

LA THALIDOMIDE. LORSQUE L'HISTOIRE DOIT ÉCLAIRER L'AVENIR

Ph. EUCHER¹

Mots-clefs : thalidomide, résurgence, risque zéro, éthique et responsabilité médicale
Correspondance : Ph. Eucher, cliniques universitaires de Mont-Godinne, service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique, avenue Therasse 1, B-5530 Yvoir.

RÉSUMÉ

« There has never been a drug that has so profoundly affected drug development around the world as has Thalidomide »

Sol Barer, Chief executive officer of Thalidomide, manufacturer Celgene Corporation. JAMA 1997 : 8-10

Le corps médical est actuellement confronté à la résurgence d'une ancienne molécule jadis bannie de l'arsenal thérapeutique en raison de ses dramatiques effets tératogènes : la thalidomide. Nous rappelons les faits principaux qui jalonnent son histoire, depuis sa commercialisation en 1957 jusqu'à sa récente approbation par la FDA. Les mesures de précaution indispensables lors de sa prescription sont détaillées. Nous rappelons, exemples à l'appui, que la notion de risque zéro n'existe pas en médecine quelles que soient les précautions prises. Nous insistons donc sur la responsabilité qui pèse sur chaque prescripteur de thalidomide en cas d'effets secondaires délétères.

INTRODUCTION

Les membres du comité d'éthique des cliniques de Mont-Godinne ont dû se pencher au cours des douze derniers mois sur plusieurs protocoles d'études expérimentales testant l'efficacité d'une ancienne molécule, la thalidomide, responsable voici plus de quarante ans des malformations sévères présentées à la naissance par une dizaine de milliers d'enfants. A cette occasion, il nous a semblé opportun de rappeler l'histoire peu banale de cette drogue, depuis sa commercialisation dans les années 1950 jusqu'à sa réapparition récente. La multiplication exponentielle des indications médicales potentielles, qui font actuellement l'objet d'études, ravive en effet le débat éthique lié à son usage.

LE MYTHE DE LA BARRIÈRE PLACENTAIRE

Dans les années 1950, on n'ignorait pas que le fœtus pouvait développer des anomalies en ré-

ponse à l'action d'agents extérieurs comme des poisons, des infections, les rayons X, la malnutrition ou certains médicaments (1). Selon Ann Daily cependant il n'y avait guère de prudence particulière en matière de prescriptions médicamenteuses aux femmes enceintes parce que l'on assimilait le placenta à une bonne barrière de protection : seules les drogues administrées à un dosage tel qu'il aurait été toxique pour la mère pouvaient être nuisibles au fœtus. L'expérimentation animale essayait de produire toutes sortes d'anomalies sans vraiment savoir dans quelle mesure elles pouvaient s'appliquer à l'Homme. Par ailleurs, la médecine se souvenait encore de cette période sombre de ses connaissances où la sauvegarde de l'accouchée passait largement avant celle de son nouveau-né. A l'exception de tératologistes publiant leurs recherches de laboratoire dans des revues spécialisées à audience limitée, il semble que la communauté médicale se préoccupait assez peu de l'adéquation des expérimentations réalisées sur

¹ Service de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne, 5530 Yvoir.

des animaux. Dans ces conditions, l'industrie pharmaceutique elle-même n'avait guère de raisons d'y accorder plus d'importance, les expériences servant autant à la protéger en cas de plainte qu'à protéger les patients (2).

LE DRAME DE LA PHOCOMÉLIE IATROGÈNE

L'ÉMERGENCE D'UN HYPNOTIQUE

Bien que l'histoire connaisse quelques variantes dans la littérature, il ressort qu'en 1953, la firme suisse CIBA, ayant synthétisé la thalidomide, ne lui trouva aucune utilité lors d'essais cliniques et l'abandonna (3). En 1954, une petite société pharmaceutique allemande dont les ambitions commerciales dépassaient la rigueur scientifique, la Chemie Grünenthal, reprit à son compte les recherches sur cette molécule, la testant sans résultat comme antigrippal, antiépileptique, antihistaminique, antibiotique, ... Le seul effet réellement constant de la drogue semblait résider dans le profond sommeil paisible qu'expérimentaient les volontaires. Le produit paraissait par ailleurs incroyablement sûr, aucun effet secondaire n'ayant été observé sur les animaux de laboratoire; il était impossible de se suicider avec !

Sachant qu'à l'époque les hypnotiques sont essentiellement représentés par les barbituriques dont la sécurité est moindre, la firme Chemie Grünenthal décide de commercialiser la thalidomide à cet usage, sous l'appellation de Contergan®. Les nausées matinales du début de la grossesse représentent une autre indication officielle du médicament qui peut être consommé également par les femmes durant l'allaitement et pour calmer les enfants « difficiles ».

Suite à une vaste campagne publicitaire (50 revues médicales, 50.000 circulaires thérapeutiques, 250 000 lettres aux médecins en Allemagne), le produit, commercialisé le 1er octobre 1957, devient rapidement un best-seller. En 1959, on estime à un million le nombre d'utilisateurs quotidiens en Allemagne, la firme écoule une tonne de thalidomide par mois, et le produit est le troisième médicament le plus vendu en Europe. Une compagnie anglaise, la Distillers Company, acquerra la licence et commercialisera la thalidomide sous le nom de

Distaval®, stipulant à son tour dans la notice qu'elle pouvait être prise sans risque par les femmes enceintes. *In fine*, la drogue sera vendue dans 46 pays, par une bonne douzaine de compagnies sous licence, en Europe mais aussi en Asie, en Australie et en Afrique, sous une quarantaine de noms différents (dont le Softénon® en Belgique) ; dans bon nombre de formulations, la thalidomide sera mélangée à de la quinine, à de la vitamine C, à de la phénacétine ou de l'aspirine, et même à des barbituriques.

Initialement, le médicament pouvait être acheté sans prescription, mais assez rapidement il s'avéra qu'il était responsable parfois de névrites périphériques éventuellement sévères et irréversibles. La firme reçut plusieurs centaines de cas rapportés, nia systématiquement tout rapport de cause à effet, mais à la fin de l'été 1961, elle fut contrainte d'accepter que la prescription médicale en devint obligatoire dans toute l'Allemagne. La drogue continua cependant d'être considérée comme incroyablement sûre.

Assez rapidement également, les centres allemands de néonatalogie constatèrent une augmentation du nombre de nouveau-nés ayant des malformations rares et graves touchant surtout les membres (agénésie ou hypogénésie des bras et/ou des jambes), mais également absence d'oreilles et surdité, paralysie faciale, lésions oculaires, anomalies cardiaques, digestives, urinaires et génitales. Faute de communication adéquate et d'enquête épidémiologique (rendues difficiles par l'absence de prescription obligatoire), chaque centre se croira victime de la fameuse loi des séries liées au hasard, d'autant plus que beaucoup de femmes enceintes avaient pris le médicament durant leur grossesse sans que cela n'entraîne de malformations. Aussi, et bien que le premier bébé atteint par la thalidomide soit né le 25 décembre 1956 (malformation des oreilles, le bébé était celui d'un employé de la firme qui avait reçu des échantillons ...), il faudra attendre le 16 septembre 1961 pour que Wiedeman publie (dans le JAMA) 27 cas de phocomélie et suggère qu'une des nouvelles drogues sur le marché en soit responsable. Dès lors, le Dr Lenz, chef du service de pédiatrie à l'hôpital universitaire d'Hambourg interrogera les mères des enfants mal formés et collectera, notamment par voie de petites annonces dans la presse, quatorze cas supplémentaires ayant pour dénominateur commun la prise de thalidomide. Au moment

même, à l'autre bout de la terre, un obstétricien australien qui avait prescrit la thalidomide à ses patientes, le Dr Mc Bride arrive aux mêmes conclusions. Grâce à leurs publications dans le *Lancet* (4, 5) et à la divulgation dans le grand public des conclusions du Dr Lenz par un important newspaper, Chemie Grunenthal et Distillers Co accepteront finalement, fin 1961, après des semaines de dénis obstinés, de retirer la thalidomide des marchés allemand et anglais. En raison de la passivité des pouvoirs publics, la thalidomide continuera cependant à être vendue durant plusieurs mois encore en Belgique, au Brésil, au Canada, en Italie, sans compter les boîtes encore en possession des particuliers. Au Japon, elle ne sera retirée du marché qu'en septembre 1962 ...

On considère que 24 000 embryons pourraient avoir été endommagés, une partie de ceux-ci étant morts avant la naissance. Parmi les survivants, 40 % décédèrent avant leur premier anniversaire. On estime donc que plus de 5 000 enfants atteints, devenus adultes maintenant, sont en vie. Rien qu'en Allemagne, 2 866 victimes furent reconnues ; 300 au Japon, 450 en Angleterre, 100 en Suède, ...

Quatre mois après le retrait de la thalidomide, la Distillers Company rapportait que le médicament, à dose *ad hoc* et à une période clé de la gestation entraînait chez le lapin des effets tératogènes. D'autres études montrèrent ensuite que cela se vérifiait chez le singe entre le 23^e et le 31^e jour de la gestation, mais il était trop tard. L'expérimentation animale effectuée avant commercialisation de la thalidomide se révélait donc inappropriée, utilisant soit des espèces relativement peu sensibles, comme le rat, soit des dosages excessifs qui provoquaient la mort des fœtus ne permettant donc pas d'observer les séquelles, soit l'administration à un moment inadéquat de la gestation. Cet échec de l'expérimentation animale sert toujours aujourd'hui de cheval de bataille, à notre avis de façon inappropriée, aux associations de protection des animaux ; il n'en reste pas moins vrai qu'il est toujours actuellement très difficile de prévoir quel modèle expérimental permettra de prédire avec le plus d'efficacité la réponse d'un organisme humain à une drogue.

Chez l'Homme, la drogue est tératogène du 35^e au 50^e jour après les dernières menstruations, une période précoce où la femme peut encore aisément ignorer qu'elle est enceinte. Un seul et unique comprimé durant cette période suffit !

LA CLAIRVOYANCE DE LA FDA AUX USA

Alors que la FDA américaine compte aujourd'hui plus de 200 postes médicaux, elle n'employait à l'époque que sept temps-pleins. Frances Kelsey, médecin ne travaillant que depuis quelques mois à la FDA mais pourvue d'un sérieux curriculum vitae (ancien éditeur associé du *JAMA*) reçut comme premier dossier celui de la thalidomide introduit en vue d'autorisation de commercialisation sur le territoire américain en septembre 1960 par la compagnie Richardson-Merrell qui en avait acheté la licence (3). Ce devait être un dossier facile, une simple formalité, les règles en vigueur depuis 1938 ne concernant que la sûreté des médicaments, pas leur efficacité. Surprise par l'absence totale d'effets secondaires rapportés dans le dossier, et estimant en accord avec sa petite équipe (1 pharmacien, 1 chimiste) que les données concernant l'absorption, le métabolisme et l'excrétion du médicament étaient insuffisantes, elle tint tête à la société pharmaceutique qui réintroduisit le dossier en janvier 1961; elle le repoussa encore durant une année pendant laquelle les effets secondaires tels que la névrite devinrent publics. Grâce à son jugement, les USA furent épargnés, le produit n'y étant jamais commercialisé. Elle reçut du Président J.F. Kennedy la plus prestigieuse décoration civile en août 1962. Fin 1961, l'Allemagne se dota à son tour d'un équivalent de FDA, comme de nombreux autres pays.

On recense néanmoins une dizaine de cas d'enfants mal formés suite à la thalidomide aux USA, des échantillons (2,5 millions de comprimés !) ayant été envoyés à plus d'un millier de praticiens par Richardson-Merrell qui anticipait un accord rapide de la FDA. La firme, soucieuse de savoir si les médecins américains désiraient utiliser sa molécule, leur proposait de la tester sur leurs patients; il s'agissait cependant plus d'une promotion déguisée en étude que d'une étude expérimentale à proprement parler puisque aucun « case report form » ne devait être renvoyé à la firme. L'absence même de prescriptions et de registres nominatifs de patients rendra d'ailleurs complexe le travail ultérieur des enquêteurs à la recherche d'éventuelles victimes.

Bien qu'il n'y eût pas comme en Europe de véridible scandale aux USA, vu le petit nombre de victimes, le pays prit lentement conscience du péril auquel il avait échappé grâce aux campagnes d'avertissement données par le Dr Helen Taussig,

célèbre cardiologue du John Hopkins Hospital, et surtout grâce à un article de presse paru dans le Washington Post en juillet 1962, ce qui propulsa le projet de loi Kefauver, du nom d'un sénateur du Tennessee qui travaillait sans relâche mais sans succès depuis des années à améliorer l'accès aux médicaments. Entérinée en octobre 1962, la loi imposait dorénavant pour qu'un médicament soit approuvé, non seulement qu'il fasse preuve de sa sûreté mais aussi de son efficacité, et que les patients participant à des études cliniques donnent leur consentement. Les autres pays emboîtèrent le pas, durcissant les investigations nécessaires à l'enregistrement des médicaments.

LE PROCES ET LE BAN INTERNATIONAL

Le plus grand procès de l'histoire du médicament s'éternisa en Allemagne de mai 1968 à janvier 1970, après sept années d'instruction préalables. Il fut suspendu sans condamnation, les avocats de Chemie Grunenthal réfutant toutes les accusations et évinçant les témoins principaux, comme le Dr Lenz taxé de sympathie pour les victimes (6). Un des arguments de la défense était que grâce à la thalidomide, des fœtus atteints de malformations spontanées normalement fatales avaient pu survivre. En marge du tribunal, ils finirent par convaincre les plaignants que si le procès perdurait plus longtemps et débouchait sur des condamnations, Chemie Grunenthal ne serait financièrement plus en mesure de dédommager les plaignants. La firme évita donc le jugement en contrepartie d'une forte somme (100 millions de marks) versée à une fondation en faveur des victimes, qui continuent d'ailleurs à percevoir des indemnités. En Angleterre, une véritable conspiration du silence entre les instances juridiques, le gouvernement et la très puissante Distillers Company empêcha les familles des victimes d'obtenir toute compensation sérieuse jusqu'au 24 septembre 1972, date à laquelle le Sunday Times rompit l'interdit fait à la presse de publier tout article sur la thalidomide sous peine d'emprisonnement. Suite à cette publication « Our Thalidomide Children : a National Shame », quelques actionnaires de la firme, outrés par l'abandon dans lequel se trouvaient les victimes se coalisèrent pour faire pression sur Distillers; il fallut cependant attendre une véritable campagne d'affichettes placardées de nuit dans Londres et incitant la population à boycotter les alcools vendus par Distillers, pour que celle-ci, affolée par la chute de son chiffre d'affaires, contribue finalement à un important fonds

indépendant de solidarité. Guinness, actuel propriétaire de la compagnie, continue d'alimenter ce fond. Les victimes des autres pays furent dédommagées de la même façon, à l'exception de l'Italie, sans qu'aucune condamnation soit jamais prononcée.

Cependant, malgré l'interdiction internationale de vente, l'histoire de la thalidomide ne s'arrête pas là !

LA POURSUITE DES RECHERCHES

En 1964, un patient grabataire, atteint d'une forme de lèpre particulièrement douloureuse, l'érythème nodulaire, est référé au Dr Jacob Sheskin du Jerusalem Hospital for Hansen's Disease (3). Ses souffrances sont telles qu'il n'a plus dormi depuis des semaines! A tout hasard, Sheskin lui administre deux comprimés de thalidomide et constate que le patient s'endort pendant vingt heures et qu'il est capable ensuite de sortir du lit. Six autres patients similaires expérimentèrent des résultats identiques; une étude en double aveugle au Vénézuëla, suivie d'une étude à grande échelle par le WHO (organisation mondiale de la santé) confirmèrent un taux élevé de succès. Le WHO stipula que seules les femmes ménopausées pouvaient être exposées à la thalidomide (7).

En 1991, le Dr Kaplan de la Rockefeller University démontre le mécanisme responsable de cette action bénéfique : la thalidomide diminue la TNF- α (tumor necrosis factor), une protéine responsable de l'inflammation tissulaire dont les taux sont élevés chez certains lépreux. Elle suggéra aussi d'utiliser la thalidomide pour combattre la cachexie des patients tuberculeux, une autre mycobactérie.

De son côté, la jeune firme pharmaceutique américaine Celgene tente dès 1987 de développer une drogue qui puisse combattre le problème croissant de la tuberculose chez les patients atteints du SIDA. Après contact avec le Dr Kaplan, Celgene décide d'étudier la thalidomide et démontre qu'elle stimule la réponse des lymphocytes T; certains analogues, appelés drogues immunomodulatrices sont encore bien plus puissants et peuvent agir directement sur les tumeurs en induisant la mort cellulaire ou en stoppant la croissance cellulaire.

Parallèlement, les chercheurs de Harvard University démontrent que la thalidomide inhibe le développement des nouveaux vaisseaux sanguins, confirmant par la même son action tératogène sur la

croissance des membres. Or, l'idée germe que cette action anti-angiogénésique pourrait freiner le développement des cancers. En 1999, le Dr Barlogie (Université d'Arkansas) publie des résultats encourageants dans le traitement du myélome, une tumeur caractérisée entre autres par une angiogénèse accrue.

Actuellement, Celgene sponsorise environ 125 protocoles d'étude concernant la thalidomide auprès d'un grand nombre de centres indépendants situés sur tous les continents (8). Les maladies ainsi traitées concernent l'héματο-oncologie (surtout le myélome), les tumeurs solides (tumeurs cérébrales, tumeurs du sein, du colon, du foie, du rein, du poumon, mélanomes, ...), la cachexie liée aux cancers, certaines formes de SIDA, les maladies entérologiques inflammatoires (Crohn, colite ulcéraire), certaines maladies dermatologiques (sclérodermie, vasculite, lupus érythémateux), des maladies auto-immunes (arthrites rhumatoïdes, sarcoïdose), et bien d'autres, de la maladie d'Alzheimer à la décompensation cardiaque avancée en passant par l'histiocytose et la malaria cérébrale ... Il convient d'insister sur le fait que dans bon nombre de ces indications, il n'existe actuellement que des postulats théoriques sur l'efficacité éventuelle de la thalidomide, relayés par quelques publications de cas cliniques anecdotiques; les patients inclus dans ces nombreuses études peuvent très bien n'en tirer aucun bénéfice thérapeutique ! Il va sans dire que tous ces patients sont avertis par écrit et oralement des effets secondaires de la thalidomide, notamment sa tératogénicité. Selon les investigateurs, toutes les mesures de précaution ont été réunies.

À NOUVEAU SUR LE MARCHÉ

Le 16 juillet 1998, la très pointilleuse FDA américaine approuvait la commercialisation de la thalidomide par la firme Celgene, exclusivement dans l'indication de la lèpre érythémateuse nodulaire, une maladie rare aux USA, tout en sachant parfaitement qu'elle ouvrait ainsi la porte aux prescriptions "off label", à savoir pour des indications autres que la lèpre. Incapable en effet d'endiguer la vente croissante au marché noir, notamment auprès de ceux touchés par le SIDA, de cette molécule produite au Brésil et en Argentine dont elle ne pouvait contrôler la pureté, elle préférait en légaliser l'usage (9). Une petite enquête préliminaire de la FDA portant sur 130 personnes avait démontré que le mot "thalidomide" n'évoquait rien

auprès de deux tiers des personnes interrogées de moins de 45 ans. Dès lors, à la demande des agences gouvernementales et d'associations, comme l'association des victimes canadiennes de la thalidomide, la firme s'est donc engagée dans un vaste programme éducatif appelé STEPS (System for thalidomide Education and Prescribing Safety) incluant les patients, les médecins et les pharmaciens (8). Pour les patients, le programme comprend test de grossesse, double contraception, consentement éclairé, et participation obligatoire et confidentielle dans un registre géré par un groupe académique indépendant de recherche épidémiologique. Les médecins doivent être affiliés au STEPS, obtenir un consentement éclairé et recourir aux tests de grossesse avant prescription. Les pharmaciens également affiliés, doivent vérifier le consentement écrit du patient, les coordonnées du prescripteur qui doit être membre du STEPS, ne peuvent fournir plus de quatre semaines de traitement à la fois et ne peuvent renouveler automatiquement l'approvisionnement des patients. Les ordonnances ne sont valides que durant quinze jours. Les craintes de la FDA sont telles et la molécule reste si mystérieuse que les recommandations officielles vont jusqu'à imposer le préservatif aux patients masculins sexuellement actifs même s'ils sont ... vasectomisés ! Des précautions compréhensibles seulement par des intellectuels. Elle recommande également un test de grossesse supplémentaire par semaine durant le premier mois de traitement, puis un test tous les quinze jours ou tous les mois selon la régularité des cycles. Il est encore stipulé que les patients traités ne peuvent être donneur de sang ou de sperme.

Ce programme ambitieux, s'il fonctionne correctement aux USA (aucun cas de malformation enregistré par Celgene en date de janvier 2003 selon une communication personnelle), risque d'être mal aisé à appliquer dans les pays moins favorisés. Pour exemple, la Chine est au nombre des six ou sept pays producteurs actuels de thalidomide.

Durant les dix-huit premiers mois de commercialisation aux USA, 10 456 patients furent enregistrés dans le STEPS programme, dont 16 % de femmes en âge de procréation; 11,6 % d'effets secondaires furent spontanément rapportés dont 40,7 % considérés comme sérieux. Selon Celgene, l'incidence réelle des effets secondaires pourrait cependant être jusqu'à cent fois supérieure au taux spontanément rapporté par les utilisateurs (10).

SITUATION ACTUELLE EN BELGIQUE ET EN FRANCE

En France, ce sont les laboratoires Laphal qui produisent et commercialisent la thalidomide. Selon une communication personnelle, plus de 4500 patients ont été identifiés dans le registre de pres-

cription obligatoire depuis la réintroduction officielle du médicament dans certaines maladies orphelines en 1997.

En Belgique, la situation actuelle est résumée dans les tableaux I à IV que la direction générale de la protection de la santé publique a eu la gentillesse de

TABLEAU I

Affections	Médecin prescripteur	Avis écrit d'un spécialiste attaché à un établissement universitaire	Protocole	Approbation d'un comité d'éthique	Pharmacien dispensateur	Conditions particulières supplémentaires
Erythema Nodosum Leprosum A.R. 05/03/1990	Médecin directeur de l'Institut de Médecine tropicale	Non	Non	Non	Pharmacien de « l'Universitair Ziekenhuis » à Anvers	
- Lupus erythematosus discoïdes - Prurigo nodularis - Weber Christian's syndrome - Behcet's syndrome - Recurrent aphtous stomatitis - Polymorphous light erythema - Hydroa vacciniformis A.R. 05/03/1990 - Maladie de Jessner - Kanof A.R. 14/03/2000	Tous	Oui (dermatologie) A.M. 10/01/2001	Non	Non	Tous	
Graft-versus-host disease A.R. 05/03/1990	Tous	Oui (hématologie) A.M. 10/01/2001	Non	Non	Tous	
Myélome multiple A.R. 18/06/1999	Tous	Oui (hématologie) A.M. 10/01/2001	Oui A.R.Q 18/06/1999	Oui A.R. 18/06/1999	Tous	Uniquement dans le cadre d'un essai clinique A.R. 18/06/1999
- Maladie de Crohn réfractaire - Colite ulcéreuse A.R. 07/01/2001	Tous	Oui (gastro-entérologie) A.M. 10/01/2001	Non	Non	Tous	
Toute autre affection sans traitement efficace connu A.R. 07/01/2001	Tous	Non	Oui A.R. 07/01/2001	Oui A.R. 07/01/2001	Tous	Uniquement dans le cadre d'un essai clinique A.R. 07/01/2001

me fournir. Le tableau I résume les affections reprises dans les différents arrêtés royaux, la date de ceux-ci, et les conditions de délivrance. Le tableau II montre l'évolution du nombre de patients traités en Belgique de 1990 à 2002. Le tableau III résume le nombre de demandes accordées en 2002, ainsi que la ré-

partition des sexes. Le tableau IV détaille par ordre décroissant la répartition des patients par affection ayant fait l'objet d'une demande en 2002.

Le lecteur intéressé pourra trouver une description soignée des affections dermatologiques auto-

TABLEAU II

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE NOUVEAUX PATIENTS AUTORISÉS À SUIVRE UN TRAITEMENT À LA THALIDOMIDE DEPUIS 1990

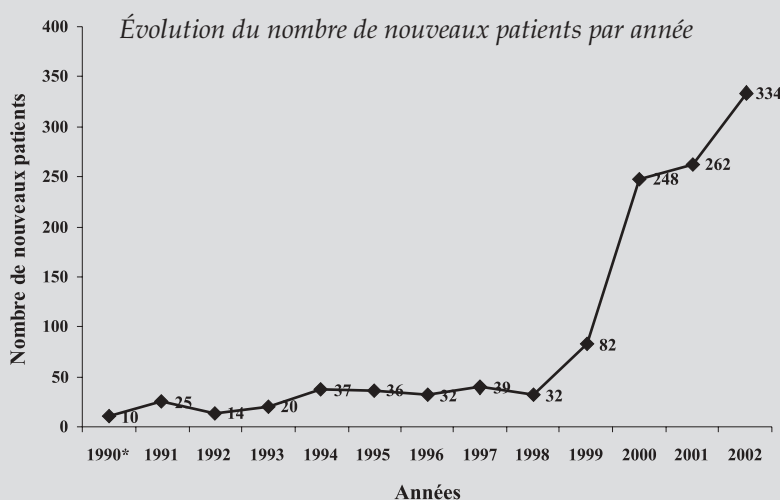


TABLEAU III

NOMBRE DE DEMANDES DE THALIDOMIDE ACCORDÉES EN 2002

Premières demandes	Prolongation de traitement	Total
334	590	924

NOMBRE DE PATIENTS DIFFÉRENTS CONCERNÉS PAR CES DEMANDES DE TRAITEMENT À LA THALIDOMIDE EN 2002

Hommes	Femmes	Total
261	250	511

TABLEAU IV

RÉPARTITION DES PATIENTS PAR AFFECTION (SUR 511 PATIENTS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE DEMANDE EN 2002)

Myélome multiple	371
Behcet's syndrome- Recurrent aphthous syndrome	52
Lupus érythémateux discoïde	40
Hypernéphrome	17
Prurigo nodularis	8
Graft-versus-host disease	7
Myélofibrose	5
Maladie de Jessner-Kanof	4
Maladie de Crohn réfractaire	3
Erythema nodosum leprosum	2
Angiomatose	1
Arthrite juvénile chronique systémique	1
TOTAL	511 patients

risant éventuellement le recours à la thalidomide dans un article publié dans cette revue en 2000 par le professeur Lachapelle (11).

LE RISQUE ZÉRO N'EXISTE PAS EN MÉDECINE

La réintroduction officielle de la thalidomide aux USA, et le grand nombre d'études cliniques en cours n'ont laissé personne indifférent. On peut très schématiquement regrouper en deux catégories les réactions parfois extrêmes qui se sont affrontées.

D'un côté, les opposants, représentés par les associations de victimes et un certain nombre de praticiens, ont exprimé leur refus d'un monde où la thalidomide puisse encore être manufacturée et distribuée. Incapables en pratique d'entraver la décision de la FDA vu la puissance des enjeux économiques et médicaux en cours, ils ont prôné des mesures draconiennes de précaution : stérilisation des femmes non ménopausées, cassettes vidéo explicites, photographies sur l'emballage des boîtes de comprimés ...

De l'autre côté, les médecins impliqués dans les protocoles d'étude estiment qu'il en va de la thalidomide comme de tout autre médicament : pour peu que les bénéfices sanitaires dépassent les risques encourus, que le patient donne un consentement éclairé, et que les mesures de précaution soient prises, la prescription est légitime. Après tout, bien d'autres médicaments tératogènes sont sur le marché, comme ceux utilisés quotidiennement en chimio-oncologie, le Roaccutane® en dermatologie, ou le Clozaril® en psychiatrie.

Afin d'étayer l'argumentation dans ce débat souvent passionnel, il nous semble utile de communiquer quatre pistes de réflexion qui concernent le Roaccutane®, la situation au Brésil, la firme Celgene, et la jurisprudence.

LE ROACCUTANE®

Il s'agit d'un médicament hautement tératogène, utilisé dans certaines formes d'acné et dont la prescription est régie depuis 1988 par un système de contrôle proche du STEPS, à savoir consentement éclairé, contraception obligatoire, test de grossesse et registre. Un rapport récent de la

FDA signale que la firme pharmaceutique impliquée a répertorié 2181 cas de grossesse chez des patientes sous Roaccutane® malgré son système de prévention, se soldant par 166 cas de bébés malformés (12). Cela peut s'expliquer par le très grand nombre de prescriptions, le non respect des consignes contraceptives, un manque de fiabilité des tests de grossesse, une mauvaise utilisation des méthodes contraceptives ou leur manque de fiabilité. Dans sa réponse (13), la firme mentionne qu'il est connu que 5 % des femmes utilisant une contraception hormonale vont néanmoins se révéler enceintes au cours de la première année d'utilisation ! Elle mentionne que grâce à son programme de prévention, elle a finalement fait chuter ce taux à 0,021 % en 1999. Cela ne fait pas 0 % ... Par ailleurs, selon un article paru dans la revue *Teratology*, certaines femmes enceintes sous Roaccutane affirment ne pas avoir eu de tests de grossesse ou d'information spécifique (14).

LE BRÉSIL

En juin 1993, un reportage de la télévision anglaise tourné au Brésil révélait la naissance de 21 enfants mal formés issus de mères ayant pris de la thalidomide. Dans un article publié en mars 1994 par le *Lancet*, le journaliste annonçait 26 cas supplémentaires, toujours dans le même pays (15). Le reportage montrait une jeune femme s'approvisionnant auprès d'une pharmacie non autorisée qui ne fournissait pas de mise en garde particulière. Bien que la plupart des mères dans ce reportage aient utilisé la thalidomide pour soigner leur propre lèpre, certaines l'avaient obtenue de leur mari ou de leur entourage. Quelques-unes l'avaient même prise comme abortif, peut-être sur base des avertissements de la notice qui préconise d'éviter son usage en cas de grossesse ... L'effet secondaire hypnotique qui, faut-il le rappeler, était l'indication même de sa commercialisation en 1957, pourrait également inciter à sa consommation par le patient ou son entourage, d'autant plus que l'absence d'accoutumance à cet effet tranquilisant ainsi que l'avait clamé en son temps Chemie Grunenthal, est controversé. Il est opportun de mentionner ici les résultats d'une enquête réalisée auprès d'une centaine de jeunes femmes américaines concernant leur interprétation d'un symbole figurant couramment sur les boîtes de médicaments tératogènes, à savoir un profil de femme enceinte avec une croix sur le ventre; seules 21 % des femmes interrogées identifient correctement

le danger ! (16). L'association brésilienne des victimes de la thalidomide reconnaît officiellement 122 cas d'enfants dits « de la deuxième génération » (17).

LA FIRME CELGENE

L'industrie pharmaceutique est bien entendu régie par les mêmes lois économiques que n'importe quelle autre entreprise : les profits doivent être supérieurs aux pertes. Le but premier n'est pas philanthropique, ce qui n'enlève rien aux immenses services rendus par cette industrie.

Celgene est cotée en bourse (NASDAQ), et publie régulièrement son bilan financier pour ses actionnaires. En 1998, les revenus liés à la vente de la thalidomide s'élevaient à 3,3 millions de \$; ils sont passés à 82 millions de \$ en 2001, somme vertigineuse qui représente 93 % des revenus de la firme.

Le programme STEPS correspond à une exigence *sine qua non* de la FDA, pas à une initiative de la firme. La lettre d'approbation de la FDA du 16 juillet 1998 spécifiait que la thalidomide ne pouvait être commercialisée que pour la lèpre érythémateuse nodulaire; toute autre publicité devait être fournie à la FDA au moins trente jours avant sa distribution. Il n'en fut rien. Aussi, dans une lettre de mise à demeure adressée au directeur de la firme le 21 août 2000, la FDA, après plusieurs avertissements infructueux, conclut : « Celgene has promoted thalidomide capsules for unapproved uses in violation of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and applicable regulations ... Celgene is demonstrating a continuing pattern and practice of violative behavior that evince its failure to comply with the conditions under which thalidomide was approved. » (18).

Nous n'avons pas pu trouver la réponse de la firme.

LA JURISPRUDENCE

Toute personne majeure a le droit en Belgique de consommer n'importe quelle substance licite, qu'il existe ou non des évidences quant à son efficacité ou sa toxicité. Concernant les médicaments, c'est au médecin prescripteur en l'occurrence qu'incombe l'obligation de fournir une informa-

tion extensive au patient lui permettant de peser les avantages et les inconvénients inhérents à leur prise.

Les effets secondaires classiques d'un médicament quelconque affectent la personne qui l'absorbe. Il en va tout autrement en matière de tératogénicité ! Dans ce cas précis, la personne qui absorbe la substance en vue d'un avantage (en terme de santé) n'est pas celle qui en subira toute sa vie les inconvénients. Aucune mère bien portante ne ferait courir de risques à son nouveau-né; ce dogme universel inébranlable est cependant caduc lorsque la mère est atteinte d'une maladie chronique invalidante, voire potentiellement fatale. Sans sombrer dans les poncifs, la maladie place l'individu dans un état de dépendance, et l'espoir d'un soulagement occulte bien des raisonnements.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici le contenu du très contestable « arrêt Perruche » rendu en France le 17 novembre 2000 et confirmé, à l'encontre de l'avis du comité français national d'éthique, en juillet 2001 par la cour de cassation : en substance, un enfant handicapé aurait le droit d'obtenir réparation pour le préjudice que lui aurait causé sa naissance (19).

CONCLUSIONS

La solution idéale serait bien évidemment la synthèse d'un analogue de la thalidomide qui soit dépourvu de ces effets tératogènes !

En attendant, et si les études en cours démontrent une supériorité **significative** de la thalidomide sur le meilleur traitement alternatif possible dans des affections **graves**, il est légitime de ne pas priver ces patients d'un traitement vital. Aussi, à défaut d'un monde sans thalidomide, convient-il à tout le moins d'éviter une prescription incontrôlée et donc de renforcer les précautions prises, que le temps et l'habitude risquent fort d'éroder.

L'incontournable vérité demeure que le médecin reste le seul responsable de ses prescriptions, le malade n'étant par essence plus dans un état neutre qui le désignerait comme étant le responsable légal des conséquences fâcheuses qui découleraient de la prise du médicament.

« *One wonders how much longer innocent lives must remain hostage to the myth that from under all*

the horrors and nightmares of the past there lies a wonder drug with a golden future bursting to get out »

G.R.N. Jones, *Lancet* 23-4-1994

L'auteur tient à remercier maître Suzanne Boonen-Moreau pour la relecture avisée du manuscrit, et sa famille pour le soutien inconditionnel manifesté.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Modell W : Mass drug catastrophes and the roles of science and technology. *Science*. 1967 ; **156** : 346-351.
2. Daily A : Thalidomide : was the tragedy preventable ? *Lancet*. 1998 ; **351** : 1197-1199.
3. Stephens T, Brynner R : Dark remedy. The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. In : *Dark Remedy, eds Perseus Publishing Services*, 2001.
4. McBride WG : Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961 ; **2** : 1358.
5. Lenz W : Thalidomide and congenital anomalies. *Lancet*. 1962 ; **1** : 45.
6. Lenz W : Speech at 1992 UNITH Congress, Amsterdam. In : *Dark Remedy, eds Perseus Publishing Services*, 2001.
7. Jakeman P, Smith WCS : Thalidomide – Leprosy reaction. *Lancet*. 1994 ; **343** : 432.
8. <http://www.celgene.com/steps/index.html>
9. Marwick C : Thalidomide back – Under strict control. *JAMA*. 1997 ; **278** : 1135-1137.
10. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ : Thalomid (Thalidomide) capsules : a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf*. 2001 ; **24** (2) : 87-117.
11. Lachapelle JM : Intérêt grandissant et limitations de l'usage de la thalidomide en dermatologie. *Louvain Med*. 2000 ; **119** : S435-S439.
12. http://www.qualityindicator.com/cgi-bin/article.cgi?article_id=1092
13. Jones KL, Adams J, Chambers CD, Erickson JD, Lammer E, Polifka J : Isotretinoin and pregnancy. *JAMA*. 2001 ; **285** : 2079-2081.
14. Honein MA, Paulozzi LJ, Erickson JD : Continued occurrence of Accutane-exposed pregnancies. *Teratology*. 2001 ; **64** (3) : 142-147.
15. Cutler J : Thalidomide revisited. *Lancet*. 1994 ; **343** : 795-796.
16. Daniel KL, Goldman KD, Lachenmayr S, Erickson JD, Moore C : Interpretations of a teratogen warning symbol. *Teratology* ; 2001 ; **64** (3) : 148-153 .
17. Diggle GE : Thalidomide : 40 years on. *Int J Clin Pract*. 2001 ; **55** (99) : 627-631.
18. www.pharmcast.com/WarningLetters/April2000/Celgene0400.html
19. Moutel G, Francois I, Moutard ML, Herve C : The Perruce decree, an opportunity to question the acceptance of a handicap and the relationship between physicians, justice and society. *Presse Med*. 2002 ; **31** (14) : 632-635.