

# Thalidomide : faites attention à la toxicité cardiaque !

## Thalidomide: pay attention to cardiotoxicity!

Siham Driouach<sup>1</sup>, Amina Mounir<sup>1</sup>, Salaheddine Elkhader<sup>1</sup>, Eddou Hicham<sup>2</sup>, Mohamed Karim Moudden<sup>1</sup>, El Baaj Mohamed<sup>3</sup>, Ali Zinebi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine interne, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

<sup>2</sup> Service d'hématologie clinique, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

<sup>3</sup> Pôle médical, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc.

Correspondance : S. Driouach

**Résumé.** Le thalidomide est une molécule ayant connu un grand succès commercial en 1957 en Europe, comme sédatif non barbiturique et antiémétique chez les femmes enceintes. Cependant, elle a été rapidement retirée du marché en raison de ses effets tératogènes majeurs. L'avancée des connaissances de ses propriétés immunomodulatrices et anti-angiogéniques a redonné un regain d'intérêt thérapeutique à cette molécule. Elle est indiquée actuellement dans diverses pathologies tumorales et inflammatoires, telles que l'aphtose sévère liée à la maladie de Behçet. Par ailleurs, de nombreux effets indésirables peuvent entraver le cours du traitement par le thalidomide. Certains sont fréquents et bien connus des cliniciens. D'autres complications ne sont rapportées qu'occasionnellement, notamment la survenue d'une bradycardie symptomatique. Nous rapportons ici le cas d'un jeune homme suivi pour maladie de Behçet, chez qui un traitement par thalidomide a été indiqué pour une aphtose buccale sévère résistante aux thérapeutiques habituelles, et ayant présenté une bradycardie symptomatique comme effet secondaire amélioré après l'arrêt du traitement. Cela nous amène à mettre le point sur la nécessité de restreindre la prescription du thalidomide aux formes d'aphtoses sévères et résistantes en utilisant la dose efficace la plus faible associée à une vigilance extrême.

**Mots clés :** thalidomide, effet secondaire, bradycardie

**Abstract.** Thalidomide is a molecule that had a great commercial success in Europe in 1957 as a non-barbiturate sedative agent and antiemetic in pregnant women. However, it was quickly taken off the market because of its major teratogenic effects. The advanced knowledge of its immunomodulatory and anti-angiogenic properties, has given a new therapeutic interest to this molecule. It is currently indicated in various tumoral and inflammatory pathologies such as severe aphtosis related to Behçet's disease. Otherwise, many adverse effects appear to hinder the course of treatment with thalidomide. Some are common and well known to clinicians. Other complications are reported only occasionally including the occurrence of symptomatic bradycardia. We report here the case of a young man with Behçet's disease. He was treated with thalidomide for a severe oral aphtosis resistant to the usual therapies. Who presented a symptomatic bradycardia as a side effect improved after stopping treatment. This allows us to highlight the need to reserve the prescription of thalidomide to severe and resistant forms of aphtosis using the lowest effective dose with extreme vigilance.

**Key words:** thalidomide, side effects, bradycardia

Cinquante ans après son retrait du marché mondial à la suite de la survenue de malformations congénitales graves, le thalidomide suscite actuellement

un intérêt thérapeutique croissant. C'est une molécule dotée d'un effet immunosuppresseur, d'un effet modulateur de la production des cytokines inflammatoires et d'un effet inhibiteur de l'angiogenèse. Ces propriétés ont justifié son indication dans diverses pathologies tumorales et inflammatoires, notamment dans l'aphtose sévère liée à la

Correspondance : S. Driouach  
<sh.driouach@gmail.com>

maladie de Behçet. Outre sa tératogénicité, le thalidomide est responsable de nombreux effets indésirables. La survenue d'une bradycardie symptomatique sous thalidomide n'a été rapportée qu'exceptionnellement dans la littérature. Nous rapportons ici le cas d'une bradycardie symptomatique survenue chez un jeune homme suivi pour maladie de Behçet, chez qui le traitement par thalidomide a été indiqué pour une aphtose buccale sévère et résistante aux traitements habituels.

## L'observation

Il s'agit d'un patient âgé de 34 ans, non tabagique, sans antécédents pathologiques notables, suivi depuis 4 ans pour une maladie de Behçet. Le diagnostic de cette dernière était retenu devant la présence de manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, jusqu'alors bien contrôlées sous colchicine. Un mois avant son hospitalisation, le patient présentait une aphtose géante invalidante rebelle à la colchicine à la dose de 2 mg/jour associée à une corticothérapie orale à la dose de 60 mg/jour. Un traitement par thalidomide à la posologie de 100 mg par jour était indiqué et une régression spectaculaire des manifestations cutanéomuqueuses était constatée. Le patient s'est présenté en consultation deux semaines après avoir débuté son traitement, en se plaignant d'une asthénie avec sensation vertigineuse et lipothymie d'apparition récente. Le patient ne prenait aucun traitement concomitant au thalidomide. Il ne présentait aucun autre signe associé : neurologique (paresthésies, somnolence, céphalées...); digestif (nausées, vomissements, sécheresse buccale, constipation...); cutané (prurit, rash, érythème, éruptions papulo-vésiculeuses...); ou dysfonctionnement sexuel (troubles érectiles ou diminution de la libido). L'examen physique retrouvait une tendance à l'hypotension avec une pression systolique à 100 mmHg et une diastolique à 60 mmHg. La fréquence cardiaque était à 50 battements par minute. Le reste de l'examen cardio-vasculaire et pleuro-pulmonaire était sans anomalies. Un électrocardiogramme était réalisé ayant confirmé la bradycardie sinusale à 48 battements par minute, sans troubles de conduction (*figure 1*).

Devant le caractère symptomatique de la bradycardie, le patient était hospitalisé et l'interruption du traitement par thalidomide s'imposait, ainsi qu'une surveillance clinique et électrocardiographique stricte. Un hémogramme était réalisé et revenait normal. Les bilans hépatique, électrolytique et thyroïdien n'objectaient aucune anomalie. Une échographie cardiaque transthoracique était sans particularités. L'évolution était favorable au bout de 4 jours avec ascension progressive de la fréquence cardiaque (*figure 2*) et normalisation de la

tension artérielle. Le patient gardait par contre une asthénie qui n'a régressé qu'après 10 jours. L'application de la méthode Bégau pour l'évaluation de la relation de cause à effet entre un médicament donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé, avait révélé une imputabilité vraisemblable du thalidomide dans l'apparition de la bradycardie comme effet secondaire chez notre patient. Le score d'imputabilité intrinsèque (I) et celui de l'imputabilité extrinsèque (B) étaient à 3 [1].

## Discussion

Le thalidomide, comme un dérivé synthétique de l'acide glutamique, est un mélange racémique de deux énantiomères, le R-thalidomide et le S-thalidomide. Il a été commercialisé pour la première fois en 1957 en Europe en tant que sédatif non barbiturique et antiémétique de choix chez les femmes enceintes [2, 3]. Sa rapidité d'action sans dépendance alliée à sa faible toxicité même à forte dose étaient à l'origine de son succès commercial. Toutefois, cette molécule a été rapidement retirée du marché en raison de ses effets tératogènes majeurs. Plusieurs milliers de cas de malformation congénitale, à type de phocomélie (déformation congénitale des membres), ont été observés chez des nourrissons issus de femmes ayant utilisé le thalidomide au cours de leur grossesse. Son effet tératogène incriminait directement l'énantiomère S(-). Ce dernier a un effet inhibiteur très puissant sur la néovascularisation nécessaire lors du développement foetal. À noter que les deux formes se convertissent rapidement l'une en l'autre à un pH physiologique, donc l'administration du R-thalidomide, seul hypnotique, n'aurait probablement pas évité les effets tératogènes du S-thalidomide.

Quelques années après le retrait du thalidomide du marché, le docteur J. Sheskin avait rapporté en 1965 une amélioration spectaculaire inopinée de l'érythème noueux sous thalidomide prescrit chez des patients lépreux [4]. Depuis lors, son utilisation thérapeutique a été à nouveau préconisée dans des indications restreintes. La mise en évidence de son effet inhibiteur de l'angiogenèse et modulateur de la production des cytokines - essentiellement la diminution de la synthèse du *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) - a permis l'émergence de nouvelles indications thérapeutiques de cette molécule. Elle est actuellement indiquée dans diverses pathologies tumorales et inflammatoires telles que l'érythème noueux, l'aphtose sévère liée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou à la maladie de Behçet, les infiltrations lymphocytaires de la peau, le lupus érythémateux cutané, la réaction chronique du greffon contre l'hôte, la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde [5]. Plus récemment, l'utilité

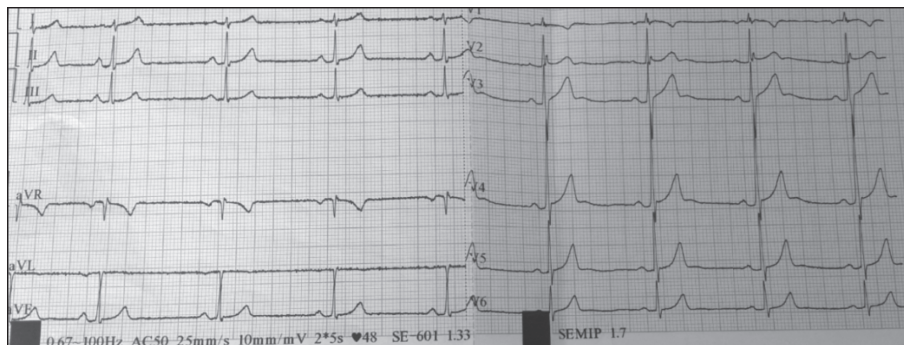
du thalidomide a été approuvée également dans le myélome multiple réfractaire et/ou en rechute.

L'utilité thérapeutique du thalidomide dans la maladie de Behçet a été rapportée en 1982 par Saylan *et al.* [6]. Ils ont constaté une amélioration de l'aphtose oro-génitale chez la majorité de leurs patients suivis pour maladie de Behçet et traités par le thalidomide sans aucun effet sur l'atteinte articulaire et oculaire [6]. Depuis, plusieurs études cliniques ont eu l'intérêt de corroborer l'efficacité du thalidomide dans la maladie de Behçet. L'ensemble des séries publiées dans la littérature a prouvé son efficacité. Mais ces dernières ont noté la récurrence de la symptomatologie à l'arrêt du traitement avec une sévérité et une fréquence moins importantes. Ensuite, Hamuryudan *et al.* [7] ont réalisé un essai randomisé en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité du thalidomide administré à une posologie de 100 mg/jour et de 300 mg/jour. Leurs résultats avaient signalé une efficacité comparable pour les deux posologies. En 1999, Wazières *et al.* [8] ont suggéré qu'une dose plus faible du thalidomide pourrait être efficace avec une toxicité minimale. Dans leur série, le thalidomide administré à une dose de 50 mg tous les 2 à 3 jours, était jugé efficace avec une rémission maintenue chez plus de

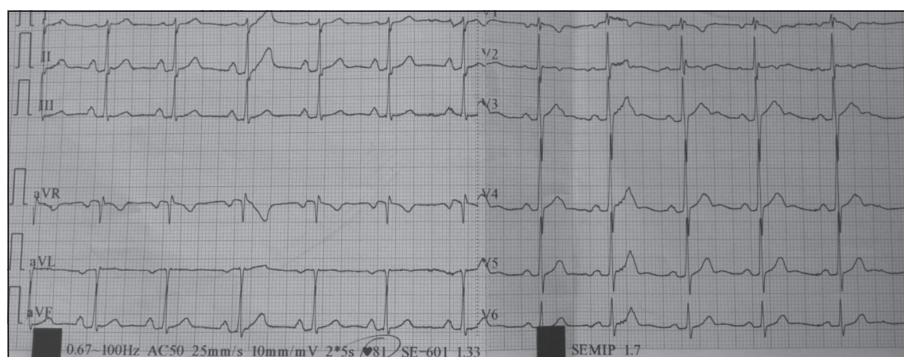
60 % des patients. Des études plus récentes ont prouvé également l'efficacité du thalidomide dans la maladie de Behçet à des doses allant de 25 à 200 mg par jour pour des durées variables [9, 10]. Son efficacité au cours de la maladie de Behçet pourrait être attribuée en partie à son effet inhibiteur du chimiotactisme des neutrophiles et également à sa capacité d'inhiber la synthèse du TNF- $\alpha$  par les monocytes en favorisant la dégradation de son ARN messenger [11].

Malgré son efficacité prouvée, le cours du traitement par le thalidomide semble être entravé par la survenue d'effets secondaires. C'est ce qui gêne souvent l'obtention d'une posologie optimale et une évaluation précise de son efficacité dans chacune des indications [12]. En dehors de sa tératogénéicité, le thalidomide expose à de nombreuses complications. Certaines sont fréquentes et donc bien connues des professionnels de santé, notamment la neuropathie périphérique, l'augmentation du risque thrombogène, la somnolence et la constipation. D'autres complications sont méconnues du fait de leur rareté telles que la bradycardie symptomatique comme l'illustre notre cas.

En effet, le taux de bradycardies sinuses associées à un traitement par thalidomide varie de 5 à 55 % [13, 14].



**Figure 1.** ECG initial retrouvant une bradycardie sinusale à 48 bpm.



**Figure 2.** ECG de surveillance réalisé 4 jours après l'arrêt de thalidomide retrouvant une fréquence cardiaque à 81 bpm.

Cependant elles ne sont symptomatiques qu'occasionnellement. Dans une étude faite par Fahdi *et al.* [15] incluant 96 patients sous thalidomide, 53 % des patients présentaient une fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute au cours du suivi et seulement 19 % des patients ont développé une bradycardie symptomatique. La symptomatologie avait régressé après réduction de la dose ou arrêt du thalidomide dans la plupart des cas, à l'exception de 5 cas qui ont nécessité la mise en place d'un pacemaker.

L'apparition d'une bradycardie dans ce contexte pourrait être expliquée par les effets sédatifs centraux du thalidomide, ou bien, par une activation de la voie vagale induite par ce dernier [16]. Certaines hypothèses suggèrent le rôle de la réduction des niveaux du TNF- $\alpha$  circulant induite par le thalidomide dans l'inhibition des neurones moteurs dorsaux (partie du noyau du nerf vague). D'autres impliquent l'hyperactivation du système nerveux parasympathique dans la survenue de la bradycardie et l'exacerbation des troubles de conduction cardiaque. Par ailleurs, une hypothyroïdie induite par le thalidomide pourrait être à l'origine d'une bradycardie chez certains patients et donc elle doit être également évoquée [15].

En engageant le pronostic vital à court terme et selon les critères de définition de la gravité d'un médicament, la bradycardie est classée comme un critère de gravité modéré à sévère. Devant sa survenue comme effet indésirable secondaire au thalidomide, sa prise en charge dépend essentiellement de son caractère symptomatique ou non. Ainsi, toute bradycardie symptomatique induite par le thalidomide impose une interruption immédiate du traitement. Une mise en place d'un pacemaker ne serait proposée qu'en cas de bloc auriculo-ventriculaire symptomatique de troisième degré [17]. La réintroduction du thalidomide doit être discutée au cas par cas et sa nécessité devrait être jugée par le médecin interniste en fonction du rapport bénéfice-risque de la reprise du traitement. Le cas échéant, une surveillance clinique et paraclinique étroite serait indispensable. En cas de bradycardie asymptomatique, seule une surveillance est justifiée et une réduction de la dose quotidienne du thalidomide pourrait être envisagée.

À travers notre cas et en raison des complications potentiellement graves du thalidomide, son utilisation devrait être réservée à des formes d'aphtoses sévères résistantes aux traitements conventionnels et ayant un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Les traitements concomitants pouvant induire une bradycardie, y compris les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et la digoxine devraient être évités. Un contrôle systématique de la fonction thyroïdienne

semble nécessaire chez ces patients dès la mise en route d'un traitement par le thalidomide.

## Conclusion

Le thalidomide est une molécule ayant des propriétés biologiques prometteuses. Néanmoins, le prescripteur doit rester vigilant vis-à-vis de ses effets indésirables même ceux qui sont peu décrits dans la littérature. En vertu de leur impact sur l'observance thérapeutique et sur la qualité de vie des patients, la prescription de cette molécule doit être réservée à des formes d'aphtoses sévères et résistantes. L'utilisation de la dose efficace la plus faible possible du thalidomide combinée à une surveillance clinique et paraclinique stricte, semblent être nécessaires afin de réduire la toxicité de ce traitement.

*Liens d'intérêts* : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

1. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, *et al.* Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40(2) : 111-8.
2. Laffitte E, Revuz J. Thalidomide. *Ann Dermatol Venerol* 2000 ; 127 : 603-13.
3. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, *et al.* Thalidomide : dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005 ; 153(2) : 254-73.
4. Perri AJ 3<sup>rd</sup>, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol Online J* 2003 ; 9(3) : 5.
5. Grosbois B, Duguet C. Thalidomide : le renouveau. *Rev Med Interne* 2000 ; 22 : 5-7.
6. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 536.
7. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, *et al.* Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 ; 128(6) : 443-50.
8. De Wazieres B, Gil H, Magy N, *et al.* Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients. *Rev Med Interne* 1999 ; 20(7) : 567-70.
9. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, *et al.* Thalidomide : an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatolog Treat* 2007 ; 18 : 335-40.
10. Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, *et al.* Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behcet disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14(3) : 396-400.
11. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, *et al.* Thalidomide exerts its inhibitory action on Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 1675-80.

- 12.** Wendling D, Toussiot E, Michel F. Thalidomide : a comeback ? *Joint Bone Spine* 2000 ; 67(4) : 259-61.
- 13.** Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer : potential uses and limitations. *BioDrugs* 2001 ; 15(3) : 163-72.
- 14.** Schutt P, Ebeling P, Buttkeireit U, *et al.* Thalidomide in combination with dexamethasone for pretreated patients with multiple myeloma : serum level of soluble interleukin-2 receptor as a predictive factor for response rate and for survival. *Ann Hematol* 2005 ; 84(9) : 594-600.
- 15.** Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo JF, *et al.* Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol* 2004 ; 93(8) : 1052-5.
- 16.** Clark TE, Edom N, Larson J, *et al.* Thalomid (thalidomide) capsules : a review of the first 18 months of spontaneous post-marketing adverse event surveillance, including offlabel prescribing. *Drug Saf* 2001 ; 24(2) : 87-117.
- 17.** Castel M, Despas F, Modesto A, *et al.* Cardiotoxicity of chemotherapies. *Presse Med* 2012 ; 42(1) : 26-39.