

Thalidomide

- Traitement de seconde intention
- Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux **résistantes à un traitement bien conduit** par APS

- *Gélule à 50 mg*
- Posologie usuelle: **50 à 100 mg/jour**
 - Instauré à la dose de 100 mg par jour jusqu'à rémission complète des lésions cutanées
 - Puis traitement d'entretien à 50 mg tous les 2 jours, voire 50 mg 2 fois par semaine
- Soumis à prescription hospitalière
- **Dispensation en pharmacie hospitalière**
- Lors de la prescription initiale :
 - recueil de l'accord de soins
 - remise d'un carnet patient
 - remise d'une fiche de renseignements complétés
- Première délivrance accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie

- Pour les femmes en âge de procréer:

- Prescription **limitée à 1 mois de traitement**
- Seulement si **bHCG plasmatiques sanguins négatifs, dosage réalisé tous les mois** dans les 3 jours précédant la prescription
NB: Avec mention de la date et le résultat des bHCG plasmatiques dans le carnet patient
- **Délivrance au plus tard 7 jours après la prescription** et après vérification par le pharmacien de la date et le résultat du test de grossesse
NB: Avec mention de la date de délivrance dans le carnet patient
- Méthode de contraception efficace pendant **4 semaines avant le début du traitement**, pendant **toute la durée du traitement** et **4 semaines après l'arrêt** du thalidomide

- Pour les hommes:

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, les hommes **doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement** si leur partenaire est enceinte ou susceptible de l'être et n'utilise pas de méthode contraceptive, et **pendant une semaine à l'issue et/ou en cas d'interruption du traitement**

- **Inhibition de la production de TNF- α** , notamment en **bloquant le complexe NF- κ B**, facteur transcriptionnel ayant une place centrale dans la réponse inflammatoire
- **Inhibition de nombreuses interleukines: IL1, IL6, IL12 et IL8** indirectement via l'inhibition du TNF alpha
- **Diminue l'expression de certaines molécules de surface** impliquées dans la migration des leucocytes
- **Altération des différentes fonctions des leucocytes**
 - Diminue la capacité de phagocytose des monocytes et des polynucléaires
 - Diminue le chimiotactisme des polynucléaires
- **Activité antiangiogénique**
 - Inhibe les deux principales cytokines proangiogéniques que sont le bFGF (*basic-fibroblast growth factor*) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) , mais également le TGF β (*transforming growth factor-béta*) via l'inhibition de la cox-2
- Propriétés hypnotiques et sédatives d'origine centrale, différentes de celles des barbituriques



Propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales

- **Effet tératogène puissant**
 - Anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse
- **Neuropathies périphériques des membres**
 - Bilatérales et symétriques, d'abord sensibles à début distal puis motrices
 - Territoires plus précocement touchés: nerf saphène externe et nerf médian
 - Début entre 2 et 18 mois après le début du traitement
 - Réversibilité variable à l'arrêt du traitement
- **Accidents thromboemboliques** essentiellement veineux (Thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires)
 - Risque reste faible (< 5%) quand le thalidomide est utilisé seul
 - Risque plus important en cas d'association avec la dexaméthasone, avec prednisone-melphalan ou avec une chimiothérapie comprenant notamment de la doxorubicine dans le cadre du traitement du myélome

- **Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, syncope**
- Accidents thromboemboliques artériels: **Infarctus du myocarde, AVC**
- ***HTAP***
- Vertiges , somnolence, troubles de la mémoire
- Toxidermie (syndrome de Stevens-Johnson, Lyell)
- Nausées, constipation
- Oedèmes périphériques
- Dysmenorrhée, aménorrhée
NB: Toute aménorrhée en cours de traitement doit être considérée comme étant due à une grossesse jusqu'à ce que l'absence de grossesse soit médicalement confirmée
- Neutropénie
- Dysthyroidies
- Infections: cas décrits de réactivation virale (VZV, VHB)

- Hypersensibilité au thalidomide ou à l'un des excipients
- Femmes enceintes
- Allaitement
- Femmes en âge de procréer en l'absence de contraception
- Patients masculins dans l'incapacité de respecter les mesures de contraception exigée
 - Chez l'homme, tout rapport sexuel risquant d'induire une grossesse est contre-indiqué pendant la durée du traitement et pendant les 8 jours qui suivent l'arrêt du traitement
- **Don de sperme**
- **Don de sang**
- Enfant de moins de 6 ans

- **Biologique:**

NFS

Bilan hépatique complet

créatinine sanguine

Sérologie VHB (risque de réaction virales)

bHCG chez la femme

- **Clinique:**

Examen neurologique autant que possible avant la mise en route du traitement avec:

- Examen neurologique clinique
- Examen électroneurophysiologique (ENMG) standardisé

- **Neurologique:**

- Examen clinique neurologique

- **1 mois après le début du traitement** puis **tous les trois mois** au minimum

- **ENMG**

- à 6 mois puis tous les ans

- en cas de survenue d'anomalie clinique, paresthésies ou troubles sensitifs objectifs

- **L'association de signes cliniques et électriques est une indication à l'arrêt du traitement**

- Si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru, la poursuite du traitement peut être envisagée en diminuant éventuellement la posologie et en renforçant la surveillance clinique et avec un ENMG

- **Risque thromboembolique**

- **Surveillance clinique**

- Traitement prophylactique antithrombotique envisagé au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels

- **Risque tératogène**

- **HCG plasmatiques mensuels** chez la femme

- **Risque de neutropénie**

- Surveillance régulière de l'hémogramme, pas de consensus