
THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- ☒ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
- ☐ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
-

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 12 FÉVRIER 2009 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare et/ou ALD concernée

Lichen plan

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

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

Posologie

La posologie usuelle est de 100 à 200 mg/jour.

Modalités d'utilisation

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Compte-tenu du risque tératogène, ce médicament est soumis à prescription hospitalière et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement :

- pour tous les patients :
 - la prescription initiale nécessite le recueil de l'accord de soins et la remise d'un carnet patient et d'une fiche de renseignements complétés.
 - la première délivrance doit être accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée.
- pour les femmes susceptibles de procréer :
 - la prescription est limitée à 1 mois de traitement ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la

prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient

- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ; la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patient
- les délivrances qui suivent la première délivrance doivent être accompagnées de l'envoi immédiat au laboratoire d'une copie du carnet patient complété en ce qui concerne la date et le résultat du test de grossesse mensuel.

La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Précautions d'emploi / Effets indésirables

- Effet tératogène

Le Thalidomide est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Le thalidomide ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.

Les femmes susceptibles de procréer doivent recourir à une 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, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle.

Avant de commencer le traitement, un test de grossesse doit être effectué sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédents la consultation lorsque le thalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement. Un nouveau test de grossesse doit être effectué toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement (test effectué dans les 3 jours précédents la consultation dédiée à la prescription).

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.

En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par thalidomide, le traitement doit être immédiatement arrêté.

- Neuropathies périphériques

Elles sont fréquentes et potentiellement graves, pouvant entraîner des lésions irréversibles. Elles nécessitent une surveillance neurologique des patients avant et régulièrement pendant toute la durée du traitement.

- Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

Ce risque est augmenté en cas d'association avec la dexaméthasone, avec prednisone-melphalan ou avec une chimiothérapie comprenant notamment de la doxorubicine. En raison du risque thromboembolique, une surveillance attentive est recommandée. En fonction des facteurs de risques individuels, un traitement prophylactique antithrombotique peut être envisagé.

- Compte-tenu des risques de bradycardie et syncope, et du risque de somnolence important, les patients doivent faire l'objet d'un suivi et des réductions de dose peuvent s'avérer nécessaires.

- Des réactions cutanées graves à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ont été décrites ; elles nécessitent un arrêt du traitement.

- Nausées, constipation, œdèmes périphériques et neutropénie ont également été rapportés.

(Le détail des effets indésirables et des précautions d'emploi du thalidomide peut être consulté dans le RCP du produit aux sections 4.4 et 4.8.)

Nombre de patients concernés :

La prévalence du lichen plan buccal est de l'ordre de 1 à 2 % avec une prédilection pour les sujets d'âge moyen (quatrième et cinquième décennies) et les femmes.

De janvier 2006 à mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 11 ont été traités par thalidomide dans l'indication Lichen Plan Erosif.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☐

Non ☒

Commentaires :

Pas d'essai clinique envisageable car trop peu de patients sont concernés par cette pathologie.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☒

Non ☐

Si oui, préciser les modalités :

- En raison du profil de sécurité d'emploi et des risques au cours de la grossesse, l'utilisation du thalidomide dans cette indication fera l'objet d'un suivi dans le cadre de l'observatoire des prescriptions mis en place par le laboratoire à la demande de l'Afssaps. Celui-ci vise à documenter les indications de prescriptions de thalidomide et le respect du plan de prévention des grossesses et des conditions de prescription et de délivrance dans les conditions réelles d'utilisation. La première délivrance devra être accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée par le prescripteur puis par le dispensateur.
- Le laboratoire assure la mise à disposition d'un kit d'information et d'aide à la prescription et à la délivrance destiné aux prescripteurs et pharmaciens et qui inclut :
 - Un guide d'information sur le traitement par thalidomide et le RCP ;
 - Trois formulaires d'accords de soins et de contraception pour tous les patients traités (hommes, femmes susceptibles et femmes non susceptibles de procréer) devant être signés avant de débiter le traitement ;
 - Un carnet patient, délivré par le spécialiste au patient lors de l'initiation du traitement, qui inclut des informations sur la sécurité d'emploi, les mesures de suivi du traitement et la notice patient. Ce carnet devra être présenté à chaque consultation et délivrance. Le prescripteur y notera systématiquement les dates et les résultats des tests de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer. Le pharmacien ne délivrera qu'au vu du carnet dûment complété ;
 - Une fiche de signalement des grossesses.
- De même dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance, toute grossesse ou tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Thalidomide PharmionTM doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

ARGUMENTAIRE

1. Historique

L'utilisation du Thalidomide dans l'indication lichen plan s'inscrit dans le cadre d'une ATU nominative, chez des patients en impasse thérapeutique.

Dans son avis du 3 décembre 1996, le groupe de travail Dermatologie de l'Afssaps a considéré que l'utilisation du thalidomide dans l'indication lichen érosif, lichen généralisé nécessitait un avis d'expert.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée^{1, 2, 3, 4, 5}

Le lichen plan est une dermatose cutanéomuqueuse inflammatoire chronique. Cette affection touche le plus généralement les muqueuses buccales mais des atteintes de l'œsophage, du nez, du larynx, des atteintes anales et génitales ont également été décrites. L'atteinte cutanée est observée chez 15% des patients ayant un lichen plan buccal. L'atteinte muqueuse peut être indépendante de l'atteinte cutanée. Les formes touchant les muqueuses génitales (associées au lichen plan buccal chez 25% des femmes et chez 2-4% des hommes) peuvent devenir malignes.

Le lichen plan buccal évolue en quatre phases :

- La phase initiale : d'une durée de 6 à 12 mois, se traduit par l'apparition de lésions le plus souvent dans la région jugale postérieure et sur la langue. Les lésions s'étendent peu à peu pour former des plaques kératosiques. On observe aussi une perte des papilles et une atteinte de la fibromuqueuse gingivale.
- La phase d'état : elle dure une dizaine d'années ou plus en alternant des phases de poussées et de rémissions. Lors des poussées, en plus des lésions kératosiques, il apparaît des plaques érythémateuses voire érosives, exceptionnellement bulleuses.
- La phase tardive : elle se traduit par le développement d'un état atrophique ou scléro-atrophique responsable notamment de plaques décapillées sur la langue, d'une rétraction gingivale d'une limitation de l'ouverture buccale et une diminution de la protrusion linguale.
- L'état post-lichénien : la muqueuse scléroatrophique peut être le siège de foyers de transformation maligne aboutissant au développement d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde.

Le lichen plan buccal est le plus souvent asymptomatique mais les formes érosives et atrophiques peuvent engendrer des symptômes allant d'une sensation de brûlure à une douleur intense gênant l'élocution, l'alimentation et la déglutition.

Le lichen plan cutané persiste en général pendant 6 à 18 mois mais certaines formes persistent plus longtemps. Il est caractérisé par la formation de papules prurigineuses, à bords bien délimités, violacées, polygonales, à surface plate, comportant des stries blanches. Dans 20% des cas les lésions ne sont pas prurigineuses.

Les sièges de prédilection sont la face antérieure des poignets et des avant-bras, la région lombaire, moins souvent les membres inférieurs. Le visage est épargné.

3. Stratégie thérapeutique^{1, 2, 3, 4}

➤ Lichen plan buccal

Dans le traitement du lichen plan buccal, les premières mesures thérapeutiques à mettre en œuvre sont préventives en adoptant une hygiène buccale rigoureuse, en évitant les blessures de la

¹ Lodi G, Scully C, Carrozzo M and al. Current controversies in oral lichen planus : Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:164-78

² Scully C and Carrozzo M. Oral mucosal disease : Lichen planus. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2008;46:15-21

³ Al-Hashimi Ibtisam, Schiter M, Lockhart PB and al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103(suppl 1):S25-S31

⁴ Chosidow O, Cribier B et Le Cleach L :

http://www.therapeutiquedermatologique.org/article_main.php?article_id=189

⁵ Isamil SB, Kumar SKS and Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: ethiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. Journal of Oral Science 2007;49(2):89-106

muqueuse buccale notamment lors du brossage des dents et les substances qui favorisent l'apparition des lésions (matériaux pour les soins dentaires, alcool, tabac).

Le lichen plan érosif buccal nécessite un traitement médicamenteux lorsqu'il est symptomatique. De nombreux traitements sont utilisés dans le traitement du lichen plan mais pour la grande majorité les preuves de leur efficacité sont limitées. Les traitements locaux sont en général utilisés en première intention sauf dans les atteintes sévères ou disséminées. Les principaux traitements sont les suivants :

Corticoïdes

Les corticoïdes locaux sont les traitements de première intention (en particulier acétonide de triamcinolone, bétaméthasone, clobétasol, corticoïdes fluorés). Des injections intra-lésionnelles de corticoïdes ont également été utilisées dans le lichen plan buccal mais elles sont douloureuses, d'efficacité variable et provoquent des atrophies de la muqueuse.

Les corticoïdes systémiques n'ont d'intérêt que dans les poussées aiguës, les formes diffuses de lichen plan buccal ou lorsque les sites sont multiples (hors cavité buccale) et résistants aux traitements locaux.

Rétinoïdes

La trétinoïne en bain de bouche en association avec les corticoïdes locaux est un traitement de première intention. La voie générale est réservée aux formes sévères et doit être utilisée avec prudence en raison des effets indésirables potentiellement grave liés au rétinoïdes systémiques. L'acitrétine (voie orale) a le meilleur niveau de preuve d'efficacité.

Tacrolimus

L'utilisation du tacrolimus topique, en bains de bouche ou en crème, permet une amélioration rapide des symptômes et une guérison au moins partielle des ulcérations muqueuses, tant buccales que génitales, chez des patients résistants aux corticoïdes locaux ou aux traitements systémiques. Cependant, le risque de survenue d'un cancer n'est pas exclu.

Antifongiques

Candida albicans est présent dans 37% des lésions de lichen plan oral et peut contribuer à en exacerber les symptômes. La griséofulvine a donné des résultats contradictoires alors qu'une amélioration voire une disparition des symptômes a été observée avec l'amphotéricine B, la nystatine et les antifongiques imidazolés. Ces produits sont utiles en adjonctions aux corticoïdes locaux.

➤ **Lichen cutané**

L'objectif du traitement des formes cutanées est de raccourcir le temps de guérison et de diminuer le prurit. Le seul traitement ayant l'AMM dans le traitement du lichen cutané est l'acitrétine, seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité par une étude contrôlée.

En pratique cependant, le traitement de première intention associe le plus souvent une corticothérapie locale à un traitement émollient plus ou moins associé à un traitement antihistaminique.

Le traitement des formes d'emblée plus sévères est la corticothérapie générale. Cette attitude thérapeutique est pragmatique et ne repose sur aucune étude publiée. En raison des effets indésirables associés à l'acitrétine, il semble licite de ne prescrire ce traitement qu'en deuxième intention. La PUVAthérapie peut également être un traitement de deuxième intention, son efficacité a toutefois un moins bon niveau de preuve que l'acitrétine. La PUVA associée à un rétinoïde est également une alternative thérapeutique possible dans les lichens plans sévères.

En ce qui concerne le lichen plan du cuir chevelu, l'évolution possible vers une alopécie cicatricielle nécessite le début rapide d'une corticothérapie générale.

D'autres thérapeutiques ont été utilisées sur des petits effectifs dans des études non contrôlées mais les résultats en termes d'efficacité sont contradictoires ou leurs effets indésirables ne permettent pas d'en recommander l'utilisation (ciclosporine, azathioprine, photochimiothérapie, hydroxychloroquine, dapsone).

➤ Lichen unguéal

L'évolution de l'atteinte unguéale vers des lésions destructrices et irréversibles justifie le début rapide d'une corticothérapie générale à la dose initiale de 0,5 mg/kg/j. Une corticothérapie intra-lésionnelle (une injection par mois) peut être associée à la corticothérapie générale dans les cas les plus sévères.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique⁶

La bibliographie rapporte essentiellement des cas décrits. Il n'y a pas d'essais cliniques publiés. Deux articles récents rapportent deux séries de cas de 9 et 6 patients. Les résultats en sont contradictoires. Jouanique C (2004) rapporte les cas de 6 patients traités par thalidomide de 100 mg à 200 mg/jour pour lichen plan pilaire (lichen planopilaris) n'ayant présenté aucune amélioration sous traitement. Il est à noter qu'un des patients a développé une neuropathie sous thalidomide.

Doherty D (2008) dans une série de 48 patients souffrant d'atteinte dermatologique et réfractaires aux traitements habituels, rapporte les cas de 9 patients ayant un lichen plan (dont 3 pilaires) traités par thalidomide et qui ont présenté une réponse complète ou une réponse partielle respectivement pour 5 et 3 d'entre eux.

Seul un très petit nombre de patients a été concerné par l'utilisation du thalidomide dans cette indication. Il n'y a pas d'essai clinique en cours actuellement. La bibliographie est limitée à quelques cas décrits qui suggèrent une efficacité du thalidomide dans cette indication. En raison du faible niveau de preuve et de sa toxicité, le thalidomide doit être réservé à la prise en charge du lichen plan cutané et érosif sévères ayant résisté aux traitements usuels

⁶ références bibliographiques :

Scully C : « Update on oral lichen planus : etiopathogenesis and management" Crit Rev Oral Biol Med 1998 ; 9(1) : 86-122.

Doherty SD : « A case series of 48 patients treated with thalidomide » Journal of Drugs in Dermatology August 2008 ; vol 7 : issue 8.

Popovsky JL : « New and emerging therapies for diseases of the oral cavity » Dermatologic Clinics January 2000 ; vol 18 : number 1.

Perry AJ : « A review of thalidomide's history and current dermatological applications » Dermatology Online Journal 2003 ; vol 9 : number 3.

Wu JJ : « Thalidomide : dermatological indications, mechanisms of action and side-effects » British journal of dermatology 2005 ; 153 : 254-273.

Jouanique C : « Thalidomide is ineffective in the treatment of lichen planopilaris » J Am Acad Dermatol September 2004 ; vol 51 : number 3.