



106 026431 0

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1995



Thèse N° 39/1

**EVALUATION DU TRAITEMENT
DE L'APHTOSE PAR LE
THALIDOMIDE**

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 1995

par

Caroline DIETTE épouse ROYER

née le 16 août 1966 à Toulouse (Haute-Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC.....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur TREVES.....	JUGE
Monsieur le Professeur TABASTE.....	JUGE
Monsieur le Professeur SAUVAGE.....	JUGE
Mademoiselle le Docteur JAVERLIAT.....	MEMBRE INVITE

ex: 3

gibil:

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 1995



Thèse N° 39

**EVALUATION DU TRAITEMENT
DE L'APHTOSE PAR LE
THALIDOMIDE**

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 1995

par

Caroline DIETTE épouse ROYER

née le 16 août 1966 à Toulouse (Haute-Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC.....PRESIDENT
Monsieur le Professeur TREVES..... JUGE
Monsieur le Professeur TABASTE..... JUGE
Monsieur le Professeur SAUVAGE..... JUGE
Mademoiselle le Docteur JAVERLIATMEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA
ASSESEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX
Monsieur le Professeur DENIS

PERSONNEL ENSEIGNANT

★ PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul
ALAIN Luc
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBAUD Françoise
ARNAUD Jean-Paul
BARTHE Dominique
BAUDET Jean
BENSAID Julien
BERNARD Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique
BOULESTEIX Jean
BOUQUIER Jean-José
BOUTROS-TONI Fernand
BRETON Jean-christian
CAIX Michel
CATANZANO Gilbert
CHASSAIN Albert
CHRISTIDES Constantin
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre
CUBERTAFOND Pierre
DARDE Marie-LAURE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel
DENIS François
DESCOTTES Bernard
DUDOGNON Pierre
DUMAS Michel
DUMAS Jean-Philippe
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul
FEISS Pierre
GAINANT Alain
GAROUX Roger

OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE
CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
DERMATOLOGIE
OTO RHINO LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PEDIATRE
CLINIQUE DE PEDIATRIE
BIOSTATIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ANATOMIE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PHYSIOLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
UROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
NEUROLOGIE
UROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE

GASTINE Herve
GAY Roger
GERLMOUTY Jean
HUGON Jacques
LABROUSSE Claude
LABROUSSE François
LASKAR Marc
LAUBIE Bernard
LEGER Jean-MARIE
LEROUX-ROBERT Claude
LIOZON Frédéric
MALINVAUD Gilbert
MELLONI Boris
MENIER Robert
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques
MOULIES Dominique
OUTREQUIN Gérard
PECOUT Claude
PERDRISOT Rémy
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude
PRALORAN Vincent
RAVON Robert
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-CLAUDE
VIDAL Elisabeth
WEINBRECK Pierre

REANIMATION MEDICALE
REANIMATION MEDICALE
PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE A
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANATOMIE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PARASITOLOGIE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANATOMIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE OBSTETRICALE
THERAPEUTIQUE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
MEDECINE INTERNE
MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE -CHEF DES SERVICES ADMINISRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie cette thèse,

A mon mari Gauthier et à ma fille Agathe,

avec tout mon amour.

A mes parents,

*pour leur soutien et leur compréhension
tout au long de ma vie et de mes études,
avec toute ma profonde affection.*

A mon frère, Eric,

avec toute ma tendresse.

A mes beaux parents,

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur J.M. BONNETBLANC

Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

A qui nous devons le sujet de cette thèse.

Vous nous avez fait un grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Vous avez su nous intéresser à la dermatologie par la qualité de votre enseignement, par votre disponibilité et la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer nos respectueux remerciements et notre profonde gratitude pour l'intérêt que vous portez à notre travail.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. TREVES

Professeur des Universités de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

*Nous conserverons un excellent souvenir de notre passage dans votre service et de l'enseignement que vous nous avez dispensé.
Nous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

Monsieur le Professeur J.L. TABASTE

Professeur des Universités de Gynécologie obstétrique
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous honorez de votre confiance et de votre gentillesse en acceptant de juger ce travail, soyez assuré de notre profond respect et de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur J.P. SAUVAGE

Professeur des Universités d'Oto-Rhino-Laryngologie
Otorhinolaryngologiste des Hôpitaux
Chef de service

*Nous avons su apprécier votre enseignement et la qualité de votre accueil.
Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profond respect.*

Mademoiselle le Docteur M. JAVERLIAT

Pharmacien des Hôpitaux
Chef de service

*Vous nous avez fait la gentillesse de nous aider dans
ce travail.
Veuillez accepter le témoignage de notre reconnaissance.*

Je remercie vivement

Le Laboratoire Bouchara

*Pour sa contribution à ce travail et particulièrement Monsieur
Rousseau J.M.*

Pour sa gentillesse et sa compréhension.

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre amitié et de notre
reconnaissance.*

Le Laboratoire Laphal

et, particulièrement Madame le Docteur Duguet C.

*Pour la bibliographie et les documents fournis concernant le
Thalidomide.*

PLAN

INTRODUCTION

1. LE THALIDOMIDE

A. Données générales et historiques

B. Pharmacologie

B.1. Structure chimique

B.2. Propriétés physiques

B.3. Pharmacocinétique

B.3.1. Absorption

B.3.2. Distribution

B.3.3. Elimination

C. Mécanismes d'action

C.1. Effets sur l'immunité à médiation cellulaire

C.2. Effets sur l'immunité à médiation humorale

C.3. Effets anti-inflammatoires

C.3.1. Action sur le chimiotactisme des polynucléaires

C.3.2. Antagonisme des médiateurs

C.3.3. Action stabilisatrice sur les membranes lysosomiales

C.4. Effets sur la production de cytokines

C.5. Effets nerveux

D. Indications actuelles du Thalidomide en dehors de l'aphtose

D.1. Action du Thalidomide dans l'érythème noueux lépreux

D.2. Action sur l'infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanof

D.3. Action sur le lupus érythémateux discoïde ou lupus érythémateux chronique

D.4. Action sur le prurigo actinique

D.5. Action sur le prurigo nodulaire de Hyde

D.6. Autres indications

D.6.1. En dermatologie

D.6.2. Dans d'autres domaines que la dermatologie

E. Effets secondaires du Thalidomide

E.1. Effets secondaires mineurs

E.2. Effets secondaires majeurs

E.2.1. Mutagénicité

E.2.2. Neurotoxicité

F. Synthèse

2. L'APHTOSE

A. Données générales

A.1. Rappels anatomiques et histologiques

A.2. Définition

B. Aspects cliniques et anatomo-pathologiques

B.1. Aphtose buccale mineure

B.2. Aphtose buccale herpétiforme

B.3. Aphtose majeure ou maladie de Sutton

B.4. Maladie de Behçet

B.4.1. Signes cutanéomuqueux

B.4.2. Autres manifestations

B.4.3. Etiopathogénie

B.4.4. Diagnostic

B.4.5. Pronostic, évolution

B.5. Association de l'aphtose à une autre affection

B.6. Anatomo-pathologie

C. Hypothèses étiologiques et physiopathologiques

C.1. Facteurs génétiques

C.2. Facteurs psycho-somatiques

C.3. Facteurs nutritionnels et métaboliques

C.4. Facteurs infectieux

C.5. Facteurs traumatiques

C.6. Facteurs allergiques

D. Bilan d'une aphtose buccale

D.1. Clinique

D.2. Examens complémentaires

E. Traitements de l'aphtose buccale

E.1. Traitements locaux

E.1.1. Traitement local à visées antalgique et anti-inflammatoire

E.1.2. Les topiques caustiques

E.1.3. Traitement antiseptique local

E.1.4. Les antibiotiques locaux

E.1.5. Les stéroïdes locaux

E.1.6. Le sucralfate (Ulcars[®])

E.2. Traitements généraux autres que le Thalidomide

E.2.1. La vitamine C (Laroscorbine[®])

E.2.2. Traitement à visée immunologique

E.2.3. La corticothérapie générale

E.2.4. Les antipaludéens de synthèse
(Nivaquine[®], Plaquénil[®])

E.2.5. La Disulone[®]

E.2.6. Les gammaglobulines

E.2.7. L'Isoprinosine[®]

E.2.8. La Colchicine[®]

F. Conclusion

3. L'APHTOSE ET LE THALIDOMIDE

A. Etudes ouvertes

B. Etude en double aveugle randomisée de Revuz et coll. (1990)

C. Conclusion

4. ETUDE PORTANT SUR 26 CAS

A. Présentation de la population des malades

A.1. En fonction du sexe

A.2. Répartition des malades par âge et par sexe

A.3. Description du type de maladie

A.4. Traitements antérieurs suivis

A.4.1. Traitements locaux

A.4.2. Traitements généraux

A.5. Fréquence des poussées d'aphtose avant le traitement par Thalidomide

B. Modalités pratiques de la prise de Thalidomide

B.1. Schéma de répartition de la dose totale ingérée en fonction du temps et pour chaque malade

B.2. Répartition de la population en fonction de la dose mensuelle moyenne ingérée

C. Analyse globale

C.1. Premiers effets

C.2. Effets indésirables

C.3. Appréciation des résultats

D. Commentaires

D.1. Premiers effets

D.2. Effets indésirables

D.3. Résultats définitifs

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Après l'épidémie de phocomélie provoquée par le Thalidomide, il fût retiré du marché en 1962.

Par la suite, les léprologues, puis les dermatologues ont démontré l'intérêt de cette molécule dans l'érythème noueux lépreux, le lupus discoïde, le prurigo nodulaire et l'aphtose.

Devant l'intérêt croissant porté au Thalidomide, il a été décidé en 1986 de soumettre sa distribution par la Pharmacie centrale des Hôpitaux à certaines conditions et notamment l'obligation de remplir par le prescripteur une fiche d'observation mensuelle.

Ce sont d'abord les données de la Pharmacie Centrale qui ont permis de débiter cette étude.

Après un rappel sur le Thalidomide, ses mécanismes d'action et ses modalités de distribution, puis un rappel sur les différents types d'aphtose et les traitements proposés, nous présenterons l'étude faite sur 26 malades atteints d'aphtose uni- ou bipolaire.

Nous nous sommes attachés à connaître le devenir de ces sujets et en particulier l'évolution de leur aphtose après une période de traitement variant pour chacun d'eux de quelques jours à quelques années.

1. LE THALIDOMIDE

A. Données générales et historiques

Le Thalidomide (N-phthalimido-glutarimide) a été découvert en 1953 par la firme pharmaceutique CIBA. C'est le laboratoire ouest-allemand Grünenthal qui synthétisa le produit en 1954 et entreprit son développement. Le Thalidomide a d'abord été commercialisé en 1956 en Allemagne sous le nom de spécialité de Contergan[®].

Il était prescrit pour ses effets sédatif et hypnotique et était d'intérêt particulier à cause de son mode d'action à la fois rapide et court. De plus, il n'existait aucune toxicité aiguë même à fortes doses (39).

Les études de toxicité chez l'animal montraient l'excellente tolérance de ce produit et l'absence d'effet tératogène. Le protocole d'expérimentation, conformément à la législation en vigueur, ne prévoyait en effet l'utilisation que sur une seule espèce animale pendant la gestation : la souris, qui s'est avérée insensible au Thalidomide.

A la fin des années 1960, 14 laboratoires pharmaceutiques commercialisèrent le Thalidomide dans 46 pays ; en France sous le nom de Contergan[®], en Angleterre sous le nom de Distaval[®], aux Etats-Unis sous le nom de Kevadon[®]. Le Thalidomide était efficace en cas de dystonie neurovégétative, en particulier lors du premier trimestre de la grossesse.

C'est en 1959 que les pédiatres et obstétriciens commencèrent à signaler l'apparition d'un nombre anormal de malformations congénitales, jusque là exceptionnelles.

Il s'agissait surtout d'enfants phocomèles, dont les malformations prédominaient surtout aux membres supérieurs (34). Wiedemann en 1961 fait état de plus de 100 cas d'enfants nés améliques ou phocoméliques entre 1959 et 1961 (60).

C'est à Lenz et Mc Bride en novembre 1961 que revient le mérite de rapprocher l'introduction du Thalidomide sur le marché du début de l'épidémie de phocomélie, et de soupçonner son rôle dans la survenue de malformations en cas d'ingestion précoce pendant la grossesse. Le médicament fut retiré rapidement du marché en Allemagne et en Angleterre. La France, elle, fut épargnée à cause de sa lenteur administrative : la vente est stoppée avant l'accord du Ministère de la Santé.

Cette mesure entraîna la régression complète de l'épidémie neuf mois plus tard. L'épisode juridique s'est déroulé à Aix-La-Chapelle (l'acte d'accusation contenant près de 900 pages). La firme Grünenthal a été condamnée à pensionner à vie chaque petite victime.

Le sort du Thalidomide semblait devoir être définitivement scellé quand en 1965, Sheskin découvrait de façon fortuite la remarquable efficacité du produit dans les états lépreux réactionnels.

Ce succès trouva rapidement un large écho chez tous les léprologues, et de nombreuses études, importantes et multicentriques, confirmèrent ces résultats préliminaires (55). Depuis la découverte de l'efficacité du Thalidomide dans l'érythème noueux lépreux, plusieurs travaux ont démontré les propriétés anti-inflammatoires et immunodépressives de ce médicament.

Durant les vingt dernières années, le Thalidomide a été montré comme étant efficace dans quelques affections dermatologiques ; le prurigo actinique, le lupus érythémateux discoïde, le prurigo nodulaire, les infiltrations lymphocytaires cutanées de Jessner et les aphtoses récurrentes sévères.

Les indications dans les domaines autres que la dermatologie ont été maintenant testées, comme la maladie greffon contre hôte, la polyarthrite rhumatoïde, ou le lupus érythémateux systémique.

Le mode d'action précis du Thalidomide reste à l'heure actuelle, inconnu.

La pharmacocinétique du médicament pourrait expliquer en partie son efficacité particulière dans les désordres muco-cutanés.

Alors qu'actuellement, l'effet tératogène du Thalidomide peut être parfaitement contrôlé, la neurotoxicité du médicament est maintenant le facteur principal limitant son utilisation (39).

B. Pharmacologie (39)

B.1. Structure chimique

Le Thalidomide est une substance de synthèse dérivée de la pipéridine.

C'est l'alpha-N-phtalimido-glutarimide ou phtalimido-3-dioxo-2,6 piperidine.

Sa formule brute est : C₁₃ H₁₀ O₂ N₂.

Son action sédative centrale s'exerce par l'intermédiaire de son groupement C-CO-N.

B.2. Propriétés physiques

Le Thalidomide est une poudre blanche, cristalline, inodore, insipide.

Le spectre ultraviolet du Thalidomide est caractérisé par une absorption maximum à 300 nm, ceci dépendant de l'intégrité de la portion phtalimide. La

molécule est très insoluble dans l'eau. Elle n'est utilisable chez l'homme que par voie orale.

B.3. Pharmacocinétique

Plusieurs études pharmacocinétiques ont été faites sur l'animal. Le comportement pharmacocinétique du Thalidomide chez l'homme a été récemment étudié sur huit volontaires sains de sexe masculin.

B.3.1. Absorption

Après absorption orale d'une dose unique, le taux plasmatique atteint son maximum vers la quatrième heure, puis diminue du fait de l'hydrolyse spontanée en nombreux métabolites (principalement des dérivés de l'acide glutamique) et d'une élimination essentiellement non rénale.

La demi-vie est d'environ 8 heures chez l'homme, donc 3 fois plus longue que ce qui a été observé chez l'animal (lapin, rat, singe).

B.3.2. Distribution

Les études chez l'animal montrent de fortes concentrations du médicament au niveau du tractus intestinal, du foie, du rein et de la peau et de plus faibles concentrations dans le muscle, le tissu cérébral et le tissu adipeux.

Le Thalidomide passe la barrière placentaire chez l'animal.

B.3.3. Elimination

L'excrétion urinaire semble négligeable chez l'homme. Comme chez l'animal, la principale voie de dégradation semble être une hydrolyse non enzymatique.

Les produits hydroxylés ont aussi été détectés et le métabolisme hépatique mettant en jeu les enzymes de la famille du cytochrome P 450 est probablement concerné.

C. Mécanismes d'action (39)

Les mécanismes d'action sont mal connus et ont fait l'objet de travaux parfois contradictoires. Nous résumons ces effets en nous reportant à l'article récent de Ochonisky et Revuz.

C.1. Effets sur l'immunité à médiation cellulaire (39)

Roath, Elves et Israel en 1962 mettent les premiers en évidence une action du Thalidomide sur l'immunité à médiation cellulaire. Le Thalidomide est en effet capable d'induire une inhibition de la transformation blastique de lymphocytes humains, préalablement stimulés par la phytohémagglutinine *in vitro*, bien que cet effet ne soit pas retrouvé par d'autres auteurs. Coulson et coll. montrent en 1970 que deux dérivés du Thalidomide inhibent la transformation blastique dans des cultures de lymphocytes mélangés provenant de donneurs sans liens de parenté, mais en l'absence de phytohémagglutinine. Les études récentes semblent confirmer l'effet inhibiteur du Thalidomide sur la prolifération lymphocytaire, induite par stimulations mitogénique et allogénique, avec un effet amplifié par addition de Cyclosporine A.

Le Thalidomide a été décrit comme retardant le rejet des homogreffes cutanées chez les souris et les allogreffes rénales chez les chiens, et comme inhibant la production de cellules immunitaires dans les ganglions lymphatiques régionaux, après une homogreffe cutanée. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs.

Un effet suppressif sur les réactions greffon contre hôte aiguës et chroniques a été décrit sur des modèles animaux. Des essais préliminaires ont montré des effets similaires chez l'homme.

Aucun effet du Thalidomide n'a été démontré sur l'hypersensibilité active retardée.

De même qu'une multiplication des cellules CD4⁺ et CD8⁺ a été démontrée dans le sang et les lésions cutanées d'érythème noueux lépreux, chez les patients présentant des réactions lépreuses de type II, une diminution des cellules circulantes T-helper provoquée par le Thalidomide serait le moyen de guérison de cet érythème noueux lépreux.

C.2. Effets sur l'immunité à médiation humorale (39)

Il existe des découvertes contradictoires sur les effets du Thalidomide au niveau de la synthèse des anticorps.

Un effet inhibiteur sur la production d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires a été démontré par Gusden *in vivo* mais non *in vitro*.

De la même façon, Hastings a montré une suppression de la synthèse d'IgM. Les IgM ont une durée de vie courte. Leur taux sérique est donc étroitement lié à

leur synthèse. Ce point d'impact permettrait d'expliquer la rapidité d'action du Thalidomide, en particulier dans la lèpre.

Cependant, d'autres auteurs n'ont montré aucun effet sur la production d'anticorps, d'autres encore des résultats opposés tels ceux de Sagher qui note une augmentation du complément et de la valeur des IgM chez les patients présentant un érythème noueux lépreux.

C.3. Effets anti-inflammatoires

C.3.1. Action sur le chimiotactisme des polynucléaires

Cette action est bien documentée ; elle a été étudiée par Faure, Thivolet et Gaucherand en 1980. La pré-incubation de leucocytes en présence de Thalidomide entraîne une inhibition de leurs capacités chimiotactiques. Cette propriété pourrait être responsable de l'action du Thalidomide dans les dermatoses inflammatoires, et les réactions lépreuses (13). Pour Barnhill et Mac Dougall en 1982, cette action représente l'action majeure du Thalidomide (2).

Pour Miyashi et coll., en 1982 un des modes d'action du Thalidomide est l'inhibition de la cytotoxicité oxydative à médiation neutrophilique, ce qui entraînerait un effet protecteur pour les tissus vis-à-vis des lésions induites par l'auto-oxydation (37).

C.3.2. Antagonisme des médiateurs (39)

Il a été montré que le Thalidomide était un antagoniste de la prostaglandine E₂, de la prostaglandine F₂, de l'histamine, de la 5-hydroxy-tryptamine et de l'acétylcholine, tandis qu'aucune inhibition directe de la biosynthèse des prostaglandines ou des leukotriènes n'a été observée.

C.3.3. Action stabilisatrice sur les membranes lysosomiales

Le Thalidomide diminue aussi l'action phagocytaire des monocytes, probablement par le biais d'une action protectrice des membranes lysosomiales (39). Hastings, Moralès et Shannon en 1976 démontrent cette action in vivo sur des lysosomes isolés de foie d'homme ou de rat (20).

Cet effet stabilisant sur les membranes lysosomiales rapproche le Thalidomide des antipaludéens de synthèse.

C.4. Effets sur la production de cytokines (39)

Les taux plasmatiques de TNF-alpha et d' IL-1 bêta, libérés surtout par les phagocytes mononucléés sont retrouvés avec une valeur visiblement élevée dans l'érythème noueux lépreux.

En outre, il a été prouvé que le taux de TNF-alpha dans cette affection diminuait après traitement. Dans une étude récente, il a été démontré que le Thalidomide inhibait sélectivement la production de TNF-alpha, chez des monocytes humains stimulés in vitro, tandis que IL-1 bêta, IL-6 et GM-CSF restaient inchangés.

C.5. Effets nerveux

Une action du Thalidomide au niveau du ganglion sensitif à la cinquième semaine de la vie intra-utérine entraînerait un défaut de maturation du système nerveux, responsable des malformations (31).

Mc Bride en 1974 retrouve également des anomalies prédominant histologiquement au niveau des ganglions rachidiens cervicaux et lombaires chez les embryons de lapin traités par Thalidomide (30).

Barhnill et Mc Dougall en 1982 envisagent une action directe du Thalidomide sur la prolifération du tissu nerveux (2).

Le mécanisme de ces actions neurotoxiques, tant sur les axones que sur le tissu nerveux anormal, reste obscur.

D. Indications actuelles du Thalidomide en dehors de l'aphtose

D.1. Action du Thalidomide dans l'érythème noueux lépreux

L'érythème noueux lépreux, ou réaction lépreuse de type II, survient chez les patients ayant une forme lépromateuse et lépromateuse borderline, et le plus souvent dans la deuxième moitié de la première année du traitement (36).

L'érythème noueux lépreux est caractérisé, chez les patients porteurs de lèpre lépromateuse, par la présence de nodules cutanés inflammatoires, souvent associés à des troubles systémiques (fièvre, perte de poids) et à des atteintes viscérales (arthrites, névrites aiguës, iridocyclites, lymphadénopathies, orchio-épididymites ou protéinurie).

L'histologie montre souvent une vasculite nécrotique.

Cette entité clinico-histologique semble survenir souvent au décours d'un traitement antimicrobien efficace de la lèpre (39).

Histologiquement, l'érythème noueux lépreux se caractérise par une infiltration de polynucléaires avec dépôts d'IgG et de complément (36).

Il est donc souvent considéré comme un phénomène d'Arthus, peut-être favorisé par une libération massive d'antigènes mycobactériens, induite par le traitement.

En 1965, le dermatologue israélien, Sheskin traita six de ses patients présentant une lèpre lépromateuse avec érythème noueux lépreux, par le Thalidomide, afin de soulager leur inconfort et leur douleur. Tous ces patients présentèrent une amélioration spectaculaire de leurs lésions cutanées en 12 heures et une disparition complète en 2 jours. Dès lors, de nombreux articles ont mentionné l'efficacité du Thalidomide dans l'érythème noueux lépreux et plus généralement dans la lèpre lépromateuse réactionnelle de type II, tandis qu'aucun effet antibactérien sur le bacille *Mycobacterium leprae* n'a été démontré. Des essais contrôlés ont confirmé l'action spécifique du Thalidomide dans les réactions de la lèpre de type II. Il est généralement efficace sur les lésions cutanées et la fièvre en moins de 24 heures. Les autres symptômes réagissent aussi au Thalidomide en quelques jours dans 99 % des cas. La dose optimale pour obtenir un effet rapide et pour éviter l'apparition de lésions nerveuses irréversibles est de 400 mg par jour. Ensuite un traitement de fond de 25 à 100 mg par jour est nécessaire. La durée d'un traitement par Thalidomide est variable, un traitement court étant suffisant chez certains patients, tandis qu'un traitement continu pendant plusieurs années est nécessaire chez d'autres (39).

D.2. Action sur l'infiltration lymphocytaire de la peau de Jessner et Kanof

L'infiltration lymphocytaire de Jessner est une affection chronique bénigne décrite pour la première fois par Jessner et Kanof en 1953 (39).

Cette affection fait partie du groupe des pseudo-lymphomes, groupe d'affection mimant cliniquement et/ou histologiquement un lymphome mais dont l'évolution est par ailleurs bénigne.

Les données de l'histopathologie concernant la topographie de l'infiltrat permettent de le classer dans le groupe des pseudo-lymphomes non épidermotropes dans lesquels l'infiltrat, situé dans le derme profond, est séparé de l'épiderme par une bande de derme superficiel libre.

Dans l'infiltration lymphocytaire de la peau de Jessner et Kanof, la lésion élémentaire est une papule plus ou moins saillante, érythémateuse, lisse, à surface plane, non squameuse, uniformément rose ou brun rouge, de forme

discoïde, d'extension centrifuge avec guérison centrale donnant lieu à des lésions circinées ou arciformes. Ces lésions siègent préférentiellement au niveau de l'extrémité céphalique et du haut du thorax. Assez souvent sont associées des lésions médio-dorsales, les membres et l'abdomen sont beaucoup plus rarement atteints. L'éruption a une évolution chronique, les lésions guérissant sans séquelles.

Aucune anomalie biologique ou hématologique n'est observée en dehors d'une lymphocytose relative.

Histologiquement, sous un épiderme le plus souvent normal siège un infiltrat, dense à prédominance péri-vasculaire et péri-annexielle, localisé au derme moyen et profond.

Cet infiltrat est composé presque exclusivement de lymphocytes matures, en majorité de lymphocytes T, principalement de la sous-population auxiliaire/inductrice. L'absence de lymphocytes T activés (HLA-DR+) et de cellules CD1+ distingue l'infiltrat de Jessner et Kanof des lucites polymorphes et des lupus (51).

Bien que considérée par certains chercheurs comme une variété de lupus érythémateux discoïde, l'immunofluorescence directe reste négative et les lésions disparaissent généralement sans séquelles.

Aucun traitement classique, tels que antimalariques ou corticoïdes locaux, ne semble être régulièrement efficace sur cette affection.

Moulin a le premier rapporté une spectaculaire efficacité du Thalidomide chez cinq patients. Quelques années plus tard, cette observation a été confirmée par une étude multicentrique, randomisée, croisée du Thalidomide contre placebo. Les 3/4 des patients obtenaient une rémission complète après deux mois de traitement à la dose de 100 mg par jour, contre 16% des patients sous placebo. L'efficacité était seulement provisoire, une rechute se produisant deux ou trois semaines après l'arrêt du Thalidomide. Un traitement de fond de 25 à 50 mg par jour semble suffisant pour éviter les rechutes sans phénomène d'échappement (39).

D.3. Action sur le lupus érythémateux discoïde ou lupus érythémateux chronique

D'après le rapport des auteurs mexicains Barbia-Rubio et Gonzalès-Franco en 1975, des études ouvertes et des dossiers de cas sévères de lupus érythémateux discoïde ont montré une rapide amélioration de la maladie par le Thalidomide. Ainsi, plus de 100 patients présentant un lupus érythémateux discoïde ont été traités par Thalidomide depuis 1980, avec des doses de départ de 100 à 400 mg

par jour et des doses de maintien de 25 à 100 mg par jour. D'après le résultat de ces études, il peut être conclu ce qui suit :

- Le pourcentage d'échec est inférieur à 10 % et semble supérieur chez les patients de sexe masculin présentant des lésions hyperkératosiques.

- L'âge de la maladie, le nombre de lésions et l'échec des traitements précédents n'influencent pas les résultats.

- Une dose initiale de 100 à 200 mg est nécessaire avec, dans la plupart des cas, un effet obtenu en deux semaines; cependant, une guérison totale nécessite un ou deux mois de traitement.

- Un traitement de fond de 25 à 50 mg par jour est nécessaire chez 75 % des patients, mais les rechutes restent sensibles au Thalidomide.

En fait, le lupus érythémateux discoïde est une maladie cutanée sans aucune tendance à la rémission cutanée et dans la grande majorité des cas sélectionnés, ces patients n'avaient pas été auparavant sensibles aux autres traitements habituels de la maladie tels que les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes locaux (39). Grosshans et Illy confirment leurs résultats en 1984 dans une étude ouverte incluant 25 malades. D'après ces auteurs, l'utilisation du Thalidomide pour traiter le lupus érythémateux discoïde est l'un des plus grand progrès des dernières années (18).

Dans sa série de 60 malades traités par de fortes doses de Thalidomide (400 mg par jour pendant plusieurs mois), Knop décrit la survenue de neuropathies périphériques dans 15 cas (25%). Un effet neurotoxique a été observé dans 4 cas d'une petite série de 8 malades qui avaient une surveillance neurologique systématique.

Ainsi, le Thalidomide devrait être réservée aux cas documentés de lupus érythémateux discoïde ayant échoué à un traitement de 3 mois par antimalariques, ou lorsque les antimalariques sont définitivement exclus.

Une dose de départ de 100 à 200 mg par jour peut être proposée pour deux à huit semaines, avec une diminution progressive jusqu'à une dose de maintien de 25 à 100 mg par jour.

Des résultats intéressants ont été obtenus avec le Thalidomide chez quelques patients souffrant de lupus érythémateux subaigu ou de lupus érythémateux profond.

Bien que le Thalidomide soit le plus souvent inefficace sur les manifestations viscérales du lupus érythémateux systémique, une efficacité a été rapportée sur les lésions cutanées de cette maladie. Récemment, Bessis a observé un effet bénéfique sur les lésions cutanées et articulaires dans trois cas de lupus

érythémateux systémique, mais les paramètres biologiques sont demeurés inchangés.

Bien que quelques auteurs aient proposé le Thalidomide comme étant utile dans le traitement du lupus érythémateux systémique, seul ou associé à des stéroïdes systémiques, cette proposition nécessite encore des études plus approfondies (39).

D.4. Action sur le prurigo actinique

Il s'agit d'une affection extrêmement rare, caractérisée par des éléments prurigineux sur les régions découvertes et dont la majorité des cas est observée sur l'Altiplano d'Amérique du Sud (45). C'est une affection souvent familiale, elle débute dans l'enfance, survient surtout chez les filles, associe papules et plaques à une alopecie de la queue du sourcil, une conjonctivite et une cheilite (51).

Londono a traité 34 patients atteints de cette maladie par Thalidomide dans une étude ouverte et a constaté une amélioration chez 32, malgré l'apparition de rechutes à l'arrêt du traitement. D'autres auteurs ont décrit des résultats similaires chez 11 patients sur 14. Ces résultats ont été confirmés par une étude en double aveugle (39).

En 1992, Carmichael et Knight publient le cas d'une malade de 61 ans présentant un prurigo actinique depuis plusieurs années, l'éruption cutanée apparaissant dans les minutes suivant l'exposition au soleil et durant plusieurs jours. Le traitement par 100 mg de Thalidomide 1 jour sur 2 a été très efficace sur ces symptômes, sans aucun effet indésirable à regretter (6).

Le traitement apparaît d'autant plus remarquable qu'il n'y a aucun autre médicament efficace. L'extension d'indication à d'autres dermatoses photo-induites : prurigo de Hutchinson, lucite polymorphe a été faite mais l'extrême confusion qui règne dans la nosologie des affections photo-induites, la bénignité de beaucoup d'entre elles ne permettent pas aujourd'hui de revendiquer une indication raisonnable en Europe. En particulier, l'hydroa vacciniforme, affection très rare, qui a fait l'objet de rapports positifs et de rapports négatifs ne peut être considérée que comme une indication expérimentale justifiée par l'absence de traitement efficace (45).

D.5. Action sur le prurigo nodulaire (de HYDE)

Le prurit chronique, féroce, s'accompagne (ou induit) des nodules de 1 à 3 cm de diamètre, bombés, comme posés sur la peau, à surface lisse ou verruqueuse, souvent centrés par une excoriation croûteuse. Ils siègent sur les faces

postérieures des avant-bras, les cuisses et les jambes. Les lésions récentes sont érythémateuses et inflammatoires; les lésions anciennes sont pigmentées. La peau entre les nodules semble normale.

L'histologie rappelle celle des lichénifications et certains considèrent le prurigo nodulaire comme une lichénification nodulaire; il existe également un infiltrat cellulaire dermique dense avec hypertrophie des nerfs par hyperplasie des cellules de Schwann. Le mécanisme de cette hyperplasie nerveuse et sa signification étiopathogénique, peut être déterminants, sont inexpliqués.

La cause du prurigo nodulaire est inconnue; plusieurs cas étaient associés à une entéropathie au gluten; une amélioration ou même une rémission complète est observée sous régime sans gluten (51).

Pour certains auteurs, c'est un aspect particulier de lichénification circonscrite ; pour d'autres, il pourrait être le résultat d'une prolifération des terminaisons nerveuses du derme superficiel qui n'existe pas dans les lichénifications communes. Le prurigo nodulaire est insensible à la plupart des modalités thérapeutiques, l'acide trichloracétique à 33% et les corticoïdes locaux sont les traitements les plus régulièrement efficaces. Dans plusieurs études ouvertes des malades ont été traités efficacement par le Thalidomide. Les doses utilisées étaient élevées, dans un premier temps, environ 400 mg par jour, puis 200 mg par jour en traitement de fond.

Les échecs semblent avoir été dus essentiellement à l'importance et à la précocité des effets secondaires neurologiques. Pour certains auteurs, les doses élevées utilisées pendant des périodes prolongées peuvent expliquer l'incidence particulièrement haute des effets secondaires neurologiques chez ces patients traités par Thalidomide pour un prurigo nodulaire. En réalité, l'incidence des cas de neuropathie était supérieure à 70%. Il a alors été supposé que ces malades présentant un prurigo nodulaire, pouvaient avoir une susceptibilité neurologique particulière qui pourrait être liée à une pathologie préexistante des terminaisons nerveuses sensibles, jouant un rôle dans la pathogénie du prurigo nodulaire. Ainsi, l'usage du Thalidomide devait être limitée dans cette indication, à cause de ce risque élevé de neurotoxicité (39).

D.6. Autres indications

D.6.1. En dermatologie (39)

Une amélioration spectaculaire, due au Thalidomide a été observée dans plusieurs cas d'érythème polymorphe.

Une efficacité rapide a été rapportée dans 3 cas de pyoderma gangrenosum, dont 2 cas étaient associés à une maladie de Behçet, sensible aussi au traitement.

Deux patients sur 3 présentant une pemphigoïde, le premier une pemphigoïde bulleuse, l'autre une pemphigoïde cicatricielle, ont répondu favorablement au traitement par Thalidomide.

Le Thalidomide a aussi été utilisé avec succès chez un patient présentant une maladie de Hailey-Hailey, résistantes aux autres essais thérapeutiques.

L'Histiocytose X (ou Histiocytose Langerhansienne) a été améliorée par le Thalidomide dans deux cas rapportés, dont un avec granulome éosinophilique vulvaire et l'autre avec une affection de la glande parotide.

Des cas isolés de sarcoïdose cutanée, lichen plan, et panniculite de Weber-Christian ont été traités efficacement avec le Thalidomide.

Ce médicament a fourni des effets bénéfiques chez 3 patients présentant un oedème érythémateux chronique facial supérieur (syndrome du Morbihan).

Un résultat encourageant a été obtenu chez un patient présentant un erythema elevatum diutinum.

D.6.2. Dans d'autres spécialités que la dermatologie (39)

Depuis la démonstration de l'efficacité du Thalidomide, chez l'animal, dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte et l'induction d'une tolérance dans la transplantation de moelle osseuse, des résultats encourageants ont été obtenus dans des cas isolés de maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique après greffe de moelle allogénique. Il existerait peut-être une meilleure efficacité dans la phase chronique que dans la phase aiguë.

Dans une étude ouverte récente, il a été montré que le Thalidomide à doses élevées (> à 1600 mg par jour) améliorait la survie des patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte chronique réfractaire au traitement conventionnel, ou présentant de hauts risques de maladie du greffon contre l'hôte chronique. Les doses élevées utilisées posent évidemment le problème de toxicité au long cours.

Quelques études ouvertes ont montré l'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde et de la colite ulcéreuse avec le Thalidomide.

Se fondant sur l'efficacité du Thalidomide dans les douleurs d'origine nerveuse de la réaction lépreuse, ce médicament a été essayé de façon ouverte dans les névralgies post-zostériennes sévères. Plusieurs patients ont initialement bien répondu à la thérapeutique, mais ont rechuté dans les 3 semaines malgré le maintien des doses journalières à 100 mg.

E. Effets secondaires du Thalidomide

E.1. Effets secondaires mineurs

Les effets secondaires les plus fréquents du Thalidomide sont immédiats et rarement sévères, avec disparition rapide lorsque la posologie du médicament est diminuée ou lorsqu'il est pris de façon discontinue:

- somnolence (45 à 90%),
- cauchemars,
- hallucinations,
- vertiges,
- changement d'humeur,
- céphalées,
- problèmes de concentration,
- diminution de la libido,
- impuissance,
- nausées,
- vomissements,
- constipation (15 à 50%),
- douleurs abdominales,
- météorisme,
- augmentation de l'appétit,
- prise de poids,
- hypotension,
- sécheresse buccale et oculaire,
- ichtyose,
- éruption transitoire érythémateuse ou érythémato-papuleuse,
- prurit,
- oedèmes de la face et des extrémités (5%),
- ménorragies.

E.2. Effets secondaires majeurs

E.2.1. Mutagénicité

En 1961, le Thalidomide fut reconnu comme responsable de l'épidémie de malformations chez les bébés dont les mères avaient pris ce produit pendant leur grossesse. La période sensible pour l'embryopathie chez l'homme est courte, entre le 35ème et le 55ème jour de grossesse. Durant cette période, une seule dose de 100 mg était suffisante pour engendrer des lésions à la naissance.

Phocomélie ou amélie furent les malformations les plus typiques, souvent associées à des défauts d'organes internes, des yeux ou des oreilles. Les mécanismes précis sont encore discutés (39).

Des analogues structuraux du Thalidomide, dépourvus d'effets tératogènes, ont été préparés. Ainsi, il a été prouvé que le potentiel tératogène n'était pas lié au radical pipéridine de la molécule produisant l'effet hypnotique, mais plutôt à la fonction phthalimide. L'identification de dérivés du Thalidomide efficaces dans les dermatoses inflammatoires mais dépourvus d'effet tératogène est certes attrayante ; malheureusement, tous ceux restant efficaces dans la réaction lépreuse restent aussi tératogéniques (23).

Chez les femmes en âge de procréer, le Thalidomide doit rester le traitement de dernière intention et nécessite impérativement une méthode fiable de contraception, après contrôle biologique de l'absence de grossesse.

Le malade doit signer un consentement écrit exposant les risques de tératogénèse et la nécessité d'avortement en cas de grossesse sous traitement (39).

Dans l'étude menée par Bennouna-Biaz et coll. en 1986, les auteurs ont poussé les précautions jusqu'à exiger une contraception contrôlée par le gynécologue, chez les épouses de leurs patients sous Thalidomide. En effet, la question qui reste en suspens est de savoir s'il n'y a pas de risque tératogène par le biais de spermatozoïdes soumis à l'action de cette drogue (3).

Quoi qu'il en soit, le médicament étant délivré sous la dénomination commune internationale (Thalidomide) et cette tératogénicité étant bien connue, il s'agit plutôt d'un frein aux utilisations abusives qui devrait garantir contre les risques exagérés de glissement d'indication et mettre à l'abri d'un trop grand nombre d'effets secondaires à type de neuropathies.

E.2.2. Neurotoxicité

Les neuropathies avaient été identifiées et étudiées avant que l'immense scandale des embryopathies ne viennent jeter l'oubli sur cette complication jugée à ce moment accessoire. Le renouveau d'intérêt pour le Thalidomide et l'utilisation dans certaines indications (prurigo nodulaire de Hyde) de très fortes doses prolongées ont permis de remettre à jour cette complication potentiellement sévère et encore relativement peu connue (45).

Les neuropathies induites par le Thalidomide sont axonales, sensibles et distales, avec troubles sensitifs superficiels et paresthésies distales, hyperesthésie tactile et plus rarement anesthésie. Elles apparaissent d'abord dans les pieds, ensuite, au niveau des mains. Les crampes des membres inférieurs sont d'apparition banale.

La sensibilité profonde est plus rarement touchée.

L'atteinte motrice est plus rare et plus tardive de même que l'abolition des réflexes ostéo-tendineux. Dans sa série de 22 patients, Pamela Fullerton mentionna une légère faiblesse musculaire chez 6 d'entre eux, touchant plutôt les muscles proximaux que distaux.

Les signes électrocardiographiques sont précoces et consistent en une diminution des potentiels d'action nerveux sensoriels avec une relative conservation de la vitesse de conduction.

Les nerfs médian et sural sont rapidement touchés.

Les quelques études histopathologiques ont montré une raréfaction des fibres myélinisées de gros calibre avec dégénération axonale.

Le pronostic est caractérisé par une lente régression des troubles après le retrait du Thalidomide, avec persistance fréquente de paresthésies.

L'incidence des neuropathies induites par le Thalidomide n'est pas précisément évaluée, avec des estimations variant de 0% chez les patients présentant des réactions lépreuses à plus de 70% chez les patients présentant un prurigo nodulaire.

Il existe aussi des controverses à propos d'une possible dose-dépendance des neuropathies induites par le Thalidomide.

Quelques rapports argumentent l'hypothèse de l'apparition des neuropathies seulement après plusieurs mois de traitement, et à des doses cumulées supérieures à 40 à 50 g. Cependant dans certains cas, les symptômes

neurologiques apparaissent pendant les premiers mois de traitement avec des doses modérées, suggérant l'existence de susceptibilités individuelles.

De larges études multicentriques prospectives seront nécessaires pour préciser la fréquence et les facteurs de risque des neuropathies induites par le Thalidomide.

Les mécanismes moléculaires de la neurotoxicité due au Thalidomide sont inconnus : une hypothèse suggérée est l'antagonisme de l'activité du complexe vitaminique B. De plus, des anomalies de haut niveau du pyruvate ont été détectées dans le sang des patients présentant une neuropathie. Ces hypothèses nécessitent des évaluations supplémentaires (39).

F. Synthèse

Toutes les indications courantes du Thalidomide ont été découvertes après son retrait du marché en 1962. Ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires sont encore actuellement mal comprises.

L'efficacité du Thalidomide a été prouvée par des études contrôlées dans la lèpre lépromateuse réactionnelle de type II, l'aphtose récidivante, les manifestations muqueuses de la maladie de Behçet, l'infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanof. On peut actuellement ajouter à ces indications le lupus érythémateux cutané résistant aux antipaludéens de synthèse.

Le schéma thérapeutique n'est pas standardisé. Dans plusieurs indications, un dosage relativement élevé est établi en début de traitement pendant quelques jours ou quelques semaines, avec un relais par un traitement de fond à une dose minimale efficace, 50 à 100 mg par semaine étant suffisants dans certains cas.

Les deux principaux effets secondaires à surveiller sont la tératogénicité et la neurotoxicité. Chez les femmes en âge de procréer le traitement par Thalidomide doit rester une exception qui impose l'utilisation d'une méthode de contraception efficace, après test préalable de grossesse. Une surveillance neurologique, clinique et électrophysiologique, avec examens de référence pré-thérapeutiques, doit être réalisée dans tous les cas.

En pratique, le Thalidomide est actuellement commercialisé en France sous cette dénomination générique.

Seules les pharmacies hospitalières sont habilitées à délivrer le Thalidomide, après vérification que le formulaire d'utilisation a bien été signé et, si nécessaire, que le test biologique de grossesse est négatif.

Le Thalidomide doit être délivrée strictement pour 3 mois pour des doses journalières inférieures à 100 mg, et pour seulement 1 mois pour des doses journalières de 100 mg et plus.

2. APHTOSE BUCCALE

A. Données générales

A.1. Rappels anatomiques et histologiques

- Anatomie de la bouche :

La bouche est le premier segment du tube digestif, divisée en deux parties par les arcades gingivo-dentaires : l'une périphérique, le vestibule, l'autre, centrale, la cavité buccale proprement dite.

Le vestibule est compris entre les arcades alvéolo-dentaires, les lèvres et les joues. Il est tapissé par la muqueuse buccale, laquelle se réfléchit des joues et des lèvres sur les arcades alvéolaires en formant les gouttières vestibulaires supérieure et inférieure. Chacune des gouttières présente en avant, sur la ligne médiane, un repli muqueux, le frein de la lèvre, toujours plus saillant à la lèvre supérieure qu'à la lèvre inférieure.

La cavité buccale proprement dite est limitée en avant par les arcades gingivo-dentaires, en haut par la voûte palatine, en bas par le plancher buccal sur lequel la langue fait saillie. En arrière, la cavité buccale communique avec le pharynx par un orifice, l'isthme du gosier, circonscrit par le voile du palais en haut, les piliers antérieurs du voile sur les côtés, et la base de la langue en bas.

La voûte palatine est vascularisée par l'artère palatine supérieure, branche de la maxillaire interne, et par l'artère palatine inférieure, branche de l'artère faciale.

La région linguale est vascularisée surtout par l'artère linguale, branche de la carotide externe.

Les drainages lymphatiques se font vers les ganglions sous-maxillaires et jugulaires internes pour la langue, vers les ganglions jugulaires internes également pour la région palatine.

L'innervation motrice est assurée par des branches du pneumo-gastrique, du grand hypoglosse, et du glosso-pharyngien.

L'innervation sensitive provient des nerfs lingual, glosso-pharyngien, pneumogastrique, et des nerfs palatins antérieur, moyen et postérieur (48).

- Histologie :

La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium de type pavimenteux stratifié non kératinisé, dont les cellules superficielles desquament dans la cavité buccale.

Le chorion forme des papilles engrenées avec les crêtes épithéliales. Le tissu conjonctif est plus ou moins riche en matériel élastique. Il y a de nombreuses glandes muqueuses ou séro-muqueuses réparties dans toute la bouche. Le chorion renferme un grand nombre de lymphocytes.

L'épithélium de la muqueuse linguale est du même type que celui de la muqueuse buccale, mais il présente à la face supérieure de nombreuses excroissances : les papilles. Le chorion est formé d'un tissu conjonctif dense, comprenant de nombreuses glandes salivaires, et largement infiltré de lymphocytes.

Les bourgeons du goût se rencontrent au niveau des papilles caliciformes à la surface de l'épithélium lingual (8).

A.2. Définition

L'aphtose est une maladie connue depuis l'antiquité. C'est à HIPPOCRATE (460 - 370 avant J.C.) que l'on attribue le premier l'emploi du mot "Aphtai" pour la désigner.

Dans sa forme typique, le diagnostic d'aphte buccal est clinique, reposant sur l'aspect caractéristique des lésions.

L'aphte débute par une sensation de cuisson, de picotement ou de brûlure en un point de la muqueuse buccale que le patient situe de façon assez précise. L'examen clinique est négatif.

En 12 à 24 heures, apparaissent une ou des lésions érythémateuses.

La lésion aphteuse initiale est une petite macule érythémateuse, parfois papuleuse, caractérisée par une base discrètement indurée. Les lésions peuvent être uniques ou multiples, circulaires ou ovales.

A ce stade, la sensation douloureuse varie en intensité, mais est habituellement sévère. Cette phase dure de 18 h à 3 jours.

Puis la lésion érythémateuse fait place à l'ulcération typique : c'est une ulcération arrondie de quelques millimètres de diamètre. Ses bords sont généralement nets. Son fond est d'abord jaunâtre puis rapidement grisâtre. Elle est entourée d'un halo érythémateux rouge carminé net. La muqueuse alentour est oedématisée. L'ulcération disparaît en une à deux semaines.

La cicatrisation se fait sans séquelle, laissant une muqueuse strictement normale. Les localisations les plus fréquentes sont par ordre décroissant, la muqueuse labiale, les joues, les bords et la face inférieure de la langue, le fond des culs de sac vestibulaires, les gencives, le plancher buccal, le palais dur, le voile et les piliers amygdaliens.

L'affection est extrêmement douloureuse.

La palpation ne retrouve pas d'infiltration de la base ni d'adénopathie satellite.

L'affection évolue le plus souvent par poussées espacées ou rapprochées, pouvant débuter dès la petite enfance, entrant dans le cadre d'aphtes vulgaires. Les périodes de latence atteignent plusieurs mois.

Si les poussées deviennent rapprochées, voire subintrantes, empêchant, à l'extrême, toute alimentation avec des périodes de latence très courte, on ne parle plus d'aphtes communs mais d'aphtose buccale récidivante.

En ce qui concerne la fréquence, les aphtes buccaux représentent une affection très fréquente atteignant environ 20 p. 100 de la population générale avec une incidence supérieure chez les écoliers, les étudiants (50 p. 100 environ) et une prédominance féminine. Les aphtes peuvent représenter les premiers signes d'une maladie grave à impact systémique comme la maladie de Behçet ou à impact digestif comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Néanmoins, ils sont idiopathiques dans 70 p. 100 des cas (4).

B. Aspects cliniques et anatomo-pathologiques

B.1. Aphtose buccale mineure

C'est la forme heureusement la plus fréquente, touchant environ 80% des patients souffrant d'aphtose récidivante (4). Elle correspond sémiologiquement à la survenue d'aphtes vulgaires. Il s'agit d'ulcérations muqueuses, précédées pendant 24-48 heures de picotements, rondes ou ovalaires de 1 à 9 mm de

diamètre, à fond déprimé nécrotique et jaunâtre, à base infiltrée, et cernée par un halo érythémateux. Au nombre de 1 à 5, ces lésions ni saignotantes, ni purpuriques, sans adénopathie, siègent surtout sur les lèvres, les joues, les faces inférieures et latérales de la langue. La douleur, nette les premiers jours, s'estompe avant même la réépithélialisation qui est obtenue, sans trace, en 5 à 10 jours (42).

L'aphtose mineure ne se voit pas de façon commune au niveau de la gencive, du palais ou du dos de la langue (53).

Dans cette forme typique, il n'existe pas de diagnostic différentiel (4).

B.2. Aphtose buccale herpétiforme

La stomatite aphteuse herpétiforme se distingue de la forme précédente par la plus petite taille des ulcérations, de 0,5 à 3 mm de diamètre. Encore appelés aphtes miliaires, ceux-ci sont cependant en plus grand nombre et confluent parfois sur des nappes d'érythème (42).

Ces ulcérations peuvent être situées n'importe où dans la cavité buccale. Jusqu'à 100 ulcères peuvent être présents dans le même temps, chacun mesurant 2 à 3 mm de diamètre et tendant à fusionner, formant de larges ulcères irréguliers.

L'aphtose herpétiforme est prédominante chez les femmes et apparaît à un âge plus tardif que les autres variétés d'aphtose buccale (53). Elle survient chez 10% des patients et apparaît au cours de la 3ème décennie.

La guérison de l'épisode se fait sans séquelles en 1 à 2 semaines.

Cette forme est hyperalgique (4).

Le diagnostic différentiel se pose avec :

- l'herpès : La primo-infection herpétique survient habituellement pendant l'enfance et s'associe à une altération de l'état général avec syndrome fébrile pouvant précéder de quelques jours l'éruption buccale. La topographie des lésions est particulière atteignant la cavité buccale mais également les lèvres, débordant sur le versant cutané. Un cytodagnostic peut permettre de faire rapidement le diagnostic d'herpès.

- l'herpangine est une infection causée par les virus coxsackie du groupe A. Elle se manifeste par une éruption de vésicules et d'ulcérations sur le palais

mou, l'oro-pharynx et les piliers amygdaliens. Elle peut être précédée par un syndrome fébrile accompagné de douleurs pharyngées, de nausées et de douleurs abdominales. L'éruption épargne les régions antérieures de la bouche et disparaît en une semaine.

- le syndrome pieds-mains-bouche, également causé par un virus du groupe coxsackie, réalise une éruption peu symptomatique avec des lésions plus localisées que dans l'herpangine (4).

B.3. Aphthose majeure ou maladie de Sutton

L'aphthose majeure, encore dénommée maladie de Sutton, "aphtes géants" ou encore "periadenitis mucosa necrotica recurrens" survient chez 10% des patients.

Cette affection revêt des caractères bien particuliers : survenant souvent dès l'enfance, les aphtes sont creusants, irréguliers, ne saignent pas; ils sont entourés d'un oedème pouvant prendre une allure néoplasique, ils siègent sur n'importe quel point des muqueuses bucco-pharyngo-laryngées.

Les aphtes géants récidivants sont généralement solitaires ; parfois il en existe 2 ou 3 en même temps. Ils entraînent des douleurs très importantes avec dysphagie, dysphonie, mais l'état général est conservé. Il s'y associe parfois une hyper-sialorrhée, une fétidité de l'haleine, insomnie et anxiété. La durée d'évolution des lésions est longue, de plusieurs semaines à plusieurs mois.

L'évolution de la maladie est désespérante, durant parfois toute la vie de l'individu (4). Elle débute généralement après la puberté persistant pendant au moins 20 ans (53).

Le fait capital est que ces ulcérations laissent des cicatrices rétractiles qui peuvent devenir mutilantes (amputation de la luette, microstomie avec limitation de l'ouverture de la bouche, etc...). Ces séquelles permettent parfois de faire le diagnostic.

Il faut savoir demander une sérologie HIV en présence de ces volumineuses ulcérations, une NFS afin d'éliminer une hémopathie et enfin au moindre doute, pratiquer une biopsie afin d'éliminer un carcinome épidermoïde ou un chancre tuberculeux.

L'examen histologique est fait seulement lorsque le clinicien ne peut porter le diagnostic d'aphtose avec certitude (4).

Il faut enfin rappeler qu'il n'existe aucune différence, ni clinique, ni histologique, entre les ulcérations buccales de l'aphtose buccale récidivante et celles de la maladie de Behçet car il ne s'agit que d'aspects différents du même processus (42).

B.4. La maladie de Behçet

La triade comportant uvéïte et ulcérations orales et génitales a probablement été d'abord reconnue par Hippocrate, mais porte le nom de Behçet depuis sa description de la maladie il y a environ 50 ans (59). L'ensemble de ces manifestations a été groupé par A. Touraine sous le nom de « grande aphtose » (21).

C'est une maladie plurisystémique d'étiologie inconnue dont les manifestations cutané-muqueuses constituent un critère diagnostique majeur (50).

B.4.1. Signes cutané-muqueux (50)

- L'aphtose buccale est constante et peut être longtemps isolée. Les aphtes de la maladie de Behçet ne se distinguent en rien de ceux de l'aphtose vulgaire.

- L'aphtose génitale siège avec prédilection sur le scrotum, plus rarement sur le gland ; l'aspect est celui d'ulcérations à l'emporte-pièce à fond jaunâtre qui laissent des cicatrices durables constituant des éléments importants de diagnostic en dehors d'une poussée.

- Les pseudo-folliculites nécrotiques sont des pustules non folliculaires stériles précédées d'un stade papulo-vésiculeux. Ces lésions sont considérées comme des équivalents cutanés d'aphte. Elles peuvent être reproduites par piqûre lors des phases actives de la maladie ; cette "hypersensibilité cutanée" constitue un argument diagnostique majeur.

- Les nodules dermohypodermiques douloureux.

B.4.2. Autres manifestations (50)

- oculaires : l'uvéïte est le plus souvent totale. C'est une manifestation typique et grave de la maladie, présente dans 60% des cas.

L'hypopion n'est ni constant ni spécifique.

Ces différentes lésions sont progressives, récidivantes et laissent des séquelles irréversibles responsables de cécité.

- neurologiques : dans environ 20% des cas. Elles se traduisent par une méningo-encéphalite ou méningo-encéphalomyélite.

- articulaires : dans 50% des cas. Il s'agit surtout de mono-arthrites ou oligo-arthrites fugaces mais récidivantes ne laissant pas de lésions ostéo-cartilagineuses.

- vasculaires : la maladie de Behçet a un tropisme très particulier pour les vaisseaux ; thromboses veineuses superficielles mais surtout profonde aux membres inférieurs, mais aussi thrombose de la veine cave ou des veines rénales. Les manifestations artérielles sont plus rares.

- autres : pleuro-pulmonaires, cardio-péricardiques, intestinales, orchio-épididymites.

B.4.3. Etiopathogénie (50)

Elle est inconnue.

La maladie touche surtout l'homme et débute pendant la 3ème décennie. Ubiquitaire, elle est particulièrement fréquente dans le bassin méditerranéen et au Japon. Les japonais vivant aux Etats-Unis sont exceptionnellement atteints. La fréquence du groupe HLA-B5 et plus particulièrement du sous-groupe BW51, la possibilité de formes familiales et même néo-natales signalent l'importance des facteurs génétiques. L'intervention de facteurs de l'environnement (virus, produits chimiques) est possible.

Le mécanisme des lésions est mal connu ; on incrimine souvent un processus de vasculite, compatible avec le tropisme vasculaire de la maladie.

B.4.4. Diagnostic

Il est essentiellement clinique et souvent difficile au début (50).

En 1990, le but principal du « groupe d'étude de la maladie de Behçet » a été de trouver la série de critères de diagnostic de la maladie la plus fiable afin, d'une part qu'elle puisse être citée en référence dans les futures études et, d'autre part qu'elle permette les comparaisons entre celles-ci.

Ainsi, cette analyse a reconnu une unique série de critères diagnostiques, plus simple à utiliser, excluant les manifestations les plus rares, et plus spécifiques que les autres séries disponibles jusqu'alors.

Actuellement, les critères utilisés sont :

- ulcération buccale récurrente : aphtes mineurs, majeurs ou herpétiformes apparaissant à au moins 3 reprises sur une période de 12 mois.

Il faut de plus 2 critères parmi les 4 suivants :

- ulcération génitale récurrente : aphtes présents ou cicatriciels observés par malade ou médecin;

- lésions oculaires : uvéite antérieure, postérieure ou vasculite rétinienne observée par les ophtalmologistes.

- lésions cutanées : érythème noueux observé par malade ou médecin, pseudofolliculite ou lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes observé par les médecins chez les malades n'étant pas sous traitement corticoïde.

- test d'hypersensibilité cutanée positif : lu par les médecins à 24-48 heures.

Les nombreuses séries précédentes de critères diagnostiques incluaient une longue liste de critères mineurs. Ces auteurs ont suggéré qu'ils n'apparaissaient pas avec une fréquence suffisante pour être inclus dans cette série (59).

B.4.5. Pronostic, évolution (50)

L'atteinte est imprévisible pour un malade donné. Elle se fait par poussées lors desquelles un autre organe peut être atteint. La mort peut survenir par atteinte méningo-encéphalique, accident thrombo-embolique, perforation intestinale.



B.5. Association de l'aphtose à une autre affection

Il s'agit ici de citer un certain nombre de cas où les malades présentent des aphtes récidivants, dont la survenue est associée à une manifestation pathologique :

- Aphtes cataméniaux ou au cours de la grossesse.
- Syndrome des gastrectomisés, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.

Dans les maladies inflammatoires du tube digestif, les aphtes sont fréquents (4 à 20 % des cas), de tout type clinique, et sont à différencier des lésions spécifiques à la maladie (41).

- Anémies.
- Leucémies aiguës, agranulocytose.
- Pellagre, carence polyvitaminique.
- Toxidermies buccales.

B.6. Anatomo-pathologie

L'examen anatomo-pathologique est en pratique rarement fait, le diagnostic étant essentiellement clinique.

A la phase prémonitoire, où l'on pratique rarement une biopsie, l'épithélium est peu altéré : certaines cellules supra-basales sont le siège d'une spongiose ballonisante, le chorion sous-jacent est le siège d'un oedème rapidement infiltré par des cellules lympho-plasmocytaires à localisation volontiers péri-capillaire (4). A la phase d'état, l'aphte vulgaire correspond à une nécrose d'un petit secteur de la muqueuse, qui en s'éliminant laisse une ulcération dont le fond, tapissé par un enduit fibrino-leucocytaire est le siège d'un infiltrat inflammatoire très dense, lympho-histiocytaire avec des plasmocytes et de nombreux polynucléaires.

Il tend à se disposer autour des vaisseaux, dont l'endothélium est turgescent et la lumière oblitérée, avec parfois thrombose et altérations fibrinoïdes de la paroi. Les aphtes géants correspondent à l'atteinte de vaisseaux plus profonds et de plus gros calibre, et l'infiltrat inflammatoire entoure également les canaux excréteurs des glandes salivaires accessoires.

Dans les aphtes miliaires, l'infiltrat est étalé sous l'épithélium qui présente çà et là un petit foyer de nécrose (51).

C. Hypothèses étiologiques et physiopathologiques

L'étiologie de l'aphtose n'est pas encore clairement établie; elle est pluri-factorielle.

En effet, l'étiopathogénie a suscité de nombreuses controverses; la théorie bactérienne est maintenant abandonnée, la théorie virale ne conserve que quelques rares partisans.

Des facteurs génétiques ont été évoqués devant la fréquence de cas familiaux.

Mais les théories immunologiques ont maintenant la faveur de nombreux auteurs (51).

C.1. Facteurs génétiques (53)

Chez quelques individus, l'aphtose récurrente buccale pourrait avoir des bases héréditaires.

Les malades avec des antécédents familiaux d'aphtose buccale peuvent développer la maladie plus tôt et avoir des symptômes plus sévères que ceux n'ayant pas d'antécédents familiaux.

La probabilité pour une fratrie de contracter la maladie est influencée par la présence ou non de la maladie chez les parents.

Il existe de plus une grande corrélation de l'apparition de la maladie chez les jumeaux homozygotes, mais non chez les hétérozygotes.

La majorité des études visant à montrer les associations existant entre l'aphtose buccale récidivante (ABR) et un groupe HLA donné, furent des échecs :

- Une étude de 1977 a montré une augmentation non significative de l'ABR dans les populations HLA-A2 et HLA-Aw29.

- Une association avec le groupe HLA-B12 a été suggérée en 1982 bien qu'elle n'ait pas été confirmée par d'autres auteurs en 1983.

- Une association significative entre l'ABR et le groupe HLA-DR2 a été observée dans une étude datant de 1982, mais le groupe étudié comprenait seulement 17 patients.

- Dans une étude de patients d'origine turque présentant une ABR, la fréquence du groupe HLA-DR4 était élevée (mais pas de façon significative), par rapport à la fréquence dans un groupe de sujets sains.

- En 1985, une étude a montré la fréquence significativement élevée du groupe HLA-DR7 chez des patients siciliens porteurs d'ABR. Cet antigène, en particulier l'haplotype Bw21-DR7, semblait être un important facteur de susceptibilité dans ce groupe de patients.

Il semble y avoir une absence d'association entre l'ABR et le groupe HLA-B5. Ceci, avec l'absence d'association de l'ABR avec les séries HLA-DQ, pourrait aider à faire la différence entre ABR et syndrome de Behçet.

C.2. Facteurs psychosomatiques

Il existerait, d'après Ship et Coll. en 1961, une étiologie psychosomatique.

Ils ont en effet retrouvé une prédominance d'aphtes chez les sujets anxieux. De même, ils ont observé une fréquence accrue des poussées chez les étudiants, contrastant avec une amélioration pendant les vacances (4).

L'étude récente de Pedersen en 1989, réalisée à l'aide d'échelles standards du stress psychologique, n'a pas démontré l'existence d'une association entre stress psychologiques et poussées d'aphtose (49).

C.3. Facteurs nutritionnels et métaboliques

Dans plusieurs études anglaises ou américaines, les déficits en fer, acide folique ou vit. B12 ont été jugés comme étant 2 fois plus fréquents chez les patients présentant une ABR que dans la population témoin (53). Une thérapeutique substitutive semble responsable d'une amélioration ou d'une guérison chez 75% des patients avec un recul de 6 ans (4).

Ces déficits sont parfois liés à une affection intestinale, en particulier la maladie coeliaque, et des études ont retrouvé en 1976 et 1987, une maladie coeliaque chez un peu moins de 5% des patients suivis initialement en consultation externe pour ABR. Ces malades porteurs d'ABR ne présentent pas toujours des

symptômes de la sphère intestinale ou évoquant une maladie coeliaque, mais ont habituellement un déficit en folates.

Il peut exister aussi des patients présentant une ABR, sans symptômes cliniquement évidents ou décelables à la biopsie jéjunale de maladie coeliaque, mais répondant bien au régime sans gluten.

Une minorité de femmes souffrant d' ABR, présente des aphtes buccaux, de façon cyclique, en relation avec la phase lutéale du cycle menstruel ; ceci étant probablement lié au changement de taux de progestérone (53). Dans ce cas présent, l'apparition des aphtes paraît donc indépendante de facteurs psychologiques.

C.4. Facteurs infectieux (53)

Il a été suggéré que des micro-organismes pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de l'ABR.

Beaucoup d'auteurs ont entrepris des expériences pour comprendre le rôle des streptocoques oraux dans la pathogénicité de l'ABR, soit comme agent pathogène direct, soit comme stimulus antigénique aboutissant à la formation d'anticorps pouvant produire des réactions croisées avec les déterminants antigéniques des kératinocytes.

Le type initial isolé chez les patients porteurs d'ABR a été qualifié de *S. sanguis* mais d'autres analyses ont révélé qu'il s'agissait de *Streptocoque mitis*.

Alors que quelques études ont montré des titres élevés d'anticorps dirigés contre les streptocoques chez des malades porteurs d'ABR, d'autres recherches ont rapporté des résultats contraires.

Cette hypothèse n'est donc actuellement plus retenue.

Certains virus pourraient-ils jouer un rôle dans l'ABR et le syndrome de Behçet? Dans les années 70, un laboratoire a fourni quelques évidences en faveur d'une association entre l'ABR et un adénovirus, cependant les adénovirus sont des organismes ubiquitaires et ces résultats demandaient confirmation.

La présence de particules virales ou d'antigènes herpès virus n'a pas pu être démontrée dans l'ABR.

L'ARN complémentaire du virus herpès simplex (HSV) a été détecté dans les cellules circulantes mononucléées chez quelques patients présentant une ABR, mais ces résultats demandent encore confirmation en ce qui concerne l'ABR. Cependant, l'ADN HSV-1 a été trouvé au cours du syndrome de Behçet et l'HSV-1 dans les complexes immuns circulants.

Des particules "virus-like" ont été mises en évidence dans plusieurs tissus au cours du syndrome de Behçet, mais pas au niveau de la muqueuse buccale et n'ont pas été démontrées de façon fiable dans l'ABR.

Il a été proposé que les troubles liés au virus HSV des cellules T de l'immunorégulation pourraient sous-tendre la pathogénicité du syndrome de Behçet. Cependant, d'autres auteurs n'ont pu impliquer les virus dans la constitution du syndrome de Behçet.

Une autre évidence est que les antiviraux tels que l'acyclovir n'ont pas d'effet bénéfique.

D'autres études sont nécessaires avant qu'une origine virale de l'ABR soit démontrée ou réfutée.

C.5. Facteurs traumatiques (53)

Le traumatisme peut être le facteur déclenchant des aphtes chez les personnes sensibles. En revanche, l'ABR n'est pas fréquente lorsqu'il existe une kératinisation muqueuse et chez les fumeurs.

C.6. Facteurs allergiques

Des réactions d'hypersensibilité à d'autres antigènes exogènes ont été reconnues comme ayant un rôle potentiel causal, mais alors que certaines études ont

montré une augmentation de la prévalence de l'atopie chez les malades porteurs d'aphtose buccale, d'autres n'ont retrouvé aucune corrélation significative.

Certains patients relient l'apparition des ulcères à l'exposition à certains aliments. Des études contrôlées n'ont pas pu révéler le rôle causal, bien que certains aliments provoquant des prick tests positifs, comme le gruyère, entraînent une douleur lorsqu'ils sont appliqués localement sur les aphtes (53).

Le gruyère, les noisettes, les fraises, les framboises, les tomates sont le plus souvent incriminés comme facteurs déclenchant les ulcères muqueux.

D. Bilan d'une aphtose buccale

D.1. Clinique

L'examen clinique d'un patient atteint d'aphtose buccale aura deux buts essentiels :

- d'abord celui de faire un bilan de la gravité de la maladie, en appréciant le nombre d'aphtes, leur taille, les zones de la cavité buccale atteintes, la forme clinique de l'aphtose, la durée de chaque poussée, la durée de la période de latence entre deux poussées, l'importance des troubles fonctionnels,

- d'autre part, celui de rechercher une éventuelle étiologie : arguments en faveur d'une maladie de Behçet (recherche d'aphtes ou de séquelles d'aphtes génitaux, aphtes cutanés, hypersensibilité aux points de piqûres, signes extra-dermatologiques, mais aussi recherche de troubles digestifs (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie coeliaque), recherche d'anomalies des organes hématopoïétiques (leucémies), recherche de signes en faveur de carences vitaminiques (4).

D.2. Examens complémentaires (4)

Sur le plan biologique, on fera pratiquer une numération formule sanguine, un dosage de folates, de la vitamine B12, du fer sérique, de la ferritinémie.

Des sérologies virales, notamment la sérologie VIH semble légitime devant des ulcérations géantes, ainsi qu'en cas de doute une sérologie coxsackie devant une première poussée.

Une sérologie syphilitique pourra être pratiquée systématiquement.

D'autres examens seront envisagés dans un second temps si une orientation étiologique se précise : endoscopie digestive directe, immunofluorescence directe et mise en culture à la recherche d'herpès virus.

La biopsie d'une lésion est généralement inutile. Elle se conçoit devant une lésion unique persistante afin d'éliminer un carcinome épidermoïde, un chancre tuberculeux ou syphilitique.

Le diagnostic d'une aphtose reste évidemment clinique.

E. Traitements de l'aphtose buccale

Parmi les traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité, peu nombreux sont ceux qui permettent des rémissions prolongées, et le plus souvent offrent-ils au mieux une atténuation des symptômes et/ou une atténuation des poussées.

E.1. Traitements locaux

De nombreux traitements ont été préconisés par voie locale, surtout dans les formes mineures de l'aphtose. Comme ils ont une efficacité variable d'un sujet à l'autre, il faut adapter le traitement à la forme clinique, à la gravité des lésions et à la réactivité individuelle du malade.

Dans tous les cas, il est bon de conseiller au malade la suppression des aliments susceptibles d'accentuer la douleur ou de favoriser l'apparition des aphtes (aliments acides, noix, fruits secs en général, épices et également melon, chocolat, pommes de terre) ainsi que la suppression des épines irritatives locales (détartrage, soin des caries dentaires, vérification des prothèses, inspection des amygdales foyers éventuels de streptocoques).

Les traitements locaux sont le plus souvent utilisés pour les aphtes isolés mais également dans les aphtoses plus sévères en association à un traitement général (4).

Les formes récidivantes finissent par entraîner anxiété et état dépressif ;
tranquillisants, anxiolytiques, antidépresseurs seront alors conseillés (1).

E.1.1. Traitement local à visées antalgique et anti-inflammatoire

- L'acide acétylsalicylique en bain de bouche : (250 à 500 mg d'aspirine[®] soluble dissous dans un demi-verre d'eau), peut être utilisée. Les bains sont répétés 4 à 5 fois par jour en particulier 1/4 d'heure avant chaque repas. L'anesthésie de contact ainsi obtenue permet généralement au malade de s'alimenter.

- Le Pyralvex[®], extrait salicylé et sodé de rhubarbe, moins utilisé, qui semble selon les malades apporter un soulagement dès la 1ère application. Quant à l'innocuité du produit, elle peut être considérée comme certaine, puisque aucun effet secondaire n'est jamais apparu, hormis une légère amertume et une coloration très passagère des dents.

- Le soluté alcoolique de Borostyrol[®], analgésique, cicatrisant, antiseptique, qui s'utilise par attouchement avec un coton imbibé, est souvent prescrit par les stomatologistes (4).

- Le Flogencyl[®] (béta-escine) a une action antiseptique, antalgique et anti-oedémateuse locale.

- Le Lyso 6[®] contient du lysosyme et de la vitamine B6.

Rattachons à cette action l'Imudon[®] : immunothérapie spécifique des maladies de la cavité buccale, composée de lysats lyophilisés de divers germes buccaux. Cette immunothérapie accroît le pouvoir phagocytaire et le taux des IgA salivaires (1).

- Les anesthésiques locaux (4)

Ils provoquent en général un soulagement immédiat de la douleur, mais le résultat obtenu est très passager.

Leur emploi est plus particulièrement indiqué juste avant les repas, pour faciliter l'alimentation rendue pénible par la douleur et la dysphagie.

On peut utiliser la Xylocaïne® à 5 p. 100 6 à 8 fois par jour, la Xylocaïne® visqueuse, la Maxicaïne®.

E.1.2. Les topiques caustiques (4)

Ils sont encore largement utilisés lors d'aphtes isolés mineurs, car ils ont un très bon effet analgésique local, en provoquant en quelques instants la nécrose de la région aphteuse, nécrose que la vasculite de l'aphte ne réaliserait qu'en quelques jours.

On utilise l'acide trichloracétique à 33 p. 100 que l'on applique sur la région à l'aide d'un coton-tige, ou le nitrate d'argent en crayon.

E.1.3. Traitement antiseptique local (4)

Ce traitement local vise surtout à prévenir les surinfections bactériennes, ou mycosiques susceptibles d'influer sur la sévérité et la durée des ulcérations, notamment dans les formes étendues.

- La chlorhexidine en solution aqueuse (0,005 ou 0,2 p. 100), semble réduire la durée, la sévérité et l'incidence des aphtes. On utilise donc des bains de bouche à base de chlorhexidine (Eludril®), ou d'hexétidine (Hextril®).

- Les collutoires anti-septiques et analgésiques.

Utilisés en pulvérisations locales sur les lésions aphteuses, ils présentent certains avantages par rapport aux bains de bouche : action plus précise du spray dont la

pression permet également une meilleure présentation du produit (comme le Sterlane collutoire®).

E.1.4. Les antibiotiques locaux

Ils sont couramment employés, essentiellement les tétracyclines en bains de bouche. Graykowski, dans une étude ouverte, note une amélioration dans 69% des cas, par diminution de la douleur et accélération de la cicatrisation (15).

Ils sont employés :

- en suspension : en bains de bouche, 4 fois par jour de tétracycline® (250 mg/5 ml)

- en association avec :

- la triamcinolone acétonide : 50 mg dans 100 ml de tétracycline suspension (125 mg/5 ml) en bains de bouche 3 fois par jour ;

- la nystatine : bains de bouche de tétracycline 2,5 g, nystatine 250000 U et glycérine 100 ml.

Denman teste en double aveugle les bains de bouche de Mystécline® (nystatine 250000 U + tétracycline 250 mg) plusieurs fois par jour, 1 mois sur 2 pendant 4 mois, chez 20 patients présentant des aphtoses sévères rentrant ou non dans le cadre d'une maladie de Behçet ou d'une autre maladie de système. Il montre que le traitement diminue la douleur et le nombre de nouveaux ulcères, l'amélioration se poursuivant pendant les périodes sans traitement (10).

Ce type de traitement a surtout été préconisé dans les aphtoses herpétiformes ou majeures. Il évite peut-être tout simplement les surinfections bactériennes, alors qu'une hygiène buccale est difficile à obtenir (42).

E-1-5-Les stéroïdes locaux :

Ils sont employés depuis longtemps. Appliqués après la survenue de l'ulcération, ils sont inefficaces. Par contre, utilisés dès les premiers prodromes, soit 24-48 heures auparavant, ils atténuent la douleur et réduisent la durée d'évolution des aphtes mineurs. Ils sont peu ou pas efficaces sur les aphtes géants.

Les plus utilisés sont :

- la triamcinolone à 0,1 p. 100 dans un gel de méthylcellulose 3-4 fois par jour en application locale.

- la béthamétasone en tablettes (Betneval® buccal).

- la fluocinonide (Synalar®) à 0,05 p. 100 dans un gel de méthylcellulose.

Elle diminue les symptômes et la durée d'évolution.

Une injection dans les berges des aphtes géants de 10 mg de triamcinolone par centimètre cube est parfois proposée (42). Il est bien évident que des ulcérations trop nombreuses interdisent ce mode de traitement. On utilise Dépo-Médrol®, Dectancyl® suspension, Célestène® chronodose, Tédarol® suspension (1).

E.1.6. Le sucralfate (Ulcars®)

Le sucralfate est le sel du sucrose octasulfate et de $(Al(OH)_3)_+$. Il semble agir d'abord sur le centre de l'ulcération, et former une couche protectrice recouvrant la lésion.

Rattan et coll. ont mené une étude clinique randomisée, en double aveugle, croisée contre placebo, sur 21 malades présentant une ABR et pour lesquels les autres thérapeutiques étaient restées inefficaces. Dans cette étude croisée, les sujets ont donc reçu une suspension orale de sucralfate, un anti-acide ou un placebo. Après 2 ans de suivi, le sucralfate a été significativement ($p < 0,001$) plus efficace que les deux autres produits, les critères considérés étant la durée de la période douloureuse, la rapidité de guérison, et la durée de rémission.

Dans cette étude, 85% des malades ont répondu de façon positive au traitement par sucralfate (44).

Au total, parmi les soins locaux, s'il semble nécessaire d'assurer une bonne hygiène dentaire, le choix d'antiseptiques ou d'antibiotiques, seuls ou en association avec des corticoïdes locaux, est une affaire surtout d'habitude personnelle et repose sur peu d'études scientifiques.

E.2. Traitements généraux autres que le Thalidomide

Dans les cas plus sévères d'aphtes mineurs multiples et particulièrement récidivants, ou d'aphtes géants, les traitements locaux précédemment indiqués ne sont généralement pas assez efficaces pour lutter contre la symptomatologie douloureuse ou la fréquence des poussées d'aphtes buccaux.

C'est pourquoi on leur adjoint des thérapeutiques générales.

Un certain nombre de médicaments a été également proposé dont le but est de prévenir les récurrences.

E.2.1. La vitamine C (Laroscorbine®)

Par voie intraveineuse à la dose de 1 à 2 g par 24 heures pour une durée de traitement de 15 jours.

Certains utilisent la voie orale mais elle est moins efficace que la voie intraveineuse. Cependant un relais par voie orale aux mêmes doses, en intercalant une injection intraveineuse par semaine, est préconisé pendant des mois.

Aucune preuve objective de son efficacité n'a été mise en évidence (4).

E.2.2. Traitement à visée immunologique

- L'Imudon®

déjà cité plus haut, est un lysat lyophilisé de diverses souches antigéniques de la flore microbienne buccale.

En pratique, le schéma thérapeutique peut être le suivant :

huit comprimés par jour pendant 15 jours, puis cure d'entretien 3 semaines et 3 mois plus tard à la même dose et pendant la même durée.

La tolérance à l'Imudon® est en général excellente.

Aucune étude en double aveugle n'a permis de confirmer son efficacité (4).

- Le lévamisole

Le lévamisole est initialement un anti-helminthique actif sur l'ascaris et l'ankylostome.

Commercialisé sous le nom de Solaskil[®], il possède en outre des propriétés immunomodulatrices qui en ont fait une alternative thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde et en carcinologie.

Les résultats obtenus dans ces indications sont encore très discutés à l'heure actuelle.

Dans l'ABR, Lehner montre lors d'essais contrôlés, que le lévamisole diminue le nombre, la durée des ulcérations et prévient les récurrences chez 64% des malades étudiés (27).

Il est utilisé à la dose de 150 mg/j, 2 ou 3 jours consécutifs tous les 15 jours, pendant 3 à 4 mois (4). Ce traitement doit être commencé dès les premiers prodromes de chaque poussée.

Les effets secondaires dans ces études restent mineurs et beaucoup moins fréquents que dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans la maladie de Behçet, le lévamisole donné 3 jours par semaine serait bénéfique sur les lésions cutané-muqueuses, et pour certains, sur les manifestations gastro-intestinales. Des essais contrôlés sont cependant nécessaires dans cette indication.

Il semble donc licite d'essayer le lévamisole dans l'ABR en l'absence d'autres traitements efficaces, notamment la colchicine.

Cependant, le risque d'agranulocytose en limite l'emploi (42).

E.2.3. La corticothérapie générale

La corticothérapie par voie générale s'avère efficace dans l'aphtose buccale récidivante. La prednisone (Cortancyl[®]) à la dose de 0,5 à 1 mg/kg pendant 2 à 6 semaines permet souvent le contrôle des aphtoses sévères (4).

Les problèmes posés sont ceux de la corticothérapie au long cours. Elle est particulièrement indiquée dans la maladie de Behçet en raison de son action sur les signes extra-dermatologiques de l'affection.

Les rechutes sont fréquentes pour une dose inférieure à 40 mg/j.

Ses indications dans l'aphtose buccale récidivante doivent rester exceptionnelles (1).

E.2.4. Les antipaludéens de synthèse (4)

(Nivaquine[®], Plaquenil[®])

Ils ont été administrés à la dose de 100 à 200 mg par jour pendant 10 à 15 jours. Ce traitement semble pouvoir uniquement raccourcir la durée des poussées mais aucune étude contrôlée n'a été réalisée.

E.2.5. La Disulone[®]

Ce médicament fait partie de la famille des sulfones. Ces médicaments sont bactériostatiques par inhibition de la conversion par les bactéries de l'acide para-aminobenzoïque en acide folique. Ils sont utilisés en dermatologie pour leur action anti-inflammatoire, qui s'exerce par inhibition des systèmes myélo-péroxydasiques responsables de la cytotoxicité des polynucléaires neutrophiles. Ses indications en sont avant tout : le traitement de la lèpre, qu'elle qu'en soit la forme clinique, de la dermatite herpétiforme et de la polychondrite atrophiante. Convit, Goihman-yahr et Rondon-Lugo en 1984 rapportent de bons résultats chez 7 malades atteints d'ABR. Cet effet n'est cependant que suspensif (7). Le maniement de la disulone n'est pas facile (risque de méthémoglobinémie, de réactions toxiques graves associant un rash, une fièvre, parfois une hépatite). Cependant, l'évaluation de son activité dans l'aphtose nécessite sans doute un essai contrôlé en double aveugle.

E.2.6. Les gammaglobulines

En injections intramusculaires, à la dose de 10 ml par jour, les gammaglobulines peuvent dans certains cas donner quelques résultats favorables. Malheureusement, leur action est de courte durée. Cependant aucune expérimentation thérapeutique poussée n'a encore été effectuée et donc aucune conclusion définitive ne peut être tirée (4). De plus, les risques infectieux tels que la transmission du virus HIV, celui de l'hépatite B et celui de la maladie de Creutzfeld-Jacob en limitent l'utilisation.

E.2.7. L'Isoprinosine® (4)

Il s'agit d'un dérivé inosique ; c'est un immunostimulant.

L' Isoprinosine® intervient à la fois sur la composante cellulaire et sur la composante humorale de la réponse immunitaire :

- elle stimule l'activité des macrophages,
- elle stimule l'activité des lymphocytes B et T,
- elle potentialise l'action de certaines lymphokines.

L'Isoprinosine® possède une activité antivirale indirecte par le biais de la stimulation de la réponse immunitaire.

Godeau et coll., dans une étude ouverte portant sur 40 patients a montré que l'Isoprinosine® pouvait raccourcir la durée des poussées et diminuer la fréquence des récurrences. Le schéma de traitement suivant est proposé par ces auteurs : 8 comprimés par jour pendant 6 jours, puis un traitement d'entretien de 5 comprimés par jour 2 fois par semaine, pendant 6 semaines.

La majorité des patients a été améliorée.

Ces résultats restent à confirmer par une étude en double aveugle.

E.2.8. La Colchicine®

La colchicine est un alcaloïde de la colchique. Elle n'a aucune propriété analgésique ou anti-inflammatoire spécifique.

Elle agit essentiellement en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires.

Matsumura et Mizushima (1975) sont les premiers, après avoir mis en évidence l'augmentation de l'activité chimiotactique des polynucléaires chez 13 patients porteurs d'une maladie de Behçet, à traiter ceux-ci par la Colchicine®. Ils administrent 0,5 mg deux fois par jour à 12 patients présentant une maladie de Behçet diffuse.

Ils observent une bonne action sur les signes oculaires de la maladie chez 7 patients sur 12, et une amélioration modérée sur les autres localisations (arthralgies, aphtoses) (33).

Les mêmes auteurs, dans une étude ouverte et en employant la même dose de colchicine, confirment ces résultats chez 104 malades (sur 157 traités) (38).

Depuis, de nombreuses études ouvertes rapportent les effets bénéfiques de la colchicine à la dose de 1 mg par jour, sur les ulcérations génitales et buccales de la maladie de Behçet, mais les cohortes sont toujours petites (5 à 7 patients).

Une étude ouverte menée par Djian et al., en 1982 fait état de 75% de résultats positifs chez 20 malades traités par Colchicine® à la dose de 1 mg par jour pendant plusieurs mois. Les lésions ont totalement disparu dans 60% des cas, les poussées se sont avérées moins fréquentes et moins sévères dans 15% des cas. En l'absence d'amélioration après 45 jours de traitement, celui-ci était arrêté, ce qui rend la période d'essai un peu courte (11).

Une étude prospective récente, visant à montrer l'efficacité de la Colchicine® dans le traitement préventif de l'aphtose buccale récidivante a été menée par Katz et coll. en 1994. Cette étude a duré 4 mois et a porté sur 20 malades. Pendant les deux premiers mois, les sujets étudiés n'ont pris aucun traitement, puis les 2 mois suivants, la Colchicine® a été prescrite à raison de 1,5 mg par jour. Le nombre moyen d'aphtes par semaine, ainsi que le score subjectif d'intensité de la douleur ont été réduits respectivement de 71% et 77%, pendant la période de traitement par Colchicine® en comparaison avec la première période. Aucun effet secondaire n'a été noté. Ces recherches visaient à démontrer le rôle d'un traitement continu par Colchicine® dans la prévention de l'aphtose buccale récidivante (24).

Des essais contrôlés semblent nécessaires pour confirmer l'efficacité de la Colchicine®.

La Colchicine® est généralement utilisée à la dose de 1 comprimé par jour pendant 3 mois ; secondairement une baisse progressive est effectuée en fonction de la rapidité de la réponse au traitement d'attaque et de la réactivité de chaque patient (le plus souvent cette baisse est effectuée sur 2 mois avec poursuite d'un traitement d'entretien pendant 6 mois) (4).

Les effets secondaires rencontrés avec la Colchicine® sont rares dans ces indications et à ces doses. Nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominales se voient surtout pour des doses de 2-3 mg par jour. Neuropathies périphériques et myopathies sont occasionnelles. Leucopénie, agranulocytose, anémie, thrombopénie sont rares. Quelques cas d'aménorrhée et d'alopécie ont été décrits, ainsi que d'oligospermie, mais sans incidence sur la fertilité (42).

F. Conclusion

Le traitement de l'aphtose buccale récidivante, isolée ou rentrant dans le cadre d'une maladie de Behçet est difficile.

Les traitements locaux semblent essentiellement être des traitements d'appoint, surtout utile dans les aphtoses mineures.

Ils reposent sur les antiseptiques, les antibiotiques, les corticoïdes locaux et les anesthésiques de contact.

Les aphtoses récidivantes, les formes invalidantes et géantes requièrent un traitement par voie générale.

De nombreuses études en double aveugle semblent nécessaires pour apprécier l'efficacité réelle des nombreuses thérapeutiques proposées dans les aphtoses.

3. THALIDOMIDE ET
APHTOSE :
REVUES DE LA LITTERATURE

C'est en 1979 que Mascaro, Lecha et Torras ont proposé pour la première fois l'utilisation du Thalidomide dans le traitement des aphtes de la maladie de Sutton ou de Behçet. Depuis, tous les auteurs s'accordent sur l'efficacité supérieure du Thalidomide à tout autre traitement connu ce jour.

A. Etudes ouvertes

Mascaro, Lecha et Torras ont traité 6 hommes âgés de 30 à 39 ans et ont obtenu un excellent résultat avec le Thalidomide. Cinq de ces malades étaient porteurs d'aphtose bipolaire, le sixième souffrait de maladie de Sutton. Un de ces malades avait présenté une uvéite et une orchépididymite, et deux souffraient alors d'arthrite. Le Thalidomide, administré à la dose quotidienne de 100 mg, a permis d'observer des résultats spectaculaires chez ces malades qui souffraient de leurs aphtes depuis plus d'un an : en deux à trois jours, les douleurs avaient disparu, et en sept à dix jours, les lésions d'aphtes avaient cicatrisé selon leur diamètre. Le patient présentant une maladie de Sutton connut une même rapidité et qualité de réponse et n'eût pas de rechute pendant le traitement, qui s'est avéré nécessaire en entretien. Pour les autres, le traitement a pu être arrêté en 7 à 12 jours. Aucune amélioration n'a été notée sur les symptômes associés (32).

C'est en 1982 qu'apparaît dans la littérature un grand nombre d'observations souvent isolées ou regroupant une petite quantité de cas, ainsi que des études ouvertes plus conséquentes.

Saylan et Saltik (1982) ont rapporté les résultats obtenus sur 22 patients porteurs de maladie de Behçet, évoluant depuis plus de 10 ans chez 18 d'entre eux, avec généralement pas ou peu de réponse aux traitements antérieurs. Tous les patients étudiés avaient des aphtes buccaux, 16 des aphtes génitaux, 3 des lésions oculaires, 2 avaient une pseudo-folliculite, 1 avait une thrombophlébite, et 1 présentait une arthrite. La dose de Thalidomide utilisée était de 400 mg par jour pendant les 5 premiers jours, suivie par 200 mg par jour pendant une période allant de 15 à 60 jours.

Les principales conclusions de ces auteurs furent les suivantes :

- Le Thalidomide est inefficace dans les atteintes oculaires sévères de la maladie.

- Le Thalidomide permet cependant, en cas d'atteinte oculaire, de réduire les doses de corticoïdes nécessaires à leur traitement.

- Les aphtes oraux et génitaux guérissent presque immédiatement sous traitement par Thalidomide, les récurrences s'espacent dans le temps et diminuent d'intensité pour finir souvent par disparaître spontanément. Dans plusieurs cas, de profondes ulcérations génitales, présentes depuis de nombreux mois, ont guéri complètement en 7 à 10 jours.

- Dans 2 cas, des lésions d'érythème noueux sont apparues pendant le traitement par Thalidomide, sans qu'aucune maladie ni d'autres médicaments puissent être mises en cause. Ce phénomène est demeuré totalement inexpliqué.

- Les effets secondaires (somnolence, sueurs, céphalées) observés n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les auteurs estiment que les résultats obtenus sont supérieurs à tous ceux observés avec les autres traitements de la maladie de Behçet (52).

En 1982, Torras, Lecha et Mascaro, qui ont été les premiers à utiliser le Thalidomide dans cette indication, ont rapporté les résultats de leur expérience sur une période de 6 mois à 4 ans chez 18 patients (9 porteurs d'aphtose buccale récidivante et 9 porteurs de maladie de Behçet).

Dans 8 cas sur 9 d'ABR, les résultats ont été excellents, avec rapide disparition de la douleur, guérison des aphtes et espacement des rechutes, en ce qui concerne le 9ème malade, l'amélioration fut légèrement moindre.

Chez les 9 patients présentant une maladie de Behçet, les lésions muco-cutanées ont été bien contrôlées mais de façon moins spectaculaire que chez les malades porteurs d'ABR.

En ce qui concerne les lésions oculaires, ces auteurs n'ont rien pu affirmer au sujet de l'éventuelle efficacité du Thalidomide par rapport aux autres thérapeutiques. Le Thalidomide semble n'avoir aucun effet sur les autres symptômes de la maladie de Behçet, tels que arthrite, thrombophlébite ou la fièvre.

La dose journalière recommandée par ces auteurs est de 100 mg pendant 10 jours.

Le seul effet secondaire observé fut une intolérance gastrique chez un des malades, conduisant à l'arrêt du traitement.

Ces auteurs ont conclu de leurs 4 années d'expérience que l'efficacité du Thalidomide est supérieure dans le traitement des aphtes géants et nécrosants à celle de tous les autres traitements, et qu'elle est utile dans le contrôle de certaines manifestations de la maladie de Behçet (56).

En 1983, Couzigou, Dautre, Houdée et coll. ont rapporté une observation visant à montrer l'efficacité du Thalidomide sur les manifestations digestives du syndrome de Behçet.

Le cas était celui d'une jeune femme de 30 ans chez qui le diagnostic de syndrome de Behçet a pu être retenu. Elle présentait en plus et de façon plus tardive un syndrome dyspeptique et des épisodes diarrhéiques.

Cette patiente reçut un traitement par 300 mg par jour de Thalidomide, avec diminution progressive de la posologie jusqu'à 100 mg tous les 3 jours. A partir de cette période, l'action du Thalidomide a été franche : régression de l'aphtose, absence de rechute cutanée ou articulaire. Sur le plan digestif, l'appréciation a été plus subjective, la malade signalant une régression presque complète du syndrome dyspeptique et une régression incomplète de la diarrhée, s'aggravant à l'arrêt du traitement.

L'observation présentée plaide donc en faveur de l'efficacité du Thalidomide sur les manifestations digestives du syndrome de Behçet (9).

En réponse à cette observation de Couzigou et coll., Rogé et Testas ont présenté en 1984 une observation similaire pour laquelle les résultats furent contradictoires en ce qui concerne les manifestations digestives de la maladie de Behçet.

Il s'agissait d'un homme de 55 ans, chez qui évoluait depuis plusieurs années un syndrome de Behçet à localisations multiples. L'atteinte intestinale réalisait une pancolite ulcéreuse avec diarrhée hémorragique et purulente et atteinte sévère de l'état général. La corticothérapie devenant de moins en moins efficace malgré l'accroissement des doses, il fut tenté un traitement par Thalidomide à 300 mg par jour.

Il en résulta une régression manifeste des aphtes muqueux et cutanés, et une amélioration de l'état général. Mais les manifestations digestives ne furent en rien modifiées. En revanche, la colectomie totale avec conservation du rectum entraîna non seulement la disparition des signes digestifs, mais aussi la régression complète des autres manifestations du syndrome de Behçet (47).

Il semble donc que d'autres observations soient nécessaires pour apprécier l'efficacité éventuelle de ce médicament dans cette localisation. Il paraît en effet difficile de retenir la conclusion proposée par les auteurs Couzigou et coll., en faveur de l'efficacité du Thalidomide dans les manifestations digestives du syndrome de Behçet.

Kuffer et Puissant en 1983 ont présenté une étude ouverte portant sur 44 malades, complétée par une étude en double aveugle sur 10 autres cas. L'effet du Thalidomide s'est avéré à nouveau excellent, surtout dans les cas d'aphtose, avec une dose d'attaque de 100 mg par jour et une posologie d'entretien de 50 mg par jour, 4 à 6 jours par semaine.

Ces auteurs ont signalé la survenue d'un cas de neuropathie débutante, sans préciser dans quel groupe de patients elle est survenue (aphtose ou Behçet) (40).

Les observations rapportées par Bowers et Powell en 1983, concernant trois patients souffrant d'une aphtose bucco-génitale respectivement depuis 8 ans et 3 ans, ont permis de préciser les points importants. En effet, ces malades, traités par 400 mg/j en deux prises de Thalidomide, ont vu régresser spectaculairement leurs lésions, alors que celles-ci étaient presque permanentes depuis plusieurs années. Ils ont confirmé aussi dans leur expérience la rechute à l'arrêt du traitement, dans un délai de une à deux semaines. Néanmoins les rechutes ont été moins sévères ou moins fréquentes qu'avant le traitement.

Là encore, dans cette étude, le troisième cas étudié, porteur de maladie de Behçet, n'a pas vu disparaître ses lésions d'arthrite et d'uvéïte (5).

Dans l'étude rapportée par Jenkins et coll. en 1984, le Thalidomide a été prescrit chez 15 malades souffrant d'aphtose buccale récidivante sévère.

Quatre malades étaient dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo (glutéthimide) et les 11 autres malades ont fait l'objet d'une étude ouverte.

Seuls les patients dont les aphtes ont persisté malgré d'autres traitements locaux ou régionaux, ont pu faire partie de cette étude.

Dans l'étude en double aveugle contre placebo, 3 patients ont reçu le Thalidomide à la posologie suivante : 400 mg/j pendant 5 jours, puis 200 mg/j pendant 28 jours, avec un effet excellent. Un patient a reçu le placebo avec un résultat nul ; il a été mis ensuite sous Thalidomide en ouvert.

Les 11 patients faisant partie de l'étude ouverte ont bénéficié des mêmes modalités d'administration du Thalidomide que dans l'étude en double aveugle.

Les 15 malades ont répondu au traitement par Thalidomide et ont poursuivi leur traitement pendant un mois.

Les résultats ont été excellents chez 14 d'entre eux avec disparition complète des aphtes en 11 jours en moyenne (entre 5 et 21 jours), l'autre malade a vu une amélioration significative sans guérison complète.

Tous les malades ont rechuté en moins d'un mois à l'arrêt du traitement. Ceux qui ont bénéficié d'un traitement d'entretien ont vu leur rémission maintenue par des doses allant de 50 à 200 mg/jour. Un des malades a reçu au total 70 g de Thalidomide sans effets secondaires notables.

Tous les malades ont ressenti des effets secondaires à type de somnolence pendant les 5 premiers jours de traitement par le Thalidomide. Ceux ci ont rapidement régressé lorsque la posologie a été diminuée à 200 mg par jour au moment du coucher.

Aucun malade n'a développé de signes cliniques ou électro-physiologiques de neuropathie, comparativement à un examen de référence avant traitement.

Les auteurs ont conclu que le Thalidomide est un traitement très utile pour le traitement des ulcérations oro-génitales sévères, même en dehors de la maladie de Behçet, et que les études ultérieures doivent s'attacher à établir le meilleur schéma de traitement d'entretien possible, pour maintenir les résultats (22).

Pour mémoire : glutéthimide et Thalidomide sont 2 dérivés de l'acide glutamique, mais on sait que seul le Thalidomide possède des propriétés sédatives. Cent mg de Thalidomide est considéré comme ayant l'équivalent des propriétés de sédation de 500 mg de glutéthimide.

Gengo, Faure et Thivolet, en 1984 ont rapporté les résultats d'une étude portant sur 25 malades traités soit par Thalidomide seule (100 à 300 mg par jour), soit par Thalidomide et Colchicine (2 à 3 mg par jour). Parmi les 25 sujets, 8 étaient atteints d'une aphtose buccale récidivante (groupe 1), 4 d'une aphtose bipolaire sans atteinte viscérale (groupe 2) et 13 d'une maladie de Behçet (groupe 3).

Parmi les malades du premier groupe, l'effet du Thalidomide a été nul chez deux sujets, traités pendant 10 jours seulement à la dose de 100 mg (1 cas) et 200 mg (1 cas) par jour. Ces deux malades ont été perdus de vue car ils ne se sont pas présentés à une consultation ultérieure. Dans 5 cas, la guérison a été obtenue en 6 jours par le Thalidomide seul, pour des doses allant de 100 à 300 mg par jour. Pour le dernier malade du groupe 1, atteint d'un aphte géant, 10 semaines de traitement ont été nécessaires pour guérir la lésion.

Parmi les cas du groupe 2, le Thalidomide administré seul chez deux malades a entraîné la guérison des aphtes en 1 semaine, de même que l'association Thalidomide-Colchicine (1 cas).

Dans ces trois cas, même après arrêt de la Colchicine, une dose de 100 mg tous les deux jours de Thalidomide a été suffisante pour éviter la rechute.

Le 4^{ème} sujet n'a pris le Thalidomide que pendant 3 jours du fait de vomissements.

Chez les malades du groupe 3, 4 d'entre eux traités par Thalidomide seul ont été guéris en une semaine (100 mg par jour pour deux cas, 200 et 300 mg par jour dans les autres cas).

Là encore, un traitement d'entretien de 100 mg par jour ou tous les deux jours a été nécessaire et suffisant pour éviter de nouvelles poussées.

Dans chacun des 9 autres cas, l'association Thalidomide-Colchicine a été efficace. Cette association s'est également avérée efficace sur les signes extra-dermatologiques (arthralgie, céphalée, phlébite superficielle nodulaire, conjonctivite, uvéite) présentés par les malades avant le début du traitement, et ceci en 1 à 2 semaines.

Sous une dose quotidienne de 100 mg de Thalidomide et 1 mg de Colchicine, aucune poussée muqueuse, cutanée ou viscérale de l'affection n'a été observée chez 8 des 9 malades. Le dernier a présenté une phlébite surale sous traitement.

L'arrêt de la thérapeutique a été dans tous les cas suivi d'une rechute.

En ce qui concerne les résultats, d'une façon générale, l'évolution vers la cicatrisation sous Thalidomide a toujours été plus courte que l'évolution spontanée des poussées antérieures, et les phénomènes douloureux ont toujours été moins importants.

Les auteurs ont conclu à l'efficacité réelle du Thalidomide, celle de la Colchicine pouvant être discutée.

L'action de ces deux produits n'a été que suspensive. Le nombre de cas étudiés n'a pas permis de comparer l'efficacité relative du Thalidomide seul et celle de l'association des deux produits.

En conclusion, ces auteurs ont préconisé pour la maladie de Behçet l'association Colchicine-Thalidomide, le Thalidomide seul semblant suffisant dans les aphtoses sévères ou bipolaires (14).

En 1984, Trèves, Arnaud et all. ont publié le cas d'un malade porteur de la maladie de Behçet, amélioré de façon spectaculaire par le Thalidomide.

Ce malade présentait une maladie de Behçet diagnostiquée en 1978 (crise comitiale généralisée, aphtose bipolaire, pseudofolliculite, uvéite, arthrite récidivante des deux genoux, phlébite surale avec migration pulmonaire).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la corticothérapie, 3 synoviorthèses osmiques n'ont pas eu raison des poussées inflammatoires très fluxionnaires des deux genoux.

L'échec de l'Isoprinosine, de la Colchicine et du cyclophosphamide a conduit les auteurs à essayer le traitement par Thalidomide à la dose de 300 mg par jour pendant deux mois, puis 200 mg par jour pendant deux mois.

A la fin du deuxième mois, il n'existait plus aucun signe cutané, muqueux ni articulaire de la maladie. Un an après, avec 100 mg par jour, il n'existait aucun fait clinique nouveau et la corticothérapie a pu être réduite de 30 mg à 8 mg par jour.

Chez ce malade, la possibilité d'une rémission spontanée des arthrites et des autres symptômes a paru étonnante, après une succession de poussées jusqu'alors rebelle à tout traitement pendant près de 4 ans. La guérison a donc été attribuée au Thalidomide, après un traitement de deux mois et en l'absence de récurrence avec un recul de 15 mois.

Ces auteurs ont conclu à la nécessité de privilégier son emploi chez l'homme où la maladie prédomine très largement (8 hommes pour 2 femmes), par rapport à d'autres thérapeutiques plus agressives. Son emploi reste à juste titre limité chez la femme (57).

Grinspan, en 1985 a rapporté les résultats obtenus chez 40 sujets âgés de 7 à 80 ans traités par Thalidomide (300 mg puis réduction progressive jusqu'à 100 mg par jour) pendant 1 à 3 mois, en raison d'aphtose sévère (19 cas), d'aphtose mineure (17 cas), d'aphtose bipolaire (3 cas) et d'aphtose de Sutton (1 cas). Chez les malades porteurs d'une aphtose sévère, 7 ont été mis en rémission complète (33%), 8 ont eu une amélioration notable (38%), 4 ont eu une amélioration minime (19%), et 2 ont été perdus de vue. Chez les malades porteurs d'aphtose mineure, 8 ont été mis en rémission (42%), 7 ont eu une amélioration marquée (36%), 1 a eu une amélioration minime (5%), 3 ont été perdus de vue.

Aucun cas de neurotoxicité n'a été observé. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés ont été la somnolence et la constipation.

Cet auteur conseillait pour les aphtoses sévères de débiter le traitement à 300 mg par jour, pendant un mois, puis un traitement d'entretien de 100 mg par jour. Dans les aphtoses mineures, une dose de 100 mg par jour était estimée suffisante, poursuivie pendant deux mois, un traitement d'entretien ne semblant pas toujours nécessaire. Un traitement par 100 mg de Thalidomide pendant 12 jours est requis en cas de rechute.

Cette étude représente la première étude concernant le traitement des aphtoses mineures par le Thalidomide (16).

En 1985, Powell, Allen et coll., ont étudié 15 sujets porteurs d'aphtose orogénitale récurrente (les critères d'exclusion étaient la pemphigoïde, la maladie de Crohn, la maladie coeliaque). Ces malades, 5 hommes et 10 femmes, âgés de 13 à 78 ans (moyenne de 35 ans), ont été traités par 400 mg de Thalidomide par jour pendant 5 jours, suivis par 200 mg par jour pour une durée totale de traitement de 28 jours. Tous les malades ont eu une réponse favorable au Thalidomide; quatorze ont présenté une rémission totale de leur aphtose, le dernier a eu une réponse significative mais partielle. Pour les 14

premiers, le délai moyen de réponse a été de 11 jours. Aucun effet secondaire significatif n'a été noté (43).

En 1985, Kürkçüoğlu, Atakan et Eksioğlu ont rapporté 5 nouveaux cas d'aphtose sévère récurrente traités avec succès par Thalidomide. Les doses utilisées sont importantes, 400 mg par jour pendant 5 jours, puis 200 mg par jour pendant un mois. Ces malades n'avaient pas été améliorés par les traitements locaux (tétracycline, corticoïdes), et faiblement améliorés par le Lévamisol et la Colchicine.

Sous Thalidomide, les aphtes ont cicatrisé en 7 jours. Un patient a récidivé après l'arrêt du traitement.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté, ni l'évolution à long terme. La poursuite d'un traitement d'entretien n'a pas été précisée (25).

En 1986, Bennouna-Biaz et coll. ont rapporté une étude comportant 21 malades atteints de maladie de Behçet, recrutés principalement en raison de leur résistance aux thérapeutiques antérieures (notamment Colchicine et corticoïdes), soumis au traitement par Thalidomide et suivis sur une période de deux ans et demi. Tous ces malades présentaient une aphtose bipolaire. Seuls 6 sujets présentaient des lésions oculaires. L'hypersensibilité cutanée à la piqûre, recherchée systématiquement a été retrouvée 18 fois.

La dose d'attaque, fixée selon la gravité des manifestations cliniques, variait de 100 mg à 300 mg par jour. Elle était maintenue pendant 3 à 4 semaines. Chez tous les malades, l'efficacité sur les aphtes a été spectaculaire avec disparition de la douleur en 1 à 2 jours, cicatrisation en 3 à 4 jours pour les aphtes buccaux, un peu plus pour les aphtes génitaux. Une amélioration des lésions oculaires a été notée chez 2 malades, en revanche, les arthralgies ont été peu modifiées et la thrombophlébite plutôt aggravée par cette thérapeutique. Enfin, un traitement d'entretien s'est révélé nécessaire chez 19 malades.

Les auteurs ont conclu à une efficacité indéniable du Thalidomide sur la maladie de Behçet.

Ils prônent plutôt une posologie variant entre 150 et 300 mg par jour. Il semble que, si les signes cutanéomuqueux, voire oculaires sont sensibles au

Thalidomide, les manifestations articulaires ne sont guère modifiées et ce traitement doit être évité en cas de thrombophlébite.

Dans cette étude, les tentatives de sevrage ont été suivies de récurrences dans un délai de 3 semaines environ, d'où la nécessité quasi-constante d'un traitement d'entretien.

Ainsi le thalidomide, dans la maladie de Behçet semble encore une fois avoir un effet suspensif et non curatif (3).

En 1987, Eisenbud L., Horowitz I. et Kay B. ont publié le cas d'un homme de 48 ans porteur d'une aphtose buccale récurrente majeure avec lésions cutanées, de type Behçet depuis 27 ans, traitée avec succès par Thalidomide.

La posologie initiale était de 400 mg par jour pendant 2 semaines, mais elle dû être réduite à 25 mg par jour, en alternance avec 50 mg, à cause de la survenue d'un érythème de la face. Les lésions cutanées et muqueuses disparurent rapidement et 6 mois après, la dose put être réduite à 25 mg par jour. Aucun effet secondaire ne fut noté (12).

En 1988, Viraben et Dupré ont rapporté le cas d'un sujet porteur d'une maladie de Behçet ayant connu sous Thalidomide une amélioration spectaculaire de ses lésions uro-génitales, mais aussi l'apparition d'érythème noueux suivant chaque réintroduction du traitement.

Dans les autres études, le Thalidomide s'est montré très efficace sur les aphtes, mais peu sur les autres manifestations de la maladie de Behçet. On peut considérer cette efficacité sélective du Thalidomide comme liée aux différences immunologiques et histologiques existant entre les aphtes et l'érythème noueux de la maladie de Behçet.

Malgré son efficacité sur les aphtes et l'érythème noueux lépreux, le Thalidomide peut entraîner une lésion érythémateuse noueuse relevant d'un mécanisme immunologique différent (58).

En 1989, Grinspan, Fernandez Blanco et Aguero ont fait part de leurs résultats sur 100 cas d'aphtose majeure (44 cas) et mineures (56 cas) traités par Thalidomide.

Cette étude a été la plus conséquente des études menées sur l'efficacité du Thalidomide dans cette indication. Les doses utilisées pour traiter les malades ont été de 100 à 300 mg par jour pendant 3 mois. Ils ont été suivis de 1 à 8 ans. Les résultats ont été les suivants : sous Thalidomide, les aphtes géants régressaient en un mois, les aphtes mineurs en une semaine. Ceci a confirmé que le temps de guérison n'est lié qu'à la taille des ulcérations au début du traitement.

Aucune rechute n'a été observée sous traitement.

Trente-quatre pour cent de rémission complète a été observé (15 aphtoses majeures et 19 cas d'aphtose mineure). Soixante-six pour cent d'amélioration marquée (29 cas d'aphtose majeure et 37 cas d'aphtose mineure) a été noté.

Les rechutes à l'arrêt du traitement ont été sensibles à la reprise du Thalidomide à des doses de 50 à 100 mg par jour.

Aucun cas de résistance n'a été rencontré.

Les principaux effets secondaires ont été la somnolence (33%), une augmentation de l'appétit (24%), une constipation (11%), une xérostomie (11%), une baisse de la libido (10%), des céphalées (7%), des dysesthésies (2%) et des oedèmes des membres inférieurs (2%).

Sur les 100 cas étudiés, 2 malades seulement ont présenté des troubles neurologiques, qui ont disparu à l'arrêt du traitement.

Les patients en majorité ont reçu en doses cumulées moins de 40 à 50 g de Thalidomide, chiffre seuil selon Gibbels en 1968 à partir duquel apparaissent les neuropathies.

Les auteurs ont préconisé, pour éviter la survenue de neuropathies l'utilisation de doses faibles de Thalidomide, pour des périodes courtes, une reprise du traitement de façon discontinue, et l'arrêt de celui-ci en cas de survenue d'une neurotoxicité.

Larsson H., en 1990 a publié le cas d'un patient porteur d'un pseudocolite sévère entrant dans le cadre d'une maladie de Behçet et pour lequel la colectomie a pu être évitée grâce au traitement par Thalidomide.

Avant ce traitement le malade avait du être mis pendant 7 semaines sous nutrition parentérale et fortes doses de corticoïdes. La dose initiale de Thalidomide fut de 300 mg par jour. Après quelques jours de traitement, il y eut disparition progressive des aphtes buccaux, les doses de corticostéroïdes purent être réduites, progressivement il put reprendre une alimentation orale et sa muqueuse rectale se normalisa. La posologie put être diminuée à 200 puis à 100 mg par jour.

C'est la première fois qu'un effet si spectaculaire fut rapporté sur une pseudo-colite sévère de maladie de Behçet (26).

En 1990, Hamza a publié une lettre concernant un malade de 31 ans, suivi depuis 3 ans pour maladie de Behçet avec pustulose palmo-plantaire et pour lequel la colchicine est restée sans effet.

Il a été mis sous Thalidomide à la dose de 200 mg par jour pendant 2 mois et 100 mg par jour pendant 12 mois avec disparition en 2 semaines des manifestations muco-cutanées de sa maladie de Behçet et de sa pustulose palmo-plantaire. L'arrêt du traitement fut suivi d'une reprise de l'affection.

C'est la première fois qu'une pustulose palmo-plantaire a été décrite en association avec une maladie de Behçet, et que le Thalidomide a été utilisée dans cette indication. D'autres études contrôlées du traitement par Thalidomide de cette affection paraissent donc indiquées (19).

Enfin, en ce qui concerne l'utilisation en pédiatrie, Menni, Dario et coll. ont publié en 1993 le cas d'un enfant de 9 ans, porteur d'une aphtose buccale récurrente sévère, traité avec succès par Thalidomide pendant plusieurs années, sans effets secondaires ni réduction de l'efficacité. La posologie de départ était de 300 mg par jour et les lésions ont disparu au bout de 20 jours de traitement. Le traitement de fond a du être de 50 mg un jour sur deux, car à chaque tentative d'arrêt les aphtes ont réapparu.

Le traitement par Thalidomide a duré 6 ans ; la dose totale ingérée a donc été de 80 g sans autres effets secondaires qu'une somnolence en début de traitement.

Ces auteurs préconisent donc l'utilisation du Thalidomide chez l'enfant présentant une aphtose (maladie commune entre 5 et 10 ans) sévère. Ils recommandent le dosage efficace le plus faible possible, et des contrôles

fréquents cliniques et électromyographiques, les premiers signes de neurotoxicité étant difficiles à reconnaître chez l'enfant (35).

B. Etude randomisée en double aveugle de REVUZ et Coll. en 1990 (46)

Résumé : Une étude multicentrique, randomisée de 100 mg par jour de Thalidomide en double aveugle contre placebo (chacun pour 6 mois) a été menée chez des patients porteurs d'aphtose buccale récidivante depuis plus de 6 mois, et contrôlée par cross-over.

- 73 sujets furent inclus.
- Une rémission complète a été obtenue chez 32 malades sous Thalidomide.
- Une rémission complète a été obtenue chez 6 malades sous placebo.
- L'intervalle de confiance de la différence entre les deux traitements varie de 25 à 53%.
- La plupart des malades n'ayant pas obtenu une complète rémission, ont eu une nette amélioration en ce qui concerne le nombre d'aphtes, sous Thalidomide.
- 15 des 17 malades qui ont eu une rémission complète sous Thalidomide, ont eu une réapparition de la maladie sous placebo, 19 +/- 9 jours après l'arrêt du médicament.
- Les effets secondaires sont significativement plus importants sous Thalidomide, surtout somnolence et constipation.

En conclusion, le Thalidomide au dosage de 100 mg par jour serait un traitement efficace de l'ABR mais n'est pas dépourvu de risques.

Patients et méthodes : les malades exclus de l'étude ont été ceux pesant moins de 40 kilogrammes, ceux âgés de moins de 18 ans, les sujets non fiables pour le suivi et l'observance du traitement, ceux porteurs de neuropathies périphériques, ceux qui présentaient des signes systémiques de maladie de Behçet à traiter et les patients porteurs de maladie inflammatoire du colon comme par exemple, une maladie de Crohn.

Les femmes en âge de procréer ont été admises si leur test de grossesse était négatif, si elles avaient une contraception fiable, et si elles avaient signé un consentement éclairé les informant du risque tératogène encouru.

Les malades ont été répartis en deux parties :

- le premier groupe a reçu Thalidomide deux mois, puis placebo deux mois, sans interruption.

- le deuxième groupe a d'abord reçu le placebo deux mois, puis Thalidomide deux mois sans interruption.

Le Thalidomide a été administré sous la forme d'un comprimé à 100 mg chaque soir. Le placebo de goût et de forme identique a été administré de la même façon. Les patients avaient arrêté tout traitement général, y compris le Thalidomide depuis 15 jours et les traitements locaux depuis 2 jours, avant le début de l'étude.

Les produits suivants ont été interdits pendant toute la durée de l'étude : colchicine, corticostéroïdes, drogues immunosuppressives, dapsone, clofazimine, tetracycline hydrochloride, Bactrim®, sulfate de zinc, et anticoagulants. Les bains de bouche étaient permis, à condition qu'ils ne contiennent ni antibiotiques, ni antiseptiques, ni analgésiques.

Le principal critère d'évaluation a été la disparition complète des lésions aphteuses en un mois de traitement, et le maintien de la rémission pendant le deuxième mois. Si le malade n'avait pas d'aphte au commencement du traitement, la rémission complète devait persister pendant deux mois.

Les critères accessoires étaient le nombre moyen d'aphtes quotidiens et le degré d'impotence fonctionnelle. Les ulcères génitaux et cutanés ne furent pas évalués.

Les résultats :

Soixante-treize malade furent inclus pendant l'année 1987. Trente-huit malades ont reçu d'abord le Thalidomide et 35 ont reçu le placebo. Les malades ayant interrompu leur traitement pour causes diverses ont été considérés comme montrant un échec au traitement.

- Pendant la première période, 17 des 38 malades traités par Thalidomide (45 %) et seulement 1 des 35 malades traités par placebo (3 %) ont été mis en rémission complète (Test du Chi2 très significatif au seuil 0,0001).

- Pendant la seconde période dont 67 malades ont fait partie, 15 des 34 malades traités par Thalidomide (44 %) et 5 des 33 traités par placebo (15 %) ont été mis en rémission complète (test du Chi2 significatif au seuil 0,01).

- Parmi 67 sujets qui ont fait les deux périodes de traitement, 28 ont été mis en rémission complète par le Thalidomide seul, 2 par placebo, et 4 par les 2 traitements.

La durée moyenne des rémissions complètes après arrêt du Thalidomide a été de 19 plus ou moins 9 jours (de 1 à 35 jours).

Dans l'ensemble, 32 malades ont eu une rémission complète induite par Thalidomide : 25 sur 55 porteurs d'aphtose isolées, 4 sur 14 porteurs d'aphtoses bipolaires, 3 sur 4 porteurs d'une maladie de Behçet.

Les effets secondaires ont conduit à l'arrêt du traitement dans 10 cas (2 neuropathies, céphalées, vertiges, troubles oculaires et psychologiques, troubles digestifs, somnolence). Les effets secondaires ne conduisant pas à l'arrêt du traitement ont été fréquents, puisqu'un seul patient parmi ceux traités par Thalidomide, et 9 dans le groupe traité par placebo n'ont pas eu d'effet indésirable. Les plus fréquents attribués au Thalidomide ont été la somnolence et la constipation avec une différence significative avec le groupe placebo. Ces effets secondaires ont disparu quelques jours après l'arrêt du Thalidomide. Ils sont dose-dépendants. Les principaux sont la mutagénicité et la neurotoxicité. La plupart des cas de neuropathie est survenu chez des malades ayant pris de fortes doses pendant une longue période, à savoir plus de 6 mois et habituellement plusieurs années à la dose de 100 à 300 mg par jour. Quelques cas ont été enregistrés après une dose totale de plus de 40 g. Cependant, aucun cas de neuropathie clairement documentée n'a été noté chez des malades traités pendant 2 mois à la dose de 100 mg par jour.

Plus de 50 % des sujets de l'étude ont choisi de poursuivre le traitement à la fin de l'étude. Les doses ont été modulées en fonction des susceptibilités individuelles, allant en traitement d'entretien de 100 mg par jour à 50 mg deux fois par semaine.

Commentaires :

Les résultats de cette étude contrôlée confirment les données des études ouvertes antérieures : le Thalidomide est efficace dans l'aphtose buccale sévère.

Tous les malades traités par Thalidomide ont eu une amélioration prouvée par la diminution du nombre d'aphtes, et près de la moitié ont eu une rémission complète (32/67).

L'effet maximum du Thalidomide est observé après 6 semaines de traitement. Cet effet est suspensif, la durée moyenne des rémissions étant de 20 jours.

C. Conclusion

Le Thalidomide semble, au vue de la littérature, être le traitement de choix des aphtes géants, récidivants. Son efficacité est constante, spectaculaire au bout de quelques jours. Il reste efficace sur de nouvelles poussées.

Son effet est suspensif ; un traitement au long cours est donc nécessaire pour un contrôle parfait de la maladie.

La possibilité de maintenir la rémission complète avec de très faibles doses comme l'indique Revuz en 1990 (46), permet de penser que la survenue de neuropathies, facteur principal limitant l'utilisation prolongée, pourrait être évitée.

En ce qui concerne l'utilisation du Thalidomide chez les malades porteurs d'aphtose buccale moins sévères, la balance entre risques et bénéfices reste à déterminer.

3. ETUDE PORTANT SUR
26 CAS

Nous avons étudié 26 malades suivis pendant au moins un an dans le service de dermatologie du CHU de Limoges, et traités par Thalidomide sur une période allant de 5 jours à 4 ans, de 1988 à février 1995.

Cette étude cherchait à évaluer la réponse au traitement chez chaque malade, et en particulier si une amélioration évolutive pouvait être observée.

Les critères requis étaient de présenter une aphtose sévère uni- ou bipolaire traitée par Thalidomide avec un recul d'au moins un an. L'étude a d'abord été entreprise en fonction des données des dossiers médicaux. Ensuite, la dose totale ingérée par chaque malade a été calculée précisément à partir des registres de la pharmacie centrale de l'hôpital. Munis de ces premières données, nous avons essayé de joindre chaque malade par téléphone, en personne ou par l'intermédiaire de son médecin traitant. Le but était de connaître le devenir de leur maladie, certains d'entre eux ayant été perdus de vue depuis quelques années. Sur les 26 malades appelés, 22 ont pu être joints, dont 6 par l'intermédiaire de leur médecin traitant, et ont donné des renseignements sur l'évolution de leur maladie. Afin d'obtenir quelques précisions et de joindre les 5 malades manquant, un questionnaire plus détaillé a été adressé à chacun. Vingt malades ont alors répondu par écrit, dont 2 qu'il avait été impossible de joindre par téléphone.

Nous avons ainsi eu les renseignements recherchés chez 24 malades traités par Thalidomide pour aphtose sévère.

Parmi les malades perdus de vue :

- le sujet n°11 a été suivi dans le service pendant 9 mois d'octobre 90 à juillet 91, date à laquelle il a déménagé à Paris. Pendant ces 9 mois, une amélioration a été ressentie avec nécessité de traiter ses poussées pendant seulement 3 jours. Avant son départ, ce malade a été adressé à l'hôpital Pitié-Salpêtrière dans le service du Professeur C. Francès. A l'occasion de cette présente étude, un courrier a donc été envoyé dans ce service où malheureusement aucune trace de ce malade n'a été retrouvée.

- la malade n°25 a été hospitalisée pendant 5 jours pour épisode d'aphtose bipolaire idiopathique avec guérison totale de l'épisode sous Thalidomide. Aucun suivi n'a pu être réalisé.

A. Présentation de la population des malades

A.1. En fonction du sexe

Il s'agit d'une population de 26 malades répartis comme suit :

12 femmes d'âge moyen 43 ans (19-73)

14 hommes dont l'âge moyen est de 49 ans (21-75).

A.2. Répartition des malades par âge et par sexe

L'âge choisi est celui du début du traitement.

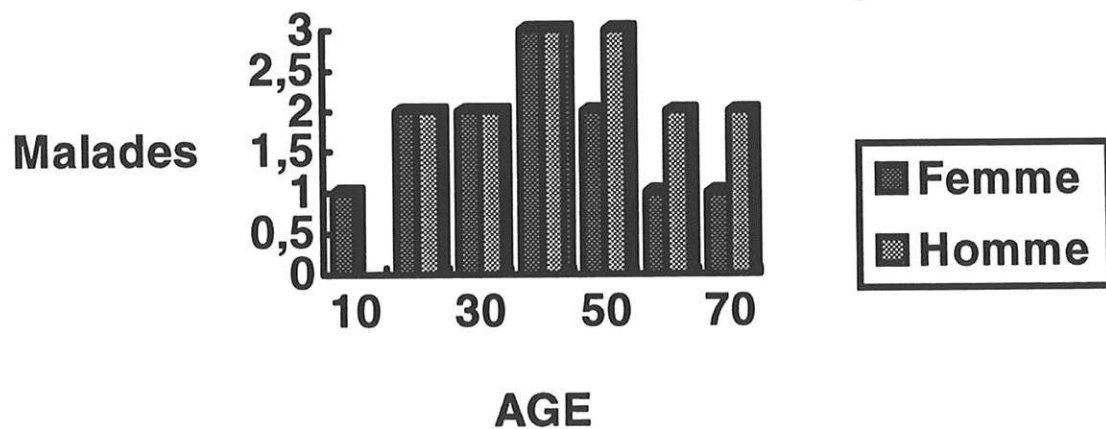


Figure n°1 : répartition des malades par âge et par sexe.

A.3. Description du type de maladie

Les 26 malades étudiés présentent une aphtose buccale récidivante, 6 d'entre eux présentant quelques particularités.

- Pour la malade n°10, le diagnostic d'aphtose de Sutton avec localisation pharyngée a été portée.

- Le sujet n°11 présente une aphtose bipolaire sans argument en faveur d'une maladie de Behçet.

- La malade n°17 présente une aphtose bipolaire associée à une maladie de Crohn.

- La malade n°21 présente une aphtose bipolaire pour laquelle le diagnostic de maladie de Behçet a été évoqué sans être confirmé. Les arguments en faveur du diagnostic sont :

- la survenue de 4 épisodes d'aphtose bipolaire, avec arthralgies des chevilles et des poignets et sensations de brûlures oculaires,

- la notion à l'interrogatoire de deux épisodes de phlébite et d'épisodes évocateurs d'hypodermite,

- l'origine méditerranéenne du sujet,

- présence du groupe HLA-B5.

Le critère diagnostique manquant est donc l'uvéite, symptôme probable mais non confirmé.

- La malade n°25 a présenté un seul épisode d'aphtose bipolaire, probablement idiopathique.

- Le malade n°26 a présenté une aphtose buccale récidivante, avec apparition 6 mois après le début de la maladie d'une ulcération scrotale pouvant être considéré comme un aphte cutané.

Le diagnostic de maladie de Behçet a été évoqué, le sujet étant de plus de groupe HLA-B5, mais non retenu en l'absence de deux critères :

- l'uvéite,

- la localisation génitale de l'aphtose.

Parmi ces 26 malades, aucun n'a présenté de signes ophtalmologiques.

A.4. Traitements antérieurs suivis

Parmi les malades choisis pour cette étude, 16 ont fait l'essai d'autres traitements avant le Thalidomide.

Nous citerons chaque thérapeutique utilisée :

A.4.1. Traitements locaux

- le Pyralvex[®] : 2
- Aspégic[®] en bains de bouche : 1
- soluté alcoolique de Borostyrol[®] : 1
- gel de Xylocaïne[®] : 4
- Betneval[®] buccal : 3
- acide trichloracétique : 3
- Hextril[®] en bains de bouche : 1
- Oropivalone[®] : 1
- sérum bicarbonaté : 1
- Daktarin gel[®] : 1
- Flogencyl[®] : 2

A.4.2. Traitements généraux

- Imudon[®] : 2
- Lyso 6[®] : 2
- corticothérapie générale : a été utilisée par 6 personnes sous des formes différentes telles que Solupred[®], Cortancyl[®], Médrol 16[®]. Une des 6 malades était sous Cortancyl[®] depuis 7 ans pour une maladie de Crohn.

- gammaglobulines : 1
- Isoprinosine[®] : 3
- Colchicine[®] : 5
- Triflucan[®] : 1
- Sulfarlem[®] : 1

- Bisolvon[®] : 1
- transcycline IV : 1
- Rulid[®] : 1
- Zovirax[®] : 3

Dans plusieurs cas, ces thérapeutiques ont été prescrites en association ou alternativement chez le même malade.

A.5. Fréquence des poussées d'aphtose avant le traitement par Thalidomide

- permanentes dans 38,46% des cas (10 malades étudiés : n°1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 16, 22, 24),
- plurimensuelles dans 30,77% des cas (8 malades étudiés : n°3, 4, 7, 9, 14, 17, 20, 23),
- mensuelles dans 7,7% des cas (2 malades étudiés : n°26, 19),
- pluriannuelles dans 19,23% des cas (5 malades étudiés : n°10, 13, 15, 18, 21),
- unique dans 3,8% des cas (le cas n°10).

On note que dans 69,2% des cas, l'aphtose est particulièrement invalidante, les poussées se succédant fréquemment et laissant peu de rémission.

B. Modalités pratiques de la prise de Thalidomide

Le produit a été administré soit sous forme de gélules, dosées à 50 mg, soit sous forme de comprimés, dosés à 100 mg. Actuellement, la forme comprimé a été supprimée.

Il a été prescrit en prise unique, le soir, en raison de ses effets sédatifs.

La posologie quotidienne conseillée aux malades était de 100 mg par jour pour la plupart (23 cas), de 50 mg par jour pour 2 sujets (n°9 et 26). Pour un des malades étudiés (n°13), la dose initiale a été difficile à préciser, 10 gélules de Thalidomide ayant été prescrites, alors que ce malade ne s'est pas présenté à d'autres consultations de contrôle.

Le médicament était fourni par la pharmacie centrale du CHU de Limoges. Chaque malade a été averti de ses effets secondaires, en particulier mutagènes et

neurologiques. Au début du traitement, un formulaire est remis au malade, l'informant des possibles effets secondaires du traitement et des risques encourus en particulier pour les femmes en âge de procréer qui doivent obligatoirement être sous contraception fiable.

B.1. Schéma de répartition de la dose totale ingérée en fonction du temps et pour chaque malade

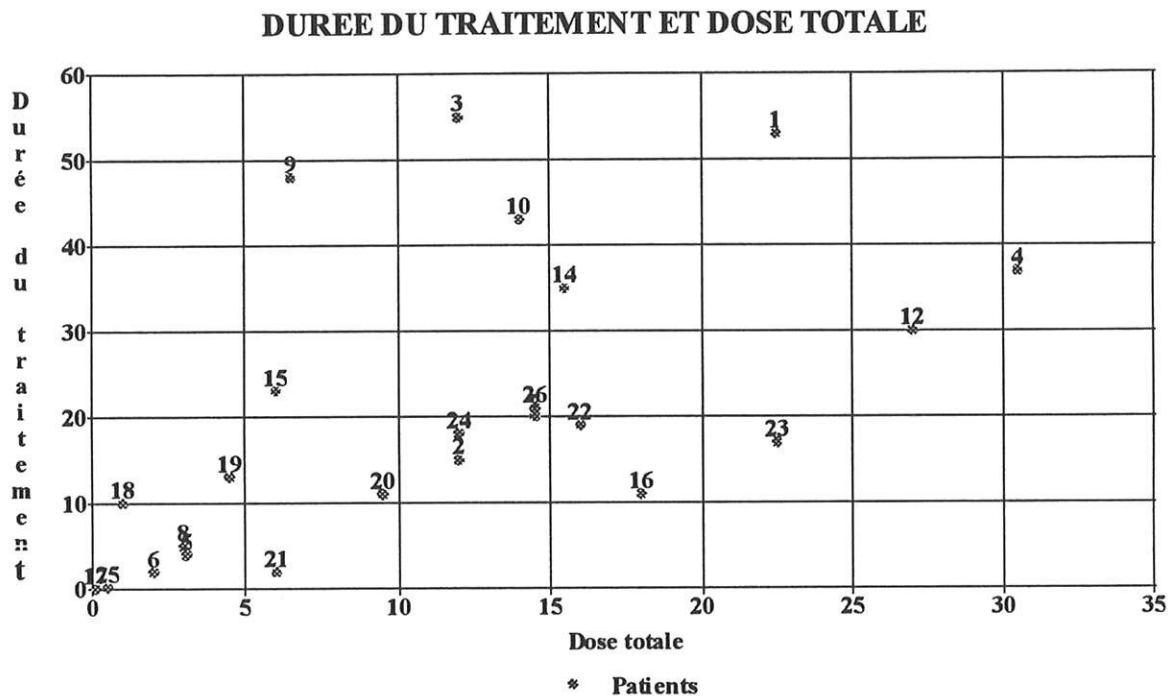


Figure n° 2 : répartition de la dose totale (en g) ingérée en fonction du temps (en mois) et pour chaque malade.

Le malade n°13, ainsi que les sujets n°11 et 25 cités précédemment, n'est pas retrouvé sur ces graphiques. En effet, il lui a été prescrit 10 gélules de Thalidomide à la suite d'une biopsie sur ulcération amygdalienne d'aspect pseudo-néoplasique, en fait sans malignité, mais il n'a plus été suivi dans le service par la suite. L'appel téléphonique à son médecin traitant révèle l'état stationnaire de son aphtose.

B.2. Répartition de la population en fonction de la dose mensuelle moyenne ingérée

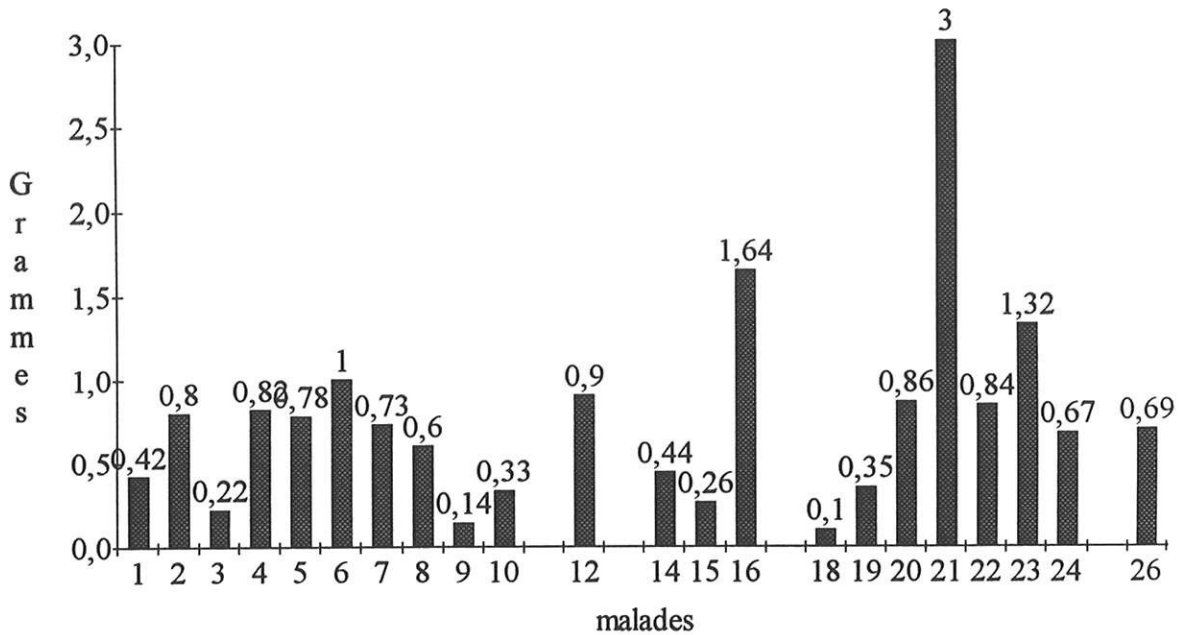


Figure n° 3 : répartition des malades en fonction de la dose moyenne mensuelle ingérée.

La patiente n°17 n'apparaît pas sur ce graphique, n'ayant pris que 100 mg de Thalidomide.

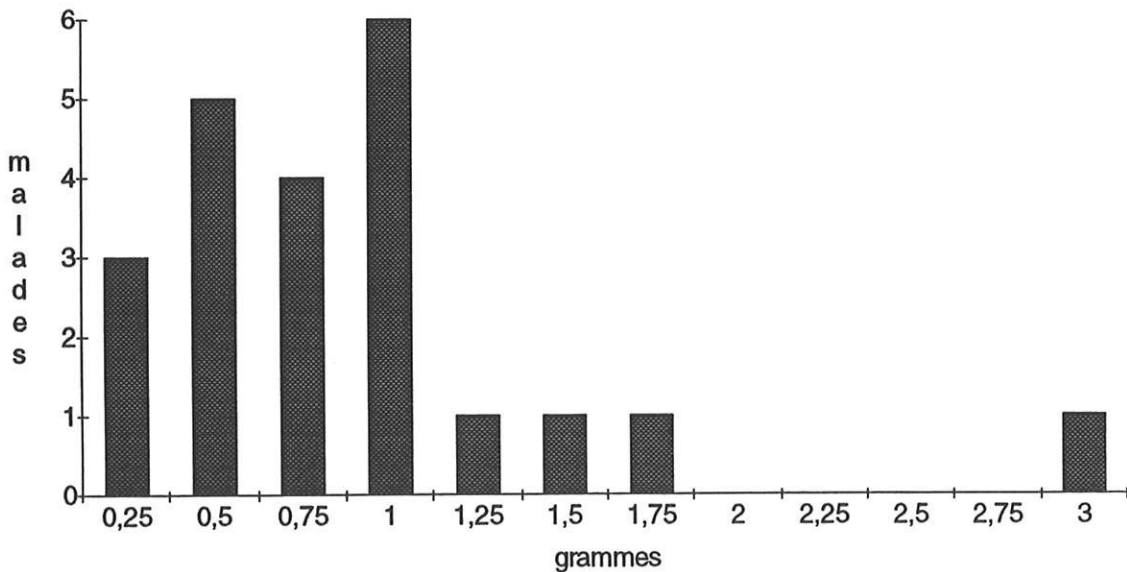


Figure n° 4 : répartition du nombre de malades en fonction de la dose moyenne mensuelle de Thalidomide absorbée.

C. Analyse globale

C.1. Premiers effets

La plupart des malades se sont trouvés améliorés au début du traitement. Pour le plus grand nombre, la première consultation de contrôle, fixée un mois après la première prise a permis de juger de l'efficacité immédiate du traitement.

- six malades (23%) se sont trouvés améliorés en 5 jours ou moins (cas n°9, 10, 11, 14, 19, 25),
- cinq (19,2%), dans un délai variant de 5 à 10 jours (cas n°3, 4, 6, 22, 24),
- deux (7,7%), en 2 semaines (cas n°16, 23),
- cinq (19,2%), en 1 mois environ (1, 7, 12, 15, 20),
- le cas n°2 a été amélioré en plus d'un mois,
- trois (11,5%) n'ont pas ressenti d'amélioration (cas n°5, 8, 21).

Ces premiers résultats ont été ininterprétables chez 4 sujets ; 2 d'entre eux (cas n°18 et 26) ne devaient entreprendre le traitement que lors d'une grosse poussée, celles ci étant variables dans le temps, la malade n°17 n'a pris le traitement qu'une seule fois, lui ayant attribué des effets secondaires à type de tachycardie.

Pour le malade n°13, les renseignements obtenus sont insuffisants.

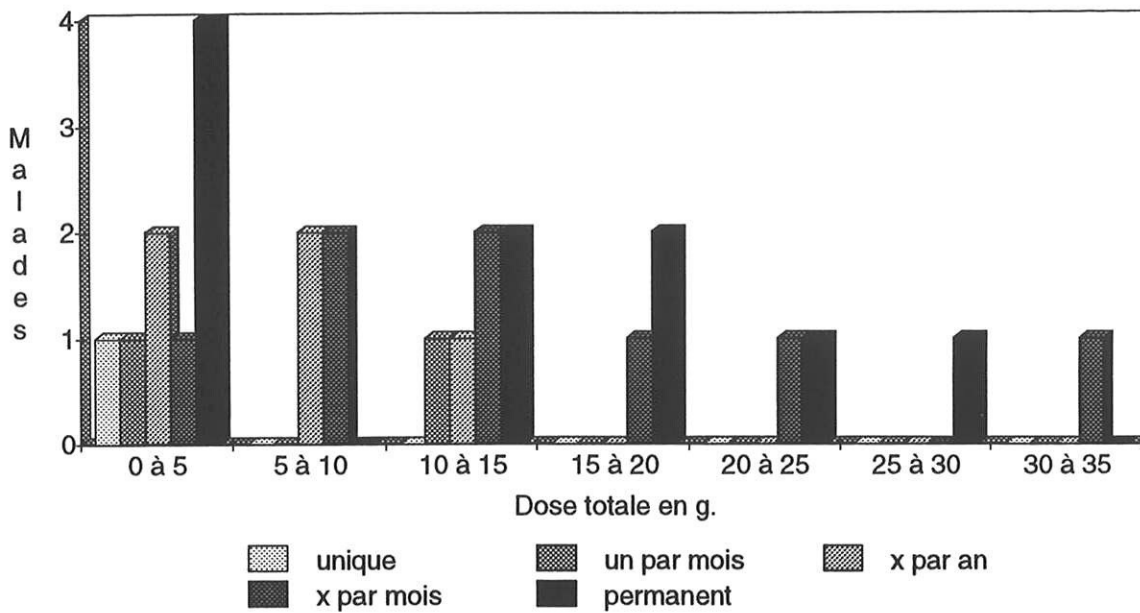


Figure n° 5 : dose totale de Thalidomide nécessaire en fonction de la fréquence des poussées d'aphtose.

C.2. Effets indésirables

- somnolence : 9 malades (34,6%) se sont plaints de somnolence ayant cédé habituellement à la diminution ou à l'arrêt du traitement : ce sont les cas n°1, 2, 3, 4, 9, 10, 14, 20, 21.

- troubles de la sensibilité : 7 sujets (27%) ont présenté des troubles de la sensibilité, pour 2 d'entre eux ils ont été infra-cliniques, visibles seulement à l'EMG.

Pour la malade n°1, les troubles ont consisté en : - une hypoesthésie du gros orteil droit ayant disparu à l'arrêt du traitement, en 2 mois entre 2 poussées.

- des paresthésies distales des mains en position déclives, apparues après la prise de 13,7 g de Thalidomide.

- à l'EMG, une baisse infra-clinique des potentiels sensitifs après la prise de 14,6 g de Thalidomide. Deux ans après, la malade a préféré cesser le traitement, craignant une aggravation éventuelle de ses troubles.

La malade n°2 a présenté une baisse des potentiels sensitifs aux 4 membres à l'EMG ; faisant penser à une neuropathie sensitive débutante, avec sur le plan clinique de rares troubles dysesthésiques, n'ayant pas motivé en eux-mêmes l'arrêt du traitement.

L'EMG du malade n°6, pratiqué 2 mois après le début du traitement montre une polyneuropathie de moyenne importance plus marquée à droite avec lésions musculaires dystrophiques.

Le malade n°12, sans ressentir de troubles cliniques, a présenté un premier EMG anormal avec atteinte des vitesses de conduction sensitives aux membres inférieurs et une atteinte des amplitudes de la plupart des potentiels sensitifs y compris aux membres inférieurs. L'EMG de contrôle 6 mois plus tard a montré une normalisation des vitesses de conduction et une amélioration de l'amplitude des potentiels sensitifs.

Sous traitement, la malade n°14 s'est plainte de paresthésies du visage et des doigts, témoins selon elle de la mauvaise tolérance du traitement et en ayant donc de très peu précédé l'arrêt.

Le malade n°16, présente depuis son traitement c'est à dire la prise de 18 g de Thalidomide, une diminution chiffrée à 40% de sa sensibilité, ayant nécessité l'arrêt du traitement.

La malade n°18, enfin ressentait une hypoesthésie du bord externe du pied gauche.

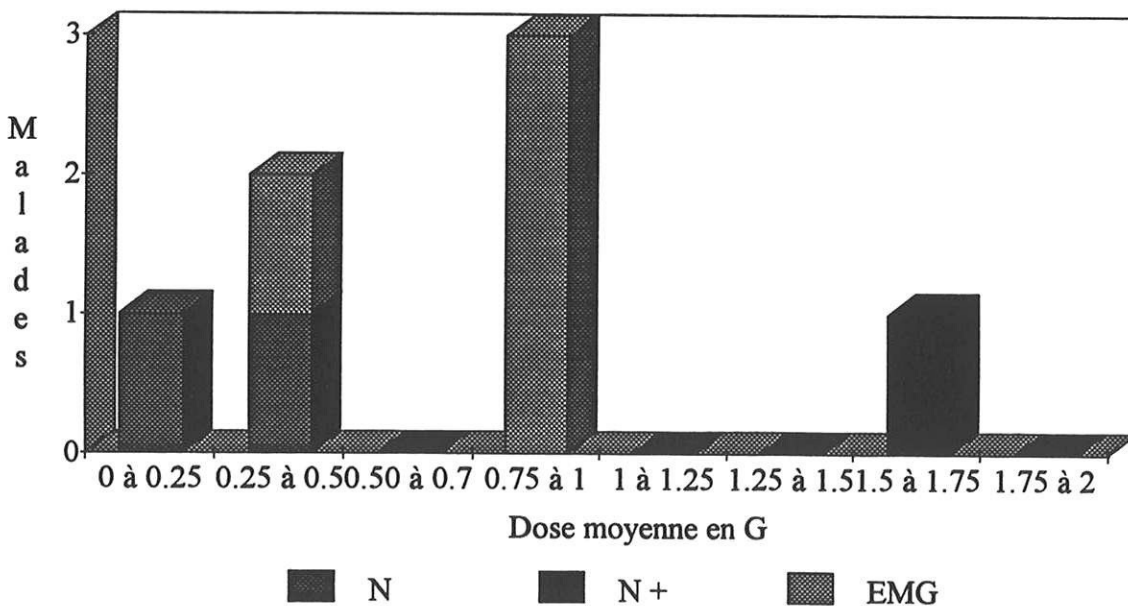
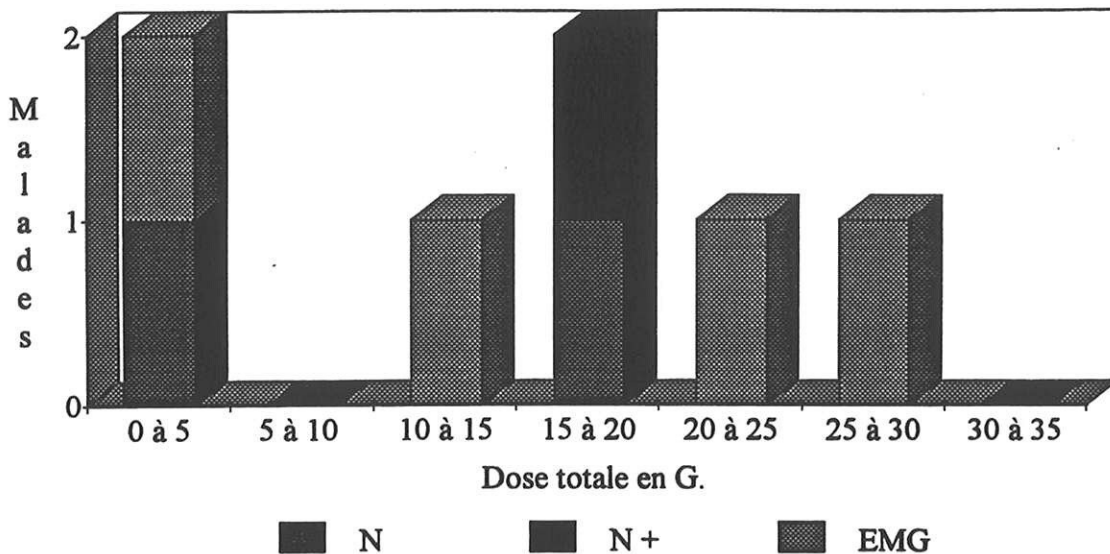


Figure n° 6 : fréquence des effets neurologiques en fonction de la dose moyenne ingérée.



N + : effets neurologiques importants

N : effets neurologiques mineurs

EMG : effets neurologiques infra-cliniques, visibles sur l'EMG

Figure n° 7 : fréquence des troubles neurologiques en fonction de la dose totale ingérée.

- des troubles digestifs à type de constipation (cas n°4 et 12), de météorisme abdominal (cas n°23), de gastralgies (cas n°20 et 24) ou douleurs abdominales diffuses (cas n°21) ont été rencontrés chez 6 malades (23%),

- des troubles cutanés divers ont été relevés chez 4 malades (15,4%), à type de prurit (cas n°4 et 8), de dermite séborrhéique du cuir chevelu et du visage (cas n°7 et 24), et d'eczéma du pli du coude (cas n°4),

- une fatigue a été ressentie par 5 malades (19,2%) : cas n°8, 14, 18, 21, 24,

- une sécheresse buccale, constatée par 4 malades : cas n°9, 12, 14 et 21,

- des malaises à type de vertiges ou d'hypotension orthostatique, relevés chez 3 personnes : cas n°8, 9 et 14,

- un amaigrissement notable relevé chez 2 malades de sexe féminin : cas n°4 et 8,

- une baisse d'appétit chez la malade n°21,

- des céphalées chez la malade n°20,

- des oedèmes des membres inférieurs chez la malade n°4.

Aucun malade, autre que le sujet n°1 et 16 ayant présenté des troubles neurologiques, n'a dû arrêter son traitement à cause de ses effets secondaires.

Neuf malades (34,6%) n'ont ressenti aucun effet indésirable, il s'agit des cas n°5, 11, 13, 15, 17, 19, 22, 25, 26.

Six malades ont signalé 4 à 6 effets secondaires; ce sont les malades n°4, 8, 14, 20, 21, 24. Les 5 premiers sujets cités sont des femmes et seule la malade n°14 a présenté des troubles neurologiques. Les autres effets secondaires incriminés étant d'un registre beaucoup plus subjectif, cela laisse à penser que les femmes étant beaucoup plus sensibilisées aux risques inhérents au Thalidomide, ont une propension plus grande à développer des troubles rattachés au traitement, mais moins bien objectivés par la clinique.

C.3. Appréciation des résultats

Les résultats ont été jugés sur :

- la fréquence des poussées,
- l'importance des lésions,
- le nombre d'aphtes par poussée.

La douleur, jugée trop subjective et difficile à quantifier, n'a été prise en compte qu'indirectement, par le biais des 2 derniers critères retenus.

Nous avons pu classer les malades en fonction du devenir de leur aphtose sous traitement :

- Il y a eu 1 cas (n°25) de guérison chez un sujet ayant présenté un seul épisode d'aphtose bipolaire idiopathique, guéri en 5 jours sous Thalidomide à la dose de 100 mg par jour.

- Un cas (n°17) reste ininterprétable, la malade n'ayant pris qu'une prise de 100 mg de Thalidomide. Cette personne, présentant une tachycardie de Bouveret a eu dans la nuit suivant la prise du médicament un épisode de palpitations, qu'elle a rattaché au produit; elle a donc décidé elle-même l'arrêt du traitement.

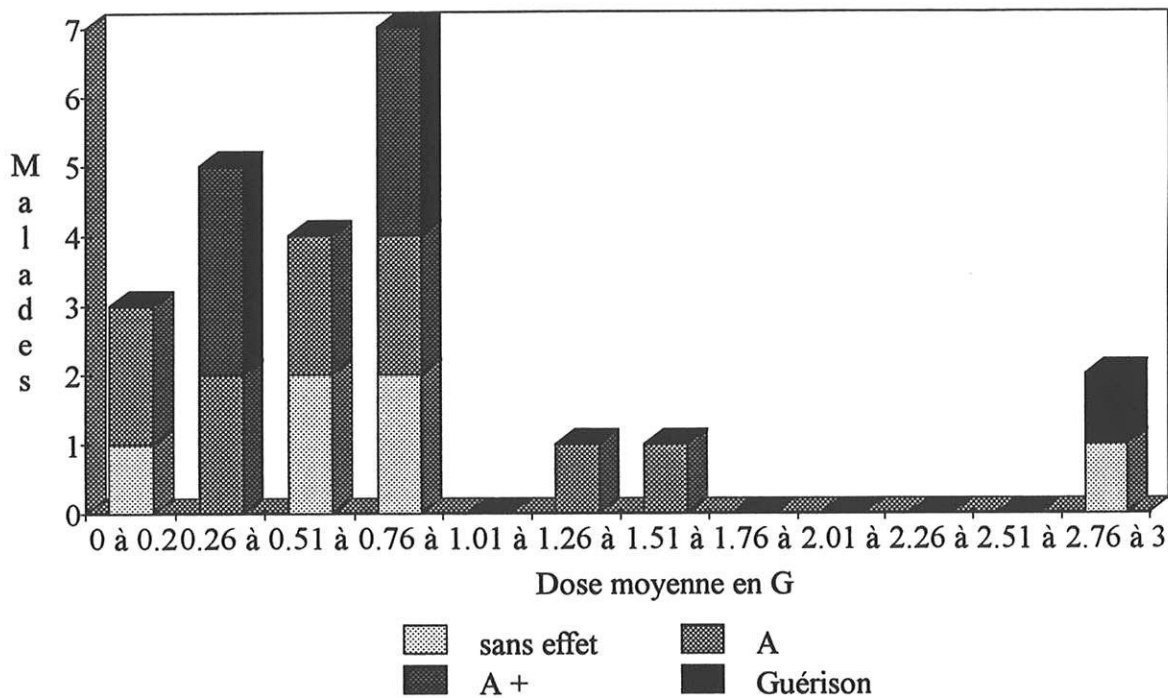
De même pour le malade n°11, nous n'avons pas eu assez de recul pour juger des effets à long terme.

- Dix malades (38,5%) s'avouent améliorés par le traitement avec cependant nécessité de le poursuivre (cas n°3, 12, 14, 15, 16, 18, 22, 23, 24, 26).

- Six malades (23%) se sont trouvés améliorés avec possibilité d'arrêt du Thalidomide ou possibilité d'utilisation d'un autre traitement, le plus souvent local (cas n°1, 2, 4, 6, 10, 19).

On note 65,3% d'amélioration ou guérison.

- Sept malades (26,9%) ont jugé ce traitement sans effet, leur aphtose étant restée stationnaire (cas n°5, 7, 8, 9, 13, 20, 21). L'un d'eux (cas n°9) poursuit cependant le traitement uniquement pendant les poussées.



A → amélioration avec nécessité de poursuite du traitement.
A + → amélioration avec possibilité d'arrêt du traitement ou utilisation d'un autre traitement.

Figure 8 : Résultats par rapport aux doses moyennes (en grammes).

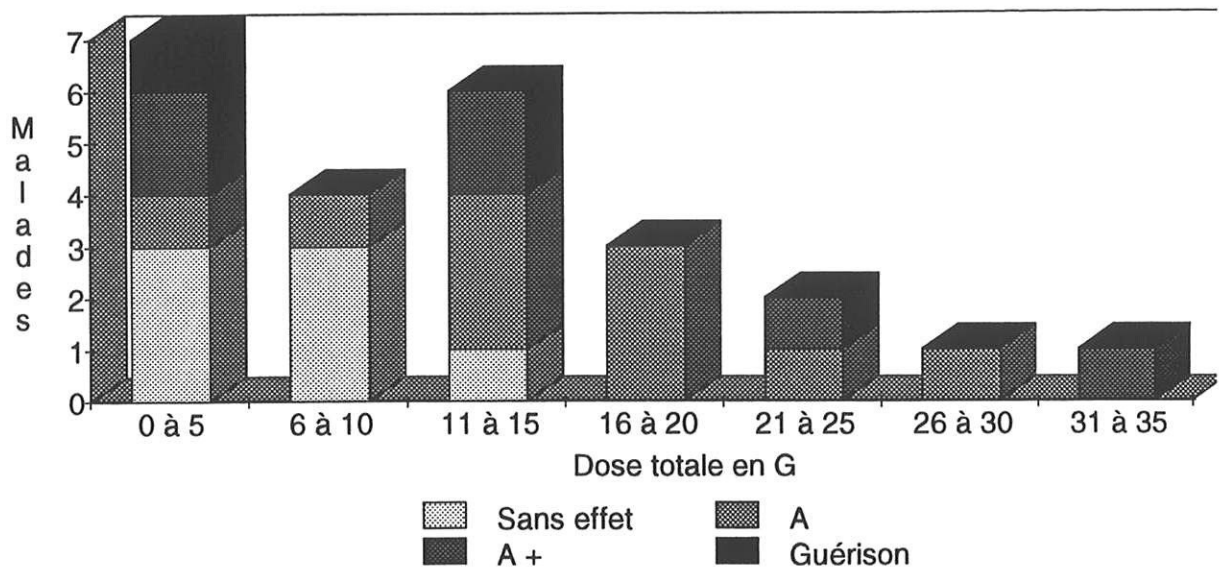


Figure 9 : Résultats par rapport aux doses totales.

D. Commentaires

Les revues de la littérature rapportent que le Thalidomide est efficace dans l'aphtose récidivante sévère, il est caractérisé par :

- l'obtention presque immédiate de la cicatrisation des aphtes (en quelques jours),
- un espacement des récurrences.

Il est considéré comme un médicament suspensif, avec nécessité d'un traitement de fond chez les malades présentant des poussées fréquentes.

Il est inefficace dans les lésions associées de la maladie de Behçet, telles les lésions oculaires.

Le chiffre seuil retenu à partir duquel apparaissent les neuropathies est de 40 à 50 g de Thalidomide.

Ce sont en partie ces aspects qui ont été abordés à travers l'expérience du CHU de Limoges.

Nous avons calculé pour chaque malade la dose totale ingérée pendant toute la période du traitement. La dose totale absorbée est évidemment liée à l'ancienneté du traitement, elle oscille entre 0,1 et 30,5 g.

De cette dose totale, nous avons déterminé la dose moyenne ingérée par mois.

Ces doses moyennes ont été calculées globalement sans tenir compte de la prise plus régulière du traitement au début (pendant le 1er mois) pour chacun des patients.

La figure N°4 montre que la médiane de la dose moyenne mensuelle ingérée est d'environ 1 gramme.

D.1. Premiers effets

Nous remarquons que 42,2 % des malades ont été soulagés dans un délai variant de 1 à 10 jours de médication à une posologie d'environ 100 mg/j. Cette amélioration rapide a été bien corrélée avec l'efficacité réelle du traitement, puisque parmi ces 11 patients soulagés, 9 se sont dits améliorés par le traitement en ce qui concerne les résultats finals. Le sujet n° 9, avec une posologie de départ de 50 mg/jour a jugé malgré tout son aphtose stationnaire et le sujet n° 11 a été perdu de vue après 9 mois de traitement.

Le traitement d'entretien a été adapté en fonction de l'évolutivité et de la réponse clinique selon chaque malade, certains modulant eux-mêmes leurs doses de Thalidomide, la quantité consommée étant appréciée sur des périodes d'un mois.

Nous avons le sentiment que certains malades nécessitent un traitement continu à des doses d'entretien élevées, d'autres, au contraire semblent pouvoir bénéficier d'un traitement au coup par coup, en cas de poussées. D'autres encore semblent avoir pu arrêter le traitement définitivement.

D.2. Effets indésirables

Parmi ces malades, 34,6 % n'ont ressenti aucun effet indésirable lié au traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont classés par ordre décroissant :

- la somnolence (34,6 %),
- les troubles de la sensibilité (27 %),
- les troubles digestifs (23 %),
- une asthénie (19 %).

Seuls les effets secondaires neurologiques, considérés comme les plus sévères, ont été étudiés sur graphiques. Nous remarquons donc sur la figure n°6 que le plus grand nombre de troubles neurologiques survient à la dose mensuelle moyenne de 1 gramme (celle-ci étant aussi absorbée par le plus grand nombre de patients), mais en revanche, ces troubles sont restés infra cliniques et ont été décelés seulement par la réalisation d'un électromyogramme. Le malade n° 16, le plus atteint sur le plan neurologique avait pris une dose moyenne de 1,64 gramme, donc bien supérieure à la moyenne de la population étudiée.

Deux malades enfin (n°1 et 18) ont présenté des troubles neurologiques peu sévères pour des doses moyennes respectives de 0,42 gramme et de 0,1 g/mois. Ces effets secondaires neurologiques semblent aussi corrélés à la dose totale ingérée (figure n° 7), puisque l'on remarque que le plus grand nombre apparaît pour des doses totales de 10 à 30 g.

D.3. Résultats définitifs

Comme nous l'avons déjà vu, on note 65,3 % d'amélioration ou guérison dans la population étudiée.

Les résultats définitifs semblent davantage corrélés à la dose totale ingérée (figure n°9), qu'à la dose moyenne (figure n°8).

Sept malades n'ont pas pris plus de 5 grammes de Thalidomide; 4 ont été améliorés dont 1 guéri totalement.

Les 7 malades pour lesquels le traitement semble être resté sans effet ont absorbé des doses comprises entre 0 et 15 grammes.

Sur les 12 malades ayant pris des doses comprises entre 11 et 35 grammes, 11 malades ont été améliorés.

D'après la figure n°5, il apparaît que plus l'aphtose était fréquente ou récidivante avant le traitement, plus importante a dû être la dose totale absorbée. Ce fait semble correspondre à l'effet suspensif retrouvé dans nombreuses revues de la littérature. En effet, le Thalidomide, bien que réduisant la fréquence des poussées, tend principalement à écourter la poussée présente.

Le fait nouveau apporté par cette étude est la possibilité pour 7 malades (26,9%) d'arrêter le traitement par Thalidomide après nette amélioration ou guérison, avec un recul de 1 à 4 ans pour 6 d'entre eux, de quelques mois

seulement pour le dernier. Ces données, sans remettre en cause le caractère suspensif décrit par de nombreux auteurs, apportent l'espoir que cette thérapeutique, empreinte d'une connotation défavorable, puisse être stoppée lorsque la dose efficace a été atteinte. Cette dose efficace paraît variable selon la susceptibilité individuelle ou la gravité et la fréquence de l'aphtose, puisque dans la population étudiée la dose totale ayant permis l'arrêt du traitement varie de 500 mg à 30,5g. La dose moyenne mensuelle calculée pour 6 malades varie de 0,33 à 1 g/mois ; elle n'a pas pu être calculée pour la malade n°25, le traitement n'ayant duré que 5 jours.



CONCLUSION

Le traitement de l'aphtose récidivante s'avère difficile.

Si les formes mineures peuvent être traitées de façon relativement satisfaisante par les traitements locaux, en revanche les formes majeures nécessitent un traitement par voie générale. Celui-ci pourra faire appel à l'utilisation de colchicine ou lévamisole. En cas d'échec de ces traitements, il est alors nécessaire d'avoir recours au Thalidomide.

Ce médicament a prouvé son efficacité dans une étude contre placebo randomisée.

Ses principales caractéristiques mises en évidence dans les revues de la littérature sont :

- sa grande puissance,
- sa rapidité d'action,
- le caractère uniquement suspensif de son action,
- l'absence de résistance à la réintroduction du traitement.

Son emploi au long cours est limité par sa neurotoxicité qui semble dépendre de la dose totale absorbée.

La présente étude menée sur 26 cas a permis de montrer la grande variabilité dans la susceptibilité des malades vis à vis de ce traitement, ainsi que la possibilité pour certains d'entre eux d'arrêter le traitement, après nette amélioration.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACAD NATL CHIR DENT.

Traitement des aphtes et aphtoses.

Bull Acad Natl Chir Dent, 1984-85;30:119-26.

2. BARNHILL R.L., Mc DOUGALL A.C.

Thalidomide : use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions.

J Am Acad Dermatol, 1982;7:317-23.

3. BENNOUNA-BIAZ F., BENHARBIT R., HEID E., SENOUCI-BELKHADIR K., LAZRAK B.

La maladie de Behcet. Essai de traitement par la Thalidomide.

Maroc Médical, 1986;8:301-6.

4. BOISNIC S., TOVARU S.

Bilan et traitement des aphtoses buccales.

Ann Dermatol Venereol, 1991;118:53-9.

5. BOWERS P.W., POWELL R.J.

Effect of Thalidomide on orogenital ulceration.

Br Med J, 1983;287:799-800.

6. CARMICHAEL A.J., KNIGHT A.

Thalidomide : a restricted role.

Lancet, 1992;339:1362.

7. CONVIT J., GOHMAN-YAHR M., RONDON-LUGO A. J.

Effectiveness of dapsone in Behcet's disease.

Br J Dermatol, 1984;111:629-30.

8. COUJARD, POIRIER, RACADOT.

Précis d'histologie humaine

MASSON, Paris, 1980.

9. COUZIGOU P., DOUTRE M.S., HOUDEE G., RICHARD-MOLARD B., FLEUTY B., AMOURETTI M., BEYLOT C., BERAUD C.

Thalidomide et traitement du syndrome de Behçet.

Gastroenterol Clin Biol, 1983;7:751.

10. DENMAN A. R., SCHIFF A. A.

Recurrent oral ulceration. Treatment with mysteclin : a controlled study.

Br Med J, 1979;1:1248-9.

11. DJIAN B., SANTONI A., GUILHOU J., MEYNADIER J.

Traitement de l'aphtose vulgaire récidivante par la colchicine.

Nouv Presse Med, 1982;11:3799.

12. EISENBUD L., HOROWITZ I., KAY B.

Recurrent aphtous stomatitis of the Behçet's type : Successful treatment with Thalidomide.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987;64:289-292.

13. FAURE M., THIVOLET J., GAUCHERAND M.

Inhibition of PMN leucocytes chemotaxis by Thalidomide.

Arch Dermatol Res, 1980;269:275-80.

14. GENGO M.F., FAURE M., THIVOLET J.

Traitement de l'aphtose par la Thalidomide et la Colchicine.

Dermatologica, 1984;168:182-8.

15. GRAYKOWSKI E.A., BARILE M.F., LEE W.B., STANLEY H.R.

Recurrent aphtous stomatitis, clinical therapeutic, histopathology and hyypersensitivty aspects.

JAMA, 1966;196:637-44.

16. GRINSPAN D.

Significant response of oral aphtosis to Thalidomide treatment.

J Am Acad Dermatol, 1985;12:85-90.

17. GRINSPAN D., BLANCO G.F., AGUERO S.

Treatment of aphtae with Thalidomide.

J Am Acad Dermatol, 1989;20:1060-3.

18. GROSSHANS E., ILLY G.

Thalidomide Therapy for Inflammatory Dermatoses.

Int J Dermatol, 1984;23:598-602.

19. HAMZA M.

Behçet's disease, palmoplantar pustulosis and HLA-B27 treatment with thalidomide.

Clin Exp Rheumatol, 1990;8:427.

20. HASTINGS R.C., MORALES M.J., SHANNON E.J.

Studies on the mechanism of action of Thalidomide in leprosy.

Pharmacologist, 1976;18:218.

21. HEWITT J.

La peau.

GLAXO, Paris, 1977;5:39-42.

22. JENKINS J.S., ALLEN B.R., MAURICE P.D.L., POWELL R.J.,

LITTLEWOOD S.M., SMITH N.J.

Thalidomide in severe orogenital ulceration.

Lancet, 1984;29:1424-6.

23. JENKINS J.S., ALLENB.R., MAURICE P.D.L., POWELL R.J.,

LITTLEWOOD S.M., SMITH N.J.

Thalidomide, orogenital ulcers, and risk of teratogenicity.

Lancet, 1985;1:511.

24. KATZ J., LANGEVITZ P., SHEMER J., BARAK S., LIVNEH A.

Prevention of recurrent aphtous stomatitis with Colchicine : an open trial.

J Am Acad Dermatol, 1994;31:459-61.

25. KÜRKCUOĞLU N., ATAKAN N., EKŞİOĞLU M.

Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic mucocutaneous aphtae.
Br J Dermatol, 1985;112:632.

26. LARSSON H.

Treatment of severe colitis in Behçet's syndrome with Thalidomide.
J Intern Med, 1990;228:405-7.

27. LEHNER T., WILTON J. M. A., IVANYI L.

Double blind crossover trial of Levamisole in recurrent aphtous ulceration.
Lancet, 1976;2:926-9.

28. LENZ W.

Thalidomide and congenital abnormalities.
Lancet, 1962;1:45.

29. MAC BRIDE W.G.

Thalidomide and congenital abnormalitis.
Lancet, 1961;2:1358.

30. MAC BRIDE W.G.

Fetal nerve cell degeneration produced by Thalidomide in rabbits.
Teratology, 1974;10:283-92.

31. MAC CREDIE J.

The action of Thalidomide on the peripheral nervous system of the embryo.
Proc Aust Assoc Neurol, 1975; 47-51.

32. MASCARO J.M., LECHA M., TORRAS H.

Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphtae and aphtosis.
Arch. Dermatol., 1979;115:636-7.

33. MATSUMURA N., MIZUSHIMA Y.

Leucocyte movement and Colchicine treatment in Behcet's disease.
Lancet, 1975;2:813.

34. MELLIN G.W., KATZENSTEIN M.

The saga of Thalidomide, neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies.
N Eng J Med, 1962;267:1184-93,1238-44.

35. MENNI S., IMONDI D., BRANCALEONE W., CROCI S.

Recurrent giant aphtous ulcers in a child : protracted treatment with Thalidomide.
Pediatric Dermatology, 1993;10:283-5.

36. MILLER R.A.

Lèpre (maladie de Hansen).
Principes de médecine interne.
Harrison T.R., 1992, 645-647.

37. MIYASHI Y., OZAKI M., UCHIDA K., NIWA Y.

Effects of Thalidomide on the generation of oxygen intermediates by zymosan-stimulated normal polymorphonuclear leukocytes.
Arch Dermatol Res, 1982;274:363-7.

**38. MIZUSHIMA Y., MATSUMURA N., MORI M., SHIMIZU T.,
FUKUSHIMA B., MIMURA Y., SAITO K., SUGIURA S.**

Colchicine in Behcet's disease.
Lancet, 1977;2:1037.

39. OCHONISKY S., REVUZ J.

Thalidomide use in dermatology.
Eur J Dermatol, 1994;4:9-15.

40. PASCHOUD J.M.

Bericht über die 64 Jahresversammlung der schweizer Gesellschaft für Dermatologie.

Hautarzt, 1983;34:306-9.

41. PIETTE F., COLOMBEL J.F., DELAPORTE E.

Manifestations dermatologiques des maladies inflammatoires du tube digestif.

Ann Dermatol Venereol, 1992;119:297-306.

42. PINQUIER L., REVUZ J.

Traitement de l'aphtose buccale récidivante

Ann Dermatol Venereol, 1987;114:751-7.

**43. POWELL R.J., ALLEN B.R., JENKINS J.S., STEELE L.S.,
HUNNEYBALL I., MAURICE P.D.L., LITTLEWOOD S.M.**

Investigation and treatment of orogenital ulceration; studies on a possible mode of action of thalidomide.

Br J Dermatol, 1985;113:141-4.

44. RATTAN J., SCHNEIDER M., ARBER N., GORSKY M., DAYAN D.

Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphtous stomatitis.

J Intern Med, 1994;236:341-3.

45. REVUZ J.

Actualité du Thalidomide.

Ann Dermatol Venereol, 1990;117:313-21.

**46. REVUZ J., GUILLAUME J.C., HANS P., MARCHAND C.,
SOUTEYRAND P., BONNETBLANC J.M., CLAUDY A., DALLAC S.,
KLENE C., CRICKX B., SANCHO-GARNIER H., CHAUMEIL J.C.**

Crossover study versus placebo in severe recurrent aphtous stomatitis.

Arch Dermatol, 1990;126:923-27.

47. ROGE J., TESTAS P.

Thalidomide et syndrome de Behçet.

Gastroenterol Clin Biol, 1984;8:196.

48. ROUVIERE H., DELMAS A.

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle.

MASSON, Paris, 1978;1:431-2.

49. SANTIS H.R.

Aphtous stomatitis and its management.

Current Opinion in Dentistry, 1991;1:763-8.

50. SAURAT J.H.

Maladie de Behçet in SAURAT J.H, GROSSHANS E., LAUGIER P.,

LACHAPELLE J.M.

Dermatologie et Vénéréologie.

MASSON, Paris, 1990;354-5.

51. SAURAT J.H., GROSSHANS E., LAUGIER P., LACHAPELLE J.M.

Dermatologie et Vénéréologie.

MASSON, Paris, 1990;370-1, 471-3, 658-61, 824-5.

52. SAYLAN T., SALTİK I.

Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome.

Arch Dermatol, 1982;118:536.

53. SCULLY C. , PORTER S.R.

Recurrent aphtous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management.

J Oral Pathol Med, 1989;18:21-7.

54. SHESKIN J.

Thalidomide in the treatment of lepra reactions.

Clin Pharmacol Ther, 1965;6:303-6.

55. SHESKIN J., SAGHER F.

Five years' expérience with Thalidomide treatment in leprosy reaction.

Int J Lepr, 1971;39:585-8.

56. TORRAS H., LECHA M., MASCARO J.M.

Thalidomide treatment of recurrent necrotic giant mucocutaneous aphtae and aphtosis.

Arch Dermatol, 1982;118:875.

**57. TREVES R., ARNAUD M., JACOB P., LUBEAU M., TABARAUD F.,
BURKI F., DESPROGES-GOTTERON R.**

Amélioration spectaculaire des arthrites de la maladie de Behçet par la Thalidomide. A propos d'un cas.

Rev Rhum Mal Osteoartic, 1984;51:585.

58. VIRABEN R., DUPRE A.

Erythema nodosum Following Thalidomide Therapy for Behçet's Disease.

Dermatologica, 1988;176:107.

**59. WECHSLER B., DAVATCHI F., MIZUSHIMA Y., HAMZA M.,
DILSEN N., KANSU E., YAZICI H., BARNES C.G.**

Criteria for diagnosis of Behçet's disease.

Lancet, 1990;335:1078-80.

60. WIEDEMANN H.R.

Hinweis auf eine derzeitige Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmassen.

Med. Welt, 1961 ; 37 : 1863-1866.

TABLE DES MATIERES

PLAN	8
<u>INTRODUCTION</u>	14
<u>1. LE THALIDOMIDE</u>	15
A. Données générales et historiques.....	16
B. Pharmacologie.....	17
B.1. Structure chimique	17
B.2. Propriétés physiques.....	17
B.3. Pharmacocinétique	18
B.3.1. Absorption	18
B.3.2. Distribution	18
B.3.3. Elimination.....	18
C. Mécanismes d'action.....	18
C.1. Effets sur l'immunité à médiation cellulaire	19
C.2. Effets sur l'immunité à médiation humorale.....	19
C.3. Effets anti-inflammatoires.....	20
C.3.1. Action sur le chimiotactisme des polynucléaires.....	20
C.3.2. Antagonisme des médiateurs	20
C.3.3. Action stabilisatrice sur les membranes lysosomiales.....	20
C.4. Effets sur la production de cytokines	21
C.5. Effets nerveux	21
D. Indications actuelles du Thalidomide en dehors de l'aphtose.....	21
D.1. Action du Thalidomide dans l'érythème noueux lépreux.....	21
D.2. Action sur l'infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanof	22
D.3. Action sur le lupus érythémateux discoïde ou lupus érythémateux chronique	23

D.4. Action sur le prurigo actinique	25
D.5. Action sur le prurigo nodulaire de Hyde	25
D.6. Autres indications	26
D.6.1. En dermatologie.....	26
D.6.2. Dans d'autres spécialités que la dermatologie.....	27
E. Effets secondaires du Thalidomide.....	28
E.1. Effets secondaires mineurs.....	28
E.2. Effets secondaires majeurs.....	29
E.2.1. Mutagénicité	29
E.2.2. Neurotoxicité	30
F. Synthèse.....	31

2. L'APHTOSE BUCCALE

A. Données générales.....	34
A.1. Rappels anatomiques et histologiques.....	34
A.2. Définition.....	35
B. Aspects cliniques et anatomo-pathologiques.....	36
B.1. Aphtose buccale mineure.....	36
B.2. Aphtose buccale herpétiforme	37
B.3. Aphtose majeure ou maladie de Sutton.....	38
B.4. Maladie de Behçet.....	39
B.4.1. Signes cutanéomuqueux.....	39
B.4.2. Autres manifestations	40
B.4.3. Etiopathogénie	40
B.4.4. Diagnostic	41

B.4.5. Pronostic, évolution	41
B.5. Association de l'aphtose à une autre affection.....	42
B.6. Anatomo-pathologie.....	42
C. Hypothèses étiologiques et physiopathologiques	43
C.1. Facteurs génétiques	43
C.2. Facteurs psychosomatiques	44
C.3. Facteurs nutritionnels et métaboliques	44
C.4. Facteurs infectieux	45
C.5. Facteurs traumatiques	46
C.6. Facteurs allergiques.....	46
D. Bilan d'une aphtose buccale.....	47
D.1. Clinique	47
D.2. Examens complémentaires	47
E. Traitements de l'aphtose buccale	48
E.1. Traitements locaux	48
E.1.1. Traitement local à visées antalgique et anti-inflammatoire	49
E.1.2. Les topiques caustiques	50
E.1.3. Traitement antiseptique local	50
E.1.4. Les antibiotiques locaux	51
E.1.5. Les stéroïdes locaux	51
E.1.6. Le sucralfate (Ulcars [®])	52
E.2. Traitements généraux autres que le Thalidomide.....	53
E.2.1. La vitamine C (Laroscobine [®])	53
E.2.2. Traitement à visée immunologique.....	53
E.2.3. La corticothérapie générale.....	54

E.2.4. Les antipaludéens de synthèse (Nivaquine [®] , Plaquénil [®]).....	55
E.2.5. La Disulone [®]	55
E.2.6. Les gammaglobulines	55
E.2.7. L'Isoprinosine [®]	56
E.2.8. La Colchicine [®]	56
F. Conclusion	58

3. THALIDOMIDE ET APHTOSE : REVUES DE LA LITTERATURE 59

A. Etudes ouvertes.....	60
B. Etude en double aveugle randomisée de Revuz et coll. (1990)	72
C. Conclusion.....	75

4. ETUDE PORTANT SUR 26 CAS..... 76

A. Présentation de la population des malades	78
A.1. En fonction du sexe.....	78
A.2. Répartition des malades par âge et par sexe.....	78
A.3. Description du type de maladie.....	79
A.4. Traitements antérieurs suivis	80
A.4.1. Traitements locaux.....	80
A.4.2. Traitements généraux	80
A.5. Fréquence des poussées d'aphtose avant le traitement par Thalidomide.....	81
B. Modalités pratiques de la prise de Thalidomide.....	81
B.1. Schéma de répartition de la dose totale ingérée en fonction du temps et pour chaque malade	82
B.2. Répartition de la population en fonction de la dose mensuelle moyenne ingérée.....	83

C. Analyse globale.	84
C.1. Premiers effets	84
C.2. Effets indésirables	85
C.3. Appréciation des résultats.....	88
D. Commentaires	90
D.1. Premiers effets	91
D.2. Effets indésirables	91
D.3. Résultats définitifs.....	92
<u>CONCLUSION</u>	94
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	95



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je la viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 39

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le Thalidomide a été à l'origine d'une des plus grande catastrophe iatrogène de l'histoire de la médecine dans les années 60.

Cependant, depuis son retrait du marché en 1962, cette molécule a suscité un regain d'intérêt en raison de son activité dans certaines affections, surtout dermatologiques, jusqu'alors peu accessibles aux autres thérapeutiques.

L'aphtose récidivante dont les formes majeures sont très invalidantes, a en particulier bénéficié de nombreux essais de traitement souvent peu satisfaisants avant l'utilisation du Thalidomide.

D'après les revues de la littérature, le Thalidomide est rapidement efficace sur les poussées d'aphtose et permet un espacement des récives ; il est considéré comme un traitement suspensif mais non curatif.

A travers l'étude portant sur 26 malades, suivis dans le service de Dermatologie du CHU de Limoges pour aphtose uni- ou bipolaire récidivante, nous avons évalué le devenir de la maladie après une période de traitement de dose et de durée variables.

Dix-sept malades se sont trouvés améliorés par le Thalidomide avec la possibilité pour 7 d'entre eux d'arrêter le traitement. Le Thalidomide semble donc, d'après cette étude avoir un effet curatif, plus ou moins définitif.

MOTS-CLES :

- aphtose
- Thalidomide

