

## THALIDOMIDE: REGAIN D'INTERET

Dans les années '60, la thalidomide, qui était alors surtout utilisée comme somnifère, a été retirée du marché au niveau mondial en raison de ses effets tératogènes. Il existe toutefois un regain d'intérêt pour ce médicament, surtout en ce qui concerne son utilisation dans certaines affections immunologiques. Dans ces indications, il est bien sûr très important de respecter les mesures de précaution, notamment en ce qui concerne les mesures de contraception efficace.

Tout le monde connaît la thalidomide qui fut disponible dans plusieurs pays fin des années '50 sous les noms de spécialités Softenon, Contergan et Distival. On estime que cette substance est responsable d'environ 10.000 malformations chez des bébés. Les mères avaient été traitées en début de grossesse par la thalidomide, utilisée comme somnifère ou comme traitement contre les nausées matinales. La thalidomide a été retirée du marché au niveau mondial dans les années '60. Peu après - lors de la recherche de son mécanisme de tératogénicité - des effets positifs sur l'érythème noueux lépreux ont été découverts et son efficacité dans cette indication est actuellement bien établie.

Des recherches ultérieures ont montré que la thalidomide exerce un effet immunomodulateur et inhibiteur sur l'angiogenèse, ce qui a conduit à l'étudier et à l'utiliser dans d'autres indications. Des résultats prometteurs ont surtout été observés dans certaines affections immunologiques, telles le syndrome «*graft-versus-host*» (ou maladie homologue, une complication redoutable après transplantation allogène de moelle osseuse) et les affections inflammatoires de l'intestin, dans le syndrome *wasting-HIV* chez des patients atteints du SIDA (caractérisé par une perte de poids, de la diarrhée et un malaise général), et dans le myélome multiple. D'autres affections dans lesquelles la thalidomide est étudiée sont les aphtes multiples récidivantes, le syndrome de Behçet, la microsporidose et le syndrome de Kaposi chez des patients atteints du SIDA, et le syndrome myélodysplasique [n.d.l.r.: ainsi que le lupus érythémateux]. La plupart de ces indications ont fait l'objet d'études rigoureuses, mais celles-ci ne comportent toutefois qu'un faible nombre de patients pour chaque indication.

Outre ses effets tératogènes, une neuropathie périphérique - pouvant être irréversible - et de la somnolence sont des effets indésirables bien connus de la thalidomide. Des vertiges, des nausées, de la constipation, une prise de poids et des oedèmes ont également été rapportés. Des études n'ont pas montré d'interactions avec les contraceptifs oraux.

On s'attend à ce que la thalidomide soit de plus en plus utilisée à l'avenir. Elle figure dans la liste des médicaments orphelins («*orphan drugs*») de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA), et ce pour les indications suivantes: le myélome multiple, le syndrome «*graft-versus-*

*host* » (maladie homologue) et l'érythème noueux lépreux [n.d.l.r.: les médicaments orphelins sont des médicaments avec un statut particulier, destinés au traitement de maladies rares]. Il est dès lors primordial de respecter les avertissements et les mesures de précautions concernant les effets indésirables – notamment la nécessité d'une contraception adéquate chez les femmes en âge de procréer [n.d.l.r.: dans *Martindale* (33<sup>ème</sup> édition), il est mentionné que les hommes dont la partenaire est fertile doivent aussi utiliser un moyen de contraception pendant un traitement par la thalidomide, bien qu'on ne sache pas si la thalidomide se retrouve dans le sperme].

D'après K.J.M. Schimmel et J. van der Wal: Thalidomide. Softe-non nu softe-oui ? *Pharma Selecta* **18**, 69-72 (2002)

K.L. Wu et P. Sonneveld: Thalidomide: nieuwe toepassingen voor een oud geneesmiddel. *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* **146**, 1438-1440 (2002)

## Note de la rédaction

Aux Etats-Unis, la spécialité Thalomid (avec comme substance active la thalidomide) est disponible comme médicament orphelin pour le traitement de l'érythème noueux lépreux. Aucune spécialité à base de thalidomide n'est actuellement enregistrée en Belgique ou dans les autres pays de l'Union Européenne. En Belgique, la thalidomide peut être obtenue selon des modalités particulières fixées par arrêté royal et ministériel, pour traiter un certain nombre d'affections précisées officiellement. L'avis d'un spécialiste en dermatologie, en hématologie ou en gastro-entérologie attaché à une institution universitaire et désigné à cet effet et/ou l'avis d'un comité d'éthique, de même qu'une justification du traitement sont notamment requis. Pour tout renseignement: Service d'Information de la Direction générale de la Protection de la Santé publique: Médicaments (antérieurement: Inspection Générale de la Pharmacie), tél. 02/227.55.44 ou 02/227.55.68.

---

### EN BREF

- Un concentré de **protéine C**, dérivé du sang, est disponible depuis peu en spécialité injectable (CEPROTIN) pour le traitement et la prévention des complications thrombotiques liées au déficit en protéine C. Des déficits congénitaux, quantitatifs ou qualitatifs, en protéine C sont associés à un risque accru de thrombose veineuse. Les déficits sévères sont rares et se traduisent par des troubles graves chez le nouveau-né. L'administration de protéine C n'est indiquée que dans les déficits sévères, et son coût est élevé. Des réactions anaphylactiques et des hémorragies ont été décrites, et comme avec tous les dérivés du sang, il existe un risque de transmission infectieuse [*La Revue Prescrire* **22**, 658-659 (2002)]. Le déficit en protéine C doit être distingué de la résistance à la protéine C activée, un trouble beaucoup plus fréquent, dû à une mutation («factor V Leiden») au niveau du facteur de coagulation V, et qui expose aussi à un risque thrombotique accru.