations              | Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> | Ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Enfants décédés en bas âge | Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> | Ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Retard psychomoteur        | Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> | Ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Consanguinité              | Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> | Ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Maladie héréditaires       | Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> | Ne sais pas <input type="checkbox"/> |

Autres : .....

Si une case " OUI " est cochée, précisez : .....

## GROSSESSE ACTUELLE

Grossesse médicalement assistée ☐ précisez : .....

D.D.R. : ..... Début de grossesse : ..... Âge échographique : ..... SA

Accouchement prévu le : ..... Grossesse multiple Non ☐ Oui ☐

Lieu (précisez l'adresse) : .....

## TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Intoxication aiguë Non ☐ Oui ☐

| Nom des spécialités | Voie d'administration | Dose/j | Date début | Date fin ou durée | Indication |
|---------------------|-----------------------|--------|------------|-------------------|------------|
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |

COMMENTAIRES .....

.....

.....

.....

.....

CACHET DU MÉDECIN

DATE ET SIGNATURE

Fiche à retourner :

CRVP GRENOBLE  
CHRU - BP 217  
38043 GRENOBLE CEDEX 9

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## DÉROULEMENT ET ISSUE DE LA GROSSESSE

Numéro de dossier : .....

### PATIENTE

Initiales

Nom :

Prénom :

Date de naissance : .....

### DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE

Exposition(s) :

Tabac ☐ .....cig/j

Alcool ☐ .....verres/j

Toxicomanie ☐

Précisez : .....

Autres ☐

Pathologie (s) en cours de grossesse :

H.T.A. ☐

Diabète ☐

Infection ☐

Autres ☐

Autres traitements reçus pendant la grossesse :

| Nom des spécialités | Voie d'administration | Dose/j | Date début | Date fin ou durée | Indication |
|---------------------|-----------------------|--------|------------|-------------------|------------|
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |
| .....               | .....                 | .....  | .....      | .....             | .....      |

Hospitalisation en cours de grossesse

Non ☐

Oui ☐

Pourquoi ? : .....

Diagnostic anténatal

Non ☐

Oui ☐

Echographie : dates et résultats :

Dosages spécifiques - Résultats :

Retard de croissance in utero

Non ☐

Oui ☐

### ISSUE DE GROSSESSE

Nouveau-né vivant

Non ☐ Oui ☐ voir plus loin

F.C.S.

Date : .....

Terme : .....SA

Malformation

Non ☐

Oui ☐

Précisez : .....

I.V.G.

Date : .....

Terme : .....SA

Anapath.

Non ☐

Oui ☐

Précisez : .....

I.T.G.

Date : .....

Terme : .....SA

Grossesse extra-utérine ☐

Mort in utero

Non ☐

Oui ☐

Terme : .....SA

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## ACCOUCHEMENT

Date : ..... Terme : .....SA

Normal ☐ Provoqué ☐ Césarienne ☐

Souffrance foetale Non ☐ Oui ☐ Chronique ☐ Aiguë ☐

Liquide amniotique Clair ☐ Teinté ☐

Médicaments au cours du travail Non ☐ Oui ☐ Ne sais pas ☐

Si oui, précisez : .....

Placenta normal Non ☐ Oui ☐ Ne sais pas ☐

Post partum Normal ☐ Pathologique ☐ Précisez : .....

Commentaires .....

## ÉTAT DU NOUVEAU-NÉ

Sexe : F ☐ M ☐ Poids : .....kg Taille : .....cm

P.C. : .....cm Prématuré Non ☐ Oui ☐

Dysmaturé Non ☐ Oui ☐

Apgar : .....1mm .....5mm

Réanimation : Non ☐ Oui ☐ Ne sais pas ☐

Malformations : Non ☐ Oui ☐ Précisez : .....

Pathologie néonatale : Non ☐ Oui ☐ Précisez : .....

Transfert en réanimation ou en pédiatrie : Non ☐ Oui ☐ Durée : .....

Adresse du service : .....

Évolution immédiate : .....

Suivi de l'enfant effectué par : .....

Allaitement maternel Non ☐ Oui ☐

Commentaires .....

CACHET DU MÉDECIN

DATE ET SIGNATURE

Fiche à retourner :

CRVP GRENOBLE  
CHRU - BP 217  
38043 GRENOBLE CEDEX 9



## ANNEXE II



# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## NOTICE

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

|   |              |
|---|--------------|
| THALIDOMIDE.....  | 50,00 mg     |
| Excipient : lactose, acide stéarique ; enveloppe de la gélule : érythrosine, jaune de quinoléine, oxyde de fer noir, dioxyde de titane, gélatine..... | QSP 1 gélule |

### CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

immunomodulateur (D. Dermatologie)

### NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoires LAPHAL  
Avenue de Provence BP 7  
13718 Allauch cedex

### DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament est indiqué dans le traitement de certaines formes de maladies rares telles que aphtes multiples et sévères, lupus chronique, érythème noueux lépreux, rejet chronique de greffe et quand aucune alternative thérapeutique n'existe.

### ATTENTION : DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Femme enceinte.
- Femme en âge d'être enceinte n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (c.f. Mises en Garde).
- Chez les hommes dont les relations sexuelles ne sont pas protégées par le port d'un préservatif pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

### MISES EN GARDE SPECIALES

#### Mises en garde spéciales concernant les femmes

**ATTENTION : Ce médicament peut provoquer des malformations graves de l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement.**

La prise de ce médicament nécessite un bilan préalable ainsi qu'une surveillance particulière par votre médecin.

**Avant la mise sous traitement, vous devez :**

- 1 - Sauf en cas de stérilité confirmée par un médecin, une contraception est obligatoire.  
Votre médecin ne peut vous prescrire le Thalidomide si vous ne voulez pas ou ne pouvez pas suivre une de ces méthodes de contraception.  
Il s'agit de :
  - 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, capes cervicales... Ceci est également recommandé en cas de ligature des trompes ou vasectomie du partenaire.
- 2 - Faire un test sanguin de grossesse : recherche des hCG plasmatiques. Votre médecin doit vous le prescrire. Ce test doit être négatif.
- 3 - Remplir et signer le document concernant l'accord de soin et de contraception afin que votre médecin soit assuré que vous avez bien compris que :
  - vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement,
  - il existe un risque de survenue de graves malformations de l'enfant à naître si vous étiez enceinte pendant le traitement,
  - vous ne devez, en aucun cas, donner ou conseiller ce médicament à une personne de votre entourage.
- 4 - Pratiquer un examen électrique musculaire (électromyogramme) de référence prescrit par votre médecin.

**Pendant le traitement vous devez :**

- 1 - Poursuivre votre contraception.
- 2 - Revoir ensuite votre médecin tous les mois ou tous les 2 mois selon la dose de Thalidomide qui vous a été prescrite.
- 3 - Tous les 2 mois, vous devrez faire pratiquer un test sanguin de grossesse (recherche des hCG plasmatiques) prescrit par votre médecin.
- 4 - En cas d'oubli de votre pilule contraceptive, avertissez le médecin qui vous a prescrit la contraception.

#### CONSEIL en cas d'oubli d'une pilule estroprogestative :

- Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Vous devez :

- Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié
- Poursuivre le traitement contraceptif jusqu'à la fin de la plaquette
- Utiliser en même temps une contraception locale (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles

- 5 - Si vous portez un stérilet, avertissez votre médecin si vous constatez une modification du cycle, retard de règles ou autre, afin qu'il puisse vous prescrire un test de grossesse au moindre doute.
- 6 - En cas de retard de règles, et à plus forte raison, en cas de test de grossesse positif, il est impératif de consulter votre médecin.
- 7 - En cas de grossesse (test sanguin positif), il faut impérativement consulter votre médecin et il conviendra d'arrêter le traitement.
- 8 - Au 6ème mois de traitement puis tous les ans, vous devez pratiquer un examen électrique musculaire (électromyogramme) afin de dépister un trouble neurologique. Cet examen pourra vous être prescrit plus fréquemment par votre médecin.

**Après l'arrêt du traitement, vous devez :**

- 1 - Faire un test de grossesse 1 semaine après l'arrêt du Thalidomide afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté et consulter votre médecin dans les 3 jours qui suivent la réalisation de ce test.
- 2 - Si vous désirez être enceinte, une grossesse est possible après les règles qui suivent l'arrêt du traitement.
- 3 - Rapporter à votre médecin ou à votre pharmacien les gélules surnuméraires.

#### Mises en garde spéciales concernant les hommes

La prise de ce médicament nécessite un bilan préalable ainsi qu'une surveillance particulière par votre médecin.

1 - Avant de débiter le traitement, vous devez remplir et signer le document concernant l'accord de soin et de contraception afin que votre médecin soit assuré que vous avez bien compris que :

- En raison du passage possible du Thalidomide dans le sperme, 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.
- Vous ne devez, en aucun cas, donner ou conseiller ce médicament à une personne de votre entourage.

- 2 - Avant de débiter le traitement, vous devez faire pratiquer un électromyogramme de référence prescrit par votre médecin.
- 3 - Vous devez revoir votre médecin tous les mois ou tous les 2 mois selon la dose de Thalidomide qui vous a été prescrite.
- 4 - Au 6ème mois de traitement puis tous les ans, vous devez pratiquer un examen électrique musculaire (électromyogramme) afin de dépister un trouble neurologique. Cet examen pourra vous être prescrit plus fréquemment par votre médecin.
- 5 - Rapporter à votre médecin ou à votre pharmacien les gélules surnuméraires.

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la présence de Thalidomide dans le sang, aucun patient ne doit effectuer de don de sang pendant le traitement.  
Dans l'attente de données sur le passage de Thalidomide dans le sperme aucun patient ne doit effectuer de don de sperme pendant le traitement ni dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Si vous êtes infecté par le VIH et en cas d'utilisation prolongée, votre charge virale sera surveillée régulièrement.

Le taux de vos globules blancs pourra être surveillé régulièrement.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

Le risque de survenue de neuropathies périphériques est majoré avec Zalcitabine et Didanosine.

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du Thalidomide. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Le Thalidomide augmente l'action des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiamine, étiopixine), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

## GROSSESSE - ALLAITEMENT

Grossesse :

### ATTENTION

Pour les femmes : ce médicament peut provoquer des malformations graves de l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement.

Pour les hommes : tous les rapports sexuels doivent être protégés par le port d'un préservatif pendant votre traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt de votre traitement.

Il est indispensable de respecter les recommandations de votre médecin : c.f. Mises en garde.

Allaitement : si vous débutez le traitement après une grossesse, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la période d'allaitement.

## CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINE

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. Les associations peuvent potentialiser cet effet sédatif (c.f. Interactions médicamenteuses).

## COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

POSOLOGIE : suivre scrupuleusement la prescription de votre médecin.

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION : VOIE ORALE. Prendre les gélules avec un grand verre d'eau.

FRÉQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE ADMINISTRE : en raison des possibilités de somnolence, ce médicament sera pris de préférence le soir, une heure environ avant le coucher. Suivre la prescription de votre médecin.

DURÉE DU TRAITEMENT : la durée du traitement est variable selon votre maladie. Suivre la prescription de votre médecin.

## EFFETS NON SOUHAITES ET GÉNANTS

- Effet tératogène : (c.f. Mises en Garde et Grossesse et Allaitement).

- Troubles neurologiques périphériques :

- Des troubles sensitifs débutant le plus souvent à l'extrémité des membres inférieurs peuvent survenir au cours du traitement. Les premiers signes se manifestent souvent par des fourmillements dans les pieds. La régression de ces troubles à l'arrêt du traitement est variable. Afin de les dépister le plus précocement possible, votre médecin pratiquera un examen clinique régulier et des examens électriques (c.f. Mises en Garde).

- Somnolence et vertige, maux de tête, modification de l'humeur.

- Nausée, constipation.

- Trouble de l'appétence sexuelle.

- Troubles divers : sécheresse cutanée, sécheresse buccale, oedème des extrémités.

- Eruptions cutanées rares.

- Dans de très rares cas, chute de la pression artérielle lors du passage à la position debout pouvant s'accompagner de vertiges.

- Taux anormalement bas de certains globules blancs.

NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN ET A SIGNALER TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÉNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

NE PAS DÉPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR

## PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir le médicament hors de portée des enfants.

## DATE DE RÉVISION DE LA NOTICE

Juillet 1999



Les Laboratoires LAPHAL participent à CYCLAMED, association chargée de la collecte et de l'élimination des déchets issus de médicaments. Ils vous demandent en conséquence de rapporter à votre pharmacien l'emballage de ce médicament, vide ou non (France métropolitaine uniquement).



Avenue de Provence - BP 7 - 13718 Allauch Cedex - France

Tél. : +33 (0)4 91 10 77 00 - Fax : +33 (0)4 91 05 38 03 - Web : <http://www.laphal.com>

## ANNEXE III



# 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 IV

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## ACCORD DE SOIN ET DE CONTRACEPTION

### Destiné aux femmes traitées

(Document à remplir et à signer)

Thalidomide est un médicament qui provoque des malformations de l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte.

Il y a un risque extrêmement élevé d'avoir un enfant malformé si :

- vous êtes enceinte lorsque vous débutez le traitement,
- vous devenez enceinte pendant le traitement.

Ce médicament ne doit être utilisé qu'avec une contraception efficace.

Je soussignée Mme/Mlle ..... née le ..... certifie avoir été personnellement informée par le Docteur ..... (nom et adresse du médecin)

....., des risques liés au traitement par Thalidomide.

a- Thalidomide m'a été prescrit. En aucun cas, je ne dois donner mes gélules à quelqu'un d'autre.

b- Je ne dois pas prendre Thalidomide si je suis enceinte ou souhaite le devenir pendant le traitement en raison du risque important de malformations de l'enfant.

c- Je dois obligatoirement suivre une méthode contraceptive efficace avant de commencer le traitement, pendant tout le traitement.

d- Je dois effectuer un test sanguin de grossesse avant de commencer le traitement, puis régulièrement pendant le traitement et 1 semaine après la fin du traitement, tout en utilisant une contraception efficace.

Je souhaite être traitée par Thalidomide et accepte de suivre les précautions d'emploi ci-dessus mentionnées.

Fait à ..... Le .....

Signature de la patiente :

Pour les patientes mineures : signature des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale,  
Pour les patientes majeures protégées par la loi : signature du représentant légal.



## ANNEXE V

NOM du PRESCRIPTEUR  
Cachet de l'Hôpital

DATE : .....

PATIENT

NOM : [ ] [ ] [ ] [ ]

Prénom : .....

Âge : .....

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,  
☐ Aphthes sévères,  
☐ Maladie de Jessner-Kanoff,  
☐ Lupus érythémateux cutané,  
☐ Réactions chroniques du greffon contre l'hôte,  
☐ Autres (Remplir la fiche CERFA de Demande d'ATU Nominative).

Posologie : ..... mg/j

Soit ..... gélule(s) matin, ..... gélule(s) midi et ..... gélule(s) soir  
*(barrer la ou les mentions inutiles)*

**A prendre par voie orale avec un grand verre d'eau**

Pendant ..... jours  
..... mois

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 assurance de la bonne compréhension du risque tératogène, de la surveillance et des contraintes particulières. ☐ 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 : ..... (JJ/M/AN) négatif : ☐ oui ☐ non
- Électromyogramme de référence effectué le : ..... (JJ/M/AN) normal : ☐ oui ☐ non

Signature du prescripteur :

Formulaire sur papier triplicata :  
1 exemplaire destiné au patient, 1 exemplaire destiné au pharmacien et 1 exemplaire pour le prescripteur.

## ANNEXE VI

# THALIDOMIDE 50 mg LAPHAL - gélules

## ACCORD DE SOIN ET DE CONTRACEPTION

### Destiné aux hommes traités

(Document à remplir et à signer)

En raison du passage possible du Thalidomide dans le sperme, tout rapport sexuel doit être protégé par le port d'un préservatif pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Je soussigné Mr ..... né le ..... certifie avoir été personnellement informé par le Docteur ..... (nom et adresse du médecin)

....., des risques liés au traitement par Thalidomide.

- a- Thalidomide m'a été prescrit. En aucun cas, je ne dois donner mes gélules à quelqu'un d'autre.
- b- Je ne dois pas avoir de relations sexuelles non protégées par le port d'un préservatif pendant toute la durée du traitement et les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Je souhaite être traité par Thalidomide et accepte de suivre les précautions d'emploi ci-dessus mentionnées.

Fait à ..... Le .....

Signature du patient :

Pour les patients mineurs : signature des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale,  
Pour les patients majeurs protégés par la loi : signature du représentant légal.

## ANNEXE VII

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

Code de la Santé publique Art. L. 601-2, Art. R. 5142-23

AGENCE  
FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES  
PRODUITS DE SANTÉ

*A remplir par le Pharmacien hospitalier*

|   |  |  |
|---|--|--|
| Date de la demande  | Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input type="text"/> | Cachet de la Pharmacie d'Établissement |
| <b>IMPRIMÉ à FAXER ou ENVOYER à :</b><br>AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE<br>DES PRODUITS DE SANTÉ<br>Unité ATU<br>143-147 bd Anatole France<br>93286 Saint-Denis<br>FAX : 01 55 87 36 12<br>TÉL : 01 55 87 36 11 / 36 13 | Nom du Pharmacien  |  |
|   | FAX  |  |
|   | TÉL  |  |
| Signature   |  |  |

*A remplir par le Médecin prescripteur*

| Médicament concerné                |           |                     | Patient bénéficiaire     |  |
|------------------------------------|-----------|---------------------|--------------------------|--|
| Nom ou DCI ou Code (en majuscules) | Forme     |                     | Nom (3 prem. lettres)    | Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M |
| Age                                | Posologie | Durée de traitement | Prénom (2 prem. lettres) | Age  |
|                                    |           |                     |                          | Poids  |

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

Indication

Justification (traitements antérieurs, absence d'alternative...), préciser :

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

|   |                             |                   |
|---|-----------------------------|-------------------|
| <b>Je déclare accepter de prendre sous ma responsabilité la prescription du médicament concerné par cette demande.</b><br><b>Je m'engage à informer le patient et à le signer ci-dessus du statut sans AMM et de la nature du médicament qu'il va recevoir.</b><br>Signature <input type="text"/> | Nom du Médecin prescripteur | Cachet du Médecin |
|   | Service                     |                   |
|   | TÉL                         |                   |
|   | FAX                         |                   |
|   | Signature                   |                   |

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, le droit d'accès et de rectification pour les données de ce formulaire s'exerce auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des Produits de santé 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 hospitalier.

## ANNEXE VIII

NOM du PRESCRIPTEUR  
Cachet de l'Hôpital

DATE : .....

PATIENT

NOM : [ ][ ][ ][ ]

Prénom : .....

Âge : .....

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 (Remplir la fiche CERFA de Demande d'ATU Nominative).

Posologie : ..... mg/j

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

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

Pendant ..... jours  
..... mois

Date d'initiation du traitement .....

Par le docteur .....

Centre hospitalier .....

- Dosage des hCG plasmatiques effectué le : ..... (JJ/M/AN) négatif : ☐ oui ☐ non  
(Chez la femme en période génitale : un contrôle de la négativité de test sérologique de grossesse datant de moins de 3 jours doit être effectué tous les 2 mois)

- Électromyogramme effectué le : ..... (JJ/M/AN) normal : ☐ oui ☐ non  
(Un électromyogramme doit être pratiqué : au 6ème mois de traitement, une fois par an, en cas de survenue d'anomalie clinique)

Signature du prescripteur :

Formulaire sur papier triplicata :

1 exemplaire destiné au patient, 1 exemplaire destiné au pharmacien et 1 exemplaire pour le prescripteur.



## ANNEXE IX

TRAITEMENT par le THALIDOMIDE  
*Attestation d'information préalable*

Nom et adresse  
médecin hospitalier

Je soussigné (e), prescris à :

Monsieur ou Madame .....

âgé (e) de .....

.... comprimés par jour de THALIDOMIDE

pendant .... jours (prescription limitée à 30 jours).

Je déclare être informé :

- du risque tératogène majeur dans l'espèce humaine
- du risque mutagène et, éventuellement, cancérigène
- ainsi que des divers effets indésirables de ce médicament  
(dont des neuropathies périphériques sévères et difficilement réversibles).

Je déclare avoir reçu la fiche signalétique sur le  
THALIDOMIDE.

En outre, s'agissant d'une patiente en période d'activité  
génitale, je certifie m'être assuré<sup>1</sup> que des moyens de contracep-  
tion fiables ont été mis en oeuvre.

Date

Signature

Ce document est indépendant de l'ordonnance. Il n'est  
pas destiné à être remis au patient mais doit être remis sous  
enveloppe au pharmacien hospitalier en même temps que la feuille  
d'observation de couleur.

<sup>1</sup>  
Mention à rayer le cas échéant.

## ANNEXE X

le

Je soussignée déclare avoir été informée par le Docteur qu'il me prescrivait aujourd'hui un traitement comportant de la Thalidomide. Il m'a informé des dangers de ce médicament en cas de grossesse et de la nécessité d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement. Un examen préalable a été fait pour s'assurer que je n'étais pas enceinte à la date du début du traitement. J'ai été informée qu'en cas d'échec de la contraception pendant le traitement, le recours à l'interruption de grossesse est nécessaire.

Fait à

*Lu et approuvé*

Signature

## ANNEXE XI

N° dossier :

STATUT : (A.T.U. de cohorte ? nominative ?)

RENSEIGNEMENTS PATIENT

Initiales du patient :

Sexe :

Année de naissance :

Age à l'instauration du traitement :

Ménopause ?

DUREE DU TRAITEMENT

Date d'instauration du traitement :

Date de fin de traitement :

PATHOLOGIE

Indication :

Posologie initiale :

Evolution de la posologie :

EXAMENS

E.M.G. ?

hCG ?

DIVERS



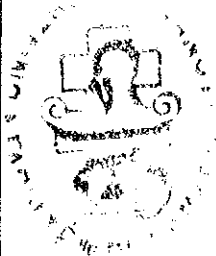

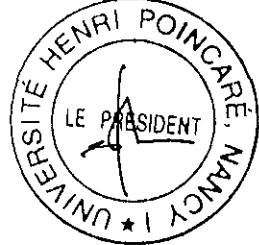
Effets indésirables ?

Signature de la notice d'information ?

Signature de l'accord de soin ?

COMMENTAIRES

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

|   |   |
|---|---|
| <p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR<br/>EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par <b>Virginie MONACO</b></p> <p><u>Sujet :</u></p> <p><b>Le Thalidomide, histoire et actualité.</b></p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Maurice HOFFMAN, Professeur</p> <p>Juges : Melle Béatrice DEMORE, Pharmacien, Praticien<br/>hospitalier<br/>Mme Marie-Laure HENRY, Docteur en pharmacie</p> | <p>Vu,</p> <p>Nancy, le 31 août 2000</p> <p>Le Président du Jury                      Le Directeur de Thèse</p> <p>                      </p> <p><b>M. Maurice HOFFMAN,</b>                      <b>Melle Béatrice DEMORE,</b><br/>Professeur                      Pharmacien,<br/>Praticien hospitalier</p> |
| <p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 11 septembre 2000</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie<br/>de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,</p> <p>                      <br/><b>Chantal FINANCE</b></p>    | <p>Vu,</p> <p>Nancy, le 11 septembre 2000<br/>n° 842</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,</p> <p><br/><b>Claude BURLET</b></p>   |





N° d'identification : PH Nancy 00 n° 58

**LE THALIDOMIDE  
HISTOIRE ET ACTUALITE**

Thèse soutenue le 29 septembre 2000  
par Virginie MONACO

**RESUME**

Le thalidomide est responsable d'une des catastrophes parmi les plus célèbres de l'histoire du médicament ; son caractère tératogène ayant été découvert après sa mise sur le marché. Pourtant, l'efficacité de la molécule sur l'érythème noueux lépreux a permis sa réintroduction en thérapeutique, moyennant des modalités particulières de prescription et de dispensation.

Aujourd'hui, le thalidomide est disponible en France. Une étude des dispensations de la molécule sur le C.H.U. de Nancy permet d'apprécier le contexte actuel de son utilisation et ses éventuelles voies d'avenir.

**MOTS CLES**

Thalidomide  
Phocomélie

Thérapeutique  
Tératogénicité

| Directeur de Thèse               | Intitulé du laboratoire                                     | Nature  |
|----------------------------------|---|---|
| M <sup>lle</sup> Béatrice DEMORE | Pharmacie Brabois Adultes<br>C.H.U.<br>VANDOEUVRE-LES-NANCY | Expérimental <input type="checkbox"/><br>Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/><br>Thème <input checked="" type="checkbox"/> |

**Thèmes**

- |                           |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| 1. Sciences fondamentales | 2. Hygiène/ Environnement   |
| 3. Médicament             | 4. Alimentation – Nutrition |
| 5. Biologie               | 6. Pratique professionnelle |