

## L'HISTOIRE DE LA THALIDOMIDE

par le Dr Widukind Lenz

*Extrait d'une conférence donnée dans le cadre du congrès de l'UNITH en 1992*

*Nous avons tenté, dans la mesure du possible, de respecter la forme originale de ce document. Seules quelques ponctuations et corrections grammaticales y ont été apportées, ainsi que certaines clarifications, entre parenthèses.*

*Malheureusement, le Dr Lenz nous a quittés en février 1995.*

Il y a plus de 30 ans, soit depuis novembre 1961, que je suis impliqué dans l'histoire de la thalidomide et, à ce jour, je ne me suis jamais éloigné du sujet. Il m'est difficile de vous raconter, en une seule conférence (celle d'aujourd'hui), la totalité d'une histoire complexe qui a débuté en 1954 par la synthèse initiale du médicament, puis de sa commercialisation en 1957 et de sa distribution à travers le monde en Europe, en Asie, en Australie, en Amérique et en Afrique, et finalement de l'épidémie de malformations des membres et des oreilles, souvent accompagnées de malformations aux organes internes qui s'ensuivit. J'ai donc décidé de restreindre mon récit aux aspects les plus essentiels et de vous parler de mon expérience personnelle plutôt que de l'étendue de la documentation sur le sujet.

Ce n'est qu'environ quatre ans et demi après la naissance, le 25 décembre 1957, du premier bébé affligé de dommages aux oreilles dus à la thalidomide, qu'un gynécologue australien, le Dr McBride de Sydney, soupçonnera la thalidomide d'être la cause de malformations aux membres et aux organes chez trois enfants examinés au Crown Street Women's Hospital. Du mois de juin au 16 décembre 1961, il n'y aura que des comptes-rendus contradictoires et non corroborés de la réaction de ses collègues et des représentants australiens de la Distillers Company, fabricants du produit Distaval en Grande-Bretagne, lorsqu'une brève lettre du Dr McBride est publiée dans le Lancet. La nouvelle en provenance d'Australie arrive à la Distillers Company, à Liverpool, le 21 novembre 1961, alors qu'une autre similaire parvient, presque simultanément, d'Allemagne.

Le 11 novembre 1961, je soupçonne déjà que la thalidomide soit à l'origine de cette vague de malformations aux membres et aux oreilles en Allemagne de l'Ouest. Ainsi, dès le 16 novembre, j'en suis suffisamment convaincu, après avoir poursuivi mes recherches, pour en informer Chemie Gruenthal par téléphone. Après dix jours de discussions intensives avec des représentants de la firme manufacturière, des autorités en matière de santé et des spécialistes, le médicament est finalement retiré du marché, en grande partie dû à la couverture médiatique. Pendant des mois, le débat se poursuit pour savoir s'il existe ou non un lien entre la thalidomide et ces malformations, en dépit du fait que les confirmations indépendantes du Dr McBride et mes observations s'accumulent rapidement. Chemie Gruenthal s'entêtera à nier les effets **tératogènes** de la thalidomide pendant des années, mais il deviendra de plus en plus évident que ce n'est pas par pure ignorance, mais pour fins d'affaiblir les accusations portées contre la firme.

Dans certains pays, notamment en Belgique, au Brésil, au Canada, en Italie et au Japon, la thalidomide demeure sur le marché pendant plusieurs mois (après avoir été retirée du marché en Allemagne de l'Ouest et en Grande-Bretagne).

En se basant sur le nombre croissant de cas bien documentés où la mère aura définitivement fait usage de la thalidomide au début de sa grossesse, il devient donc possible de déterminer l'éventail des difformités imputables au médicament.

Les malformations identifiées sont les suivantes :

1. Absence de pavillons de l'oreille externe et surdité.
2. Malformations des muscles de l'œil et du visage.
3. Absence ou hypoplasie des bras, affectant de préférence le radius et le pouce.
4. Pouces avec trois phalanges.
5. Difformité du fémur et du tibia.
6. Malformations du cœur, de l'intestin, de l'utérus et de la vésicule biliaire.

En contrepartie, il est aussi possible de reconnaître les types de difformités qui ne sont certainement pas dues à la thalidomide. La distinction claire et nette entre les cas de thalidomide et de non-thalidomide est importante sur deux niveaux; premièrement en tant que fondement pour le dédommagement des victimes et, deuxièmement, pour fins de consultation génétique. Les individus affectés et leurs parents ont le droit de savoir s'il existe un risque de récurrence pour leurs enfants ou si les frères et les sœurs des patients peuvent être atteints des mêmes malformations. Dans la plupart des cas, une étude minutieuse du type de malformation permettra un diagnostic clair et fiable, mais certains cas demeurent encore non confirmés. Dans tous les cas définitifs de thalidomide, les enfants nés ultérieurement, soit au terme d'une grossesse sans thalidomide, ne présentent pas de malformations similaires. Il en va de même pour les enfants des victimes de la thalidomide. Cependant, au volet du dédommagement, on attribue aussi les dommages dans certains cas douteux à la thalidomide. Ainsi, quelques bébés, dont la mère ou le père aura été reconnu à tort comme une victime de la thalidomide, présentent de telles difformités. J'ai pu obtenir des renseignements sur six de ces cas nés en Belgique, en Bolivie, en Russie, en Allemagne de l'Ouest, en Angleterre et au Japon.

La thalidomide peut causer des malformations très différentes chez différents enfants. L'un naîtra sans oreilles externes, affecté de surdité et de paralysie aux muscles des yeux et du visage, mais avec des membres normaux. Chez l'autre, les oreilles seront normales, mais les bras seront absents. Ou encore, l'enfant aura les bras gravement raccourcis avec seulement deux ou trois doigts et ce, souvent accompagné de malformations internes. Dans un autre cas, les pouces auront anormalement trois phalanges, avec un possible rétrécissement de l'anus. Individuellement, le type de malformation causée par la thalidomide dépend du moment de la prise du médicament. Généralement, la thalidomide n'aura pas de conséquences si elle est utilisée avant le 34<sup>e</sup> jour ou après le 50<sup>e</sup> jour suivant les dernières règles.

Voici la séquence des difformités selon la période sensible (35<sup>e</sup> au 50<sup>e</sup> jour) :

1. Absence d'oreilles et surdité : du 35<sup>e</sup> au 37<sup>e</sup> jour
2. Absence de bras : du 39<sup>e</sup> au 41<sup>e</sup> jour
3. Phocomélie avec trois doigts : les 43<sup>e</sup> et 44<sup>e</sup> jours
4. Pouces avec trois phalanges : du 46<sup>e</sup> au 48<sup>e</sup> jour.

Si la thalidomide est prise tout au long de la période sensible, les dommages pourront affecter gravement les oreilles, les bras, les jambes et les organes internes, et mener souvent à une mort précoce.

Près de 40 % des victimes de la thalidomide seront décédées avant leur premier anniversaire.

L'épidémie de malformations aux membres et aux oreilles suit d'environ huit mois les chiffres de ventes de thalidomide. À la fin novembre 1961, alors que la thalidomide est retirée du marché en Allemagne, l'épidémie de malformations se termine brusquement, tel que prévu, vers la fin de juillet 1962. Au Japon, où le médicament est finalement retiré en septembre 1962, l'épidémie atteint son plus haut niveau au moment même où elle tire à sa fin en Allemagne. De tels parallèles, entre les ventes de thalidomide et ces épidémies, seront identifiés à travers le monde, notamment en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, en Suède et au Royaume-Uni.

Les premières accusations contre Chemie Gruenthal atteignent le bureau du procureur de la cour fédérale d'Aix-la-Chapelle vers la fin de 1961. Dès 1968, une mise en accusation de 972 pages est préparée, basée sur quelques 500 000 documents. Le 27 mai 1968, un procès au criminel est intenté par le procureur public contre sept des hommes de Chemie Gruenthal. Les arguments étant que ces individus soient responsables de la mise en marché d'un médicament qui aura causé des dommages physiques considérables sans avoir été testé convenablement, et de ne pas avoir réagit en temps opportun aux renseignements sur ses effets secondaires, mais d'avoir plutôt tenté de réprimer ces informations. Les premiers deux mois et demi du procès porteront sur la neuropathie périphérique causée par la thalidomide. Appelé à témoigner en tant qu'expert le 12 août 1968, j'ai enfin la possibilité de rendre compte de mon expérience personnelle, de débattre les documents fournis par d'autres chercheurs et d'élaborer mes propres conclusions basées sur l'historique et la géographie de l'épidémie de dysmélie et d'antotie ainsi que sur des histoires de cas et des documents indiquant le moment de la prise de thalidomide en relation avec le stage de la grossesse. Je suis autorisé à présenter mes preuves pendant trois jours consécutifs, soit environ onze heures. Le contre-interrogatoire de la défense débute cinq jour plus tard et durera douze jours, pour un total approximatif de 45 heures. Les questions que présente la défense portent sur plusieurs aspects du problème, particulièrement par rapport à des particularités de morphologie ou d'histoires de cas douteuses, évitant toutefois de discuter de faits ou d'arguments décisifs.

Voici le commentaire que je livre à un journaliste après le contre-interrogatoire :

« Ils ont tenté de fendre les cheveux en quatre, mais ce n'est pas de mes cheveux dont il était question. »

Le 10 octobre 1969, soit un an et deux mois plus tard, le tribunal décidera que mon témoignage ne peut être utilisé puisque, selon les avocats de la défense, des motifs raisonnables sous-tendent que je puisse ne pas être aussi impartial que devrait l'être un témoin expert. Les raisons de présumer de ma partialité ne découlent pas de mon témoignage ni de mes réponses lors du contre-interrogatoire, pendant lequel j'aurai tenté d'analyser les faits sans parti pris, mais tirent plutôt leur origine de déclarations de correspondances antérieures. Je dois admettre que mon jugement moral de Chemie Gruenthal aura certainement été quelque peu biaisé, et que je ne partage pas ma sympathie équitablement entre la compagnie et les victimes de la thalidomide, mais j'aurai pris grand soin de ne pas me laisser influencer dans mon jugement des faits. Quoique la décision du tribunal de ne pas admettre mon témoignage soit pour moi une surprise, je considère ce refus comme un compliment envers mon implication morale plutôt qu'une atteinte à mon intégrité scientifique.

Le procès prend fin le 18 décembre 1970 et aura duré près de deux ans et sept mois. Il n'y aura ni condamnation ni acquittement. La cour jugera la poursuite du procès sans intérêt pour le public suite à une entente hors cour intervenue le 10 avril 1970 entre Chemie Gruenthal et Urn. Schulte-Hillen and Schreiber, les avocats de la partie demanderesse concernant le dédommagement des victimes. En vertu de cette entente, Chemie Gruenthal accepte de verser 100 millions de marks allemands aux enfants affectés de malformations attribuées probablement à la thalidomide. La cour publie une évaluation prospective et équilibrée de la tragédie entière de la thalidomide, confirmant l'irréfutabilité du potentiel tératogène de la thalidomide et soulignant qu'il serait plus important de modifier l'ensemble du système de développement, de promotion et de vente de médicaments, du contrôle légal et de l'attitude des médecins et des patients, que d'identifier et de punir quelques boucs émissaires pour des erreurs de quelque omission ou commission que ce soit, universellement permises et même encouragées par la société, et qui auraient pu être commises par n'importe quelle compagnie pharmaceutique.

Le 17 décembre 1971, le ministère fédéral de la Santé crée la fondation « Hilfswerk fuer behinderte Kinder » (c'est à dire un institut pour venir en aide aux enfants handicapés) qui établira le fondement légal de l'entente, reprenant ainsi la responsabilité du plan d'indemnisation.

Je suis invité par le conseil d'administration, constitué pour distribuer les sommes versées par Chemie Gruenthal ainsi qu'un montant supplémentaire fourni par le gouvernement fédéral, à agir en tant que membre de sa commission médicale, dont le rôle est de décider si une malformation est due ou non à la thalidomide et d'estimer le degré de dommages selon une échelle de pointage établie par la commission.

En 1971 et 1972, j'aurai donné mon avis sur l'origine des malformations d'environ 1 600 enfants et, en 1973, de presque 800 cas de plus. Les dédommagements, cependant, ne débiteront pas avant décembre 1972, ne représentant au début qu'un très minime montant moyennant environ 10 000 DM.

En 1973, après avoir recueilli les renseignements médicaux nécessaires et rédigé une dizaine ou vingtaine de lettres par dossier, nous parvenons finalement à fixer le montant de l'indemnité. La somme totale accordée par cas individuel variera d'environ 100 000 DM à 180 000 DM.

Le 28 septembre 1973, le ministère de la Santé élabore les instructions détaillées pour l'accord d'une indemnité dans les cas de dommages causés par la thalidomide, incluant une échelle de pointage permettant de fixer les montants accordés selon les différents degrés de dommages.

Les rentes (pensions) mensuelles varient de 100 DM à 450 DM. Ces montants seront révisés à la hausse suite à l'amendement des directives, le 4 août 1976, pour se chiffrer à 125 DM et 562 DM par mois puis, après les révisions du 1er juillet 1977, du 4 février 1980 et du 30 août 1991, à 141 DM et 635 DM.

En décembre 1991, la somme de 538 millions DM aura été versée.

Le nombre de victimes de la thalidomide couvertes par le plan d'indemnité allemand s'élève à 2 866.

Les pays tels le Canada, l'Italie, le Japon, la Suède et le Royaume-Uni ne seront pas inclus dans le plan d'indemnisation allemand, puisque dans ces pays, des firmes autres que Chemie Gruenenthal sont responsables de la vente de thalidomide. Les victimes britanniques, canadiennes, japonaises et suédoises ne recevront une compensation semblable que suite à un litige. Le seul pays où aucune réglementation ne semble exister à l'égard d'une telle indemnisation est l'Italie.

Je me rends à Dublin en février 1973 accompagné du professeur Marguardt afin d'examiner quelques 200 enfants irlandais potentiellement affectés par la thalidomide. Malgré le fait que certaines des victimes irlandaises examinées affichent les mêmes types de malformations que celles identifiées en Allemagne de l'Ouest et attribuées à la thalidomide, la majorité présente une variété de conditions bien différentes.

Le plan d'indemnisation de Gruenenthal s'appliquera aussi à d'autres pays où la thalidomide aura été mise sur le marché par la société allemande ou fabriquée sous licence, comme en Autriche, en Belgique, au Brésil, en Finlande, aux Pays-Bas, au Portugal, en Syrie et au Mexique. Dans ces pays, les malformations attribuables à la thalidomide sont les mêmes que celles identifiées en Allemagne de l'Ouest et, lorsque le moment exact de la prise du médicament est connu, il coïncide avec la période sensible telle qu'élaborée grâce aux renseignements sur les cas allemands. La race, les habitudes alimentaires ou le climat semblent n'avoir aucune influence.

En 1971, monsieur Nishida et ses collègues, avocats de la partie demanderesse dans le procès contre la compagnie Dai Nippon et le ministère japonais de la Santé, m'invitent à me rendre dans leur pays pour agir en tant que témoin expert au tribunal de comté de Tokyo. J'y demeurerai du 21 octobre au 27 novembre 1971.

Les sessions à la cour ont lieu deux jours par semaine. La veille, les avocats discutent avec moi les détails des procédures du lendemain.

Les sessions à la cour de Tokyo seront différentes en tous points de vue de celles du procès Alsdorf en Allemagne. Non seulement le langage y sera beaucoup plus respectueux dans le ton et dans la formulation, mais les avocats de la défense sembleront mieux informés et intéressés aux faits et moins inclinés à faire sortir leurs opposants de leurs gonds par des insinuations.

D'après les rumeurs et mes conversations avec différentes personnes de chacune des parties, j'ai l'impression que le ministère de la Santé et Dai Nippon se préparent à conclure un accord semblable à celui de l'Allemagne, et que les avocats croient avantageux de poursuivre le procès afin de mieux se positionner en prévision des négociations à venir.

Le 22 novembre 1972, monsieur Miyatake, président de Dai Nippon, me demande de le rencontrer à son hôtel. Après une conversation de trois heures, monsieur Miyatake ne me laisse aucun doute qu'il est convaincu que la thalidomide soit à l'origine de l'épidémie de malformations de membres et qu'il est, ainsi que le ministère de la Santé, disposé à conclure une entente d'indemnisation.

Trois ans plus tard, soit le 26 octobre 1974, un accord formel est conclu à la cour de Tokyo concernant les 39 familles impliquées dans le procès de Tokyo. D'autres accords formels du même type suivront peu après pour des procès similaires à Kyoto, Osaka, Nagoya, Gifu, Okayama, Hiroshima et Fukuoka.

Environ 300 victimes de la thalidomide seront reconnues par le comité médical établi par le ministère de la Santé japonais. Invité à siéger en tant que membre sur ce comité, je suis donc ainsi impliqué depuis 1975 dans l'évaluation individuelle des cas au cours des nombreuses sessions du comité. Les sommes versées aux victimes japonaises de la thalidomide seront considérablement plus généreuses que celles accordées dans les autres pays.

J'aurai le privilège, au mois de mai 1992, d'assister à une réunion de la fondation Ishizue entouré de 70 victimes de la thalidomide, dont certaines déjà rencontrées en 1965 ou en 1971.