

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2008

N°167

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Dermatologie-Vénérologie

par

**Muriel HELLO**

née le 15 juillet 1979 à Rennes

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 novembre 2008

---

**TRAITEMENT PAR THALIDOMIDE DES APHTOSES BUCCALES  
SEVERES RECIDIVANTES EN SITUATION REELLE :  
ANALYSE DE COHORTE MULTICENTRIQUE**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-François Stalder  
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien Barbarot  
Examineurs : Monsieur le Professeur Olivier Chosidow, Paris  
Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou  
Madame le Docteur Marie-Hélène Tessier

## SOMMAIRE

<b>1- RESUME DETAILLE .....</b>	<b>3</b>
<b>2- INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>3- CONTEXTE.....</b>	<b>19</b>
<b>4- OBJECTIFS.....</b>	<b>22</b>
<b>5- PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>23</b>
<b>5.1- Type d'étude .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2- Patients .....</b>	<b>23</b>
5.2.1- La cohorte nationale .....	23
5.2.2- Sélection de la population.....	23
5.2.3- Critères d'inclusion et de non inclusion .....	24
<b>5.3- Recueil des données.....</b>	<b>25</b>
5.3.1- Modalités du recueil de données .....	25
5.3.2- Données étudiées.....	25
<b>5.4- Classification des patients .....</b>	<b>27</b>
<b>5.5- Analyse statistique.....</b>	<b>27</b>
<b>5.6- Aspects éthiques et réglementaires.....</b>	<b>28</b>
<b>6- RESULTATS.....</b>	<b>29</b>
<b>6.1- Description de la cohorte.....</b>	<b>29</b>
6.1.1- Flow-Chart de l'étude et répartition des patients inclus selon les centres.....	29
6.1.2- Caractéristiques des patients inclus.....	31
<b>6.2- Réponse au traitement d'attaque par thalidomide .....</b>	<b>33</b>
<b>6.3- Utilisation du thalidomide dans la cohorte.....</b>	<b>35</b>
6.3.1- Description des modalités d'utilisation du thalidomide dans la cohorte .....	35
6.3.2- Comparaison des patients traités moins de 3 mois et plus de 3 mois .....	36
6.3.3- Observance du thalidomide dans la cohorte .....	36
6.3.4- Motifs d'arrêt du thalidomide dans la cohorte.....	38
<b>6.4- Traitement d'entretien par thalidomide.....</b>	<b>39</b>
6.4.1- Données générales sur le traitement d'entretien .....	39
6.4.2- Traitement d'entretien continu .....	40
6.4.3- Traitement d'entretien discontinu .....	41
6.4.4- Comparaison des schémas thérapeutiques d'entretien continu et discontinu.....	41

<b>6.5- Effets indésirables.....</b>	<b>43</b>
6.5.1- Données générales sur les effets indésirables dans la cohorte.....	43
6.5.2- Effets indésirables bénins .....	43
6.5.3- Effets indésirables graves.....	46
<b>6.6- « Effet centre ».....</b>	<b>48</b>
<b>7- DISCUSSION.....</b>	<b>49</b>
<b>8- CONCLUSION .....</b>	<b>54</b>
<b>9- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>55</b>
<b>10- INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES .....</b>	<b>60</b>
10.1- Tableaux.....	60
10.2- Figures .....	61
<b>11- ANNEXES.....</b>	<b>62</b>
11.1- Annexe 1 : liste des abréviations .....	62
11.2- Annexe 2 : fiche de recueil de données .....	63
11.3- Annexe 3 : questionnaire préliminaire .....	66
11.4- Annexe 4 : score de gravité utilisé dans l'étude .....	67
11.5- Annexe 5 : fiche de consentement.....	68

### INTRODUCTION

L'aphtose buccale sévère récidivante (ABSR) est une affection chronique rare d'étiologie inconnue [4]. Elle se manifeste par des poussées subintrantes d'ulcérations muqueuses multiples très douloureuses. Ces lésions cicatrisent en plusieurs semaines et laissent parfois des séquelles fibreuses [2,5,7]. L'ABSR est très invalidante car les douleurs occasionnées sont responsables de difficultés lors de l'alimentation et de la parole. Elle peut parfois s'associer à une maladie de Behçet et certains auteurs ont suggéré un continuum entre ces deux pathologies [9,10]. Le thalidomide (TH) est un traitement efficace proposé en seconde intention dans les ABSR [13]. Il est en effet le seul à avoir prouvé son efficacité constante quoique suspensive dans un essai contrôlé [36]. Les effets secondaires (EI) du TH, souvent dose-dépendants, limitent néanmoins son utilisation [15,16].

Si l'efficacité du TH en traitement d'attaque des ABSR est connue, il existe en revanche peu de données dans la littérature concernant son efficacité, sa tolérance et ses modalités d'utilisation au long cours dans la vie réelle. Or, l'expérience clinique montre que de nombreux patients atteints d'ABSR sont en rémission complète (RC) prolongée grâce à un traitement d'entretien par faibles doses de TH, avec une bonne tolérance [36,52-54].

Notre objectif était donc de décrire les modalités d'utilisation, l'efficacité et la tolérance du TH en situation réelle, dans une cohorte de patients atteints d'ABSR.

### METHODES

#### Sélection des patients

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique descriptive de cohorte sur une période de 5 ans et 5 mois (janvier 2003-mai 2008). Les patients étaient sélectionnés à partir d'une base de données nationale exhaustive dans laquelle tous les malades traités par TH sont anonymement répertoriés. Les 14 centres participant à l'étude étaient ceux qui suivaient au moins 15 patients sur la période 2003-2006. Les dossiers médicaux étaient analysés et les patients inclus étaient contactés par téléphone. Le consentement des patients était obtenu. Les critères d'inclusion dans cette étude étaient : 1/ aphtoses buccales et bipolaires isolées ou associées à une maladie de Behçet 2/ TH en monothérapie 3/ initiation du TH dans la période 2003-2006. Les critères de non inclusion étaient : aphtoses associées au VIH, à une cause hématologique, une immunodépression ou une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Cette étude a reçu l'agrément du comité d'éthique nantais.

#### Score de gravité

Pour évaluer la réponse clinique au traitement chez les malades, nous avons créé un score de gravité composite, fondé sur les signes fonctionnels et objectifs de l'ABSR. En effet, il n'existe pas de score mixte de ce type dans la littérature. Plusieurs échelles de qualité de vie des pathologies buccales sont disponibles, mais elles ne nous semblaient pas adaptées à ce travail car trop longues à administrer aux malades [55]. Ce score composite a été mis au point après une enquête téléphonique préliminaire, réalisée auprès de 16 patients suivis pour une ABSR traitée par TH depuis plus de trois mois. Nous leur avons demandé de citer les critères qui définissaient le mieux le retentissement fonctionnel de leur maladie. Les trois critères les plus fréquemment cités étaient : l'absence de douleur (100% des patients interrogés), le fait de pouvoir s'alimenter normalement (80%) et l'absence de gêne dans la vie socio-professionnelle et conjugale (53%). Ces trois critères ont donc été inclus dans le score composite. Ce score comportait 4 grades (0 à 3) (tableau I). Il pouvait être facilement renseigné rétrospectivement

sur les données des dossiers médicaux et en interrogeant les malades par téléphone. Un score de 0 ou 1 définissait la RC.

Tableau I : Grades de sévérité des ABSR

Grade	Sévérité	Signes
0	Nulle	- Pas d'aphte - Pas de symptôme (absence de douleur, alimentation normale, absence de retentissement social)
1	Faible	- Aphtes peu nombreux et/ou peu fréquents - Retentissement fonctionnel faible (peu de douleurs, alimentation quasi-normale, retentissement social faible)
2	Modérée	- Aphtes assez fréquents et/ou assez nombreux - Retentissement fonctionnel modéré (douleurs modérées, gêne lors de l'alimentation, retentissement social modéré)
3	Sévère	- Aphtes fréquents et/ou nombreux - Retentissement fonctionnel majeur (douleurs intenses, alimentation très difficile, retentissement social majeur)

### Analyse statistique

Les données ont été analysées avec le logiciel GraphPad Prism® 4.02 (GraphPad, San Diego, Californie), à l'exception de l'analyse de Kaplan-Meier (logiciel STATA®). Les données quantitatives ont été comparées par le test t paramétrique de Student si les distributions étaient normales et les variances égales et par le test non paramétrique de Mann-Whitney dans les autres cas. Les données qualitatives ont été analysées par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour estimer les corrélations si les distributions étaient normales et par le coefficient de corrélation de Spearman dans les autres cas. Tous les tests étaient bilatéraux. Le seuil de significativité était de 5%.

## RESULTATS

### Caractéristiques des patients inclus

Dans les 14 centres sélectionnés, parmi les 210 patients répertoriés dans la base de données nationale comme *aphtoses traitées par TH* entre 2003 et 2006, 27 étaient en réalité traités pour une autre indication, 67 ne répondaient pas aux critères d'inclusion et 5 étaient secondairement exclus. 111 patients étaient donc éligibles. Parmi ces 111 patients, 92 étaient contactés par téléphone et étaient ainsi inclus (figure 1). La durée moyenne du suivi des patients était de  $37 \pm 14$  mois. Parmi les 92 patients inclus, 83% avaient une aphtose buccale ou bipolaire isolée et 17% avaient une maladie de Behçet. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le tableau II.

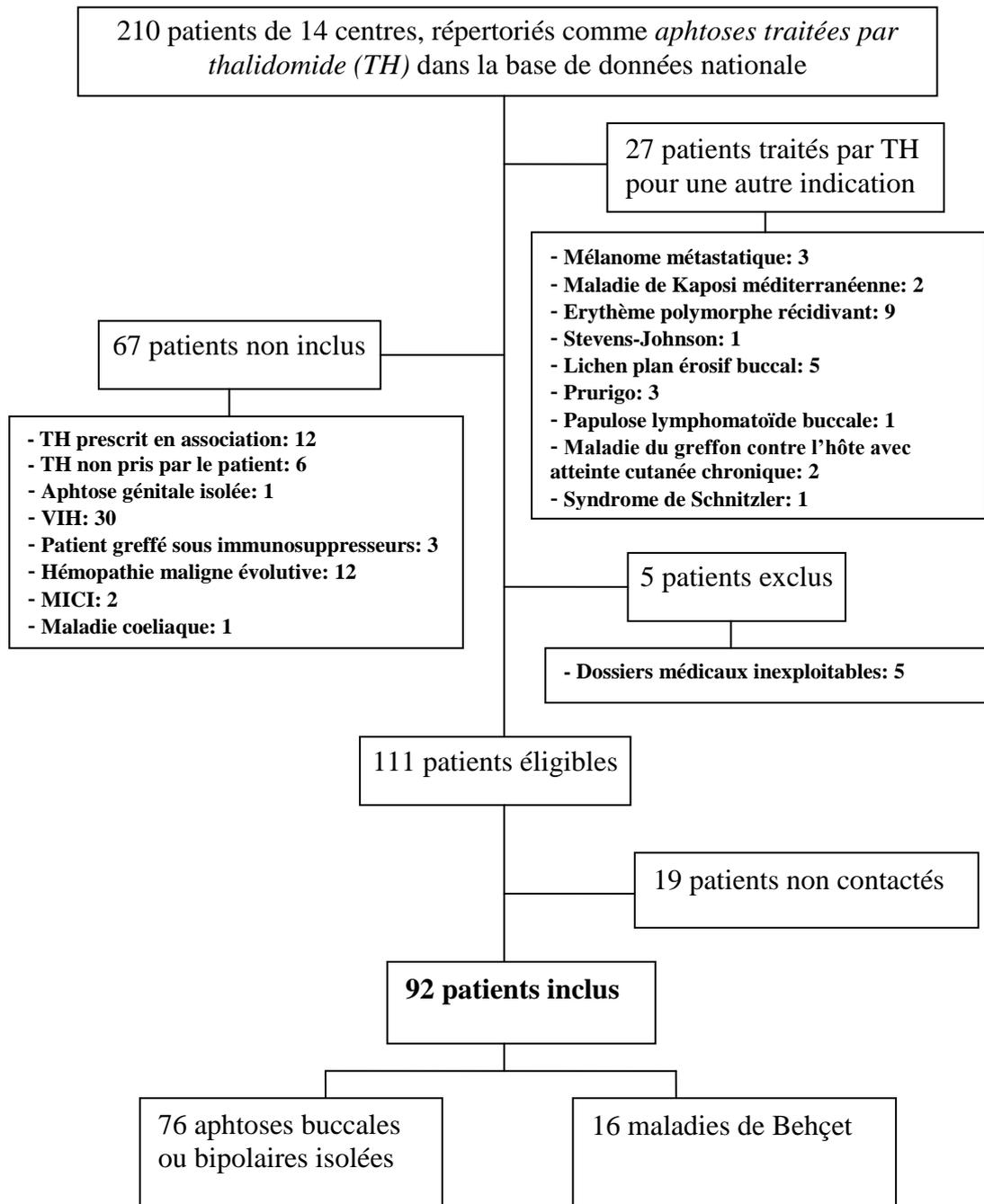


Figure 1 : Flow-chart de l'étude

Tableau II : Caractéristiques des patients à l'introduction du thalidomide (TH) (n=92)

Sexe : n (%)	H : 46 (50) F : 46 (50)
Diagnostic : n (%)	Aphthose isolée : 76 (83) Behçet : 16 (17)
Antécédents familiaux d'aphthose récurrente : n (%)	41 (45)
Facteurs favorisants les poussées* : n (%)	57 (62)
Traitements antérieurs** : n (%)	89 (97)
Score de gravité initial : n (%)	Score=2 : 7 (8) Score=3 : 85 (92)
Age moyen lors de l'introduction du TH (années ± DS)	40 ± 15 [extrêmes : 13-78]
Durée médiane d'évolution avant l'introduction du TH (années)	4 [quartiles : 2-9 ans et 6 mois] [extrêmes : 6 mois-38 ans]
Posologie d'attaque médiane (mg/j)	50 [quartiles : 50-100 mg/j] [extrêmes : 7-200 mg/j]
Durée médiane du TTT attaque (semaines)	5 [quartiles : 4-9 semaines] [extrêmes : 1 jour-11 mois]

*H : homme ; F : femme ; DS : déviation standard ; n : effectif ; TTT : traitement*

*\* aliments (40%), stress (37%), fatigue (27%), traumatismes locaux (16%)*

*\*\* colchicine (91%), corticothérapie locale (57%) ou générale (41%), pentoxifylline (22%), thalidomide (9%)*

### Réponse au traitement d'attaque par thalidomide

La plupart des patients (78/92, 85%) étaient en RC à la première consultation de suivi. Celle-ci avait lieu en moyenne  $7 \pm 6$  semaines après la date d'introduction du TH. Le délai médian d'obtention de la RC était de 14 jours [quartiles : 5-28 j ; extrêmes : 2 j-3 mois].

La posologie d'attaque moyenne des patients bons répondeurs (en RC à la première consultation de suivi) était inférieure à celle des non répondeurs ( $63 \pm 30$  mg/j vs.  $95 \pm 34$  mg/j,  $p=0.002$ ). Ce résultat n'était ni expliqué par une augmentation secondaire de la posologie chez les non répondeurs (aucun des patients) ni par une différence de gravité initiale de l'aphthose ( $p=1$ ).

De plus, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la posologie d'attaque prescrite et le délai d'obtention de la RC ( $r^2=0,002$ ,  $p=0,7$ ).

Ainsi, la réponse au traitement ne dépendait ni de la posologie d'attaque ni de la sévérité initiale de la maladie.

### Modalités d'utilisation du thalidomide

#### Traitement court

Moins de 20% des patients (15/92, 16%) arrêtaient le TH avant trois mois de traitement (traitement court). Dans la majorité des cas (73%), ces patients arrêtaient le traitement en raison d'effets indésirables et dans 20% des cas pour mauvaise réponse au traitement (tableau VI). Ces patients étaient en effet moins bons répondeurs au TH que ceux qui poursuivaient le traitement plus de 3 mois (40% de bons répondeurs vs. 93%,  $p<0,0001$ ).

### Traitement d'entretien

La plupart des patients (77/92, 84%) prenaient le TH pendant une durée de plus de trois mois, durée au-delà de laquelle nous avons défini la notion de traitement d'entretien. Pour ces patients, la posologie d'entretien moyenne était de  $148 \pm 127$  mg/semaine, soit à peine une gélule un jour sur deux [extrêmes 9-525 mg/semaine].

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la posologie d'attaque et la posologie d'entretien ( $r^2=0,032$ ,  $p=0,11$ ). En revanche, la posologie d'entretien dépendait de la rapidité de la réponse au traitement. En effet, les patients mis en RC rapidement (en moins de 14j) avaient une posologie d'entretien plus faible que ceux mis en RC plus lentement (en plus de 14j) ( $112 \pm 102$  vs.  $192 \pm 144$  mg/semaine,  $p=0,026$ ).

Deux principaux schémas thérapeutiques d'entretien ont été observés : 1/ traitement continu, « en prises régulières », chez 65% des patients (60/92) et 2/ traitement discontinu, « en cas de poussée », chez 19% des patients (17/92) (figure 2).

Après 40 mois de suivi, 60% de ces patients recevaient un traitement d'entretien en mode continu ou discontinu, sans rechute ni EI motivant l'arrêt du TH (figure 3). De plus, nous avons observé que pour les trois quarts d'entre eux, il s'agissait d'un traitement d'entretien par de faibles doses de TH ( $\leq 150$  mg/semaine).

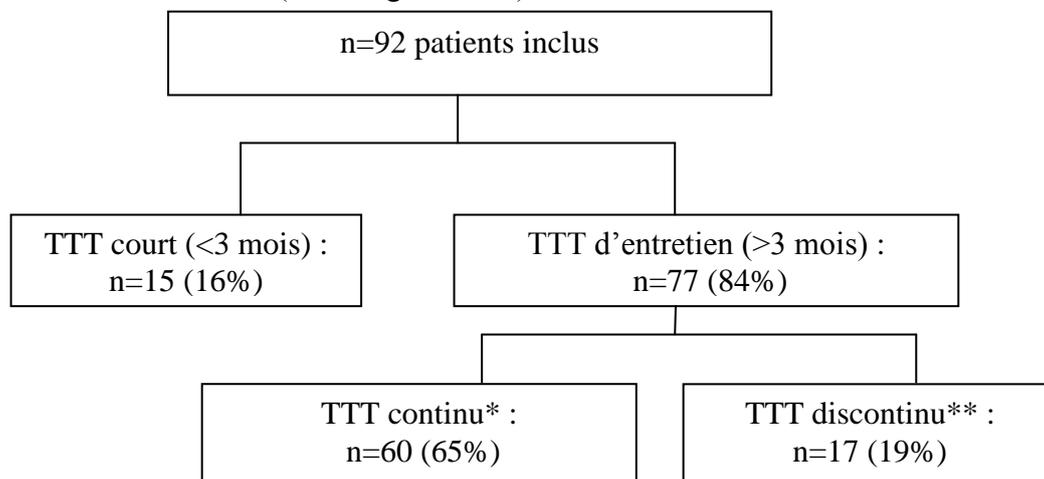


Figure 2 : Modalités d'utilisation du thalidomide dans la cohorte

\*TTT continu : « en prises régulières », \*\*TTT discontinu : « en cas de poussée »

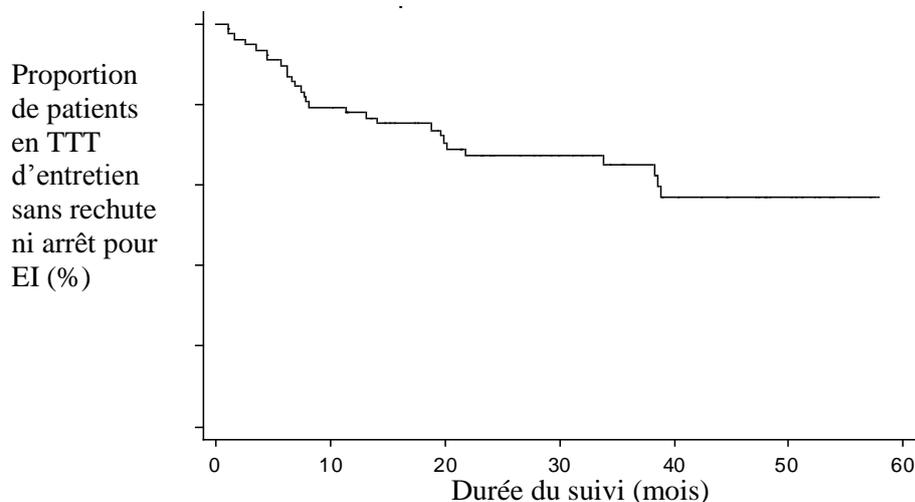


Figure 3 : Suivi des patients en traitement d'entretien (n=77)

### *Traitement d'entretien continu*

La posologie d'entretien médiane du traitement continu était de 150 mg/semaine, soit à peine une gélule un jour sur deux [quartiles : 100-350 mg/semaine ; extrêmes : 25-525 mg/semaine].

Trois stratégies de prescription du traitement continu ont été observées :

- posologie fixe, identique à la dose d'attaque (4/60, 7%)
- posologie fluctuante, adaptée aux poussées (26/60, 43%)
- posologie progressivement décroissante jusqu'à la dose minimale d'entretien efficace (30/60, 50%).

Pour ces patients, les modalités d'utilisation du TH en cas de poussée sévère sont précisées dans le tableau III. Plus d'un quart d'entre eux (28%) majoraient transitoirement leur dose de TH en cas de poussée sévère. La dose médiane de TH prise en plus par ces patients était de 58 mg/mois, soit environ une gélule supplémentaire mensuelle [quartiles : 40-100 mg/mois ; extrêmes : 8-300 mg/mois].

Tableau III : Traitement d'entretien continu : modalités d'utilisation du thalidomide en cas de poussée sévère (n=60)

<b>Attitude en cas de poussée sévère</b>	<b>n (%)</b>
Abstention	38 (64)
Courte cure de corticoïdes oraux (1)	5 (8)
Majoration transitoire du thalidomide (2)	15 (25)
(1) et (2)	2 (3)

### *Traitement d'entretien discontinu*

La posologie d'entretien médiane du traitement discontinu était de 19 mg/semaine, soit moins de 2 gélules par mois [quartiles : 10-50 mg/semaine ; extrêmes : 9-62 mg/semaine]. Les modalités d'utilisation du TH en discontinu sont détaillées dans le tableau IV.

Plus d'un tiers de ces patients (6/17, 35%) avaient décidé eux-mêmes de prendre le TH selon cette modalité, sans en référer au prescripteur.

Deux stratégies de prescription du traitement discontinu ont été observées :

- traitement discontinu d'emblée (3/17, 18%)
- traitement discontinu en relais d'un traitement continu (14/17, 82%).

Tableau IV : Traitement d'entretien discontinu : modalités d'utilisation du thalidomide (TH) (n=17)

Dose quotidienne moyenne de TH prise en cas de poussée (mg/j $\pm$ DS)	56 $\pm$ 17
Durée moyenne du traitement de la poussée (jours $\pm$ DS)	4 $\pm$ 3
Nombre moyen de prises annuelles ( $\pm$ DS)	8 $\pm$ 7

### *Comparaison des deux schémas thérapeutiques d'entretien (continu et discontinu)*

Les données comparatives de ces deux schémas thérapeutiques d'entretien sont détaillées dans le tableau V.

La posologie d'entretien moyenne des patients traités en discontinu était nettement inférieure à celle des patients traités en continu (p<0.0001).

La durée moyenne du traitement était plus longue chez les patients traités en discontinu que chez ceux traités en continu (p=0.002).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative de tolérance du traitement entre les deux groupes, même si les EI graves tendaient à être moins fréquents chez les patients traités en discontinu (p=0,06).

Tableau V : Traitement d'entretien : comparaison des schémas thérapeutiques continu et discontinu (n=77)

	Continu (n=60)	Discontinu (n=17)	<i>p</i>
<b>Durée moyenne du traitement par TH (mois ± DS)</b>	<b>22 ± 15</b>	<b>35 ± 14</b>	<b>0,002</b>
<b>Dose d'entretien moyenne de TH (mg/semaine ± DS)</b>	<b>182 ± 124</b> (environ 1 gélule tous les deux jours)	<b>29 ± 22</b> (environ 2 gélules par mois)	<b>&lt;0,0001</b>
Nombre d'EI/patient ± DS	2,2 ± 1,8	1,4 ± 0,9	0,1
Fréquence des EI graves : n (%)	17 (28)	1 (6)	0,06

## Observance et motifs d'arrêt du thalidomide

### Observance

Plus d'un tiers des patients (36/92, 39%) avouaient ne pas respecter la prescription de TH de leur médecin.

### Motifs d'arrêt

Lors du recueil des données, 59% des patients (54/92) avaient arrêté leur traitement. Les différents motifs d'arrêt du TH sont représentés dans le tableau VI.

Les principaux motifs d'arrêt parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien étaient la survenue d'un EI grave (12%) et une rémission prolongée sous TH (10%).

Tableau VI : Motifs d'arrêt du thalidomide (TH)

Mode d'utilisation Motif d'arrêt	TTT court (<3 mois) n/15 (%)	TTT d'entretien (>3 mois) n/77 (%)	<i>p</i>
<b>EI bénin</b>	<b>10 (67)</b>	<b>5 (7)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
EI grave	1 (7)	9 (12)	1
Mauvaise réponse	3 (20)	4 (5)	0,08
Rémission prolongée	0	8 (10)	
Changement de TTT	0	2 (3)	
Désir d'enfant	0	4 (5)	
Départ à l'étranger	0	3 (4)	
TTT jugé trop contraignant	0	4 (5)	
Crainte des EI	1 (7)	0	

## Effets indésirables

Les différents EI rapportés sont décrits dans le tableau VII.

Des EI ont été observés chez 84% des patients (77/92), avec une moyenne de 2 ± 1,6 EI par patient [extrêmes : 0-7]. Ils étaient aussi fréquents chez les patients ayant reçu un traitement court (13/15, 87%) que chez ceux ayant reçu un traitement d'entretien (65/77, 84%) (p=1). Cependant, les EI bénins motivaient plus souvent l'arrêt du traitement chez les patients ayant reçu un traitement court (p<0,0001) (tableau VI).

Les EI étaient bénins chez 78% des patients (72/92). Les plus fréquents étaient : somnolence (36%), paresthésies (19%), prise pondérale (16%) et constipation (19%). Ils motivaient l'arrêt du TH chez 16% des patients (tableau VI). Les EI bénins classiques (affectant plus de 5% des patients) survenaient pour des posologies de TH d'au moins 50 mg/j et duraient en moyenne 11 mois [extrêmes : 1- 19 mois].

Les EI étaient graves chez 21% des patients (19/92). Aucun cas de tératogénicité n'était rapporté. Seize cas de neuropathies périphériques (17%) étaient objectivés (tableau VIII). Elles étaient infracliniques dans plus de deux tiers des cas et nécessitaient l'arrêt du TH dans moins de 50% des cas. Elles survenaient après une dose cumulée moyenne de TH de  $16,4 \pm 8,4$  g. La dose cumulée moyenne de TH des patients sans neuropathie ( $15,7 \pm 15,9$  g) n'était pas significativement différente ( $p=0.26$ ). Par ailleurs, 3 épisodes thromboemboliques étaient notés pour une dose cumulée moyenne de  $6,9 \pm 2,3$  g et une durée médiane de traitement de 8 mois [extrêmes : 1-12 mois]. Il s'agissait de 2 cas de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs au cours d'une maladie de Behçet et d'un cas d'accident vasculaire cérébral sylvien droit résolutif chez une patiente de 34 ans ayant un bilan étiologique négatif.

Tableau VII : Caractéristiques des effets indésirables (n=92)

	Fréquence n (%)	Motif d'arrêt n (%)	Dose quotidienne moyenne de survenue (mg/j)	Durée moyenne d'évolution (mois)
Somnolence	33 (36)	6 (7)	59	11
Asthénie	13 (14)	1 (1)	65	14
Paresthésies	17 (19)	4 (4)	59	9
Céphalées	10 (11)	3 (3)	52	8
Vertiges	8 (9)	2 (2)	81	10
Myalgies	6 (7)	0	79	6
Baisse de la libido	10 (11)	1 (1)	72	19
Constipation	17 (19)	4 (4)	67	6
Prise de poids	15 (16)	0	59	14
Nausées	7 (8)	4 (4)	82	1
Augmentation de l'appétit	5 (5)	0	59	16
Xérose cutanéomuqueuse	10 (11)	0	58	17
Tremblements	4 (4)	1 (1)	54	6
Troubles de l'humeur	4 (4)	1 (1)	43	15
Insomnie	2 (2)	0	71	1
Troubles mnésiques	3 (3)	2 (2)	49	14
Hypotension orthostatique	2 (2)	1 (1)	75	1
Cytopénies	1 (1)	0	50	6
Oedèmes des extrémités	1 (1)	0	50	1
Aménorrhée	1 (1)	0	50	11
Neuropathie périphérique*	16 (17)	7 (8)	25	NR
Episode thromboembolique*	3 (3)	3 (3)	43	NR
Tératogénicité*	0	-	-	-

NR : non renseigné

\*EI grave

Tableau VIII : Description des 16 cas de neuropathies périphériques rapportés dans la cohorte

Sexe : n (%)	H : 10 (62,5) F : 6 (37,5)
Age moyen de survenue (années $\pm$ DS)	39 $\pm$ 13 [extrêmes : 18-58 ans]
Dose quotidienne médiane de survenue (mg/j)	25 [quartiles : 13-25 mg/j] [extrêmes : 1-50 mg/j]
Dose cumulée moyenne de survenue (g $\pm$ DS)	16,4 $\pm$ 8,4 [extrêmes : 1,4-32,2 g]
Durée médiane de survenue (mois)	12 [quartiles : 11-19 mois] [extrêmes : 7-32 mois]
Neuropathie infraclinique : n (%)	11 (69)
Motif d'arrêt du thalidomide : n (%)	7 (44)

## DISCUSSION

Nous avons décrit les modalités d'utilisation du TH en situation réelle dans une cohorte de 92 patients atteints d'ABSR.

Notre étude montre que les médecins français prescripteurs de TH utilisent chez plus d'un patient sur 10 (27/210) l'indication *aphtose sévère* pour traiter des pathologies variées (érythème polymorphe récidivant et lichen plan érosif buccal en particulier).

Nos résultats confirment l'efficacité du TH : 85% des patients étaient en RC dans un délai médian de 14 jours, avec une posologie d'attaque médiane de 50 mg/j. Les taux et les délais de réponse varient selon les publications, respectivement entre 34 et 100% et entre 7 jours et 6 semaines [13,30-32,34,36,40,52,53]. Dans notre étude, la posologie d'attaque médiane était inférieure à celle de 100 mg/j souvent proposée dans la littérature [30,31,36,52]. Nous montrons que la réponse au TH ne dépend ni de la posologie d'attaque ni de la sévérité initiale de la maladie. Nos résultats vont donc dans le sens de plusieurs travaux qui encouragent à diminuer la posologie d'attaque [13,40, 53].

Néanmoins, nous n'expliquons pas le fait que la posologie d'attaque moyenne des patients non répondeurs au TH soit supérieure à celle des patients bons répondeurs ( $p=0,005$ ). En effet, ce résultat n'est pas expliqué par un score de gravité initial plus élevé chez les patients non répondeurs ( $p=1$ ) (qui aurait pu justifier d'une posologie d'attaque plus élevée), ni par un biais de sélection de patients antérieurement traités par TH, chez lesquels le traitement d'attaque aurait été majoré dès l'entrée dans la cohorte.

Nous avons défini au préalable deux durées de traitement : un traitement court (moins de 3 mois) et un traitement d'entretien (plus de 3 mois).

Moins de 20% des patients (16%) recevaient un traitement court. Chez ces patients, le principal motif d'arrêt du TH était la survenue d'effets indésirables (73%), même si leur fréquence n'était pas plus élevée que celle observée au cours du traitement d'entretien ( $p=1$ ). Par ailleurs, les patients recevant un traitement court étaient moins bons répondeurs au TH que ceux recevant un traitement d'entretien ( $p<0,0001$ ). Cependant, la mauvaise réponse au TH n'était pas un motif d'arrêt significativement plus fréquent chez les patients recevant un traitement court ( $p=0,08$ ).

La grande majorité des patients de cette cohorte (84%) recevait un traitement d'entretien. Parmi ces patients, nous avons observé deux schémas thérapeutiques : 1/ un schéma continu, « en prises régulières » (60/92 soit 65 % des patients) et 2/ un schéma discontinu, « en cas de poussée » (17/92 soit 19% des patients). L'usage d'un traitement d'entretien discontinu avait

déjà été proposé dans l'étude ouverte de 18 patients de Torras *et al.*, à la dose de 100 mg/j pendant 10 jours à chaque poussée sévère [31]. Puis, dans une revue rétrospective, Grinspan *et al.* avaient également recommandé de privilégier cette stratégie thérapeutique, dans l'objectif de limiter les EI [32]. Enfin, Gardner-Medwin *et al.* avaient noté dans leur série rétrospective de 59 patients que l'un ou l'autre de ces deux schémas thérapeutiques d'entretien avaient été prescrits, selon le profil évolutif de l'ABSR [40].

Dans notre étude, la posologie moyenne du traitement d'entretien est de  $148 \pm 127$  mg/semaine, soit moins d'une gélule un jour sur deux. Elle est proche de celles qui sont rapportées dans des études ouvertes portant sur de petits effectifs de patients. Ainsi une posologie de 2 à 3 gélules par semaine permettait une rémission prolongée chez 60% des patients dans l'étude de de Wazière *et al.* [53]. Tandis que Denman *et al.* obtenaient de bons résultats dans la maladie de Behçet avec 3 gélules par semaine [54]. Dans l'essai contrôlé de Revuz *et al.*, certains des patients ayant poursuivi le TH après l'étude étaient en RC grâce à des doses de 100 mg/semaine (soit 2 gélules hebdomadaires) [36].

Dans notre étude, la posologie d'entretien dépendait de la rapidité de la réponse au traitement : elle était en effet plus faible chez les patients ayant répondu rapidement au TH (en moins de 14 jours) ( $p=0,026$ ). Par contre, nous montrons qu'une posologie d'attaque plus forte ne semble pas augmenter la réponse au traitement : en effet, la posologie d'attaque ne conditionne ni la rapidité de la réponse ( $r^2=0,002$ ) ni la posologie d'entretien ( $r^2=0,032$ ). Comme on pouvait le supposer, la posologie d'entretien moyenne des patients traités en discontinu était nettement inférieure à celle des patients traités en continu (environ 2 gélules/mois vs. environ 1 gélule tous les 2 jours,  $p<0,0001$ ).

Près de 40% des patients ne respectaient pas les posologies de TH prescrites. Ils adaptaient en effet souvent eux-mêmes leur posologie à l'évolution de leur maladie. Ainsi 28% des patients en traitement continu majoraient transitoirement leur dose en cas de poussée sévère. De même 35% des patients en traitement discontinu avaient choisi seuls ce mode d'utilisation. La faible dose médiane mensuelle prise en plus par les patients traités en continu en cas de poussée sévère (environ 1 gélule) permet de penser que la grande majorité d'entre eux était contrôlée par le traitement d'entretien. Néanmoins, ces doses étaient parfois assez élevées (jusqu'à 300 mg/mois). Il semble donc important que le prescripteur évalue régulièrement ces prises supplémentaires afin d'adapter la posologie du traitement d'entretien. Par rapport au schéma continu, le schéma discontinu a l'avantage de limiter les contraintes d'une prise régulière. Il pose néanmoins deux problèmes majeurs. D'une part, les malades gardent souvent une réserve de gélules qu'ils prennent en cas de poussée, sans s'astreindre à une surveillance médicale rapprochée (test de grossesse et électromyogramme notamment). D'autre part, certains patients ne disposant pas de gélules de réserve s'exposent à subir une nouvelle poussée jusqu'à la prochaine consultation.

En ce qui concerne la tolérance du TH, les EI bénins étaient fréquents dans notre étude quel que soit le mode d'utilisation (78% des patients). Ils étaient le plus souvent observés à partir d'une dose quotidienne de 50 mg. Leur durée moyenne était longue (11 mois), alors qu'ils sont souvent décrits comme transitoires dans la littérature [34,36,53]. Ils motivaient l'arrêt du traitement dans plus d'un cas sur dix (16%).

Des EI graves étaient notés chez 21% des patients. Ils tendaient à être moins fréquents chez les patients traités en discontinu ( $p=0,06$ ). Seize cas de neuropathies périphériques ont été rapportés (17%). L'incidence des neuropathies induites par le TH toutes pathologies confondues s'échelonne de 1 à 70% selon les publications [57]. Nous n'avons pas observé de prédominance féminine ni d'augmentation de la moyenne d'âge parmi ces patients comme cela avait été rapporté par Ochonisky *et al.* [41]. Ces neuropathies étaient infracliniques dans plus de deux tiers des cas et nécessitaient l'arrêt du traitement dans moins de la moitié des cas. Ceci confirme l'importance d'une surveillance clinique et électromyographique régulière

de ces malades. Par ailleurs, la survenue des neuropathies périphériques n'était pas corrélée aux doses cumulées de TH, ce qui conforte plusieurs données de la littérature [40,41,57]. De plus, chez un quart des patients elles survenaient pour une faible dose quotidienne de TH (<25 mg/j). Cette donnée va à l'encontre des résultats de l'étude prospective de 135 patients de Bastuji-Garin *et al.*, qui suggérait qu'une dose <25 mg/j était probablement sans risque [57]. Nous avons également noté 3 événements thromboemboliques. Les 2 cas de thromboses veineuses profondes paraissaient difficilement imputables au TH car il s'agissait de patients suivis pour une maladie de Behçet. Un rôle favorisant du TH n'est cependant pas exclu [42]. Dans le troisième cas, l'imputabilité du TH était forte : il s'agissait d'un accident vasculaire cérébral sylvien droit sans autre étiologie retrouvée chez une patiente de 34 ans.

L'interprétation des résultats de notre étude est certes limitée par plusieurs biais inhérents à son caractère rétrospectif : biais de mémoire et d'information, biais d'exposition - tous les patients n'ayant pas été exposés au traitement pendant la même durée -, et biais de mesure lié à l'usage d'un score de gravité non validé. Par ailleurs, moins de 10% des patients de la cohorte (9/92) avaient déjà reçu antérieurement du TH pour leur aphtose. Nous nous sommes cependant assurés qu'ils n'avaient pas une aphtose plus sévère et qu'ils n'étaient pas meilleurs répondeurs au TH que les autres patients inclus.

Malgré ses limites, il s'agit d'une étude portant sur une large cohorte (92 patients) non sélectionnée. Elle est à notre connaissance la première à décrire les modalités réelles du traitement des ABSR par TH sur une période de 5 ans.

Après 40 mois de suivi, 60% des patients en traitement d'entretien étaient traités en mode continu ou discontinu, avec un rapport efficacité/tolérance favorable, et grâce à de faibles doses de TH ( $\leq 3$  gélules/semaine) pour la majorité d'entre eux. Ceci confirme l'intérêt d'un traitement d'entretien dans cette pathologie. Un nombre important de malades sont en effet maintenus en RC grâce à une dose de TH inférieure à 50% de la dose d'attaque, parfois très faible (jusqu'à 100 mg/mois soit 2 gélules mensuelles pour les patients en traitement continu et 35 mg/mois soit moins d'une gélule mensuelle pour les patients en traitement discontinu).

Nos résultats méritent donc d'être confirmés par un essai randomisé dont l'objectif serait d'évaluer et de comparer l'efficacité et la tolérance de différents schémas de traitement d'entretien des ABSR par TH.

## 2- INTRODUCTION

Les aphtes, du grec *aphtâe* qui signifie « brûler », sont des ulcérations très fréquentes de la muqueuse buccale, plus rarement de la muqueuse génitale. Il s'agit d'une pathologie bénigne, de cause inconnue, peu invalidante et spontanément résolutive<sup>1</sup>. Cliniquement, les aphtes se présentent sous la forme d'ulcérations arrondies douloureuses, avec un centre jaunâtre « à fond beurre frais » et un halo périphérique inflammatoire (figures 1 et 2).

L'aphtose buccale récurrente est définie par la survenue de plus de 4 poussées d'aphtes par an, quels que soient le nombre des éléments, leur taille et leur durée. Elle affecte 20% de la population générale, avec une légère prédominance féminine et parfois une histoire familiale<sup>2,3</sup>. Le premier épisode survient le plus souvent avant 30 ans, parfois dans l'enfance. Leur incidence diminue avec l'âge<sup>3,4</sup>. Trois types de présentation clinique d'aphtose buccale récurrente sont décrits<sup>2,5</sup> :

- l'aphtose buccale mineure, ou ulcères de Mikulicz, la plus fréquente. Elle se caractérise par la récurrence de petites ulcérations millimétriques (1 à 5 éléments) qui cicatrisent en une dizaine de jours sans laisser de séquelles.

- l'aphtose buccale majeure ou périadénite de Sutton, plus rare. Elle affecte 10 à 15% des patients souffrant d'aphtose buccale récurrente<sup>2</sup>. Elle se manifeste par des poussées subintrantes d'ulcérations de grande taille creusantes (figures 3 et 4), très douloureuses, qui s'accompagnent parfois de signes généraux (fièvre, arthralgies) et cicatrisent en plusieurs semaines en laissant parfois des séquelles fibreuses (figure 5). Elle est très invalidante pour les malades car les douleurs occasionnées sont très souvent responsables de difficultés lors de l'alimentation et de la parole.

- l'aphtose buccale herpétiforme, dénommée ainsi en raison de sa ressemblance clinique avec les lésions herpétiques. Les lésions sont en effet nombreuses, punctiformes et groupées « en bouquet ». Elle cicatrise rapidement et sans séquelle.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'aphtose buccale récurrente restent méconnus<sup>2,5</sup>. Lors des poussées, il se produit une réaction inflammatoire liée à des cytokines telles que les interleukines IL-2, IL-10, IL-1, IL-6 et le tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) qui a un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles. Certains travaux ont également observé une réaction immunitaire cytotoxique au niveau des lésions, avec l'intervention de lymphocytes T CD8+ et de lymphocytes T  $\gamma\delta$  responsables d'une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)<sup>2,5</sup>. Plus récemment, une équipe polonaise a montré une anomalie fonctionnelle et quantitative des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ FOXP3+ circulants chez des patients atteints d'aphtose buccale récidivante<sup>6</sup>. Enfin,

une hypersensibilité à certains agents bactériens tels que *Streptococcus Sanguis* a été suspectée<sup>5,7</sup>, sans que cela soit confirmé.

Certains facteurs favorisants sont parfois retrouvés à l'interrogatoire des patients : alimentaires (noix, gruyère...), traumatiques, psychologiques (stress, fatigue...) et hormonaux<sup>2</sup>. Le tabac pourrait jouer un rôle protecteur par un phénomène de kératinisation de la muqueuse buccale<sup>4,8</sup>.

L'aphtose buccale récurrente est le plus souvent isolée, mais il est important de rechercher une éventuelle pathologie associée<sup>1,2,5</sup> :

- carences (folates, vitamine B12, fer, zinc)
- neutropénies
- maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique)
- maladie coeliaque
- maladies auto-inflammatoires telles que le syndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis*)
- infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- médicaments (nicorandil, sels d'or, d-pénicillamine, acénocoumarol...).

Une aphtose bipolaire, localisée au niveau des muqueuses buccale et génitale, peut être associée à la maladie de Behçet. La maladie de Behçet est une vascularite qui a été décrite pour la première fois en 1937 en Turquie par Hulusi Behçet. Son incidence est plus fréquente dans le bassin méditerranéen et est associée à l'haplotype HLA B51<sup>8</sup>. Elle se manifeste notamment par des lésions cutané-muqueuses (aphtose bipolaire, pseudo-folliculites, érythème noueux, réaction de pathergie aux points de piqûre), des thromboses veineuses superficielles et profondes, des arthralgies, des signes oculaires (uvéite) et neurologiques<sup>8</sup>. Pour certains auteurs, l'aphtose buccale sévère récidivante et la maladie de Behçet correspondraient aux extrêmes d'un même spectre de maladie<sup>9,10</sup>.

Dans leur présentation bipolaire, les aphtes peuvent également révéler un syndrome appelé MAGIC syndrome (*Mouth and Genital Aphthosis with Inflamed Cartilage*)<sup>2,5</sup>.

Les diagnostics différentiels des aphtes sont représentés par l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson, le lichen plan érosif, certaines dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde cicatricielle), les ulcérations buccales du lupus, les lésions virales (Herpes Simplex Virus, Coxsackie Virus), la syphilis et les néoplasies<sup>11</sup>.

Toute lésion atypique ou ne cicatrisant pas spontanément doit faire l'objet d'une biopsie. L'examen anatomopathologique d'un aphte correspond à une lésion de vascularite non spécifique (ulcération liée à une nécrose ischémique). Il est surtout utile au diagnostic différentiel<sup>3,7</sup>.

Sur le plan thérapeutique, après avoir éliminé une aphtose secondaire, les traitements classiquement proposés sont symptomatiques et donc suspensifs. Selon la sévérité de l'affection, plusieurs types de traitements sont indiqués : locaux (bains de bouche antiseptiques, anesthésiants, anti-inflammatoires) et généraux (colchicine, pentoxyphylline, disulone, thalidomide)<sup>1,3,5,7,8,11</sup>. La corticothérapie locale est le traitement de première intention des aphtoses buccales récurrentes<sup>5</sup>.



Figure 1 : Ulcérations de la face interne de la joue droite, arrondies, blanchâtres, avec un halo érythémateux périphérique : aphtes typiques



Figure 2 : Aphtes de la lèvre inférieure chez un patient présentant une aphtose buccale récurrente



Figure 3 : Aphte géant localisé au niveau de la face inférieure de la langue



Figure 4 : Aphte géant localisé au niveau du plancher buccal



Figure 5 : Cicatrice fibreuse observée quelques semaines après chez le même patient

### 3- CONTEXTE

La prise en charge des aphtoses buccales sévères récidivantes (ABSR) fait souvent appel à un traitement par voie générale<sup>1,7</sup>.

La colchicine est habituellement proposée en première intention, en cas d'échec du traitement local<sup>1</sup>. Elle agit en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN)<sup>3</sup>, avec un taux d'efficacité variable selon les séries<sup>12</sup>. La colchicine peut être poursuivie pendant trois mois, puis diminuée progressivement jusqu'à trouver une dose seuil permettant d'obtenir un contrôle acceptable des poussées<sup>7</sup>.

Le thalidomide (TH), ou  $\alpha$ -N-phthalimido-glutarimide, est un traitement utilisé en seconde intention<sup>13</sup>. Il s'agit d'un vieux médicament au passé dramatique. Il fut synthétisé pour la première fois en 1953 par un laboratoire pharmaceutique suisse qui abandonna ses recherches sur la molécule<sup>14</sup>. En 1954, une firme ouest-allemande reprit son développement et le commercialisa en 1956 comme sédatif anti-émétique et hypnotique sous le nom de « contergan ». Il fut ensuite mis sur le marché européen en octobre 1957, puis retiré en 1961 en raison de son caractère tératogène<sup>15,16</sup>. Plus de 12000 enfants, la plupart ouest-allemands, sont nés à cette période avec des malformations essentiellement de type phocomélie<sup>17-19</sup>. Aux Etats-Unis, le TH n'avait pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en raison des inquiétudes de la *Food and Drug Administration* (FDA) concernant sa neurotoxicité potentielle<sup>16</sup>.

En 1965, le TH connut un regain d'intérêt quand Sheskin rapporta son efficacité spectaculaire dans l'érythème noueux lépreux<sup>20</sup>. Depuis, son efficacité est reconnue dans plusieurs autres indications : ABSR, lupus érythémateux cutané<sup>21-27</sup>, réaction cutanée chronique du greffon contre l'hôte<sup>28</sup>, myélome réfractaire<sup>29</sup>. La firme Pharmion-Celgene a récemment obtenu une AMM dans cette dernière indication.

En France, sa prescription est soumise depuis 1997 à une réglementation très stricte : autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU), consentement écrit du malade et délivrance strictement hospitalière<sup>23</sup>. Cette procédure d'ATU de cohorte permet de surveiller de manière exhaustive au plan national la population de patients traités. Dans ce cadre, l'indication *aphtose sévère* représente 20 % des prescriptions de TH en France (note de synthèse du rapport de cohorte n°18 du Laboratoire Pharmion-Celgene).

L'efficacité du TH dans les ABSR a été rapportée pour la première fois en 1979 par Mascaro *et al.* chez six patients<sup>30</sup>. Depuis, plusieurs séries et études ouvertes ont conforté ces résultats<sup>31-34</sup>. Ainsi, la revue de la littérature réalisée par Gunzler en 1992 recensait 25 publications rassemblant plus de 300 cas d'ABSR traitées efficacement par TH entre 1979 et 1990<sup>35</sup>. En réalité, le TH est le seul traitement dont l'efficacité dans les ABSR a été montrée dans une étude randomisée en double aveugle, contre placebo, avec cross-over<sup>36</sup>. Des

essais contrôlés ont également montré son efficacité dans les aphtoses sévères associées à la maladie de Behçet<sup>13</sup> et au VIH<sup>37-39</sup>.

Il s'agit néanmoins d'un traitement suspensif et ses effets indésirables (EI) limitent son utilisation<sup>14-16</sup>. Outre sa tératogénicité, ses deux EI majeurs sont représentés par un risque de neuropathies périphériques axonales sensitives<sup>40,41</sup> et d'accidents thrombotiques<sup>42,43</sup>. Ses autres EI sont habituels et disparaissent lors de la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement : somnolence, asthénie, céphalées, vertiges, baisse de la libido, troubles de l'humeur, constipation, augmentation de l'appétit, prise de poids, nausées et xérostomie.

Le TH est délivré aux femmes en âge de procréer après la réalisation d'un test de grossesse et la signature d'un document attestant qu'une information sur ses risques tératogènes leur a été donnée. Une contraception efficace est indispensable (orale œstroprogestative ou dispositif intra-utérin) et il est recommandé de lui associer une contraception locale (préservatif, diaphragme...). L'utilisation prolongée du TH nécessite une surveillance neurologique clinique et électromyographique<sup>15</sup>.

Les mécanismes d'action du TH ne sont pas encore totalement élucidés. Il s'agit d'une molécule qui a des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. En effet, elle agit en inhibant le chimiotactisme et la phagocytose des PNN et des monocytes<sup>44,45</sup>, en diminuant la synthèse du TNF $\alpha$ <sup>46,47</sup> et en modulant l'équilibre entre les différentes populations lymphocytaires (stimulation de la réponse CD8+ cytotoxique<sup>48</sup>, balance de la réponse Th1 vers la réponse Th2<sup>49</sup>). Elle a également une activité anti-angiogénique qui pourrait être intéressante en cancérologie<sup>50,51</sup>. Par contre son action sédative est mal comprise : elle agirait sur les centres du sommeil cérébraux, peut-être par l'intermédiaire de récepteurs GABA-ergiques<sup>15</sup>.

La dose initiale de TH habituellement proposée dans la littérature pour traiter les ABSR est de 100 mg/jour<sup>30,31,36,52</sup>. Des posologies d'attaque plus élevées ont été utilisées (jusqu'à 400 mg/j<sup>34</sup>), sans efficacité supérieure. Ainsi une posologie d'attaque de 100 mg/j était aussi efficace qu'une posologie de 300 mg/j dans l'étude prospective de Hamuryudan *et al.*<sup>13</sup>.

L'ABSR étant une affection chronique qui évolue par poussées sur plusieurs années, trois schémas thérapeutiques de prise en charge au long cours sont possibles :

- maintenir la dose d'attaque, avec des risques d'effets secondaires dose-dépendants
- traiter chaque poussée en interrompant le traitement après l'obtention de la rémission
- diminuer progressivement les doses (50 mg/j, puis 50 mg un jour sur deux, puis un jour sur trois) jusqu'à obtenir une dose seuil permettant d'éviter la survenue d'une poussée majeure.

Toutefois, il existe peu de données dans la littérature concernant son efficacité, sa tolérance et ses modalités d'utilisation au long cours dans la vie réelle. Or, l'expérience clinique montre que de nombreux patients atteints d'ABSR sont en rémission complète (RC) prolongée grâce à un traitement d'entretien par faibles doses de TH, avec une bonne tolérance<sup>36,52-54</sup>.

#### 4- OBJECTIFS

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique de cohorte dont l'objectif principal était de décrire l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation du TH en situation réelle chez les patients atteints d'ABSR, et en particulier de décrire le traitement d'entretien.

Nos objectifs secondaires étaient :

- évaluer la proportion de patients traités au long cours par de faibles doses de TH par rapport aux autres modalités d'utilisation
- comparer les patients traités plus de trois mois (traitement d'entretien) aux patients traités moins de 3 mois (traitement court)
- rechercher une corrélation entre la sévérité initiale de l'aphtose et les doses d'entretien
- comparer les patients traités de manière continue aux patients traités de manière discontinue (sévérité, EI, stratégies d'utilisation)
- analyser les EI survenus dans cette cohorte de patients :
  - o comparer les EI des patients traités plus de 3 mois par rapport à ceux des patients traités moins de 3 mois
  - o rechercher une corrélation entre la dose de TH reçue au long cours et la survenue d'EI
  - o décrire les EI ayant motivé l'arrêt du TH
- caractériser les patients non répondeurs
- rechercher un « effet centre » sur les modalités de prescription du traitement.

Notre hypothèse était que certains malades sont en RC prolongée grâce à un traitement d'entretien à faible dose, utilisé en mode continu (« en prises régulières ») ou discontinu (« en cas de poussée »), avec une bonne tolérance.

La conséquence potentielle de notre travail serait de justifier la réalisation d'un essai prospectif randomisé ayant pour objectif d'évaluer et de comparer la tolérance et l'efficacité de ces deux modalités de traitement d'entretien à faibles doses chez des patients atteints d'ABSR.

## 5- PATIENTS ET METHODES

### 5.1- Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive en reconstituant une cohorte multicentrique nationale à partir d'une base de données nationale exhaustive.

Cette analyse portait sur une période de 5 ans et 5 mois (janvier 2003-mai 2008), durée qui nous paraissait assez longue pour évaluer l'histoire naturelle de la maladie et inclure un nombre suffisant de malades, et cependant assez courte pour limiter les biais de mémoire.

Le caractère multicentrique de l'étude était justifié par la relative rareté de la maladie et le faible nombre de malades suivis par centre (18 malades nouvellement traités à Nantes pendant la période 2003-2006).

### 5.2- Patients

#### 5.2.1- La cohorte nationale

Les conditions actuelles de délivrance du TH en France sont soumises à une ATU nominative de cohorte. Ceci permet de tenir une liste exhaustive des malades traités pour l'indication *aphtose sévère et maladie de Behçet*. Cette base de données nationale est mise à jour tous les six mois par le Laboratoire Pharmion-Celgene. Les trois premières lettres du nom, les deux premières lettres du prénom et l'année de naissance de chaque patient, ainsi que le nom du prescripteur, le centre hospitalier, la date de délivrance du TH et son indication y sont mentionnés. Cette base de données anonymisée, mise à disposition par le laboratoire Pharmion-Celgene, nous a permis de sélectionner les patients éligibles.

Entre février 1997 - date de début de la procédure d'ATU de cohorte – et août 2006, le nombre de patients traités par TH pour ABSR en France était de 2222, soit 20% des motifs de prescription du TH durant cette période (note de synthèse du rapport de cohorte n°18 du laboratoire Pharmion-Celgene). Pendant la période 2003-2006, nous avons estimé le nombre de nouveaux patients traités par TH pour ABSR à 700.

#### 5.2.2- Sélection de la population

Une enquête exhaustive sur cette population de 700 patients semblait trop lourde en terme d'effectif et de sites prescripteurs pour envisager un recueil de données dans un délai raisonnable. Nous avons donc choisi de sélectionner un échantillon d'environ 200 malades

répartis dans les centres hospitaliers les plus prescripteurs. Cet effectif paraissait suffisant pour évaluer nos objectifs.

A partir des données figurant dans la base de données nationale, nous avons estimé qu'un centre hospitalier de taille moyenne avait traité 15 à 20 nouveaux patients pour ABSR entre 2003 et 2006. La sélection des 14 centres hospitaliers les plus prescripteurs nous a ainsi permis d'obtenir un échantillon de 210 malades.

Cette méthode d'échantillonnage nous a permis d'inclure des centres ayant une expérience significative de la prescription du TH. Elle nous a également permis de sélectionner de manière très exhaustive les patients suivis dans chaque centre.

### 5.2.3- Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion et de non inclusion appliqués aux 210 patients extraits de la base de données nationale étaient les suivants :

- Critères d'inclusion
  - Patient ayant débuté un traitement par thalidomide pour une aphtose buccale ou bipolaire récidivante sévère isolée ou associée à une maladie de Behçet
  - Traitement par thalidomide en monothérapie (traitements locaux acceptés)
  - Traitement débuté dans la période 2003-2006.
  
- Critères de non inclusion
  - Patient séropositif pour le VIH
  - Patient suivi pour une hémopathie maligne ou pour une néoplasie en cours de traitement
  - Patient greffé (organe solide ou moelle osseuse)
  - Patient suivi pour une maladie auto-immune ou inflammatoire systémique chronique autre que la maladie de Behçet.

## 5.3- Recueil des données

### 5.3.1- Modalités du recueil de données

Le recueil des données s'est déroulé sur une période de sept mois (25 octobre 2007-20 mai 2008).

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical et d'un questionnaire téléphonique administré aux patients.

Dans un premier temps, un courrier a été adressé aux chefs de service des centres sélectionnés afin d'obtenir leur consentement pour participer à l'étude en tant que co-investigateur. A partir des données fournies par le laboratoire Pharmion-celgene, une liste anonymisée des patients nouvellement traités par TH pour ABSR pendant la période 2003-2006 a été établie pour chaque centre co-investigateur. Les pharmacies hospitalières des centres inclus ont été contactées afin de « désanonymiser » les listes de patients, puis les dossiers médicaux sources ont été sortis des archives. Ils ont été consultés sur chaque site (Muriel Hello) au moyen d'un questionnaire (annexe 2).

Les patients ont ensuite été contactés par téléphone (MH). Cet entretien téléphonique avait pour objectif de compléter les données du dossier médical, en particulier de préciser les modalités d'utilisation du TH au long cours (annexe 2).

L'ensemble des données étaient colligées sur un support papier (annexe 2), puis saisies sur une base de données informatique anonymisée (Microsoft® Excel 2002).

### 5.3.2- Données étudiées

Les données ont été recueillies lors de l'introduction du TH, puis lors des consultations de suivi.

Les données recueillies lors de l'introduction du traitement étaient les suivantes :

- Age, sexe
- Centre hospitalier de référence
- Diagnostic : aphtose isolée ou associée à une maladie de Behçet
- Antécédents familiaux d'aphtose
- Facteurs déclenchants éventuels des poussées
- Traitements antérieurs au TH
- Date de la première poussée sévère
- Score de gravité initial (annexe 4)
- Date de début et posologie du traitement d'attaque (le traitement d'attaque est défini comme la posologie prescrite à l'introduction du traitement)

- Délai entre la première poussée sévère et l'introduction du TH
- Délai d'obtention de la RC après l'introduction du traitement d'attaque.

Les données recueillies lors des consultations de suivi étaient les suivantes :

- Score de gravité (annexe 4)
- Posologie de TH prescrite
- Effets secondaires éventuels : date de survenue, nature, durée, motif éventuel d'arrêt du traitement.

Les données recueillies lors de l'entretien téléphonique concernaient surtout les modalités d'utilisation au long cours du traitement par le malade :

- Modalité du traitement d'entretien (continu ou discontinu)
  - En cas de traitement continu, « en prises régulières » : posologie hebdomadaire moyenne permettant une RC prolongée ; attitude en cas de poussée (abstention, courte corticothérapie générale, majoration transitoire de la posologie de TH en précisant la dose, la durée et la fréquence).
  - En cas de traitement discontinu, pris « en cas de poussée » : posologie, durée et fréquence des prises.
    - Respect ou non de la prescription médicale
    - En cas d'arrêt du traitement : date et motif de cet arrêt.

Pour évaluer la réponse clinique au traitement chez les malades, nous avons créé un score de gravité composite, fondé sur les signes fonctionnels et objectifs de l'ABSR. En effet, il n'existe pas de score mixte de ce type dans la littérature. Plusieurs échelles de qualité de vie des pathologies buccales sont disponibles, mais elles ne nous semblaient pas adaptées à ce travail<sup>55</sup>. En effet, il s'agit d'échelles purement fonctionnelles, trop longues à administrer aux malades.

Ce score de gravité a été mis au point après une enquête téléphonique préliminaire, réalisée auprès de 16 patients suivis pour une ABSR traitée par TH depuis plus de trois mois. Nous avons demandé à ces patients de citer les critères qui définissaient le mieux le retentissement fonctionnel de leur maladie (annexe 3). Les trois critères les plus fréquemment cités étaient : l'absence de douleur (100% des patients interrogés), le fait de pouvoir s'alimenter normalement (80%) et l'absence de gêne dans la vie socio-professionnelle et conjugale (53%). Ces trois critères ont donc été inclus dans le score composite.

Ce score comportait 4 grades (0 à 3) (annexe 4). Il pouvait être facilement renseigné rétrospectivement sur les données des dossiers médicaux et en interrogeant les malades par téléphone. Un score de 0 ou 1 définissait la RC.

#### 5.4- Classification des patients

Les patients inclus dans ce travail étaient d'abord classés selon leur durée de traitement par TH :

- Patients traités **moins de 3 mois (traitement court)**
- Patients traités **plus de 3 mois (traitement d'entretien)**.

Puis les patients traités plus de 3 mois étaient classés selon leur modalité de traitement d'entretien :

- Traitement d'entretien **continu**, « **en prises régulières** »
- Traitement d'entretien **discontinu**, « **en cas de poussée** ».

#### 5.5- Analyse statistique

Les données ont été analysées avec le logiciel GraphPad Prism® 4.02 (GraphPad, San Diego, Californie), à l'exception de l'analyse de Kaplan-Meier (logiciel STATA®).

Les données quantitatives ont été comparées par le test t paramétrique de Student si les distributions étaient normales et les variances égales et par le test non paramétrique de Mann-Whitney dans les autres cas.

Les données qualitatives ont été analysées par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher.

Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour estimer les corrélations si les distributions étaient normales et par le coefficient de corrélation de Spearman dans les autres cas.

Tous les tests étaient bilatéraux. Le seuil de significativité était de 5%.

Les données étaient également saisies sur Microsoft Excel 2002 (Microsoft®) afin de réaliser les différentes figures de ce travail (histogrammes et camemberts).

## **5.6- Aspects éthiques et réglementaires**

Cette étude a reçu l'agrément du Comité d'Ethique Nantais. Le consentement libre et éclairé des patients a été recueilli lors de l'entretien téléphonique et une fiche de consentement a été déposée dans les dossiers des patients contactés (annexe 5).

Concernant la base de données informatisée Excel utilisée pour colliger les données recueillies, un avis auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été saisi, qui a estimé que sa déclaration n'était pas obligatoire.

Ce travail a reçu le soutien financier du laboratoire pharmaceutique Pharmion-Celgene.

## 6- RESULTATS

### 6.1- Description de la cohorte

#### 6.1.1- Flow-Chart de l'étude et répartition des patients inclus selon les centres

Dans les 14 centres sélectionnés, parmi les 210 patients répertoriés dans la base de données nationale comme *aphtoses traitées par thalidomide* entre 2003 et 2006, 27 étaient en réalité traités pour une autre indication, 67 ne répondaient pas aux critères d'inclusion et 5 étaient secondairement exclus. Les motifs de non inclusion et d'exclusion sont représentés sur la figure 6.

111 patients étaient éligibles. Parmi ces 111 patients, 92 étaient contactés par téléphone et étaient ainsi inclus. La répartition des 92 patients inclus dans les 14 centres est détaillée sur la figure 7. La durée moyenne du suivi des patients était de  $36,6 \pm 13,6$  mois. Parmi les 92 patients inclus, 76 avaient une aphtose buccale ou bipolaire isolée (82,6%) et 16 avaient une maladie de Behçet (17,4%).

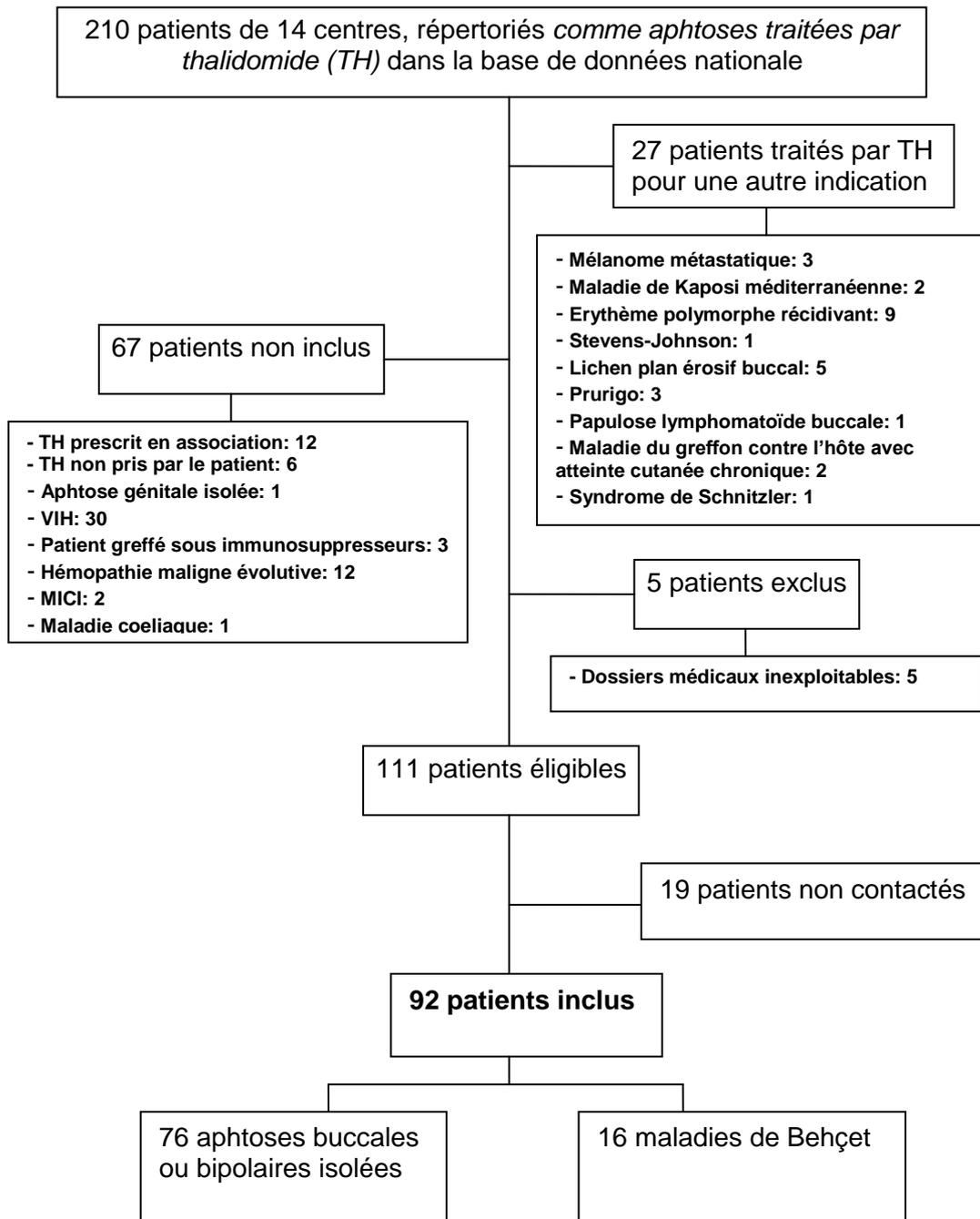


Figure 6 : Flow-chart de l'étude

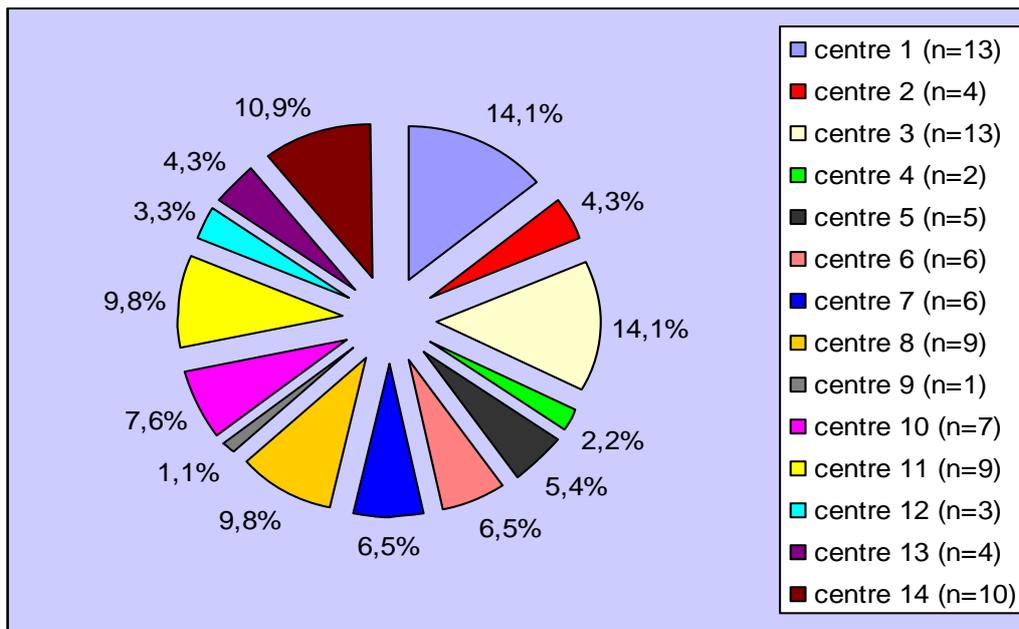


Figure 7 : Répartition des 92 patients inclus dans les 14 centres

**centre 1** : Nantes, hôpital-dieu ; **centre 2** : Nice, hôpital de l'Archet ; **centre 3** : Cochin ; **centre 4** : Tenon ; **centre 5** : Pessac, hôpital Haut-Lévêque ; **centre 6** : Bordeaux, hôpital Saint André ; **centre 7** : Pitié-salpêtrière ; **centre 8** : Saint-Louis ; **centre 9** : Créteil ; **centre 10** : Limoges, hôpital Dupuytren ; **centre 11** : Clermont-Ferrand, hôpital-dieu ; **centre 12** : Clermont-Ferrand, hôpital Gabriel Montpied ; **centre 13** : Toulouse, hôpital Purpan ; **centre 14** : Rouen, hôpital Charles Nicolle.

#### 6.1.2- Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau I.

Le sexe ratio était de 1, avec cependant une prédominance masculine parmi les patients suivis pour une maladie de Behçet (sexe ratio H/F=1,7).

L'âge moyen lors de l'introduction du TH était de  $40 \pm 15$  ans [extrêmes : 13-78 ans]. La durée médiane d'évolution avant la mise sous TH était de 4 ans, avec des extrêmes de 6 mois à 38 ans. La quasi-totalité des patients (96,7%) avaient eu au moins un traitement avant le TH. Les plus fréquents étaient la colchicine (91,3%), une corticothérapie locale (60,9%) ou générale (46,7%) et la pentoxyphilline (23,9%). Moins de 10% des patients (9/92) avaient déjà bénéficié d'un traitement antérieur par TH (tableau II).

Presque la moitié des patients (44,6%) rapportaient un antécédent familial d'aphtose récurrente et 62% avaient noté des facteurs favorisants de leurs poussées. Ces facteurs étaient de types alimentaires, neuropsychiques (fatigue, stress) ou traumatiques.

Sur le plan clinique, il s'agissait d'aphtoses récidivantes sévères (score de gravité=3) dans 92,4% des cas et d'aphtoses récidivantes modérées (score de gravité=2) dans 7,6% des cas (cf score de gravité en annexe 4).

La posologie d'attaque médiane de TH était de 50 mg/j, avec des doses allant de 7 à 200 mg/j. La durée médiane du traitement d'attaque était de 5 semaines [quartiles : 4-9 semaines].

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'introduction du thalidomide (TH) (n=92)

Sexe : n (%)	H : 46 (50) F : 46 (50)
Diagnostic : n (%)	Aphtose isolée : 76 (82,6) Behçet : 16 (17,4)
Antécédents familiaux d'aphtose récurrente : n (%)	41 (44,6)
Facteurs favorisant les poussées : n (%)	57 (62)
Traitements antérieurs : n (%)	89 (96,7)
Score de gravité initial : n (%)	Score=2 : 7 (7,6) Score=3 : 85 (92,4)
Age moyen lors de l'introduction du TH (années ± DS)	40 ± 15 [extrêmes : 13-78]
Durée médiane d'évolution avant l'introduction du TH (années)	4 [quartiles : 2-9 ans et 6 mois] [extrêmes : 6 mois-38 ans]
Posologie d'attaque médiane (mg/j)	50 [quartiles : 50-100 mg/j] [extrêmes : 7-200 mg/j]
Durée médiane du traitement attaque (semaines)	5 [quartiles : 4-9 semaines] [extrêmes : 1 jour-11 mois]

*H : homme ; F : femme ; DS : déviation standard ; score de gravité initial=2 : aphtose modérée ; score de gravité=3 : aphtose sévère ; n : effectif*

Tableau II : Traitements antérieurs au thalidomide chez les patients de la cohorte (n=92)

Traitements antérieurs au thalidomide	n (%)
Colchicine	84 (91,3)
Corticothérapie locale	56 (60,9)
Corticothérapie générale	43 (46,7)
Pentoxifylline	22 (23,9)
Aspirine bains de bouche	24 (26,1)
Sucralfate bains de bouche	9 (9,8)
Thalidomide	9 (9,8)
Isoprinosine	7 (7,6)
Sels de zinc	7 (7,6)
Cyclines	4 (4,3)
Amitriptyline	3 (3,3)
Dapsone	2 (2,2)
Hydroxychloroquine	1 (1,1)

*n* : effectif

## 6.2- Réponse au traitement d'attaque par thalidomide

La majorité des patients (78/92 soit 84,8%) étaient en RC à la première consultation de suivi (figure 8). Celle-ci avait lieu en moyenne  $7 \pm 6$  semaines après la date d'introduction du TH.

Le délai médian d'obtention de la rémission était de 14 jours [quartiles : 5-28 j ; extrêmes : 2 j-3 mois].

La comparaison des caractéristiques des patients bons répondeurs (en RC à la première consultation de suivi) à celles des non répondeurs est détaillée dans le tableau III.

Les caractéristiques des patients bons répondeurs ne différaient de celles des non répondeurs que par une posologie d'attaque plus faible (63 +/- 30 mg/j vs. 95 +/- 37 mg/j,  $p=0.005$ ). Ce résultat n'était ni expliqué par une augmentation secondaire de la posologie chez les non répondeurs (aucun des patients) ni par une différence de gravité initiale de l'aphtose ( $p=1$ ).

De plus nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la posologie d'attaque prescrite et le délai d'obtention de la RC ( $r^2=0,002$ ) (figure 9).

Ainsi, la réponse au traitement ne dépendait ni de la posologie d'attaque ni de la sévérité initiale de la maladie.

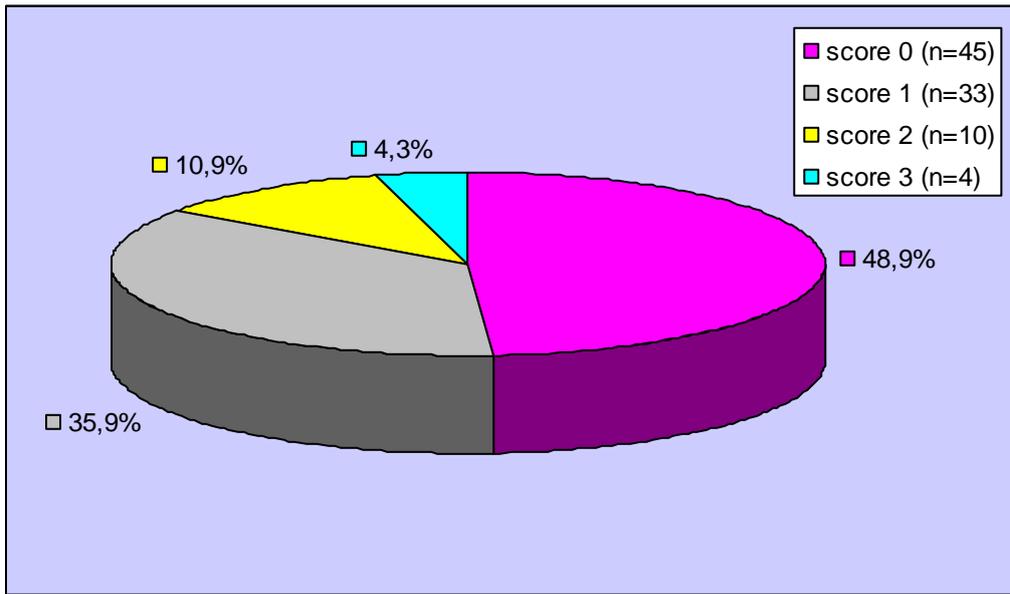


Figure 8 : Répartition des scores de gravité à la première consultation de suivi (n=92)  
 score = 0 ou 1 : RC

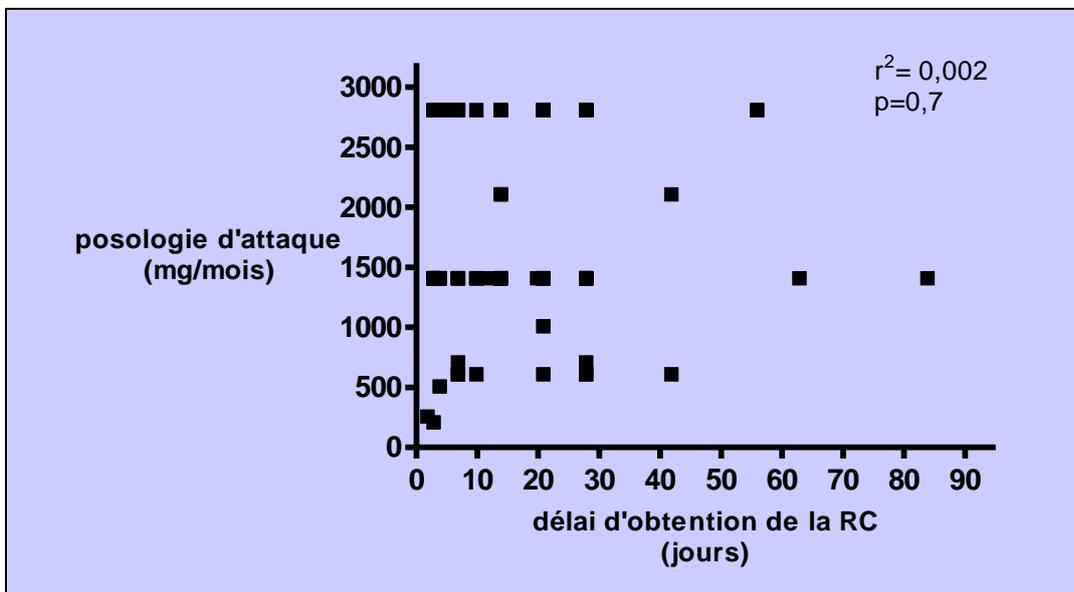


Figure 9 : Absence de corrélation entre la posologie d'attaque de thalidomide et le délai d'obtention de la rémission complète (n=92)

Tableau III : Comparaison des bons répondeurs et non répondeurs au thalidomide (TH) (n=92)

	Bons répondeurs au TH n=78	Non répondeurs au TH n=14	<i>p</i>
Sexe M : n (%)	38 (48,7%)	8 (57,1%)	0,56
Sexe F : n (%)	40 (51,3%)	6 (42,9%)	
Apthose : n (%)	65 (83,3%)	11 (78,6%)	0,7
Behçet : n (%)	13 (16,7%)	3 (21,4%)	
Antécédents familiaux : n (%)	37 (47,4%)	4 (28,6%)	0,25
Facteurs favorisant les poussées : n (%)	48 (61,5%)	9 (64,3%)	0,84
Score de gravité initial=2 : n (%)	6 (7,7%)	1 (7,1%)	1
Score de gravité initial=3 : n (%)	72 (92,3%)	13 (92,9%)	
Durée moyenne d'évolution avant TH (années ± DS)	7,3 ± 8,1	3,6 ± 2,4	0,22
Age moyen lors de l'introduction du TH (années ± DS)	40 ± 15	45 ± 12	0,23
<b>Posologie d'attaque moyenne (mg/j ± DS)</b>	<b>63 ± 30</b>	<b>95 ± 37</b>	<b>0,0005</b>

*M : masculin, F : féminin ; DS : déviation standard ; score de gravité initial=2 : aphtose modérée ; score de gravité=3 : aphtose sévère ; n : effectif*

### 6.3- Utilisation du thalidomide dans la cohorte

#### 6.3.1- Description des modalités d'utilisation du thalidomide dans la cohorte

La durée médiane du traitement dans la cohorte était de 18,5 mois [quartiles : 6 mois-3 ans]. La dose cumulée moyenne de TH prescrite était de  $16,7 \pm 15,4$  g.

Nous avons défini deux durées de traitement par TH : un traitement court (moins de 3 mois) et un traitement d'entretien (plus de 3 mois). Les différentes modalités d'utilisation du TH sont représentées sur la figure 10.

##### *a- Traitement court (moins de 3 mois)*

Moins de 20% des patients (15/92, 16,3%) recevaient un traitement court. Dans la majorité des cas (73,3%), ces patients arrêtaient le TH en raison d'effets indésirables et dans 20% des cas pour mauvaise réponse au traitement (tableau VI).

*b- Traitement d'entretien (plus de 3 mois)*

La plupart des patients (77/92, 83,7%) recevaient un traitement d'entretien. Deux grands schémas thérapeutiques d'entretien ont été observés :

- traitement continu, « en prises régulières », chez 65,2% des patients (60/92)
- traitement discontinu, « en cas de poussée », chez 18,5% des patients (17/92).

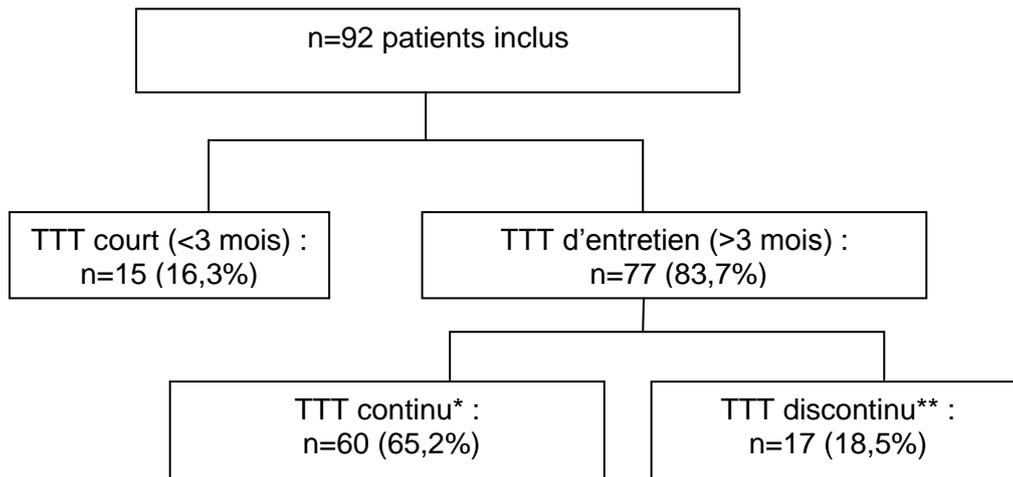


Figure 10 : Modalités d'utilisation du thalidomide dans la cohorte (n=92)

*TTT : traitement*

*\*TTT continu : « en prises régulières », \*\*TTT discontinu : « en cas de poussée »*

6.3.2- Comparaison des patients traités moins de 3 mois et plus de 3 mois

Les caractéristiques des patients recevant un traitement court sont comparées à celles des patients recevant un traitement d'entretien dans le tableau IV.

Les patients recevant un traitement court étaient moins bons répondeurs au TH que ceux recevant un traitement d'entretien (40% de bons répondeurs vs. 93,5%,  $p < 0,0001$ ), malgré une dose d'attaque plus élevée ( $p = 0,0012$ ).

Tableau IV : Comparaison des patients traités moins de 3 mois et plus de 3 mois par thalidomide (TH) (n=92)

	TTT court (<3 mois) n=15	TTT d'entretien (>3 mois) n=77	<i>p</i>
Sexe M : n (%)	9 (60)	37 (48)	0,4
Sexe F : n (%)	6 (40)	40 (52)	
Aptose : n (%)	11 (73,3)	65 (84,4)	0,29
Behçet : n (%)	4 (26,7)	12 (15,6)	
Antécédents familiaux : n (%)	5 (33,3)	36 (46,7)	0,34
Facteurs favorisant les poussées : n (%)	9 (60)	48 (62,3)	0,86
Score de gravité initial=2 : n (%)	2 (13,3)	5 (6,5)	0,32
Score de gravité initial=3 : n (%)	13 (86,7)	72 (93,5)	
Durée moyenne d'évolution avant TH (années ± DS)	3,5 ± 2,2	7,3 ± 8,1	0,15
Age moyen lors de l'introduction du TH (années ± DS)	45 ± 13	40 ± 15	0,21
<b>Posologie d'attaque moyenne (mg/j ± DS)</b>	<b>92 ± 37</b>	<b>63 ± 29</b>	<b>0,0012</b>
<b>RC à la consultation1 : n (%)</b>	<b>6 (40)</b>	<b>72 (93,5)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fréquence des EI : n (%)	13 (86,7)	65 (84,4)	1

*M* : masculin ; *F* : féminin ; *DS* : déviation standard ; score de gravité initial=2 : aptose modérée ; score de gravité=3 : aptose sévère ; *n* : effectif ; *RC* : rémission complète ; *TTT* : traitement ; *EI* : effets indésirables

### 6.3.3- Observance du thalidomide dans la cohorte

Plus d'un tiers des patients (36/92, 39,1%) avouaient ne pas respecter la prescription de TH de leur médecin. Il n'y avait pas de différence d'observance selon les modalités d'utilisation du traitement (tableau V).

Tableau V : Observance des prescriptions de thalidomide selon ses modalités d'utilisation

	TTT<3 mois n=15	TTT>3 mois n=77	<i>p</i>	TTT continu n=60	TTT discontinu n=17	<i>p</i>
∅ observance : n (%)	6 (40%)	30 (39%)	0,94	24 (40%)	6 (35,3%)	0,74

∅ : absence ; *n* : effectif ; *TTT* : traitement

### 6.3.4- Motifs d'arrêt du thalidomide dans la cohorte

Lors du recueil des données, 58,7% des patients (54/92) avaient arrêté le traitement. Les différents motifs d'arrêt sont représentés dans le tableau VI.

Les principaux motifs d'arrêt parmi les patients ayant reçu un traitement court étaient la survenue d'un EI bénin (66,6%) et une mauvaise réponse au TH (20%).

Les principaux motifs d'arrêt parmi les patients traités en entretien étaient la survenue d'un EI grave (11,7%) et une rémission prolongée sous TH (10,4%).

Le motif d'arrêt *effet indésirable bénin* était plus fréquemment observé au cours du traitement court qu'au cours du traitement d'entretien ( $p < 0,0001$ ). En revanche, la fréquence du motif d'arrêt *mauvaise réponse au TH* n'était pas significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0,08$ ).

Tableau VI : Motifs d'arrêt du thalidomide (TH)

Mode d'utilisation Motif d'arrêt	TTT court (<3 mois) n/15 (%)	TTT d'entretien (>3 mois) n/77 (%)	<i>p</i>
<b>Effet indésirable bénin</b>	<b>10 (66,6)</b>	<b>5 (6,5)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Effet indésirable grave	1 (6,7)	9 (11,7)	1
Mauvaise réponse au TH	3 (20)	4 (5,2)	0,08
Rémission prolongée	0	8 (10,4)	
Changement de traitement	0	2 (2,6)	
Désir d'enfant	0	4 (5,2)	
Départ à l'étranger	0	3 (4)	
Traitement jugé trop contraignant	0	4 (5,2)	
Crainte des effets indésirables	1 (6,7)	0	

*n* : effectif

## 6.4- Traitement d'entretien par thalidomide

### 6.4.1- Données générales sur le traitement d'entretien

La posologie moyenne du traitement d'entretien était de 148 mg ± 127 mg/semaine, soit à peine une gélule un jour sur deux [extrêmes 9-525 mg/semaine].

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la posologie d'attaque et la posologie d'entretien ( $r^2=0,032$ ) (figure 11). En revanche, la posologie d'entretien dépendait de la rapidité de la réponse au traitement. En effet, les patients mis en RC rapidement (en moins de 14 jours) avaient une posologie d'entretien plus faible que ceux mis en RC lentement (en plus de 14 jours) ( $p=0,026$ ) (tableau VII).

Après 40 mois de suivi, 60% de ces patients recevaient un traitement d'entretien en mode continu ou discontinu, sans rechute ni EI motivant l'arrêt du TH (figure 12). De plus, nous avons observé que pour les trois quarts d'entre eux, il s'agissait d'un traitement d'entretien par de faibles doses de TH ( $\leq 150$  mg/semaine).

Tableau VII : Posologie d'entretien moyenne de thalidomide en fonction du délai d'obtention de la rémission complète (n=77)

	RC ≤ 14 jours n=44	RC > 14 jours n=33	$p$
<b>Posologie d'entretien moyenne (mg/semaine ± DS)</b>	<b>112 ± 102</b>	<b>191 ± 144</b>	<b>0,026</b>

RC : rémission complète ; n : effectif

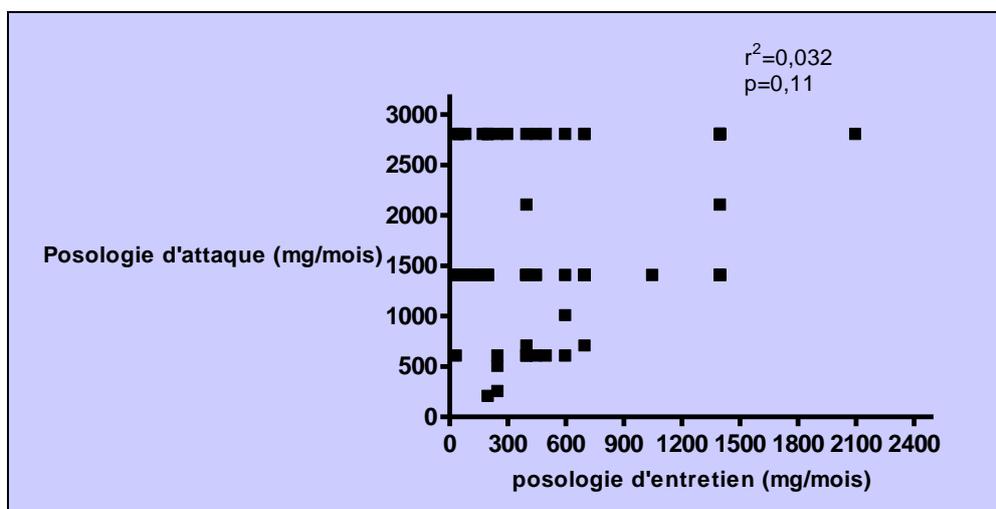


Figure 11 : Absence de corrélation entre la posologie d'attaque et la posologie d'entretien (n=77)

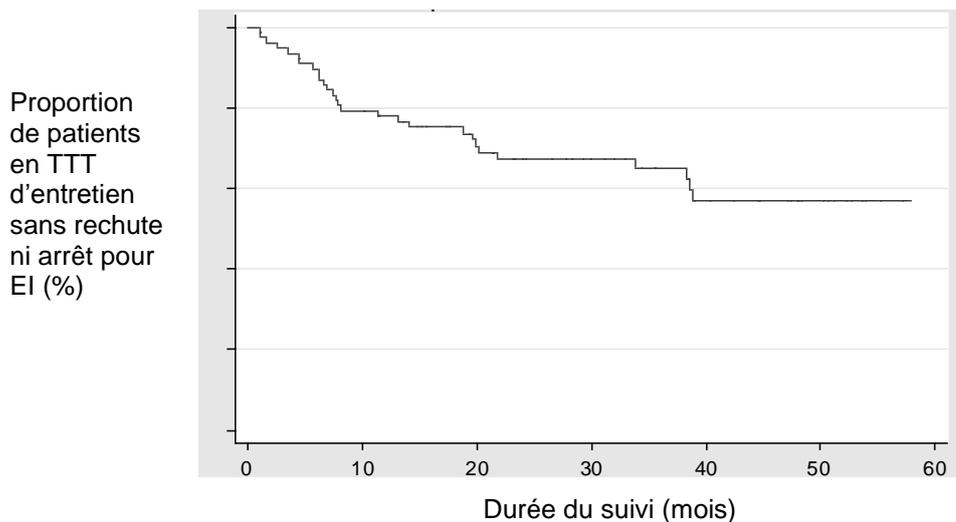


Figure 12 : Suivi des patients en traitement d'entretien (n=77)

#### 6.4.2- Traitement d'entretien continu

La majorité des patients (65,2%) prenaient un traitement d'entretien continu, c'est-à-dire en prises régulières.

La posologie d'entretien médiane de ces patients était de 150 mg/semaine, soit à peine une gélule un jour sur deux [quartiles : 100-350 mg/semaine ; extrêmes : 25-525 mg/semaine].

Trois stratégies de traitement d'entretien continu ont été observées :

- *posologie fixe, identique à la dose d'attaque (4/60, 6,7%)*
- *posologie fluctuante, adaptée aux poussées (26/60, 43,3%)*
- *posologie progressivement décroissante jusqu'à la dose minimale d'entretien efficace (30/60, 50%).*

Pour ces patients, les modalités d'utilisation du TH en cas de poussée sévère sont précisées dans le tableau VIII. Plus d'un quart d'entre eux (28,3%) majoraient transitoirement leur dose de TH en cas de poussée sévère. La dose médiane de TH prise en plus par ces patients était de 58 mg/mois, soit environ une gélule supplémentaire mensuelle [quartiles : 40-100 mg/mois ; extrêmes : 8-300 mg/mois]. Pour trois de ces patients, les prises itératives supplémentaires de TH étaient prises en compte dans la dose cumulée totale car elles représentaient une dose supérieure à 10% de celle-ci. Pour les 14 autres, ces doses représentant nettement moins de 10% de la dose cumulée, elles étaient négligées dans l'analyse.

Tableau VIII : Traitement d'entretien continu : modalités d'utilisation du thalidomide en cas de poussée sévère (n=60)

<b>Attitude en cas de poussée sévère</b>	<b>n (%)</b>
Abstention	38 (63,4)
Courte cure de corticoïdes oraux (1)	5 (8,3)
Majoration transitoire du thalidomide (2)	15 (25)
(1) et (2)	2 (3,3)

*n : effectif*

#### 6.4.3- Traitement d'entretien discontinu

Moins d'un quart des patients (18,5%) prenaient un traitement d'entretien discontinu, c'est-à-dire uniquement en cas de poussée.

La posologie d'entretien médiane de ces patients était de 19 mg/semaine, soit moins de 2 gélules par mois [quartiles : 10-50 mg/semaine ; extrêmes : 9-62 mg/semaine]. Les caractéristiques des modalités d'utilisation du TH en discontinu sont détaillées dans le tableau IX.

Plus d'un tiers de ces patients (6/17, 35,3%) avaient décidé eux-mêmes de prendre le TH selon cette modalité, sans en référer au prescripteur.

Deux stratégies de traitement discontinu ont été observées :

- *traitement discontinu d'emblée (3/17, 17,6%)*
- *traitement discontinu en relais d'un traitement continu (14/17, 82,4%).*

Tableau IX : Traitement d'entretien discontinu : modalités d'utilisation du thalidomide (TH) (n=17)

Dose quotidienne moyenne de TH prise en cas de poussée (mg/j $\pm$ DS)	56 $\pm$ 17
Durée moyenne du traitement de la poussée (jours $\pm$ DS)	4 $\pm$ 3
Nombre moyen de prises annuelles ( $\pm$ DS)	8 $\pm$ 7

*DS : déviation standard*

#### 6.4.4- Comparaison des schémas thérapeutiques d'entretien continu et discontinu

Les données comparatives de ces deux modes de traitement d'entretien sont détaillées dans le tableau X.

La posologie d'entretien moyenne des patients traités en discontinu était nettement inférieure à celle des patients traités en continu ( $29 \pm 22$  mg/semaine vs.  $182 \pm 124$  mg/semaine,  $p < 0.0001$ ).

La durée moyenne du traitement était plus longue chez les patients traités en discontinu que chez ceux traités en continu ( $35 \pm 14$  mois vs.  $22 \pm 15$  mois,  $p = 0.002$ ).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative de tolérance du traitement entre ces deux groupes, même si les EI graves tendaient à être moins fréquents chez les patients traités en discontinu ( $p = 0,06$ ).

Tableau X : Traitement d'entretien : comparaison des schémas thérapeutiques continu et discontinu (n=77)

	TTT continu n=60	TTT discontinu n=17	<i>p</i>
Sexe M : n (%)	29 (48,3)	8 (47)	0,93
Sexe F : n (%)	31 (51,7)	9 (53)	
Aptose : n (%)	51 (85)	14 (82,3)	0,72
Behçet : n (%)	9 (15)	3 (17,7)	
Antécédents familiaux : n (%)	27 (45)	9 (52,9)	0,56
Facteurs favorisant les poussées : n (%)	37 (61,7)	11 (64,7)	0,82
Score de gravité initial=2 : n (%)	3 (5)	2 (11,8)	0,3
Score de gravité initial=3 : n (%)	57 (95)	15 (88,2)	
Durée moyenne d'évolution avant TH (années $\pm$ DS)	$6,7 \pm 7,7$	$9,6 \pm 9,5$	0,2
Age moyen lors de l'introduction du TH (années $\pm$ DS)	$39 \pm 15$	$40 \pm 15$	0,92
<b>Durée moyenne du traitement (mois <math>\pm</math> DS)</b>	<b><math>22 \pm 15</math></b>	<b><math>35 \pm 14</math></b>	<b>0,002</b>
<b>Posologie d'entretien moyenne (mg/semaine <math>\pm</math> DS)</b>	<b><math>182 \pm 124</math> (<math>\approx</math> 1 gélule tous les deux jours)</b>	<b><math>29 \pm 22</math> (<math>\approx</math> 2 gélules/mois)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Nombre moyen d'EI par patient ( $\pm$ DS)	$2,2 \pm 1,8$	$1,4 \pm 0,9$	0,1
<b>Fréquence des EI graves : n (%)</b>	<b>17/60 (28,3%)</b>	<b>1/17 (5,9%)</b>	<b>0,06</b>

TTT : traitement ; M : masculin, F : féminin ; DS : déviation standard ; EI : effets indésirables ; n : effectif ; TH : thalidomide

## 6.5- Effets indésirables

### 6.5.1- Données générales sur les effets indésirables dans la cohorte

Des EI étaient observés chez la majorité des patients (83,7 %), avec une moyenne de  $2 \pm 1,6$  EI par patient [extrêmes : 0-7] (tableau XI). Les fréquences de survenue des EI n'étaient pas significativement différentes selon le mode d'utilisation du TH (figure 13). Les différents EI rapportés sont représentés dans le tableau XII.

Tableau XI : Fréquence des effets indésirables selon le mode d'utilisation du thalidomide (TH)

	TH<3 mois n=15	TH>3 mois continu n=60	TH>3 mois discontinu n=17	Cohorte n=92
Effets indésirables : n (%)	13 (86,7)	50 (83,3)	15 (88,2)	77 (83,7)

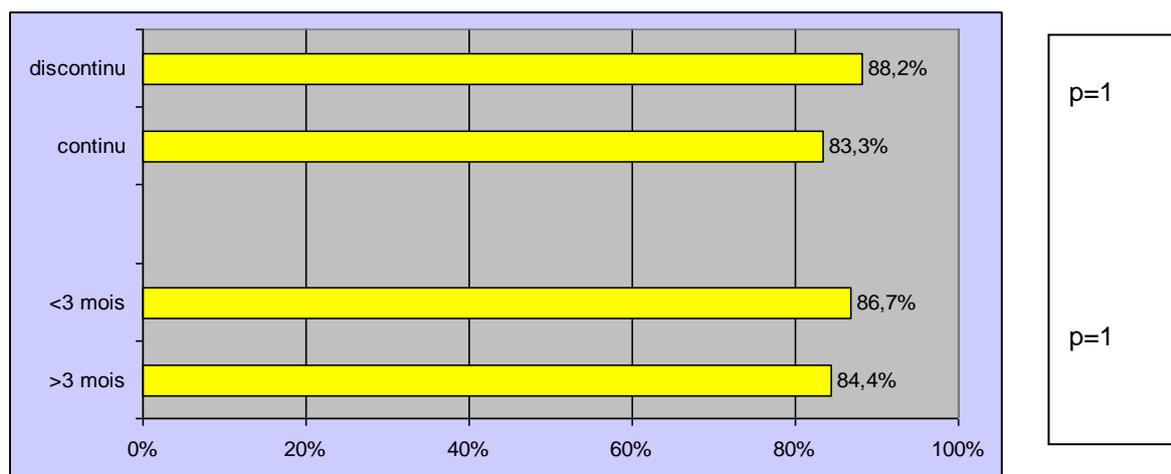


Figure 13 : Fréquence des effets indésirables selon les modes d'utilisation du thalidomide

### 6.5.2- Effets indésirables bénins

Des EI bénins étaient observés chez 78,3% des patients (72/92), avec une moyenne de  $1,8 \pm 1,6$  EI bénin par patient [extrêmes : 0-7]. Les plus fréquents étaient : somnolence (35,9%), paresthésies (18,5%), prise pondérale (16,3%) et constipation (18,5%). Ils motivaient l'arrêt du TH dans plus d'un cas sur 10 (16,3%) (tableau VI).

Nous avons choisi de regrouper les EI bénins en deux groupes :

- *EI bénins classiques (affectant plus de 5% des patients)* : somnolence, asthénie, vertiges, céphalées, baisse de la libido, myalgies, paresthésies, constipation, prise de poids, augmentation de l'appétit, nausées, xérose cutanéomuqueuse (figure 14)

- *EI bénins rares* : aménorrhée, oedèmes des extrémités, cytopénies, tremblements, hypotension orthostatique, troubles mnésiques, insomnie, troubles de l'humeur (figure 15).

Les EI bénins fréquents survenaient pour des posologies de TH d'au moins 50 mg/j et duraient en moyenne 11 mois [extrêmes : 1-19 mois] (tableau XII).

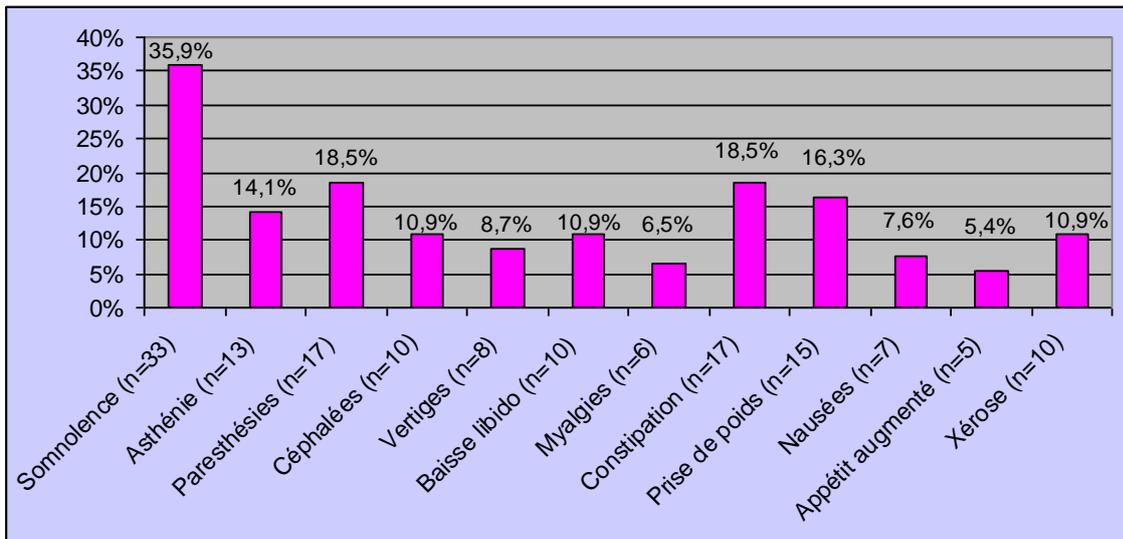


Figure 14 : Fréquence des effets indésirables bénins classiques dans la cohorte (n=92)

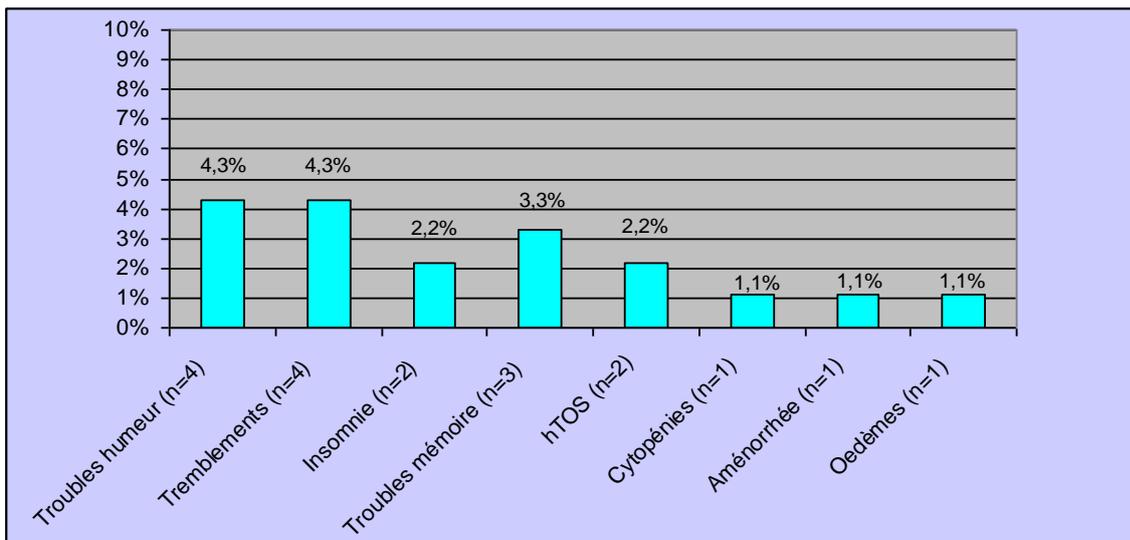


Figure 15 : Fréquence des effets indésirables bénins rares dans la cohorte (n=92)

hTOS : hypotension orthostatique

Tableau XII : Caractéristiques des effets indésirables (n=92)

	Fréquence n (%)	Motif d'arrêt n (%)	Dose quotidienne moyenne de survenue (mg/j)	Durée moyenne d'évolution (mois)
Somnolence	33 (35,9)	6 (6,5)	59	11
Asthénie	13 (14,1)	1 (1,1)	65	14
Paresthésies	17 (18,5)	4 (4,3)	59	9
Céphalées	10 (10,9)	3 (3,3)	52	8
Vertiges	8 (8,7)	2 (2,2)	81	10
Myalgies	6 (6,5)	0	79	6
Baisse de la libido	10 (10,9)	1 (1,1)	72	19
Constipation	17 (18,5)	4 (4,3)	67	6
Prise de poids	15 (16,3)	0	59	14
Nausées	7 (7,6)	4 (4,3)	82	1
Augmentation de l'appétit	5 (5,4)	0	59	16
Xérose cutanéomuqueuse	10 (10,9)	0	58	17
Tremblements	4 (4,3)	1 (1,1)	54	6
Troubles de l'humeur	4 (4,3)	1 (1,1)	43	15
Insomnie	2 (2,2)	0	71	1
Troubles mnésiques	3 (3,3)	2 (2,2)	49	14
Hypotension orthostatique	2 (2,2)	1 (1,1)	75	1
Cytopénies	1 (1,1)	0	50	6
Oedèmes des extrémités	1 (1,1)	0	50	1
Aménorrhée	1 (1,1)	0	50	11
Neuropathie périphérique*	16 (17,4)	7 (7,6)	25	NR
Episode thromboembolique*	3 (3,3)	3 (3,3)	43	NR
Tératogénicité*	0	-	-	-

NR : non renseigné

\*El grave

### 6.5.3- Effets indésirables graves

Des EI graves étaient observés chez 20,7% des patients (19/92) (figure 16). Ils motivaient l'arrêt du TH chez 10,9% des patients (tableau VI).

Aucun cas de tératogénicité n'était rapporté.

Seize cas de neuropathies périphériques (17,4%), dont 5 symptomatiques, étaient objectivés à l'électromyogramme. Leur description figure dans le tableau XIII. Ces neuropathies périphériques survenaient après une dose cumulée moyenne de TH de  $16,4 \pm 8,4$  g. La dose cumulée moyenne de TH des patients sans neuropathie ( $15,7 \pm 15,9$  g) n'était pas significativement différente ( $p=0.26$ ). Dans plus de la moitié des cas (9/16) elles ne motivaient pas l'arrêt du traitement. Nous n'avons par contre aucune information sur l'évolution neurologique des 7 patients chez lesquels elles ont entraîné l'arrêt du TH.

Trois épisodes thromboemboliques étaient par ailleurs notés pour une dose cumulée moyenne de  $6,9 \pm 2,3$  g et une durée médiane de traitement de 8 mois [extrêmes : 1-12 mois]. Il s'agissait de 2 cas de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs au cours d'une maladie de Behçet et d'un cas d'accident vasculaire cérébral sylvien droit résolutif chez une patiente de 34 ans ayant un bilan étiologique par ailleurs négatif. Dans les 3 cas le TH était interrompu.

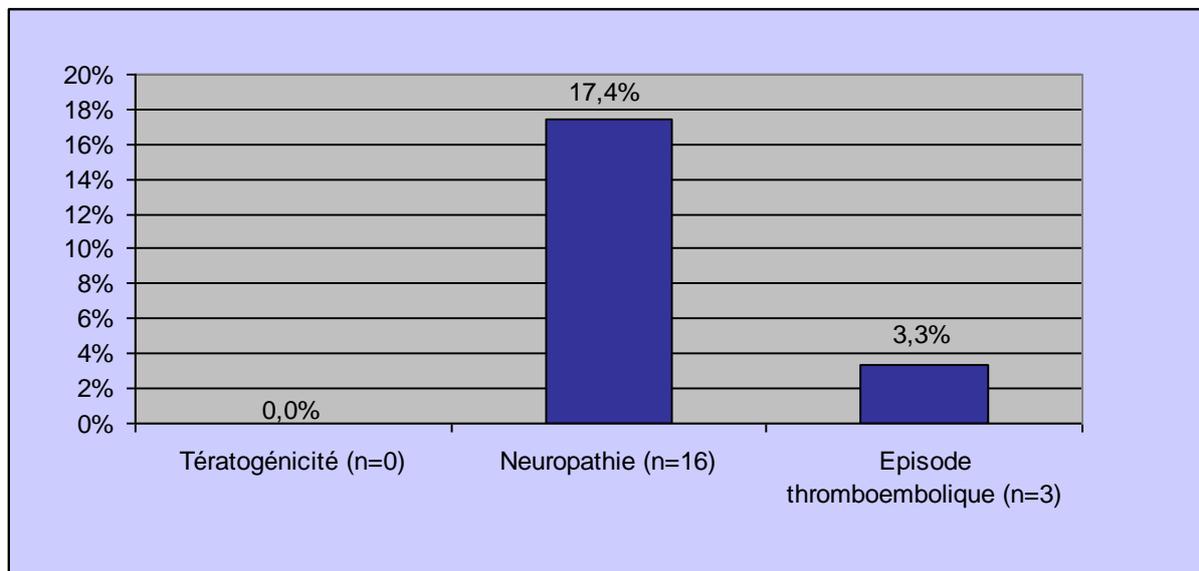


Figure 16 : Fréquence des effets indésirables graves dans la cohorte (n=92)

Tableau XIII : Description des 16 cas de neuropathies périphériques rapportés dans la cohorte

Sexe : n (%)	H : 10 (62,5) F : 6 (37,5)
Age moyen de survenue (années $\pm$ DS)	39 $\pm$ 13 [extrêmes : 18-58 ans]
Dose quotidienne médiane de survenue (mg/j)	25 [quartiles : 13-25 mg/j] [extrêmes : 1-50 mg/j]
Dose cumulée moyenne de survenue (g $\pm$ DS)	16,4 $\pm$ 8,4 [extrêmes : 1,4-32,2 g]
Durée médiane de survenue (mois)	12 [quartiles : 11-19 mois] [extrêmes : 7-32 mois]
Neuropathie infraclinique : n (%)	11 (68,8)
Motif d'arrêt du thalidomide : n (%)	7 (43,8)

*H : homme ; F : femme ; DS : déviation standard ; n : effectif*

## 6.6- « Effet centre »

Nous avons observé que les doses d'attaque moyennes prescrites variaient selon les centres (figure 17). De même les modalités du traitement d'entretien semblaient différentes d'un centre à l'autre, certains ne prescrivant pas ou peu le traitement en mode discontinu (figure 18).

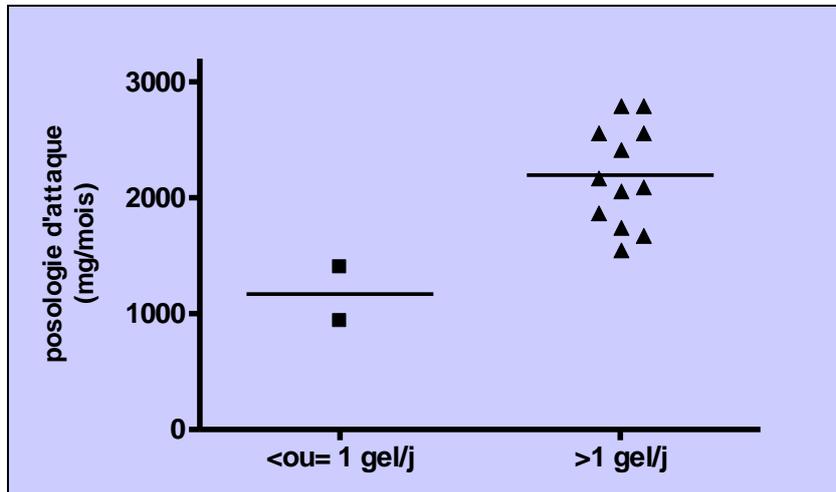


Figure 17 : Dose d'attaque moyenne prescrite selon les centres

1 gel/j (1 gélule/jour) correspond à 50 mg/jour

- : centre prescrivant une posologie d'attaque moyenne  $\leq 50 \text{ mg/j}$
- ▲ : centre prescrivant une posologie d'attaque moyenne  $> 50 \text{ mg/j}$

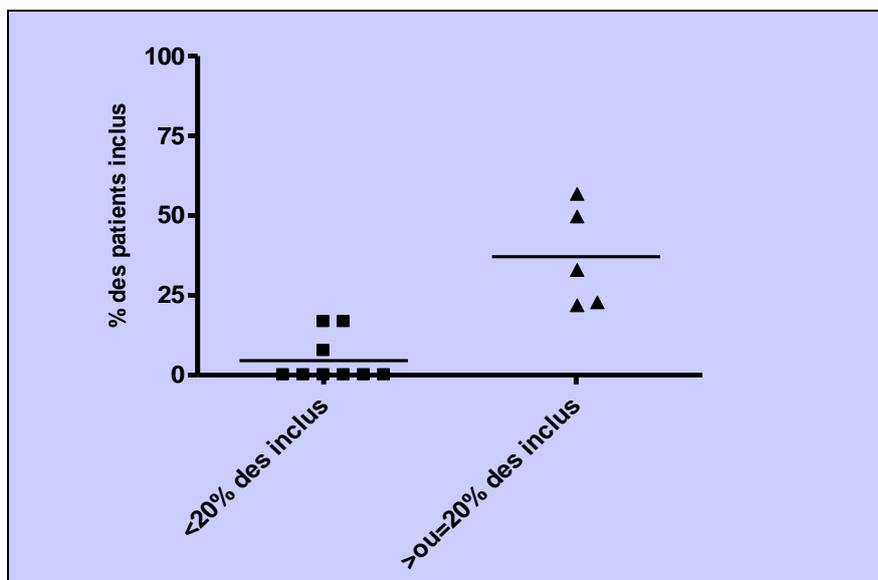


Figure 18 : Pourcentage de patients inclus dans chaque centre traités en mode discontinu

- : Centre dans lequel le pourcentage de patients traités en discontinu  $< 20\% \text{ des inclus}$
- ▲ : Centre dans lequel le pourcentage de patients traités en discontinu  $\geq 20\% \text{ des inclus}$

## 7- DISCUSSION

Nous avons décrit les modalités d'utilisation du TH en situation réelle dans une cohorte de 92 patients atteints d'ABSR. Nous avons volontairement exclu de notre étude les patients VIH et les patients atteints d'hémopathie maligne afin d'étudier une population homogène.

Notre étude montre que les médecins français prescripteurs de TH utilisent chez plus d'un patient sur 10 (27/210) l'indication *aphtose sévère* pour traiter des pathologies variées (érythème polymorphe récidivant et lichen plan érosif buccal en particulier).

Sur le plan épidémiologique, plusieurs données confortent ce qui a déjà été rapporté dans la littérature. Il s'agissait d'adultes jeunes (âge moyen de 40 ans à l'introduction du TH, avec une durée médiane d'évolution de la maladie de 4 ans)<sup>4</sup>. On notait une prédominance masculine parmi les patients présentant une maladie de Behçet<sup>8,56</sup> et une discrète prédominance féminine parmi ceux qui étaient suivis pour une aphtose<sup>2,3</sup>. Des antécédents familiaux d'aphtose récurrente étaient signalés par 44,6% des patients<sup>5,11</sup>. Des facteurs favorisant les récurrences étaient également souvent retrouvés (62% des cas)<sup>2</sup>. Les traitements proposés en première intention étaient classiques : colchicine principalement (91,3%), corticothérapie locale ou générale et pentoxyfilline<sup>5,11,12</sup>. Moins de 10% des patients de la cohorte (9/92) avaient déjà reçu antérieurement du TH pour leur ABSR. Nous nous sommes cependant assurés qu'ils n'avaient pas une aphtose plus sévère et qu'ils n'étaient pas meilleurs répondeurs au TH que les autres patients inclus.

La durée médiane d'évolution de l'aphtose avant l'introduction du TH était longue (4 ans), peut-être en rapport avec ses contraintes de prescription en France (ATU, consentement écrit du malade obligatoire, délivrance strictement hospitalière<sup>23</sup>) et avec la crainte de ses EI (tératogénicité surtout<sup>17</sup>).

Nos résultats confirment l'efficacité du TH : près de 85% des patients (78/92) étaient en RC à la première consultation de suivi. Le délai médian d'obtention de la RC était rapide (14 jours). Les taux et les délais de réponse au TH varient selon les publications, respectivement entre 34 et 100% et entre 7 jours et 6 semaines<sup>13,30-32,34,36,40,52,53</sup>. Les variations observées entre ces travaux sont probablement liées à l'utilisation de définitions plus ou moins strictes de la RC et par des différences de sévérité des malades inclus. Nous n'avons pas observé de différence de réponse selon le motif d'inclusion (aphtose ou maladie de Behçet) comme cela avait été suggéré précédemment<sup>31,40</sup>. La posologie d'attaque médiane était de 50 mg/j. Cette posologie d'attaque est inférieure à celle de 100 mg/j souvent proposée dans la littérature<sup>30,31,36,52</sup>. Nous montrons que la réponse au TH ne dépend ni de la posologie d'attaque ni de la sévérité de l'aphtose. Nos résultats vont donc

dans le sens de plusieurs travaux qui encouragent à diminuer les doses d'attaque<sup>13,40,53</sup>. Néanmoins, nous n'expliquons pas le fait que la posologie d'attaque moyenne des patients non répondeurs au TH soit supérieure à celle des patients bons répondeurs ( $p=0,005$ ). En effet, ce résultat n'est pas expliqué par un score de gravité initial plus élevé chez les patients non répondeurs ( $p=1$ ) (qui aurait pu justifier d'une posologie d'attaque plus élevée), ni par un biais de sélection de patients antérieurement traités par TH, chez lesquels le traitement d'attaque aurait été majoré dès l'entrée dans la cohorte.

Nous avons défini au préalable deux durées de traitement : un traitement court (moins de 3 mois) et un traitement d'entretien (plus de 3 mois).

Moins de 20% des patients (16,3%) recevaient un traitement court. Chez ces patients, le principal motif d'arrêt du TH était la survenue d'EI (73,3%), même si leur fréquence n'était pas plus élevée que celle observée au cours du traitement d'entretien ( $p=1$ ). Par ailleurs, les patients recevant un traitement court étaient moins bons répondeurs au TH que ceux recevant un traitement d'entretien ( $p<0,0001$ ). Cependant, la mauvaise réponse au TH n'était pas un motif d'arrêt significativement plus fréquent chez les patients recevant un traitement court ( $p=0,08$ ).

Ainsi la grande majorité des patients (83,7%) recevait un traitement d'entretien. Nous avons observé 2 schémas thérapeutiques : 1/ un schéma continu, « en prises régulières » (60/92 soit 65,2 % des patients) et 2/ un schéma discontinu, « en cas de poussée » (17/92 soit 18,5% des patients). L'usage d'un traitement discontinu au long cours avait déjà été proposé dans l'étude ouverte de 18 patients de Torras *et al.*, à la dose de 100 mg/j pendant 10 jours à chaque poussée sévère<sup>31</sup>. Puis, dans une revue rétrospective, Grinspan *et al.* avaient également recommandé de privilégier cette stratégie thérapeutique, dans l'objectif de limiter les EI<sup>33</sup>. Enfin, Gardner-Medwin *et al.* avaient noté dans leur série rétrospective de 59 patients que l'un ou l'autre de ces deux schémas thérapeutiques d'entretien avaient été prescrits, selon le profil évolutif de l'aphtose<sup>40</sup>.

La posologie moyenne du traitement d'entretien est dans notre étude de  $148 \pm 127$  mg/semaine, soit moins d'une gélule un jour sur deux. Elle est proche de celles qui sont rapportées dans des études ouvertes portant sur de petits effectifs de patients. Ainsi une posologie de 2 à 3 gélules par semaine permettait une rémission prolongée chez 60% des patients dans l'étude de de Wazière *et al.*<sup>53</sup>. Tandis que Denman *et al.* obtenaient de bons résultats dans la maladie de Behçet avec 3 gélules par semaine<sup>54</sup>. Dans l'essai contrôlé de Revuz *et al.*, certains des patients ayant poursuivi le TH après l'étude étaient en RC grâce à des doses de 100 mg/semaine (soit 2 gélules hebdomadaires)<sup>36</sup>.

Dans notre étude, la posologie d'entretien dépendait de la rapidité de la réponse au traitement : elle était en effet plus faible chez les patients ayant répondu rapidement au TH (en moins de <14 jours) ( $p=0,026$ ). Par contre, nous montrons qu'une posologie d'attaque

plus forte ne semble pas augmenter la réponse au traitement : en effet, la posologie d'attaque ne conditionne ni la rapidité de la réponse ( $r^2=0,002$ ) ni la posologie d'entretien ( $r^2=0,032$ ).

Comme on pouvait le présumer, la posologie d'entretien moyenne des patients en traitement discontinu était inférieure à celle des patients en traitement continu (environ 2 gélules/mois vs. environ 1 gélule tous les deux jours,  $p<0.0001$ ).

Près de 40% des patients (39,1%) ne respectaient pas la prescription médicale mais l'observance n'était pas meilleure selon la modalité d'utilisation du TH. Les patients adaptaient en effet souvent eux-mêmes leur posologie à l'évolution de leur maladie. Ainsi 28,3% des patients en traitement continu majoraient transitoirement leur dose en cas de poussée sévère. De même 35,3% des patients en traitement discontinu avaient choisi seuls cette modalité d'utilisation, sans en référer au prescripteur.

La faible dose médiane mensuelle prise en plus par les patients traités en continu en cas de poussée sévère (environ 1 gélule) permet de penser que la grande majorité d'entre eux était contrôlée par le traitement d'entretien. Néanmoins, pour 3 patients, ces prises supplémentaires itératives représentaient plus de 10% de la dose cumulée de TH, suggérant un traitement d'entretien inadapté. Il semble donc important que le prescripteur évalue régulièrement ces prises supplémentaires afin d'adapter la posologie du traitement d'entretien.

Par rapport au schéma continu, le schéma discontinu a l'avantage de limiter les contraintes d'une prise régulière. Il pose néanmoins deux problèmes majeurs. D'une part, les malades gardent souvent une réserve de gélules qu'ils prennent en cas de poussée, sans s'astreindre à une surveillance médicale rapprochée (test de grossesse et électromyogramme notamment). D'autre part, il expose les patients qui ne disposent pas de gélules de réserve à subir une nouvelle poussée en attendant la prochaine consultation.

En ce qui concerne la tolérance du TH, les EI bénins étaient fréquents dans notre étude quel que soit le mode d'utilisation (78,3% des patients). Ils étaient le plus souvent observés à partir d'une dose quotidienne de 50 mg. Leur durée moyenne était longue (11 mois), alors qu'ils sont souvent décrits comme transitoires dans la littérature<sup>34,36,53</sup>. Ils motivaient l'arrêt du TH dans plus d'un cas sur dix (16,3% des cas).

Des EI graves étaient notés chez 20,7% des patients. Ils tendaient à être moins fréquents chez les patients traités en discontinu ( $p=0,06$ ). Seize cas de neuropathies périphériques ont été rapportés (17,4%). L'incidence des neuropathies induites par le TH toutes pathologies confondues s'échelonne de 1 à 70% selon les publications<sup>57</sup>. Nous n'avons pas observé de prédominance féminine ni d'augmentation de la moyenne d'âge parmi ces patients comme cela avait été rapporté par Ochonisky *et al.*<sup>41</sup>. Ces neuropathies étaient infracliniques dans plus de deux tiers des cas et nécessitaient l'arrêt du traitement

dans moins de la moitié des cas. Ceci confirme l'importance d'une surveillance clinique et électromyographique régulière de ces malades. Par ailleurs, la survenue des neuropathies périphériques n'était pas corrélée aux doses cumulées de TH, ce qui conforte plusieurs données de la littérature<sup>40,41,57</sup>. De plus, chez un quart des patients elles survenaient pour une faible dose quotidienne de TH (<25 mg/j). Cette donnée va à l'encontre des résultats de l'étude prospective de 135 patients de Bastuji-Garin *et al.*, qui suggérait qu'une dose <25 mg/j était probablement sans risque<sup>57</sup>. Nous avons par ailleurs noté 3 événements thromboemboliques. Les 2 cas de thromboses veineuses profondes paraissaient difficilement imputables au TH car il s'agissait de patients suivis pour une maladie de Behçet. Un rôle favorisant du TH n'est cependant pas exclu<sup>42</sup>. Dans le troisième cas, l'imputabilité du TH était forte : il s'agissait d'un accident vasculaire cérébral sylvien droit résolutif sans autre étiologie retrouvée chez une patiente de 34 ans.

Enfin, il était difficile de mesurer un « effet centre » sur les stratégies de prescription du TH en raison du faible nombre de patients inclus dans certains centres. Nous avons remarqué que les doses d'attaque et les modalités du traitement d'entretien variaient d'un centre à l'autre. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés prudemment car il s'agit de simples tendances, portant sur de petits effectifs.

L'interprétation des résultats de notre étude est certes limitée par plusieurs biais inhérents à son caractère rétrospectif. Il existait un biais de mémoire et d'information. Cependant, notre mode de recueil de données (dossier médical et questionnaire téléphonique) nous a permis d'être assez exhaustif. Il existait également un biais d'exposition, tous les patients n'ayant pas été exposés au traitement pendant la même durée. Enfin, il existait un biais de mesure lié à l'usage d'un score de gravité non validé.

Malgré ces limites, il s'agit d'une étude portant sur une large cohorte (92 patients) non sélectionnée. De plus, notre durée moyenne de suivi était assez longue (3 ans). Cette étude est à notre connaissance la première à décrire les modalités réelles du traitement des ABSR par TH sur une période de 5 ans.

Après 40 mois de suivi, 60% des patients en traitement d'entretien étaient traités en mode continu ou discontinu, avec un rapport efficacité/tolérance favorable. Pour la majorité d'entre eux (75%), il s'agissait d'un traitement d'entretien à faibles doses ( $\leq 3$  gélules/semaine). Ceci confirme l'intérêt d'un traitement d'entretien dans cette pathologie. Un nombre important de malades sont en effet maintenus en RC grâce à une dose de TH inférieure à 50% de la dose d'attaque, parfois très faible (jusqu'à 100 mg/mois soit 2 gélules mensuelles pour les patients en traitement continu et 35 mg/mois soit moins d'une gélule mensuelle pour les patients en traitement discontinu).

Nos résultats méritent donc d'être confirmés par un essai randomisé dont l'objectif serait d'évaluer et de comparer l'efficacité et la tolérance de différents schémas de traitement

d'entretien des ABSR par TH. Le lénalinomide (Revlimid®), déjà couramment utilisé en hématologie dans le traitement des myélomes réfractaires<sup>58</sup>, pourrait être une alternative intéressante. En effet, son efficacité a été observée chez un patient présentant une aphtose buccale sévère associée à une maladie de Behçet<sup>59</sup> et il entraînerait moins d'effets indésirables que le thalidomide<sup>60</sup>.

## 8- CONCLUSION

Notre étude est la première à décrire l'utilisation du TH en situation réelle dans une cohorte de 92 patients atteints d'ABSR, sur une période de 5 ans. Malgré ses limites, elle constitue une cartographie de ses modes de prescription en France, puisque 14 centres parmi les plus prescripteurs de TH dans cette indication y ont participé.

Ce traitement était rapidement efficace : grâce au traitement d'attaque, 85% des patients étaient en RC dans un délai médian de deux semaines. Nous avons montré que la réponse au TH ne dépendait ni de la posologie d'attaque ni de la sévérité initiale de la maladie.

Nous avons observé que la grande majorité des patients poursuivaient le TH en entretien (84%). Deux grands schémas thérapeutiques d'entretien ont été décrits : un mode continu (« en prises régulières ») et un mode discontinu (« en cas de poussée»). Les posologies d'entretien étaient variées, parfois très faibles. La posologie d'entretien était liée au délai de réponse au TH, mais elle n'était pas corrélée à la posologie d'attaque.

Après 40 mois de suivi, 60% des patients en traitement d'entretien étaient traités en mode continu ou discontinu, avec un rapport efficacité/tolérance favorable, et grâce à de faibles doses de TH ( $\leq 3$  gélules hebdomadaires) pour la plupart d'entre eux.

Les patients adaptaient souvent eux-mêmes leur traitement à l'évolution naturelle de leur maladie (posologie et mode d'utilisation), ce qui souligne l'importance d'un suivi clinique et paraclinique régulier de ces malades.

Enfin, notre étude a confirmé que les EI de ce traitement étaient fréquents et limitaient parfois son utilisation. Il s'agissait majoritairement d'EI bénins, souvent durables et responsables de l'arrêt du traitement dans plus d'un cas sur dix, et parfois d'EI graves comme les neuropathies périphériques, manifestement non corrélées aux doses cumulées de TH.

D'après ces résultats, il semble intéressant de conduire un essai prospectif randomisé chez des patients atteints d'ABSR, ayant pour objectif de comparer la tolérance et l'efficacité de plusieurs schémas de traitement d'entretien par TH à faibles doses (inférieures à 50% de la dose d'attaque).

## 9- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ben Slama L. Aphthes and aphtoses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003;104:295-7.
2. Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-83.
3. Ruah CB, Stram JR, Chasin WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:671-5.
4. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007;35:152-9.
5. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
6. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, Tarkowski M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Dysfunction of CD4(+)CD25(high) T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2008.
7. Boisnic S, Tovar S. Bilan et traitement des aphtoses buccales. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:53-9.
8. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex apthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18; quiz 19-20.
9. Verpilleux MP, Bastuji-Garin S, Revuz J. Comparative analysis of severe apthosis and Behcet's disease: 104 cases. *Dermatology* 1999;198:247-51.
10. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex apthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:500-8.
11. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1019-26.
12. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Aphtose buccale récidivante, traitement par colchicine: étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1365-9.
13. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50.
14. Faver IR, Guerra SG, Su WP, el-Azhary R. Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects. *Int J Dermatol* 2005;44:61-7.
15. Laffitte E, Revuz J. Thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:603-13.

16. Perri AJ, 3rd, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol Online J* 2003;9:5.
17. Saunders H, Wright R, Hodgkin K. Thalidomide and congenital deformities. *Br Med J* 1962;2:796.
18. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005;153:254-73.
19. Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* 1962;5:100-5.
20. Sheskin J. Thalidomide in the Treatment of Lepra Reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:303-6.
21. Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz DR, Mifsud EJ, Macher E. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983;108:461-6.
22. Hasper MF. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Thalidomide treatment of 11 patients. *Arch Dermatol* 1983;119:812-5.
23. Brocard A, Barbarot S, Milpied B, Stalder JF. Lupus érythémateux chronique : traitement par thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:853-6.
24. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GR. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med* 2005;118:246-50.
25. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, Ames PR, Barwick AR, Khamashta MA, Hughes GR. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:353-9.
26. Duong DJ, Spigel GT, Moxley RT, 3rd, Gaspari AA. American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1999;135:1079-87.
27. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE, Fleischer AB, Jr., Sutej PG. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:50-4.
28. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM, Wingard JR, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992;326:1055-8.
29. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
30. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1979;115:636-7.

31. Torras H, Lecha M, Mascaro JM. Thalidomide treatment of recurrent necrotic giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1982;118:875.
32. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:85-90.
33. Grinspan D, Blanco GF, Agüero S. Treatment of aphthae with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1060-3.
34. Jenkins JS, Powell RJ, Allen BR, Littlewood SM, Maurice PD, Smith NJ. Thalidomide in severe orogenital ulceration. *Lancet* 1984;2:1424-6.
35. Gunzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf* 1992;7:116-34.
36. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, Bonnetblanc JM, Claudy A, Dallac S, Klene C, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990;126:923-7.
37. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, Fox L, Chernoff M, Wu AW, MacPhail LA, Vasquez GJ, Wohl DA. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;336:1487-93.
38. Ramirez-Amador VA, Esquivel-Pedraza L, Ponce-de-Leon S, Reyes-Teran G, Gonzalez-Guevara M, Sierra-Madero JG. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 1999;28:892-4.
39. Weidle PJ. Thalidomide for aphthous ulcers in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:368, 371-2, 378.
40. Gardner-Medwin JM, Smith NJ, Powell RJ. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behcet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994;53:828-32.
41. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gherardi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130:66-9.
42. Flageul B, Wallach D, Cavellier-Balloy B, Bachelez H, Carsuzaa F, Dubertret L. Thalidomide et thromboses. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:171-4.
43. Esteve E, Legac E. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire au cours d'une aphtose traitée par thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:148-9.
44. Faure M, Thivolet J, Gaucherand M. Inhibition of PMN leukocytes chemotaxis by thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1980;269:275-80.

45. Barnhill RL, Doll NJ, Millikan LE, Hastings RC. Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide: effects on polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:814-9.
46. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:699-703.
47. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993;177:1675-80.
48. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998;187:1885-92.
49. McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, Ewan PW. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995;99:160-7.
50. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4082-5.
51. Minchinton AI, Fryer KH, Wendt KR, Clow KA, Hayes MM. The effect of thalidomide on experimental tumors and metastases. *Anticancer Drugs* 1996;7:339-43.
52. Bonnetblanc JM, Royer C, Bedane C. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow-up study. *Dermatology* 1996;193:321-3.
53. de Wazieres B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton DA, Dupond JL. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide : étude pilote chez 17 patients. *Rev Med Interne* 1999;20:567-70.
54. Denman AM, Graham E, Howe L, Denman EJ, Lightman S. Low dose thalidomide treatment of Behçet's syndrome. In: Wechsler B, Godeau P, eds. Behçet's disease. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Conference on Behçet's disease, 30 June-1 July 1993; Paris, France. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993:649-53.
55. Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2003. 1:40.19.
56. Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL. Behçet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:745-50.
57. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, Poli F, Revuz J. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol* 2002;119:1020-6.

- 58.** Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnycky M, Zeldis JB, Knight RD. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
- 59.** Green J, Upjohn E, McCormack C, Zeldis J, Prince HM. Successful treatment of Behcet's disease with lenalidomide. *Br J Dermatol* 2008;158:197-8.
- 60.** Hideshima T, Raje N, Richardson PG, Anderson KC. A review of lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:129-36.

## 10- INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

### 10.1- Tableaux

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'introduction du thalidomide .....	31
Tableau II : Traitements antérieurs au thalidomide chez les patients de la cohorte .....	32
Tableau III : Comparaison des bons répondeurs et non répondeurs au thalidomide.....	34
Tableau IV : Comparaison des patients traités moins de 3 mois et plus de 3 mois par thalidomide .....	36
Tableau V : Observance des prescriptions de thalidomide selon ses modalités d'utilisation .	36
Tableau VI : Motifs d'arrêt du thalidomide.....	37
Tableau VII : Posologie d'entretien moyenne de thalidomide en fonction du délai d'obtention de la rémission complète.....	38
Tableau VIII : Traitement d'entretien continu : modalités d'utilisation du thalidomide en cas de poussée sévère .....	40
Tableau IX : Traitement d'entretien discontinu : modalités d'utilisation du thalidomide .....	40
Tableau X : Traitement d'entretien : comparaison des schémas thérapeutiques continu et discontinu .....	41
Tableau XI : Fréquence des effets indésirables selon le mode d'utilisation du thalidomide...	42
Tableau XII : Caractéristiques des effets indésirables .....	45
Tableau XIII : Description des 16 cas de neuropathies périphériques rapportés dans la cohorte .....	46

## 10.2- Figures

Figure 1 : Ulcérations de la face interne de la joue droite, arrondies, blanchâtres, avec un halo érythémateux périphérique : aphtes typiques .....	16
Figure 2 : Aphtes de la lèvre inférieure chez un patient présentant une aphtose buccale récurrente .....	16
Figure 3 : Aphte géant localisé au niveau de la face inférieure de la langue.....	17
Figure 4 : Aphte géant localisé au niveau du plancher buccal .....	17
Figure 5 : Cicatrice fibreuse observée quelques semaines après chez le même patient.....	17
Figure 6 : Flow-chart de l'étude .....	29
Figure 7 : Répartition des 92 patients inclus dans les 14 centres .....	30
Figure 8 : Répartition des scores de gravité à la première consultation de suivi .....	33
Figure 9 : Absence de corrélation entre la posologie d'attaque de thalidomide et le délai d'obtention de la rémission complète .....	33
Figure 10 : Modalités d'utilisation du thalidomide dans la cohorte.....	35
Figure 11 : Absence de corrélation entre la posologie d'attaque et la posologie d'entretien..	38
Figure 12 : Suivi des patients en traitement d'entretien .....	39
Figure 13 : Fréquence des effets indésirables selon les modes d'utilisation du thalidomide .	42
Figure 14 : Fréquence des effets indésirables bénins classiques dans la cohorte .....	43
Figure 15 : Fréquence des effets indésirables bénins rares dans la cohorte.....	43
Figure 16 : Fréquence des effets indésirables graves dans la cohorte .....	45
Figure 17 : Dose d'attaque moyenne prescrite selon les centres.....	47
Figure 18 : Pourcentage de patients inclus dans chaque centre traités en mode discontinu.	47

**11.1- Annexe 1 : liste des abréviations**

ABSR :	Aphthose Buccale Sévère Récidivante
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
Atcd :	Antécédents
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BB :	Bains de bouche
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DS :	Déviat ion Standard
EI :	Effet Indésirable
F :	Femme
FDA :	Food and Drug Administration
g :	grammes
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
H :	Homme
hTOS :	Hypotension orthostatique
j :	jour
MAGIC :	Mouth and Genital Aphthosis with Inflamed Cartilage
mg :	milligrammes
MICI :	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NR :	Non Renseigné
Nsp :	Ne sait pas
PFAPA :	Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis
PNN :	Polynucléaires Neutrophiles
RC :	Rémission Complète
TH :	Thalidomide
LTh1 et LTh2 :	Lymphocytes T helper de type 1 et 2
TTT :	Traitement
TNF $\alpha$ :	Tumor Necrosis Factor alpha
VIH :	Virus d'Immunodéficiency Humaine
vs. :	<i>versus</i>

## 11.2- Annexe 2 : fiche de recueil de données

Fiche de recueil de données n°\_

3 premières lettres du nom : \_\_\_\_ 2 premières lettres du prénom : \_\_\_\_

Sexe : M  F

Date de naissance (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de recueil (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

Centre : \_\_\_\_\_

Patient inclus : OUI  NON

Si inclusion : Aptose buccale ou bipolaire  Behçet

Si exclusion, motif :

Début du thalidomide en dehors de la période 2003-2006

Thalidomide prescrit en association avec d'autres traitements (traitements locaux acceptés)

Motif de prescription ≠ aptose buccale ou Behçet (préciser : LPB érosif  EP récidivant  autre  \_\_\_\_\_)

Immunodépression (VIH  Hémopathie maligne  Greffé

Maladie dysimmunitaire ou inflammatoire chronique (préciser : \_\_\_\_\_)

Dossier manquant

Dossier consulté : OUI  NON

Appel téléphonique malade : OUI  NON

Atcd familiaux d'aptose : OUI  NON  NR (non renseigné)

Facteurs déclenchants : OUI  NON  NR

Si oui lesquels : traumatique  alimentaire  stress  fatigue

Année de la première poussée : |\_\_\_\_\_| NR

Traitements antérieurs au thalidomide : OUI  NON  NR

Si oui lesquels : corticothérapie locale  corticothérapie orale  colchicine  sels de zinc  pentoxyfilline  thalidomide

antidépresseur (amitriptyline)  aspégic BB  autres  (préciser : \_\_\_\_\_)

### Début du traitement par thalidomide

Date de début (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

Délai même approximatif entre 1<sup>ère</sup> poussée et début thalidomide (préciser si semaines, mois, années) : |\_\_\_\_\_| .....

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie d'attaque (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois

### Consultation N° 1

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Si score = 0-1 (RC), délai d'obtention de la RC : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois  nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser \_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

### Consultation n° 2

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser \_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

### Consultation n°3

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_/\_\_/\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser\_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°4

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser\_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°5

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser\_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°6

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser\_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°7

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser\_\_\_\_\_)

- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- durée : |\_\_\_\_\_| jours  semaines  mois

- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°8

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp

Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : |\_\_\_\_\_| mg/mois ou « à la demande »

Effets secondaires : Oui  Non

Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser \_\_\_\_\_)  
- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
- durée : l\_\_\_\_\_l jours  semaines  mois   
- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°9

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp  
Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : l\_\_\_\_\_l mg/mois ou « à la demande »   
Effets secondaires : Oui  Non   
Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser \_\_\_\_\_)  
- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
- durée : l\_\_\_\_\_l jours  semaines  mois   
- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

#### Consultation n°10

Date de consultation (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Score de gravité (entourer le score) : 0 1 2 3 nsp  
Posologie de thalidomide prescrite (mg/mois) : l\_\_\_\_\_l mg/mois ou « à la demande »   
Effets secondaires : Oui  Non   
Si oui :

- nature : somnolence  prise pondérale  neuropathie périphérique  baisse de la libido  métrorragies  aménorrhée   
tératogénicité  constipation  nausées  augmentation appétit  vertiges  céphalées  éruption cutanée  xérose cutanéomuqueuse  thrombose veineuse  leucopénie  thrombopénie  autre  (préciser \_\_\_\_\_)  
- date de début (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
- durée : l\_\_\_\_\_l jours  semaines  mois   
- a motivé arrêt thalidomide : oui  non

Arrêt thalidomide : Oui  Non

Si oui :  
- date (jj/mm/aa) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
- motif : effet indésirable  désir d'enfant  rémission prolongée  mauvaise réponse  autre  (préciser \_\_\_\_\_)

#### Modalités d'utilisation du thalidomide par le malade

Utilisation du thalidomide : continue  discontinuée

Si traitement continu (en prises régulières) :

- posologie mensuelle qui vous permet d'être durablement en RC : l\_\_\_\_\_l mg/mois  
- attitude en cas de poussée gênante : abstention  courte cure de CTC PO  augmentation de la posologie de thalidomide  (posologie l\_\_\_\_\_l mg/j, durée l\_\_\_\_\_l jours et fréquence l\_\_\_\_\_l /an)

Si traitement discontinu (uniquement en cas de poussée) : posologie en cas de poussée l\_\_\_\_\_l mg/j, durée l\_\_\_\_\_l jours et fréquence l\_\_\_\_\_l /an

Utilisation du traitement tel que prescrit : Oui  Non

Commentaires :

Numéro de téléphone et adresse du patient :

### 11.3- Annexe 3 : questionnaire préliminaire

APHTOSE- THALIDOMIDE Questionnaire préliminaire
--

*Pour vous, quels sont les critères importants pour définir le retentissement de votre maladie ?*

		C'est très important pour moi	C'est moyennement important pour moi	Ce n'est pas important pour moi
1	Je n'ai pas de douleur en dehors des repas			
2	Je n'ai pas de douleur lors des repas			
3	Je peux manger de tout (vinaigre, fromage...)			
4	Je n'ai pas besoin de médicament pour la douleur dans la journée			
5	Je n'ai pas besoin de traitement local			
6	Je ne suis pas gêné pour parler			
7	Je n'ai pas mauvaise haleine			
8	Je n'ai pas de mauvais goût dans la bouche			
9	Je ne suis pas gêné dans ma vie de couple			
10	Cela ne se voit pas quand je parle aux autres			
11	Je n'ai aucun aphte			
12	J'ai moins d'un aphte par semaine			
13	J'ai moins d'un aphte par mois			

*Autre :*

***Quels sont les 3 critères les plus importants pour vous ?***

#### 11.4- Annexe 4 : score de gravité utilisé dans l'étude

##### Grades de sévérité des ABSR

<b>Grade</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Signes</b>
0	Nulle	- Pas d'aphte - Pas de symptôme (absence de douleur, alimentation normale, absence de retentissement social)
1	Faible	- Aphtes peu nombreux et/ou peu fréquents - Retentissement fonctionnel faible (peu de douleurs, alimentation quasi-normale, retentissement social faible)
2	Modérée	- Aphtes assez fréquents et/ou assez nombreux - Retentissement fonctionnel modéré (douleurs modérées, gêne lors de l'alimentation, retentissement social modéré)
3	Sévère	- Aphtes fréquents et/ou nombreux - Retentissement fonctionnel majeur (douleurs intenses, alimentation très difficile, retentissement social majeur)

**11.5- Annexe 5 : fiche de consentement**

Nantes, le

Je soussignée, Hello Muriel, interne en dermatologie au CHU de Nantes, certifie avoir recueilli l'accord téléphonique préalable de M(e)..... né(e) le..... pour sa participation à l'étude rétrospective multicentrique sur le traitement d'entretien des aphtoses buccales sévères par thalidomide.

A handwritten signature in black ink, consisting of a single, fluid, stylized stroke that resembles a cursive letter 'M' or a similar character.

## THALIDOMIDE THERAPY FOR SEVERE RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS : A MULTICENTRE LONGITUDINAL COHORT ANALYSIS INVOLVING 92 PATIENTS

### SUMMARY

**Background:** Severe recurrent aphthous stomatitis (SRAS) is a rare, disabling, and poorly understood disorder. Thalidomide (TH) is an effective second-line therapy for SRAS, but is suppressive, and sometimes badly tolerated. Few reports describe how TH is actually used in patients with SRAS.

**Objective:** Our objective was to describe the different ways in which patients with SRAS are treated with TH.

**Methods:** We performed a multicentre retrospective cohort study, over a period of five years and five months (January 2003-may 2008). Patients who started TH monotherapy for SRAS during the period 2003-2006 were included. Data were drawn from clinical records, supplemented by responses to a telephone questionnaire administered to patients.

**Results:** Ninety-two patients at 14 centres were included (76 had oral or bipolar aphthosis, 16 had Behçet's disease). TH was rapidly effective: 85% (78/92) showed a complete response (CR) within a median of 14 days. Response time did not depend on the initial dosage of TH ( $r^2=0.002$ ). Nearly 40% of the patients modified either the dose of TH or how it was used. Eighty-four percent (77/92) continued TH for more than 3 months (maintenance treatment). Two main maintenance schemes were observed: 1/ a "regular" therapy (65% of the patients), and 2/ an "intermittent" one (19% of the patients). The mean maintenance dosage was  $148 \pm 127$  mg/week. The maintenance dosage was not related to the initial dosage ( $r^2=0,032$ ); however, it was lower among patients who achieved a rapid CR (less than 14 days) than among those who responded more slowly ( $p=0.026$ ). Side effects were frequently reported (84 % of the patients). They were mainly mild (78% of the patients), but sometimes severe (21%). Nevertheless, after a follow-up of forty months, sixty percent of the patients under maintenance treatment were treated with a good efficacy to tolerance ratio.

**Conclusion:** Despite its retrospective nature, this study is the first to describe the different ways in which TH is used in a large and unselected cohort of patients with SRAS. The use of a low-dose maintenance treatment seems to be effective, well-tolerated, and frequent. The results suggest that there would be value in a randomized investigation to assess and compare various maintenance regimens.

*Key words : severe recurrent aphthous stomatitis, thalidomide, maintenance treatment*

---

**NOM :** HELLO      **PRENOM :** Muriel  
**TITRE DE THESE :**

**TRAITEMENT PAR THALIDOMIDE DES APHTOSES  
BUCCALES SEVERES RECIDIVANTES EN SITUATION REELLE :  
ANALYSE DE COHORTE MULTICENTRIQUE**

---

**RESUME**

**Contexte :** L'aphtose buccale sévère récidivante (ABSR) est une affection chronique rare très invalidante, d'étiologie inconnue. Le thalidomide (TH) est un traitement de seconde intention efficace des ABSR mais son caractère suspensif et ses effets indésirables (EI) limitent son utilisation. Il existe peu de données sur l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation de ce traitement au long cours (traitement d'entretien) dans les ABSR.

**Objectif :** Notre objectif était de décrire les modalités d'utilisation du TH en situation réelle dans une cohorte de patients atteints d'ABSR.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de cohorte sur une période de 5 ans et 5 mois (janvier 2003-mai 2008). Etaient inclus les patients ayant débuté un traitement par TH en monothérapie pour ABSR dans la période 2003-2006. Les données étaient recueillies à partir du dossier médical et d'un questionnaire téléphonique administré au malade.

**Résultats :** 92 patients de 14 centres étaient inclus (aphtose buccale ou bipolaire isolée : 76 cas, maladie de Behçet : 16 cas). Le TH était rapidement efficace : 85% des patients étaient en rémission complète (RC) après une durée médiane de traitement de 14 jours. Le délai de réponse ne dépendait pas de la dose d'attaque ( $r^2=0,002$ ). Près de 40% des patients adaptaient eux-mêmes leur posologie ou leur modalité d'utilisation du TH. Pour 84% des patients (77/92), le TH était poursuivi plus de 3 mois (traitement d'entretien), selon 2 schémas possibles : 1/ traitement continu, « en prises régulières » (65% des patients) ou 2/ traitement discontinu, « en cas de poussée » (19% des patients). La posologie d'entretien moyenne était de  $148 \pm 127$  mg/semaine. Elle ne dépendait pas de la posologie d'attaque ( $r^2=0,032$ ). En revanche, la posologie d'entretien était plus faible chez les patients mis en RC rapidement (en moins de 14j) que chez ceux mis en RC lentement ( $p=0,026$ ). Des EI étaient notés chez 84% des patients (77/92). Ils étaient majoritairement bénins (78% des patients), parfois graves (21% des patients). Néanmoins, après 40 mois de suivi, 60% des patients en traitement d'entretien étaient traités en mode continu ou discontinu, avec un rapport efficacité/tolérance favorable.

**Conclusion :** Malgré son caractère rétrospectif, cette étude est la première à décrire les différentes modalités du traitement d'entretien des ABSR par TH dans la vie réelle, sur une large population non sélectionnée. Le traitement d'entretien par faibles doses semble être une modalité d'utilisation fréquente, efficace et bien tolérée de ce traitement. Ce travail encourage la réalisation d'un essai randomisé évaluant et comparant plusieurs schémas de traitement d'entretien des ABSR par TH.

---

**MOTS-CLES**

Aphtose buccale sévère récidivante, Thalidomide, Traitement d'entretien