



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Studi Linguistici e Letterari

Corso di Laurea Magistrale in
Lingue Moderne per la Comunicazione e la Cooperazione Internazionale
Classe LM-38

Tesi di Laurea

*Le drame de la thalidomide,
médicament sans frontières
Une expérience de traduction médicale*

Relatore
Prof.ssa Geneviève Henrot

Laureando
Giacomo Ciuffreda
n° matr.1131553 / LMLCC

Anno Accademico 2016 / 2017

*« Mieux vaut être premier en rien
que dernier en toute chose. »
Jérôme Janicki*

Table de matière

Introduction	7
1. La communication spécialisée	11
1.1 Les niveaux sociolinguistiques	11
1.2 Les langues de spécialité	12
1.2.1 Aspects et critères de définition de langue de spécialité	14
1.2.2 Les documents spécialisés	19
1.2.3 La terminologie comme document	20
1.3 La terminologie : pratique originale	21
1.3.1 La terminologie et sa spécificité	24
1.3.2 Les opérations de construction des termes	26
1.3.3 Normalisation de termes de spécialité	27
1.4 Terminologie et traduction	29
2. De la théorie à la pratique : la traduction médicale	32
2.1 Langue et traduction	32
2.1.1 Qualité de la traduction	33
2.1.2 Les variétés de la traduction	34
2.2 La traduction médicale	37
2.2.1 Les caractéristiques de la langue médicale	39
2.2.2 Les tecnicismes spécifiques et la notion de « tecnicisme collatéral »	41
2.2.3 L'affixation	52
2.2.4 La composition	55
2.2.5 L'emprunt	56
3. La méthode traductologique	60
3.1 Processus de traduction	60
3.2 Outils et supports : le Wiki	64
3.3 Outils et supports : la fiche terminologique	67
3.4 Outils et supports : le concordancier	80
3.4.1 Le volet terminologique du concordancier	80
3.4.2 Les entrées du volet terminologique	81
3.4.3 Homologation du concordancier	84
4. La traduction spécialisée	84
4.1 Le drame de la Thalidomide : un médicament sans frontières	87
4.2 Action de la thalidomide sur les embryons de poulet	186
4.3 L'impression 3D : porte d'entrée dans l'industrie du 21 ^{ème} siècle	219
Conclusions	267
Bibliographie	270
Sitographie	272
Riassunto	276
Remerciements	286

Introduction

La réflexion théorique sur la traduction a porté sur un certain nombre de points qui semblent obtenir un accord unanime : il est certainement utile de les indiquer ici, puisqu'ils seront le fondement des propositions systématiques de l'activité traduisante abordée : premièrement, le *traducteur*, théoricien et praticien en même temps, qui se penche sur la traduction, le processus en lui-même, et non pas seulement sur le résultat de cette opération ; ceci implique que le résultat, profondément lié à la méthode opérationnelle du processus, n'est pas figé étant fonction de variables, qui à leur tour, sont fonctions du processus. Deuxièmement, le concept de *traduction*, très complexe et point d'arrivée de multiples phénomènes tant linguistiques que culturels, ou historiques, qui se sert de la notion de totalité¹ : cette dernière implique ainsi des relations qui intéressent le segment linguistique, les rapports interphrastiques, le parcours d'un texte dans son ensemble.

Il s'ensuit des deux points précédents que la traduction comme résultat « concret » dans une langue déterminée répond aux présuppositions de l'analyse, bien entendu, et elle remet ainsi en question le concept d'*équivalent fonctionnel*², à savoir « (la) forme désignant, dans une autre langue, le même objet/concept que la désignation de départ » puisqu'il est soumis aux adaptations liées aux contraintes de la production, d'une part, et de la destination, de l'autre.

Dans le cas de la traduction spécialisée, la traductologie, dans ses débuts scientifiques, s'inspire de la linguistique comparative : les ouvrages qui se placent au sein de cette optique, commençaient à abonder dès la fin des années '50 : la plupart d'eux sont consacrés à la recherche des équivalences fonctionnelles entre deux langues, suivant l'attitude de Vinay et Darbelnet³, selon laquelle :

¹ ARCAINI E., 2000, *Réflexions sur la traduction. Proposition pour un modèle intégré*, dans BALLARD M. et EL KALADI A., 2003, *Traductologie, linguistique et traduction*, Arras, Artois Presses Université.

² GOUADEC D., 1994, *Données et Informations terminologiques et terminographiques*, Paris, La Maison du Dictionnaire, p. 80.

³ VINAY J-P et DARBELNET J., 1958, *Stylistique comparée du français et de l'anglais*, Paris, Marcel Didier, dans TOMASZKIEWICZ T., *Textologie contrastive et traductologie*, Pologne, Université Adam Mickiewicz Poznań.

[..] le passage d'une langue A à une langue B, pour exprimer une même réalité X, passage que l'on dénomme habituellement traduction, relève d'une discipline particulière, de nature comparative.

C'est justement la nature comparative de la traduction qui intéresse le présent mémoire : en conséquence, celui-ci s'insère dans une optique de valorisation de la discipline traduisante, conçue non seulement dans le champ d'action littéraire, mais aussi, et surtout, dans le champ technico-scientifique. Ce mémoire est donc le champ d'action où le traducteur se met en jeu dans un domaine spécialisé et de montrer que, malgré les contraintes imposées par la technicité des corpus choisis, ce qui rend possible et convaincant le « résultat » est une bonne méthodologie de travail. Ce qui a fait l'objet des intérêts manifestés ici c'est la langue médicale : ce choix n'a pas été aléatoire, dans la mesure où les stimulants du traducteur à l'égard d'un secteur de sa part presque totalement inconnu, d'un côté, et une curiosité personnelles, de l'autre, se sont fusionnées et rendue possible l'élaboration de cette étude, qui, en outre, saisit l'occasion pour aborder une des thématiques orphelines de l'histoire de l'industrie pharmaceutique : la thalidomide⁴.

Ce travail analytique se compose de trois parties, suivant une construction hiérarchique, du macro au micro. La première partie traite des langues de spécialité et des leurs aspects et leurs critères de définition : il s'agit de délimiter le champ opératoire du traducteur et d'orienter le lecteur vers le cœur de la question. Ensuite, toute une section s'est focalisée sur l'étude de la terminologie comme une discipline autonome et point de départ de toute tâche traductologique à accomplir : en particulier, ce qui a

⁴ « L'affaire de la thalidomide est la pire catastrophe que la médecine et la pharmacie aient eu à subir . La thalidomide était à l'origine un simple tranquillisant, fabriqué de 1957 à 1961 par la société pharmaceutique Chemie Grünenthal. Distribuée dans le monde entier sauf en France où l'autorisation de mise sur le marché n'a jamais été délivrée, la thalidomide a remporté durant toute la durée de sa commercialisation un succès sans précédent pour un tranquillisant. Mais à la fin des années 1950 [...] les obstétriciens notèrent une recrudescence tout à fait anormale de naissances de bébés difformes. [...] Son retrait définitif intervint en novembre 1961, mais il était trop tard : entre douze et vingt mille enfants naquirent sans bras et sans jambes, des dizaines de milliers d'avortements spontanés eurent lieu et des milliers d'autres personnes qui n'eurent qu'une légère malformation, ne furent pas déclarées. Les victimes sont toujours en vie et la thalidomide n'a pas dit son dernier mot : elle agit désormais comme un médicament miraculeux dans le traitement des malades du sida.» JANICKI J., 2009, *Le drame de la thalidomide, un médicament sans frontières*, Paris, L'Harmattan.

été le plus souligné est le caractère spécifique des termes, qui, dans notre cas, malgré la forte différenciation des textes choisis pour la traduction, représentent leur point de rapprochement, annonçant ce qui a fait l'objet premier de la partie suivante : les technicisms médicaux de toute sorte.

La deuxième partie réfléchit à la pertinence du candidat traduisant dans la relation entre la langue de spécialité et la discipline traduisante : la combinatoire des secteurs, les critères qualitatifs à appliquer et l'identification des types de domaines technico-scientifiques selon la perspective du traducteur lui-même. Cette réflexion puise son illustration dans le champ de la traduction médicale (partie « vive » et prégnante du présent travail), à travers l'analyse de la traduction médicale se combinant avec l'analyse des traits pertinents et distinctifs de la langue, puisque connaître les usages du domaine correspond à connaître les caractéristiques de sa langue. Le principal niveau d'analyse traité est le lexique, représenté par le binôme *technicisme lexical*, d'une part, et *technicisme collatéral*, de l'autre, suivi de l'approfondissement des techniques de création terminologique au moyen des processus de : dérivation, composition et emprunt.

Enfin, la troisième section se configure comme étant la conclusion du parcours traduisant choisi. Une fois que le traducteur a pris conscience de la valeur terminologique d'un document spécialisé et de son application au sein d'un domaine technico-scientifique tel que la médecine, il lui reste à illustrer la méthode traductologique suivie, les outils et les supports auxquels il a eu recours chemin faisant, à savoir les étapes du processus traductologique accompli, la création d'un Wiki étant une véritable banque de données (terminologiques et autres), l'élaboration et l'application des fiches traductologiques, et la création d'un volet terminologique : le concordancier.

Enfin, la quatrième section présente en miroir les articles originaux français et leur traduction vers l'italien...

1. La communication spécialisée

1.1 Les niveaux sociolinguistiques

Certaines restrictions dans la communication spécialisée lui confèrent une spécificité qui la distingue de la communication générale, même si le processus n'est guère différent.

Bien que tout modèle de communication présuppose des composants précis, à savoir le *canal*, la *réalité*, la *langue*, l'*émetteur* et le *récepteur*⁵, dans la communication spécialisée, une série de restrictions limitent la portée de chacun des facteurs qui contribuent à l'acte de communication. Premièrement, les deux interlocuteurs sont spécialistes d'un domaine, par conséquent ils sont au courant du fait qu'ils partagent certaines informations sur le domaine en question. Deuxièmement, l'objet de référence de leur communication est limité à un domaine de spécialité, conçu d'une façon plus formelle que ne l'est l'objet exprimé au moyen de la langue générale. Alors, le système de communication puise d'une part, dans la langue générale, pour ce qui est de la syntaxe, de la morphologie et d'une partie du lexique, et d'autre part, dans le *sous-code*⁶ propre à la spécialité, et, partant, à sa terminologie. Le résultat sera un texte du type fondamentalement informatif et descriptif, pourvu d'une fonction de *référenciation*⁷ :

Mécanisme par lequel s'établit un rapport particulier ou un ensemble de rapports particuliers et biunivoque(s) entre une désignation et un élément référentiel (une « valeur »).

Les réalisations les plus typiques du niveau le plus haut des langues de spécialité envisagent la communication entre experts : l'éloignement et la distance de la langue générale sont évidents et il va de soi que, souvent, la distinction est intentionnellement souhaitée, surtout en ce qui concerne le lexique, de façon à ce que des malentendus et des associations présentant des traits de signification presque égaux à ceux des mots de la langue commune soient empêchés.

⁵ CABRÉ M.T., 1998, *La Terminologie. Théorie, méthode et applications*, Ottawa, Les Presses de l'Université d'Ottawa, p. 91.

⁶ *Ivi*, p. 92.

⁷ GOUDAEC D., *op. cit.*, p. 44.

Les langues de spécialité présentent deux niveaux principaux : celui qui prend corps dans la *communication directe* et celui qui se réalise dans la *diffusion*⁸, tant dans l'enseignement que dans la vulgarisation. Le niveau de la communication directe se caractérise par le contact direct entre les interlocuteurs et par une réalisation orale : étant donné qu'il s'agit d'un contexte de situation commun, au-delà des connaissances encyclopédiques possédées, les caractéristiques générales et spécifiques de la communication s'équilibrent ici en faveur d'une économie linguistique, abréviations, siglaisons, emprunts, etc. Au contraire, le deuxième niveau se réalise au moyen des formes différentes dans la communication entre expert et non initié, dans la diffusion au moyen des médias, dans la didactique, à savoir à chaque fois qu'il s'agit d'un transfert d'informations techniques des interlocuteurs ne maîtrisant pas, ou presque pas, la langue spéciale.

1.2 Les langues de spécialité

La langue est un système complexe et hétérogène de sous-systèmes reliés entre eux, chacun pouvant faire l'objet d'une description à divers niveaux : phonologique, morphologique, celui lexical, syntaxique, discursif, etc. Cependant, l'identification de ces niveaux fondamentaux n'exclut pas la possibilité de distinguer d'autres niveaux complémentaires, d'autres unités, comme les unités syntagmatiques, qui relèvent de plus d'un niveau de description. Toute une série de variétés fonctionnelles contribuent elles aussi à l'hétérogénéité d'un système linguistique : chacun de ces sociolectes, ou bien, *registres*⁹ constitue une langue de spécialité dans le sens le plus large, bien entendu.

Les variétés de la langue utilisées dans plusieurs domaines scientifiques des professions, surtout, n'utilisent pas les mêmes dénominations, qui ne sont pas toujours synonymes : afin d'en délimiter le concept, pour ce qui en va de ce mémoire, le traducteur s'appuie ici sur la définition de langue de spécialité¹⁰ proposée par M. Cortelazzo :

⁸ CORTELAZZO M., 1994, *Le lingue speciali, la dimensione verticale*, 2^e édition, Padova, UNIPRESS, p. 20.

⁹ CABRÉ M.T., *op. cit.*, p. 112.

¹⁰ CORTELAZZO M., *op. cit.*, p. 8.

Per « lingua speciale » si intende una varietà funzionale di una lingua naturale, dipendente da un settore di conoscenze o da una sfera di attività specialistici, utilizzata, nella sua interezza, da un gruppo di parlanti più ristretto della totalità dei parlanti la lingua di cui quella speciale è una varietà, per soddisfare i bisogni comunicativi (in primo luogo quelli referenziali) di quel settore specialistico; la lingua speciale è costituita a livello lessicale da una serie di corrispondenze aggiuntive rispetto a quelle generali e comuni della lingua e a quello morfosintattico da un insieme di selezioni, ricorrenti con regolarità, all'interno dell'inventario di forme disponibili nella lingua.¹¹

Cependant, cette définition identifie les langues de spécialité comme étant des variétés propres à une langue, donc de les concevoir comme un ensemble uni et organique, de séparer l'hétérogénéité de différents usages de la langue, sans qu'il soit possible d'en déterminer des caractéristiques constantes et communes. Le recentrage essentiel sur les domaines techniques de connaissances et les activités règle l'utilisation des langues de spécialité. Une langue spécialisée ne se réduit pas à une terminologie : elle se sert, bien entendu, des dénominations spécialisées, à savoir les **termes**¹², dans des énoncés mobilisant les ressources ordinaires d'une langue donnée ; elle peut aussi être définie comme l'usage d'une langue naturelle pour que les connaissances spécialisées puissent prendre techniquement corps. En premier lieu, la langue spécialisée est une langue en situation professionnelle, au service d'une fonction majeure : la transmission des connaissances ; deuxièmement, la technicité dans la formulation est fort variable selon les besoins de la communication ; troisièmement, les connaissances spécialisées sont dénommées linguistiquement par des termes, qui sont principalement des mots et des groupes de mots, sujets à des définitions conventionnelles.¹³

Étant donné que plusieurs définitions de « langue de spécialité » ont été proposées, pour d'autres linguistes et théoriciens il est certes possible non

¹¹ L'expression « langue de spécialité » désigne une variété fonctionnelle d'une langue naturelle qui dépend d'un secteur des connaissances ou d'un domaine d'activités spécifiques, entièrement utilisée par un groupe d'interlocuteurs plus restreint que la totalité des interlocuteurs se servant de la langue dont celle de spécialité est une variante, afin de satisfaire les besoins communicatifs (premièrement ceux-là référentiels) du même secteur de spécialité. Au niveau lexical, la langue de spécialité se constitue d'une série de correspondances ajoutées par rapport à celles générales et communes de la langue ; au niveau morphosyntaxique, elle se constitue d'un ensemble de sélections fréquentes au sein de l'éventail de formes possibles de la langue. [notre traduction]

¹² CABRÉ M.T., *op. cit.*, p. 21.

¹³ CABRÉ M.T., *op. cit.*, pp. 21-22.

pas de la définir universellement, mais plutôt de la reconnaître à l'aide d'un vocabulaire particulier, ou par la fréquence d'occurrences d'unités dites terminologiques, même si une telle approche présente plusieurs inconvénients¹⁴. En premier lieu, il existe des termes spécialisés, en rapport avec des concepts spécifiques, pour chaque domaine d'activité humaine, comprenant les activités aussi qui n'ont rien de technique, et c'est grâce à ces termes qu'il est possible de rendre compte des connaissances dont les interlocuteurs sont pourvus ; mais tout discours devrait alors être qualifié de spécialisé et la notion deviendrait inopérante. Compte tenu du fait qu'il n'existe pas de définition linguistique permettant de distinguer les *unités technologiques*¹⁵ des unités lexicales de la langue commune, les termes techniques ne sont associés à aucun critère, tant morphologique que lexicologique, spécifique. Au contraire, il semble qu'ils aient la même structure morphologique que les unités de la langue de base. En outre, sur le plan sémantique, même s'ils relèvent clairement d'une discipline donnée, tous les termes ne dénotent pas forcément des concepts précis : le statut de clarté n'est pas partagé par tous, puisque, à cause de la haute technicité d'une matière, un discours peut être incompréhensible pour les uns, mais ne pas représenter un problème pour d'autres qui considèrent que les mêmes concepts relèvent plutôt de la généralité. Enfin, étant donné que les textes de vulgarisation présentent les mêmes termes techniques, il faudrait alors les considérer comme tout aussi spécialisés que les véritables articles de recherche, même s'ils sont simplement cités, plutôt qu'employés à des fins véritablement techniques.

1.2.1. Aspects et critères de définition des langues de spécialité

Les sujets spécialisés se fondent sur des contenus notionnels qui ne sont pas toujours partagés par l'ensemble des locuteurs d'une langue : ils nécessitent donc un apprentissage particulier. Les spécialistes connaissent ces types de contenus, bien sûr, mais seulement ceux qui possèdent la connaissance spécifique d'un domaine sont en mesure de produire une communication scientifique, technique ou professionnelle, laquelle conditionne le caractère spécialisé d'un sous-code, régi par des critères techniques. Le sous-code mentionné, spécialisé par le sujet, par les utilisateurs et par la communication elle-même, présente une série de

¹⁴ <http://asp.revues.org/2566> PDF, consulté en ligne le 10/05/2017.

¹⁵ *Ibidem*.

caractéristiques qui se classent entre *caractéristiques de type linguistique*, à savoir unités et règles, et *caractéristiques de type textuel*¹⁶, à savoir type de textes et type de documents. Selon le principe qu'une langue de spécialité présente des variantes en fonction des usages et des circonstances de communication, deux paramètres¹⁷ doivent être pris en compte :

- le degré d'abstraction, dépendant du sujet, de ses destinataires et des fonctions de communication ;
- les intentions de communication, déterminant des types de textes différents selon les objectifs souhaités.

En outre, les langues de spécialité tissent un lien d'inclusion, mais en même temps d'intersection, avec la langue commune, grâce auquel elles maintiennent une relation d'échange d'unités et de conventions.

Le recentrage principal comprend la dimension graphique : la première spécificité des langues de spécialité relève d'une linguistique de l'écrit, y compris les indices numériques et les symboles, vu que les textes scientifiques comportent régulièrement des signes autres que linguistiques au sein même de leurs énoncés. C'est justement cette intégralité des signes¹⁸ des unités terminologiques qui conduit à lui donner une définition qui comporte et, surtout, qui lui attribue une distribution, une fonction syntaxique et une énonciation orale. En ce qui concerne les choix des unités lexicales, les mots correspondant à la langue commune sont plus compréhensibles pour la majorité de locuteurs que ceux du texte spécialisé, ce dernier étant peu accessible au profane. Sur la base de ce « postulat », trois groupes de lexèmes¹⁹ se distinguent, chacun pourvu d'un exemple, extrait des traductions proposées dans ce mémoire :

- le vocabulaire commun aux deux types de langues : *pommade oculaire* ;
- le vocabulaire spécifique du texte faisant partie de la zone intermédiaire entre langue commune et langue de spécialité : *œdème* ;

¹⁶ CABRÉ M.T., *op. cit.*, p. 125.

¹⁷ *Ibidem*.

¹⁸ LERAT P., 1995, *Les Langues spécialisées*, 1^e édition, Paris, Presses Universitaires de France, p. 29.

¹⁹ CABRÉ M.T., *op. cit.*, p. 137.

- le vocabulaire nettement spécifique du texte spécialisé, qui est particulier en vertu de sa spécialité, presque introuvable dans des textes de langue commune : *spondylolisthesis* ;

Même certaines structures sont représentées plus fréquemment dans les textes spécialisés que dans les textes généraux :

- structures morphologiques composées de formes savantes : *hydronephrose* ;
- synapsies et syntagmes : *main bote radiale* ;
- sigles, symboles et emprunts spécialisés : *CAO, IRM* ;
- nominalisations à partir de verbes : *torsion* ;
- phrases généralement courtes et peu de subordination complexe.

Enfin, certaines unités et structures de la linguistique générale ne sont pas présentes dans les textes spécialisés : ceux-ci reflètent un style qui tend à la *dépersonnalisation* et à l'*objectivité*²⁰ pour prendre souvent la forme d'un dialogue implicite entre l'émetteur et le destinataire, sans faire état explicitement des positions personnelles de leurs auteurs. Malgré qu'il s'agisse d'une communication scientifique ou technique, les textes présentent néanmoins des éléments de type métalinguistique, sur la base des connaissances préalables possédées et du degré de spécialisation des destinataires.

Pour ce qui concerne la morphologie, les langues de spécialité se caractérisent par une morphologie composite, qui donne lieu aux alternances de morphèmes, aux emprunts dénommatifs et aux formules complexes, tant du lexique général que du lexique spécifique : cependant, elles diffèrent de la langue commune en ce qui concerne l'homogénéité sémantique²¹ des séries terminologiques, même si elles sont fortement sujettes à l'allomorphie à cause du recours aux formants grecs anciens, latins et anglais, notamment, comme le soulignera ce mémoire plus loin à l'égard du cas spécifique du langage médical.

Par contre, la syntaxe des langues de spécialité envisage les groupes de mots comme étant le figement relatif de séquences dénommatives usuelles, avec des prédilections en matière d'énonciation et des phraséologies professionnelles²² : ce qui est rendu par une analyse syntaxique des langues

²⁰ *Ivi*, p. 139.

²¹ LERAT P., *op. cit.*, p. 12.

²² *Ivi*, p. 29.

de spécialité, c'est l'aptitude à l'utilisation des expressions retenues comme statistiquement dominantes dans tel type de texte, à savoir d'un *style*. Cette utilisation concerne non seulement la grammaire des parties du discours et des phénomènes tels que la nominalisation (1) et la transformation passive (2), comme dans les cas de

- 1) « coloration au bleu de toluidine et éclaircissement par le mélange benzènebenzoate de Benzyle en vue de l'étude du squelette »
- 2) « Les embryons de poulet, provenant d'œufs de poule de race Leghorn blanc, sont traités à différents stades du développement, entre les stades 8 et 21 de Hamburger et Hamilton, 26 à 48 h. de l'incubation »

mais aussi les connecteurs de phrases et leur logique. Sur le plan distributionnel, la phrase suivante, extraite d'une des traductions proposées dans ce mémoire, appartient à un texte spécialisé, bien entendu, destiné à des spécialistes :

Dans la plupart des cas, la région caudale de l'embryon est libérée des membranes amniotique et vitelline, les recherches préliminaires ayant montré une diminution de l'effet tératogène lorsque ces membranes sont laissées en place.

La distribution conduit à considérer *ayant montré* comme une variante de « vu que », « étant donné que », « puisque », « du moment que », « comme », « dès lors que », donc comme une sorte de locution exprimant une justification : elle justifie justement l'énonciation de la proposition principale en affirmant sa validité au moyen de la cause du fait. Cependant, sa généralisation à partir d'autres contextes prévoit une double possibilité, contrairement à la syntaxe de ses « synonymes », étant donné qu'il s'agit ici d'un participe présent. Pour ce qui est des relations de dépendance, la grammaire traditionnelle se base sur des liens hiérarchiques, qui sont du type *x régit y* (et *y* dépend de *x*)²³ : *L'étude du squelette des membres montre des altérations diverses de différentes parties du squelette cartilagineux :[..].* La phrase suivante illustre l'importance des dépendances prévisibles dans la compréhension du texte : ainsi, *squelette des membres*, comme complément déterminatif, dépend de *étude* et

²³ *Ivi*, p. 77.

diverses, comme apposition, de *altérations* ; mais *squelette cartilagineux* dépend globalement de *altérations*.

Quant à la sémantique, elle envisage l'interprétation des relations grammaticales en s'appuyant sur des mécanismes différents : comme en syntaxe, une approche plurielle aide la sémantique à saisir toutes interprétations plausibles des énoncés en tant que productions déterminées. Par exemple, dans les cas des composés syntagmatiques relevant d'un domaine de connaissance spécifique, comme la médecine, la prévisibilité est maximale : *bleu* est monosémique dans l'expression *bleu de toluidine*. Il s'agit donc d'une sémantique assez simple, ou du moins plus simple que celle de la langue commune. Sur la base des théories linguistiques, les principales relations sémantiques reconnues, au niveau terminologique-lexical, sont la synonymie, l'antonymie et l'hyponymie, chacune se référant à des caractéristiques multiples. La synonymie tisse un lien étroit avec la syntaxe des positions qui la subordonne aux contraintes imposées par l'appartenance d'un terme à un même environnement syntaxique d'un autre. Il existe toutefois une approche tirée de la logique, à savoir l'*équivalence mathématique*²⁴, qui est propre à la langue de spécialité : les trois priorités nécessaires de cette équivalence sont la symétrie, la transitivité et la réflexivité. L'antonymie, bien qu'elle se prête à une étude des relations et dépendances syntagmatiques et fonctionnelles, relève sa caractérisation des soi-disant séries limitées (par exemple *bec-de-lièvre*) qui, de leur côté, sont plus faciles à considérer comme des cohyponymes (dans le cas de l'exemple, cohyponyme de *bec*). Toutefois, c'est l'hyponymie qui représente au mieux le besoin d'une réflexion pluridimensionnelle : bien qu'elle soit une relation logique, du générique au spécifique, la différence hiérarchique prévue devrait être la plus minimale possible. À ce propos, Lerat la définit comme *superordination minimale*, en s'éloignant quelque peu de la définition d'hyponymie traditionnelle, qui prévoit une sous-catégorisation des notions dénommées par des termes aux notions dénommées par d'autres termes, de sens plus général. L'hyponymie établit ses sous-catégorisations également sur la base d'une trace morphologique : par exemple, en médecine, l'*hydronéphrose* est une *néphrose*, tout comme l'*hypoplasie* est une *aplasie*. Par contre, tout composé syntagmatique n'est pas nécessairement un hyponyme du mot tête : si le *syndrome des larmes de crocodile* est bien un syndrome, le *phénomène de Marcus* n'est pas un phénomène, mais une affection, ou bien une malformation ; par conséquent, les analyseurs morphologiques et

²⁴ *Ivi*, p. 84.

syntaxiques, tout comme les traducteurs, doivent faire face aux types des difficultés, illustrés par ces quelques exemples, pour mener à bien la *détection automatique de termes*²⁵, qui n'est pas toujours évidente. En relevant donc des synonymes, des antonymes et des hyperonymes de l'expertise des professionnels, la construction de champs notionnels par domaines spécialisés peut assurer un niveau de précision presque exact, même si aucun corpus terminologique ne garantit qu'il engendra tous les termes qui servent aux spécialistes. En conclusion, il est nécessaire de considérer des paramètres multiples tels que fréquence, cooccurrence, symétrie, dépendance syntaxique, série morphologique.

1.2.2 Les documents spécialisés

La rédaction des documents spécialisés suppose un apprentissage spécifique des règles qui régissent surtout la forme textuelle, phraséologique, syntaxique et lexicale : la dénomination « document spécialisé » désigne donc les textes spécialisés qui demandent une codification formelle très élaborée du point de vue tant de la description que de l'expression linguistique.

Les documents spécialisés présentent les éléments²⁶ suivants :

- constitution d'une liste fermée ;
- absence de spontanéité ;
- forme exclusivement écrite.

En plus de formules linguistiques, qui sont établies sur la base de la finalité du texte, les documents spécialisés se fondent sur des règles de composition formelle qui touchent aussi leur aspect matériel et la présentation de l'information. L'éloignement de la langue commune apparaît également dans les choix d'une terminologie, d'une syntaxe et d'une phraséologie propres au style du texte concerné. Pour ce qui est de ce mémoire, les exemples choisis vont concerner la rédaction d'un document spécialisé, à savoir la description d'une expérience de laboratoire (1) et la didascalie d'une planche (2) :

²⁵ *Ivi*, p. 86.

²⁶ CABRÉ M.T., *op. cit.*, pp. 145-146.

1) Solution de thalidomide saturée dans l'eau distillée

La solution est portée à ébullition. Une faible quantité est dissoute : 106 mg/ml. solution maintenue à la température de 37° et 40 mg/ml. solution maintenue à la température de 20°.

Sur 80 sujets traités, on obtient 77 survivants.

Parmi ceux-ci, 14 traités aux stades 10 à 15 sont malformés. Aucun de 35 témoins ayant reçu la même quantité d'eau distillée ne présente de malformations.

2) FIG. A. Embryon de poulet de 11 jours, qui avait été traité par une solution de thalidomide dans l'eau distillée (série 3). Patte gauche micromèle et syndactyle. Patte droite de longueur normale ; déplacement du doigt I à la base des métatarsiens.

Les exemples proposés montrent la pertinence aux caractéristiques prévues, et souhaitées, d'une langue de spécialité, et suivent les critères décrits dans le paragraphe précédent (1.2.1), surtout en ce qui concerne : l'emploi du passif et de la forme impersonnelle, la construction des phrases courtes et peu complexes, le choix d'un vocabulaire nettement spécifique, la nominalisation sur la base d'une racine verbale et l'intégralité des signes numériques et symboles.

1.2.3 La terminologie comme document

Bien que les textes spécialisés appellent des études de style, dans une large mesure, au niveau du groupe de mots plutôt que du terme seul, la terminologie est le moyen qui permet de structurer la pensée des spécialistes et qui favorise un échange des connaissances sur un domaine essayant d'organiser les informations par les biais des textes. C'est pourquoi les langues de spécialité sont l'instrument de base de la communication spécialisée : cette dernière diffère de la communication générale par l'utilisation d'une terminologie spécifique, justement, et le type des textes, tant écrits qu'oraux, qu'elle élabore. La normalisation terminologique, comme elle sera illustrée plus loin dans ce mémoire, contribue elle aussi à l'efficacité de ce type de communication.

Le produit terminologique final constitue lui-même un document : en effet, le travail terminologique crée toute une série d'ouvrages de références tels que dictionnaires, vocabulaires et glossaires qui sont partie

intégrante d'une base documentaire. Au sein du processus de documentation terminologique, bien que le concept soit le véhicule d'information le plus pertinent, d'autres informations appartenant au même registre et à caractère linguistique lui sont associées. Ces informations²⁷ analysent le concept dans le détail en proposant l'éventail le plus vaste possible de caractéristiques utiles et pertinentes à la tâche de consultation et, par conséquent, de choix terminologique :

- synonymes au sein de la même langue ;
- équivalents au sein d'autres langues ;
- caractéristiques morphologiques et grammaticales ;
- phraséologie et contexte de pertinence ;
- associations avec d'autres termes, à savoir les antonymes ;
- définition ;
- représentations graphiques dans d'autres systèmes de signes ;
- notes diverses ;
- classification thématique : pertinence à un domaine et place occupée dans un système conceptuel.

À ce sujet, les thésaurus aussi, recueils de termes sur la base d'une matrice sémantique, constituent un outil fondamental pour l'organisation et la récupération de l'information : pour faciliter la consultation, étant donné que la répartition du savoir en aires thématiques suit un ordre hiérarchique d'inclusion des sous-domaines englobés par un domaine, la classification hiérarchique est accompagnée d'index alphabétiques qui reportent toutes dénominations du domaine en question²⁸.

1.3 La terminologie : pratique originale

La terminologie en tant que discipline est définie par l'ISO *comme insieme di termini che rappresentano un sistema concettuale di un dominio*

²⁷ *Ivi*, p. 99.

²⁸ *Ivi*, p. 89.

particolare.²⁹ Tous les spécialistes ne sont pas d'accord pour considérer la terminologie comme une discipline ni autonome, ni théorique : pour certains, la terminologie est une pratique liée à une satisfaction des besoins sociaux, souvent associée à des intérêts politiques ou commerciaux. En revanche, pour d'autres, c'est une vraie discipline scientifique, tout de même autonome, puisqu'elle a pu reformuler et synthétiser une série de principes de façon à constituer son champ propre.³⁰

D'abord, s'étant intéressé aux méthodes de compilation et de normalisation terminologiques et s'étant penché sur les aspects théoriques du terme, Wüster considère la terminologie dans sa totale autonomie, décrite par la théorie générale de la terminologie³¹, qui définit les liaisons entre les « sciences des choses » et les autres champs d'investigations.

En relation avec la linguistique, mais surtout avec la lexicologie, l'autonomie de cette discipline, conçue vulgairement comme la branche de la linguistique qui s'occupe des mots, se justifie par le fait qu'elle aborde à sa façon son objet d'étude, sa méthodologie, les termes qu'elle crée, et qu'elle doit créer, et leurs conditions d'utilisation.

Wüster met aussi l'accent sur les liens que tisse la terminologie avec la logique, l'ontologie et l'informatique. La terminologie partagerait avec la logique un intérêt fondamental pour les notions, mais sans risquer de déborder dans la sémantique, puisqu'elle s'intéresse au signifié, tandis que la terminologie aux objets réels représentés par la notion elle-même.

La nature des « êtres » réels et les relations qui s'établissent entre eux représentent le point clé de l'intérêt tant de la terminologie que de l'ontologie. Là où la terminologie diverge de la sémantique, c'est dans la nature des relations³², parce que l'ontologie ne vise pas à la ressemblance entre les notions, mais à leur condition d'emploi dans la réalité.

Compte tenu de ses grandes capacités de *stockage* et de *récupération*³³ de l'information, ainsi que de la possibilité d'ordonner les systèmes

²⁹ http://www.term-minator.it/corso/doc/mod3_normaISO.pdf PDF, consulté en ligne le 04/05/2017.

³⁰ CABRÉ M.T., *op. cit.*, p. 29.

³¹ WÜSTER E., 1976, *La théorie générale de la terminologie – un domaine interdisciplinaire impliquant la linguistique, la logique, l'ontologie, l'informatique et les sciences des objets, Essai de définition de la terminologie. Actes du colloque international de terminologie, Manoir du Lac Delage du 5 au 8 octobre 1975*. Québec, L'Editeur officiel du Québec, p. 44.

³² CABRÉ M. T., *op. cit.*, p. 31.

³³ WÜSTER E., *op. cit.*, p. 45.

notionnels, l'informatique est considérée par Wüster comme une discipline clé pour la terminologie : les domaines notionnels³⁴, qui permettront l'accès aux documents, sont ordonnés par la terminologie, dont l'informatique se sert.

Par conséquent, la terminologie se rattache étroitement aux domaines de spécialité dont elle s'occupe : elle sert à la science, à la technique et à la communication. Les spécialistes et les terminologues collaborent pour aboutir au classement et à la normalisation des notions et des termes dans chaque discipline.

Selon une conception plus pragmatique, en tant que discipline qui s'intéresse à la compilation, à la description, au traitement et à la présentation des termes propres aux domaines spécialisés³⁵, dans une ou plusieurs langues, la tâche de la terminologie est de satisfaire des besoins sociaux, liés tant à une communication optimale entre spécialistes et professionnels³⁶, qu'au processus de normalisation d'une langue. C'est grâce aux modifications à l'intérieur des disciplines scientifiques que la terminologie a été conçue différemment au fil du temps : premièrement, la préoccupation des spécialistes en ce qui concerne la *forme correcte*³⁷, ou bien normalisée, marquée par la tendance à privilégier les formants gréco-latins; deuxièmement, de nouveaux horizons de la linguistique théorique ont pris corps, tout en envisageant une forte variation linguistique ; troisièmement, cette évolution a favorisé la création de politiques linguistiques permettant à la terminologie de se placer aux premiers rangs dans des pays non-européens. De même, ceux qui ne considèrent pas la terminologie comme une discipline autonome, comme par exemple Sager, lui reconnaissent néanmoins la valeur de discipline appliquée, originale, sur la base des fonctions qu'elle prétend exercer³⁸: les plus pertinentes, la communication entre les spécialistes et l'affirmation de *langues technologiquement non dominantes*³⁹.

³⁴ CABRÉ M. T., *op. cit.*, p. 32.

³⁵ *Ibidem.*

³⁶ *Ivi*, p. 35.

³⁷ *Ibidem.*

³⁸ SAGER JUAN C., 1990, *A practical course in terminology processing*, Philadelphia, Benjamin, vol. XI, p. 8.

³⁹ *Ivi*, p. 34.

1.3.1 La terminologie et sa spécificité

Les acceptions de la terminologie font référence principalement à des concepts divergents, à savoir la terminologie conçue comme ensemble des principes qui régissent l'étude des termes, comme le règlement qui permet la réalisation d'un travail terminographique, mais aussi, le plus pertinent, dans notre cas, la terminologie comme un ensemble de termes d'un domaine de spécialité donné.

Même si la terminologie en tant que discipline autonome n'est pas reconnue par tous, il convient de la considérer comme une discipline avec ses postulats, à savoir la théorie terminologique, et ses applications, puisque les concepts, qui en constituent la base, ne lui sont pas propres, mais ils procèdent des autres disciplines qui la composent : la linguistique, la logique, l'ontologie et l'information. En outre, il est aussi nécessaire de souligner que la terminologie, fondée sur le principe que les termes constituent un sous-élément du lexique d'une langue, est englobée dans la linguistique. Cependant, ce qui fait sa spécificité est le besoin de puiser les données dans tous les domaines qui la constituent, en opérant une sélection en fonction de ses propres objectifs. La terminologie est donc un *domaine interdisciplinaire*⁴⁰ dont les mots spécialisés de la langue naturelle constituent l'objet d'étude premier. Ainsi, il va de soi qu'elle peut être considérée sous différents points de vue, qu'ils soient linguistiques ou provenant d'autres disciplines ; en conséquence, il existe plusieurs approches⁴¹, dont les trois les plus importantes sont :

- a) *la linguistique* : la terminologie fait partie du lexique spécialisé de par son appartenance à des domaines ;
- b) *la discipline technico-scientifique* : la terminologie est le reflet de sa propre organisation conceptuelle, et par conséquent, un moyen d'expression et de communication ;
- c) *les usagers* : la terminologie est un ensemble d'unités de communication, utiles et pratiques, qui doivent être évaluées en fonction de critères d'économie, de précision et d'adéquation de l'expression.

⁴⁰ *Ivi*, p. 71.

⁴¹ *Ivi*, p. 72.

La terminologie aborde le lexique différemment de la linguistique. Elle se distingue de cette dernière par deux spécificités fondamentales⁴² : l'approche de l'objet d'étude et les caractéristiques du dictionnaire terminologique. L'objet d'étude, à savoir le lexique, est aussi lié aux différences des disciplines tant dans la conception de la langue que dans les aspects relatifs à la formation des termes. En ce qui concerne la conception de la langue, c'est la notion qui est au centre des études de la terminologie et elle peut être envisagée indépendamment du principe de la *dénomination*⁴³ ou du terme qui le désigne ; en revanche, la lexicologie identifie les mots comme points de départ formel de ses approfondissements. Du point de vue de la formation des termes, la terminologie agit dans un contexte international et elle tend à privilégier les modes de formation, en ce qui concerne les langues de spécialité, qui rapprochent celles que M.T. Cabré définit comme « langues historiques » : il est nécessaire d'adopter des critères internationaux de création des termes en utilisant, surtout, des formants gréco-latins. Dans ce cadre d'internationalité, la terminologie est efficace seulement sur la forme écrite des mots, pas sur leur prononciation, qui est pertinence de la linguistique.

La terminologie doit dénommer un objet conceptuel spécifique à l'exclusion de tout autre objet proche : elle le décrit donc exhaustivement en se servant de la définition⁴⁴, à savoir

Texte ou série cohérente de segments de texte présentant, dans les conditions de filtre spécifiées, un ensemble structuré et homogène de caractères définitoires de l'objet/concept désigné suffisant à l'affecter à une classe d'objets/concepts et à le différencier de tous les autres objets/concepts appartenant au même univers structuré,

privilégiant une nature descriptive, bien entendu, et soulignant les relations entre différents concepts. À ce sujet, les entrées des dictionnaires spécialisés, ensemble bien structuré et adressé à des spécialistes, sont souvent présentées systématiquement, mais pas alphabétiquement, tout en reflétant le système conceptuel qui construit la base d'un domaine spécifique. Ce type de classement⁴⁵ permet une présentation plus adéquate des dictionnaires multilingues, car la notion est presque la même dans toutes les langues, tandis que la dénomination ne l'est pas.

⁴² SAGER JUAN C., *op. cit.*, p. 8.

⁴³ CABRÉ M. T., *op. cit.*, p. 72.

⁴⁴ GOUDAEC D., *op. cit.*, p. 51.

⁴⁵ CABRÉ M. T., *op. cit.*, p. 74.

1.3.2 Les opérations de construction du terme

Les termes suscitent des attentes doubles, dans le sens qu'il faut que ce soient, premièrement, des unités linguistiques intégrables dans des énoncés et pouvant remplir là des fonctions syntaxiques, même si la morphologie n'est pas adéquate aux normes de bonne formation lexicale. Deuxièmement, il faut que les termes représentent des *unités à contenu stable*⁴⁶, de façon à ce qu'ils soient plus indépendants du contexte que les mots ordinaires.

Bien avant de présenter comment un terme est construit, Rastier donne en bref une définition, plus ou moins détaillée, mais suffisante pour que l'on puisse prendre conscience de la notion de terme⁴⁷ :

Un mot devient un terme quand il n'a plus de passé, et qu'on lui attribue une signification indépendante des variations induites par les acceptions et les emplois en contexte. Il est ainsi soustrait aux contraintes spatiales (dans le texte) et temporelles (en diachronie).

Il va de soi que cette définition prétend différentes exigences dans la mesure où elle engage la cohérence de l'analyse linguistique d'une part et l'identité constante des unités prises en compte de l'autre.

Les opérations de construction des termes ont pour but de créer une entité, qui possède les suivantes propriétés : *identité à soi, indépendance à l'égard des variations spatiales, temporelles, modales*⁴⁸. La normativité terminologique en reconnaît quatre⁴⁹, toutes concomitantes :

- *nominalisation* : massivement attestée dans les textes scientifiques, la nominalisation est fort utilisée pour créer un effet d'objectivation, puisque le nom est réputé représenter un objet ;
- *lemmatisation* : regroupement des différentes formes fléchies sous lesquelles un mot peut se présenter ;
- *décontextualisation* : définition du terme par lui-même, indépendamment des variations qui pourraient affecter ses

⁴⁶ LERAT P., *op. cit.*, p. 45.

⁴⁷ http://www.revue-texto.net/Inedits/Rastier/Rastier_Terme.html#I.C. Consulté en ligne le 07/05/2017.

⁴⁸ *Ibidem.*

⁴⁹ *Ibidem.*

occurrences, à savoir variations de position dans le texte, de niveau de style, de ton, de mode d'énonciation représentée et d'évaluation ;

- *constitution du mot en type* : cette dernière opération dérive de la définition parce qu'elle énonce les conditions nécessaires et suffisantes pour que le terme soit pourvu de sa dénotation correcte.

Tous ces processus sont utiles à la création d'une terminologie sans ambiguïtés : pour en être totalement dépourvue, une communication exige que chaque dénomination désigne donc une seule notion et que cette dernière, à son tour, ne soit dénommée que par un seul terme. Une terminologie ambiguë, qui repose sur la polysémie, la synonymie et l'homonymie, pose des problèmes évidents pour la communication entre spécialistes : c'est pour cette raison, puisque le progrès continu des sciences et des techniques a entraîné une augmentation considérable de notions nouvelles, que la normalisation terminologique⁵⁰ garantit la précision, entre autres en freinant la multiplication des dénominations désignant les mêmes notions. La communication spécialisée exige un degré de précision bien plus élevé que la communication générale. Pour cette raison, la désignation du terme doit se soumettre au processus de normalisation, considéré comme une activité indispensable dans les domaines de spécialité.

1.3.3 Normalisation des termes de spécialité

La terminologie permet aux spécialistes d'exprimer leurs idées et de conceptualiser la réalité aussi est-elle soumise à un processus complexe comprenant diverses opérations : c'est le processus de normalisation. Définie par l'ISO comme *ufficializzazione di una terminologia da parte di un organismo autorevole in materia*⁵¹, la mention « normalisation terminologique » reste cependant équivoque, dans le sens que, en même temps, elle désigne tant le processus d'autorégulation d'un système terminologique que l'intervention d'un organisme officiel pour entériner un usage terminologique⁵². D'où, l'expression peut être interprétée différemment : elle peut faire référence à la *nominalisation interne*⁵³, donc

⁵⁰ CABRÉ M. T., *op. cit.*, pp. 237-238.

⁵¹ http://www.term-minator.it/corso/doc/mod3_normalISO.pdf Consulté en ligne le 08/05/2017.

⁵² <https://www.erudit.org/fr/revues/meta/2012-v57-n1-meta0312/1012752ar/> Consulté en ligne le 08/05/17.

⁵³ CABRÉ M. T., *op. cit.*, p. 244.

à un processus de fixation d'utilisation d'un terme préféré à tout autre ; également, elle peut faire référence à la *normalisation internationale*⁵⁴, donc à la fixation des termes recommandés pour décrire les caractéristiques ou les conditions auxquelles doivent répondre des produits déterminés ; enfin, à la *normalisation non interventionniste*⁵⁵, dont le système terminologique déterminé s'autorégule en accord avec ses utilisateurs.

Le processus de normalisation de la terminologie comprend donc diverses opérations : l'unification des notions et des systèmes de notions, la définition des termes, la réduction de l'homonymie, l'élimination de la synonymie, la stabilisation des dénominations/abréviations/symboles et la création de nouveaux termes. Elle prend validité parmi des postulats qui en délimitent la pertinence et qui servent aux spécialistes afin de lui donner des critères⁵⁶ auxquels se rapporter :

- normalisation terminologique applicable aux langues de spécialité seulement ;
- utilité essentielle dans toute discipline spécialisée, surtout pour ce qui est des disciplines scientifiques à tendance technique ;
- facilitation de la communication ;
- importance de facteurs à caractère sociolinguistique, psycholinguistique et linguistique ;
- stabilisation de la terminologie, même si elle est soumise à révisions périodiques ;
- considération des différents points de vue, à savoir national, international et supranational ;
- réalisation et application grâce à la collaboration des spécialistes ;
- garantie d'assurance et de rigueur ;
- homologation et application de la norme terminologique ;
- diffusion parmi les utilisateurs potentiels.

Toutefois, les dénominations terminologiques ont un caractère conventionnel, puisque les termes sont eux aussi sujets à la même

⁵⁴ *Ibidem.*

⁵⁵ *Ibidem.*

⁵⁶ *Ivi*, pp. 245-246.

instabilité que les normes : il est donc nécessaire de leur attribuer une fonction référentielle effective, une définition sur la base de conditions reconnues pertinentes et suffisantes et une formulation lexicale qui soit soumise à l'épreuve des experts. À ce propos, la construction de banques de données terminologiques a été justement utile et nécessaire afin de satisfaire le besoin de sécurité et de qualité linguistique, surtout en ce qui concerne les traducteurs, puisque c'est là qu'ils sont menacés d'incompétence.

1.4 Terminologie et traduction

Tout comme les spécialistes, les traducteurs doivent être considérés comme des utilisateurs prioritaires de la terminologie, puisqu'ils facilitent la communication entre locuteurs des différentes langues : pour ceux-ci, la traduction est le véhicule d'un contenu. Ce processus prévoit différentes étapes, que ce mémoire se propose de suivre, mais, avant tout, c'est la connaissance des unités terminologiques de la langue de départ qui permet de comprendre le plus finement possible le texte source. Dans les cas de traduction technico-scientifique, le traducteur doit en effet posséder un certain degré de connaissance du contenu véhiculé par les textes à traduire. C'est pourquoi, dans ce cas, le traducteur devrait être un spécialiste du domaine : il doit se spécialiser dans le domaine où il souhaite accomplir ses tâches de façon à acquérir une compétence suffisante pour bien traduire. Parfois, il doit aussi agir comme terminologue pour résoudre les problèmes posés par certaines unités terminologiques qui ne figurent ni dans les dictionnaires, ni dans les banques de données spécialisées. L'équivalence terminologique est la clé de la terminologie multilingue, mais, pour s'assurer de l'emploi des termes exacts, le traducteur a aussi besoin de contextes d'utilisation, d'informations sur la combinatoire des termes et d'*informations factuelles*⁵⁷ sur les concepts.

Cependant, même si les dictionnaires techniques bilingues ou multilingues essaient de représenter les structures objectives de la réalité au moyen des termes, la structuration d'une langue de spécialité ne coïncide pas toujours avec celle d'une autre, surtout à cause de l'existence de domaines peu définis et construits.

⁵⁷ CABRÉ M. T., *op. cit.*, p. 94.

Le but de ce chapitre a été celui d'encadrer le présent travail dans le domaine des langues de spécialité pour en définir la structure des caractéristiques qui les composent, mais surtout pour en souligner le caractère spécifique apporté par la terminologie. Cette véritable discipline a fait l'objet des intérêts du traducteur, qui l'a décrite en passant « de la théorie à la pratique », jusqu'à son encadrement dans une optique traductologique. L'analyse terminologique est une des premières étapes à accomplir dans le processus de traduction, mais il est vrai aussi qu'elle doit tenir compte du type de langue de spécialité à laquelle elle doit faire face. La section suivante introduira donc au domaine de la traduction médicale, en se dédiant principalement au dépouillement des caractéristiques linguistiques, mais surtout terminologiques, de la langue des médecins : le traducteur établira aussi un parallèle entre les deux langues de travail pour en saisir les principales différences ainsi que les difficultés traductologiques rencontrées chemin faisant.

2. De la théorie à la pratique : la traduction médicale

2.1 Langue et traduction

Tout type de document, texte, message ou élément de code est susceptible de faire l'objet d'une traduction. Traduire, en effet, est l'instrument au moyen duquel un obstacle est dépassé : la barrière des langues, la méconnaissance d'un code, la surdité, pour permettre une diffusion universelle des produits qui s'y rapportent. Le produit ici mentionné, qui résulte de l'activité des traducteurs, à savoir la traduction, est chargé de répondre pour ce qui est de son contenu et de sa forme⁵⁸ :

- aux besoins de l'utilisateur et aux contraintes de ses utilisations ;
- aux objectifs du demandeur ;
- aux usages, normes et conventions applicables.

  ce sujet, la réflexion théorique sur la traduction, qui a porté sur un certain nombre de considérations, indique deux fondements⁵⁹ qui représenteront la base de l'activité traduisante : le *traducteur*, théoricien et praticien en même temps, car il revêt une double fonction⁶⁰, tant de *lecteur-décodeur* que de *encodeur-transcodeur*, se penche sur l'activité, conçue dans son processus entier, et pas seulement sur son résultat (Fig. 1)⁶¹ ; le concept de *traduction*, point d'arrivée de multiples phénomènes tant linguistiques que culturels, est pourvu de la notion de **totalit **, qui implique des relations intéressant le segment linguistique, les rapports interphrastiques et la structure d'un texte dans son ensemble. Il s'ensuit des deux points précédents que la traduction vers une langue donnée répond aux présuppositions de l'analyse et de l'homologation intertextuelle, qui lui attribuent une réalité formellement adéquate et en harmonie avec les nécessités réceptives du destinataire.

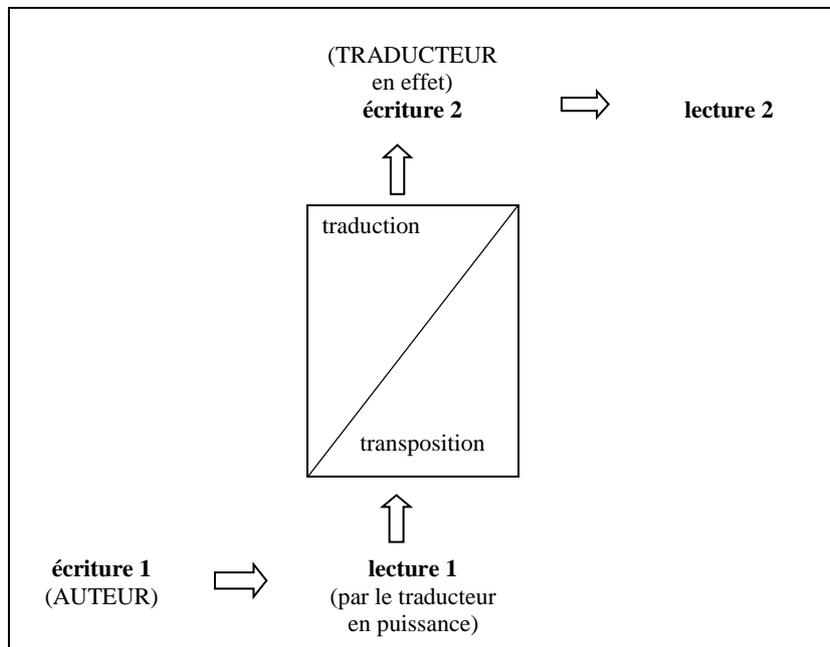
⁵⁸ GOUADEC D., 2002, *Profession : traducteur*, Paris, La Maison du Dictionnaire, pp. 9-10.

⁵⁹ ARACINI E., *op. cit.*, p. 9.

⁶⁰ JOLY A, *Linguistique et traduction : de la grammaire du texte à la grammaire du contexte*, Universit  de Paris IV – Sorbonne, dans BALLARD M. et EL KALADI A., 2003, *Traductologie, linguistique et traduction*, Arras, Artois Presses Universit , p. 24.

⁶¹ *Ivi*, p. 37.

Figure 1



Un premier transfert, culturel, garantit ce qu'il faut au besoin d'adaptation, et ensuite un second transfert, linguistique, prévoit la substitution, premièrement, de modes et de pensées, d'organisations des discours, de techniques de présentation ; deuxièmement, des codes linguistiques et autres. Le traducteur doit impérativement maîtriser les différentes pensées et modes de fonctionnement de la réalité pour laquelle il traduit, pour que la traduction fonctionne.

2.1.1 Qualité de la traduction

La traduction est jugée en termes d'efficacité de communication : son contenu exige la conformité à la réalité à laquelle elle se réfère et aux interprétations conditionnées par les limites du domaine ou de la spécialité concernée. Elle ne doit comporter aucune erreur technique ou sémantique, même si le matériau original en est pourvu. De facto, elle doit être vraie. Les concepts et leurs traitements varient selon les cultures ; il peut arriver que des contenus ou des propriétés du message initial ne veuillent plus rien

dire ; ou qu'ils demandent une explication ; ou bien qu'ils changent de signification, il ne suffit pas de changer de code : le contenu doit continuer à posséder la même signification après transfert. En outre, étant donné que les utilisateurs de la traduction doivent avoir effectivement accès aux contenus, la traduction doit être lisible, cohérente, logique et « bien écrite »⁶².

D'autres critères⁶³ pour l'évaluation qualitative de la traduction s'y ajoutent :

- *Efficacité et ergonomie*, dans le sens que la traduction est chargée de répondre à sa fonction de communication et à son utilité ;
- *Conformité aux usages linguistiques et culturels*, référence à la communauté destinataire ;
- *Conformité à toute contrainte*, qu'elle soit de caractère réglementaire, normatif, matériel et fonctionnel ;
- *Compatibilité avec la défense des intérêts du client du traducteur ou de son commanditaire*, auquel le traducteur est lié par n'importe quel type de rapport.

Enfin, par le biais de l'adaptation aux formes et contenus des contraintes destinataires, le traducteur poursuivra le critère d'acceptabilité, d'acceptation et d'efficacité de la traduction.

2.1.2 Les variétés de la traduction

Généralement, les catégories dans lesquelles la traduction se développe sont définies en fonction du type et du sujet des matériaux traités ; néanmoins, d'autres méthodes de catégorisation peuvent être appliquées sur la base de différents paramètres, tels que le type d'environnement et de destination, ou bien par rapport à des types de matériaux spécifiques.

C'est justement le caractère spécifique, ou bien technique, qui attribue au traducteur la tendance naturelle à la spécialisation. Même en se rapportant à la théorie classique en ce qui concerne la classification des variétés de traduction, ce mémoire en offre une conception presque propre, en attribuant à la « traduction spécialisée » toute nuance qui puisse

⁶² GOUADEC D., *op. cit.*, p. 11.

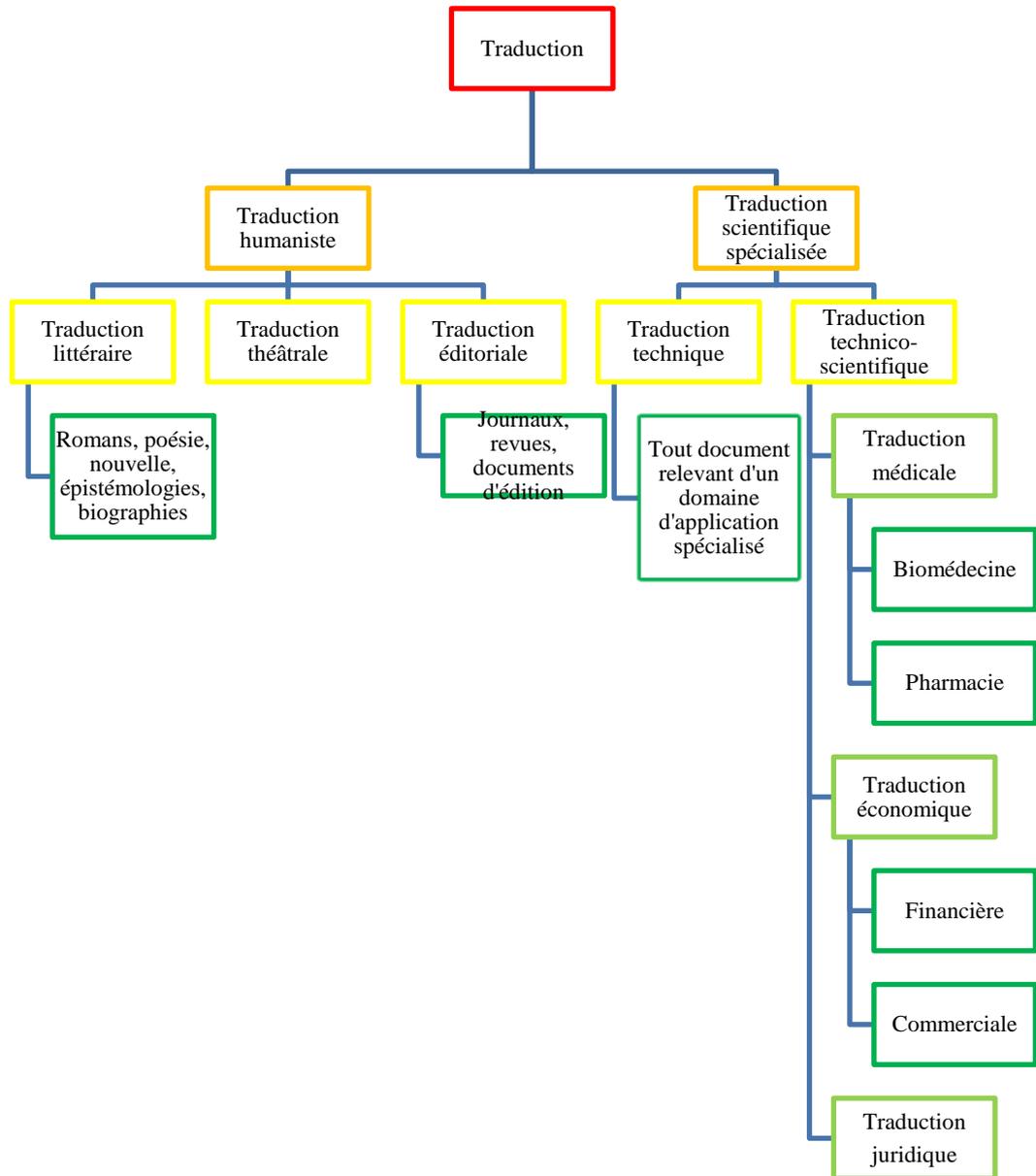
⁶³ *Ibidem*.

renvoyer au domaine, dans le sens le plus large, de la technicité. Avant tout, il est nécessaire de souligner que la suivante subdivision, ou bien catégorisation, découle de la notion de « technique » : le sémème pertinent proposé par le *Trésor de la Langue Française* informatisé qualifie de « technique » tout ce *qui concerne les applications de la science, de la connaissance théorique ou scientifique, dans les relations pratiques, les productions industrielles et économiques*⁶⁴. En outre : la notion de « science » recèle tout type de *connaissance des choses dans ce qu'elles sont, mais qu'elle soit approfondie*⁶⁵ ; elle semble donc autoriser à concevoir les branches du savoir, tant humanistes que scientifiques, comme des véritables sciences et à traiter chacune d'elles comme un ensemble de connaissances techniques, chaque ensemble étant relatif à un propre domaine d'activité. Afin de proposer sa catégorisation au sein d'une tâche traductologique, le raisonnement développé ici s'est aussi appuyé sur l'attitude, mais surtout sur la méthode, au moyen de laquelle il s'approche aux sciences, en les classifiant sur la base d'une relation verticale hiérarchique, d'inclusion (Fig. 2).

⁶⁴ <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/visusel.exe?14;s=618345930;r=1;nat=;sol=5>
Consulté en ligne le 19/05/2017.

⁶⁵ <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/visusel.exe?59;s=618345930;r=2;nat=;sol=2>
Consulté en ligne le 19/05/2017.

Figure 2



La Figure 2 se lit comme suit : à chaque couleur correspond un niveau de lecture et d'interprétation différent du précédent. Les tableaux en orange représentent les deux macro-sections typologiques qui composent la traduction, à savoir la *traduction humaniste* et la *traduction technico-scientifique*, qui se classent dans les micro-sections pertinentes (tableaux jaunes).

La partie traduisante « humaniste » s'articule dans les secteurs du domaine littéraire, chacun d'eux (en vert) pourvu cependant de ses propres caractéristiques linguistiques et exigences d'analyse différentes. Mais ce qui les rapproche est l'importance donnée aux véritables mots, qui, avec leur combinatoire, réussissent à créer un large éventail de productions tant écrites qu'orales, pourvues aussi d'une nuance emphatique ; autrement dit, ces textes visent à susciter une réaction de la part des destinataires.

En revanche, la partie traduisante « technico-scientifique » s'articule en deux micro-secteurs principaux : le domaine *technique* et le domaine *technico-scientifique*. Le domaine technique recueille tout texte ou document qui exige un degré de technicité spécifique, mais sans s'inscrire dans la pertinence des sciences culturellement et historiquement reconnues. Par exemple, il peut y figurer des recettes, qui demandent bien sûr la maîtrise des connaissances pertinentes (telles que les noms d'outils, des procédures, les phraséologismes avec leurs propres technicismes, etc.) ; ou bien les documents d'artisanat brassicole, de l'imprimerie, etc. Quant au domaine technico-scientifique, en vertu de la définition de *science* proposée, le traducteur a identifié les trois principales disciplines qui composent cette section, à savoir : la médecine, l'économie, la jurisprudence, qui à leur tour peuvent être classées dans les sous-domaine qui les composent.

Une fois présentée l'articulation de la discipline traduisante et sur la base de ses propres exigences et ses intérêts, le domaine de traduction technico-scientifique analysé ici est le domaine médical, qui sera illustré dans la section suivante.

2.2 La traduction médicale

La traduction spécialisée garantit la communication linguistique grâce à des documents rédigés dans une langue de spécialité et elle développe un réseau de transfert international d'informations technico-scientifiques indispensable au fonctionnement du monde des spécialistes contemporain.

Ce sous-type de traduction lie obligatoirement le traducteur à une approche spécifique, car il existe une seule interprétation correcte du texte à traduire : il s'agit donc d'une approche orientée et véhiculée par la fonction de la traduction et ses destinataires, ainsi que des normes rédactionnelles. L'objectif principal du traducteur spécialisé est la reproduction intégrale des informations du texte original et leur adéquation aux contraintes de la langue cible, étant donné que les destinataires du texte cible sont presque toujours un groupe de spécialistes bien défini qui exige un haut degré de professionnalité, tant de la forme que du contenu. Par conséquent, l'acceptabilité du texte est tributaire des contraintes intertextuelles de l'écriture spécialisée dans la langue cible. L'approche traductologique est justement définie *localisante*⁶⁶, dans la mesure où la langue source est adaptée au destinataire, vu que le texte est conçu comme le seul instrument du transfert.

À la différence des autres spécialistes, qui possèdent une langue propre pour communiquer entre eux sur leur activité, les traducteurs sont des professionnels qui travaillent sur les langues de spécialité existantes, qu'ils doivent connaître et maîtriser. Afin d'aboutir à un « bon travail », le traducteur doit produire un *texte idiomatique*⁶⁷, à savoir un texte qui ressemble à celui qu'écrirait un spécialiste. Pour ce faire, il doit donc utiliser la langue de spécialité de l'autre.

Dans le cas de la traduction médicale, qui intéresse ce mémoire, le traducteur doit connaître la langue utilisée par les médecins, en l'apprenant. Il en va de même pour les termes, étant donné que le spécialiste ne trouvant pas tous les éléments souhaités dans la langue commune pour exercer au mieux sa profession, il a dû en créer de nouveaux : une autre tâche du traducteur implique justement l'apprentissage de ce vocabulaire. Par définition, le terme est une étiquette qui sert à désigner une réalité et il fait certes partie du code linguistique, mais il n'en est qu'un élément : connaître l'étiquette ne suffit pas et pour que les mots aient un sens, il faut pouvoir comprendre ce qu'elle dit de la réalité. Il ne suffit non plus de comprendre les notions et d'insérer les termes techniques dans la langue commune ; le traducteur doit donc savoir les enchaîner dans un discours cohérent qui reflète les usages du domaine, puisque connaître les usages du domaine correspond à connaître les caractéristiques de la langue médicale.

⁶⁶ SCARPA F., 2001, *La traduzione specializzata. Lingue speciali e mediazione linguistica*, Milano, Ulrico Hoepli Editore S.p.A., p. 70.

⁶⁷ ROULEAU M, 1995, « La langue médicale : une langue de spécialité à emprunter le temps d'une traduction », *TTR : traduction, terminologie, rédaction*, Volume 8, n°2, p. 29.

2.2.1 Caractéristiques de la langue médicale

La définition proposée de *langue de spécialité*⁶⁸ est justement adéquate pour la langue de la médecine.

Généralement, le lexique ne représente pas le seul trait linguistiquement pertinent à une langue spécialisée, d'autant plus que plusieurs facteurs divergents, tels que la textualité et la syntaxe, par exemple, peuvent y jouer leur rôle. Cependant, étant donné la variété de l'ensemble des textes du domaine médical, il est évident que les *facteurs extra-lexicaux*⁶⁹ contribuent au large éventail de concrétisations de la langue elle-même : par exemple, les traductions proposées dans ce mémoire relèvent d'un livre orienté tant sur le grand public que sur les initiés ; d'une expérience de laboratoire, de spécialiste à spécialiste ; d'un dossier biomédical sur l'imprimerie numérique se classant au niveau intermédiaire entre la technicité et la non-technicité. Il s'agit donc de textes fort différents, surtout en fonction du destinataire (initié et non initié), de la rédaction et du style. Mais ce qui les rapproche est un trait lexical : le recours à des technicisms de toutes sortes, de *anomalie* à *cryptorchidie*.

Par rapport aux autres disciplines, une des caractéristiques les plus pertinentes et propres à la médecine est la prolifération terminologique, surtout en ce qui concerne la néologie. Les principales raisons⁷⁰ de l'importance du lexique médical sont les suivantes :

- le recours du vocabulaire aux compositions savantes, surtout relevant d'une racine grecque : *Strophosomie* ;
- néologismes de toute sorte et dénominations de syndromes possédant le nom de leurs découvreurs : *Tétralogie de Fallot* ;
- complexité de l'anatomie et de la pathologie, avec leurs nomenclatures nourries.

Les technicisms médicaux⁷¹ peuvent être classifiés selon différents critères⁷² : la division la plus simple prévoit une classification sur la base de la provenance linguistique, à savoir grecque, latine, anglaise, etc. Il est aussi possible d'adopter un critère sémantico-formel, ou bien une analyse

⁶⁸ Voir I.2.

⁶⁹ SERIANNI L., 2005, *Un treno di sinonimi*, Milano, Garzanti Libri S.p.A., p. 113.

⁷⁰ *Ivi*, p. 116.

⁷¹ Chacun d'eux pourvu d'un exemple tiré des traductions proposées dans ce mémoire.

⁷² SERIANNI L., *op. cit.*, pp. 121-127.

sociolinguistique fondée sur la non-opacité du terme pour la compréhension des non initiés.

Sur la base du premier critère, la théorie distingue entre :

- technicismes concernant l'anatomie : *mâchoire, maxillaire* ;
- technicismes concernant la physiologie : *transpiration* ;
- technicismes concernant la pathologie : *méningomyélocélie* ;
- technicismes concernant les instruments et/ou la méthode de l'analyse : *électromyogramme, radiologie* ;
- technicismes propres aux sciences proches de la médecine : psychologie, *crise* ; pharmacologie, *carboxyméthylcellulose* ; biologie, *embryon* ; biochimie, *dioxane* ; etc.

Par contre, sur la base du deuxième critère se référant à la forme linguistique du terme, la théorie distingue entre :

- technicismes simples non analysables, constitués d'un mot simple qui n'est pas clair au destinataire puisqu'il ne peut pas en décomposer l'étymon : *fistule* ;
- technicismes complexes analysables, constitués de deux ou plusieurs mots, ou morphèmes, résultant d'un processus de dérivation qui modifie le signifié de la tête de l'unité, mais sémantiquement évident : *névrite*, processus de dérivation par suffixation du mot *νευρον*⁷³, « nerf » et suffixe *-ite*, qui en médecine indique un état inflammatoire⁷⁴ ;
- technicismes composés, constitués d'une suite de termes ayant un seul signifié, pas fractionnable : *ypérite azotée*, où le substantif et l'adjectif ne peuvent pas être coupés (*ypérite très azotée*, construction pas possible). Cependant, il existe des unités composées plus ou moins « ouvertes », qui peuvent s'enrichir d'autres déterminations au fur et à mesure que leur description devient plus articulée : *atrésie vésiculaire* → *atrésie vésiculaire duodénale* ; *atrésie vésiculaire gastrique*.

⁷³ <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/visusel.exe?28;s=3793597515;r=2;nat=;sol=2>
Consulté en ligne le 21/05/2017.

⁷⁴ <https://unemietteinfirmiere.wordpress.com/2012/03/09/terminologie-medicale-tableau-des-suffixes-prefixes-et-racines/> Consulté en ligne le 21/05/2017.

En revanche, une classification qui tient compte de l'usage effectif des tecnicismes au-delà du domaine spécialisé est beaucoup plus difficile. En effet, une section de la terminologie médicale relève de la langue commune : *oreille, nez, pouce, dos* et d'autres termes relatifs au corps humain ; *strabisme, scoliose, surdité* et d'autres termes qui indiquent des pathologies variées ; *IRM, électromyogramme, radiographie* et d'autres termes indiquant la méthode et outils de diagnostic. Mais la connaissance d'un signifiant ne correspond pas toujours à la connaissance de son signifié : par exemple, peu de personnes réussiraient à définir en quoi consiste une IRM, à commencer par la décomposition de l'acronyme (à savoir, *Imagerie par Résonance Magnétique*) et encore moins quand il convient de s'en servir au lieu d'une échographie ou d'une radiographie.

Il est évident qu'un terme tel que « dos » fonctionne tant comme tecnicisme que comme terme commun, y compris son utilisation dans des énoncés idiomatiques (par exemple, *avoir bon dos*). Cependant, les médecins peuvent se servir d'autres termes plus techniques en s'éloignant de la langue standard vers le jargon médical : ils peuvent donc parler de *dorsalgie* au lieu de *mal de dos*, qui est beaucoup plus connue et utilisée. Au contraire, loin de la compréhension des patients, par exemple, se situent les termes rares, soit parce qu'ils désignent des affections « banales » telles que le *phénomène de Marcus Gunn*, soit parce qu'ils désignent des pathologies ou symptômes peu usuelles telles que *cryptorchidie, microphthalmie*. Dans ce dernier cas, il s'agit souvent de tecnicismes dont la structure linguistique prévoit l'emploi d'affixes d'origine savante : par exemple, *cryptorchidie*⁷⁵ est le résultat d'une composition savante des éléments grecs *κρυπτός*, « caché » et *ὄρχις*, « testicule ».

2.2.2 Les tecnicismes spécifiques et la notion de « tecnicisme collatéral »

Les termes utilisés au point 2.2.1 sont des exemples de tecnicismes spécifiques employés dans le langage médical. Cependant, une langue de spécialité, telle que la langue médicale, ne se réduit pas seulement aux termes qui indiquent les notions propres au domaine : elle est aussi pourvue

⁷⁵ <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?8;s=3726738045> Consulté en ligne le 22/05/2017.

de mots tout aussi pertinents, qui répondent à la volonté d'adopter un « style soutenu », différent de celui de la langue commune, à savoir les *technicismes collatéraux*⁷⁶. Les technicismes collatéraux constituent donc la partie terminologique à faible taux de technicité, et cependant inusuelle dans la langue standard, qui contribue à l'homogénéité du code médical. Les exemples suivants tirés des traductions proposées dans ce mémoire en offrent un témoignage :

- 1) *Entre le 21^{ème} et le 24^{ème} jour **s'observe** la duplication du pouce. Elle **se manifeste** d'une façon variable, depuis l'ongle élargi avec **clivage** radiologique de la phalange distale jusqu'à la **présence** de deux pouces **séparés**.*
- 2) *Montrant les malformations des membres **obtenues** avec la thalidomide **administrée** sous différentes formes aux embryons privés de leurs membranes (vitelline et amniotique) dans la **région** caudale.*

Les termes en gras et italique, à savoir des technicismes collatéraux typiques de la langue médicale, peuvent trouver leurs formes correspondantes, une sorte de paraphrase, dans la langue commune, comme illustré dans le tableau suivant :

Technicismes collatéraux	Correspondances dans la langue commune
Observer	Constater
(se) Manifester	Avoir/avoir lieu
Clivage	Division
Présence	expressions telles que <i>Il y a</i>
Séparer	Diviser/distinguer
Obtenir	Avoir
Administrer	Donner
Région	Zone/partie

⁷⁶ SERIANNI L., *op. cit.*, pp. 127-158.

Les technicisms collatéraux pourraient être remplacés sans que la pertinence scientifique soit modifiée : leur emploi répond à des exigences de style.

Les technicisms collatéraux ne concernent pas seulement le lexique, mais ils intéressent toute la structure et l'organisation de la phrase, à savoir les différents usages de certaines « parties du discours » et la micro-syntaxe. En ce qui concerne les « parties du discours », on peut remarquer le recours fréquent aux adjectifs relationnels. Cependant, il existe deux types d'adjectifs des adjectifs courants qui appartient à la langue commune (1) et les adjectifs typiques de la discipline, connus essentiellement des spécialistes (2) :

- 1) *globe oculaire ; hernie inguinale ;*
- 2) *hypoplasie fémorale ; atrésie vésiculaire duodénale ;*

Les adjectifs relationnels sont présents surtout dans des syntagmes constitués d'un substantif généralement générique et d'un adjectif chargé du signifié spécifique ; en langue médicale, par exemple, il est facile de rencontrer la construction « *de type + adj.* » pour souligner le caractère d'une pathologie :

*Les effets indésirables des antipsychotiques sont **de type neurologique.***

Par contre, en ce qui concerne la micro-syntaxe, les traductions proposées dans ce mémoire offrent un témoignage de l'omission⁷⁷ fréquente du déterminant, tant défini qu'indéfini, dans le cas de nominalisation phraséologique :

- *Embryon de poulet de 11 jours, qui avait traité par une solution de thalidomide dans l'eau distillée. # Patte gauche micromèle et syndactyle. # Patte droite de longueur normale ; # déplacement du doigt I à la base des métatarsiens.*
- *# Patte gauche micromèle à 2 doigts. # Patte droite phocomèle à 2 doigts. Voir la flèche. # Embryon anoure.*

⁷⁷ Indiquée par le symbole « # » .

- # *Squelette d'embryon de 10 jours, traité par thalidomide en poudre au stade 18 (série 2). Torsion et raccourcissement de la patte gauche.*

Il en va de même en ce qui concerne l'emploi de prépositions et des locutions prépositionnelles typiques de la langue médicale. Quelques exemples :

- préposition *à* qui indique la destination et la caractérisation des rapports⁷⁸ entre les éléments à lier :

Quinze patients présentèrent des manifestations neurologiques à types paresthésies des membres.

Polyneuropathie sensitive prédominante dans la partie distale des membres avec paresthésies (troubles de la sensibilité) à types de fourmillement et d'engourdissement des pieds et des mains.

- locution « *au niveau* » suivie de « de l'/du/de la + partie anatomique concernée ou l'adjectif relationnel correspondant :

Phocomélie au niveau des membres supérieurs.

Phocomélie au niveau des membres inférieurs.

Il existe différents types de malformations de la face qui se situent au niveau de l'oreille externe, de l'œil, du nez et des dents.

Anomalie au niveau des lobes pulmonaires.

Au niveau cutané.

Au niveau cellulaire.

Toutefois, les technicisms les plus typiques sont les *technicisms collatéraux lexicaux*⁷⁹ : ils peuvent être classifiés comme 1) technicisms issus d'un terme générique, à savoir peu spécifique au niveau sémantique tel que « phénomène » ; 2) technicisms constitués d'un synonyme de code plus soutenu que le terme courant de la langue commune tels que *inhiber*, dans le sens de *empêcher*, tout comme *indésirable* dans son acception euphémique. Les exemples suivants tirés des traductions proposées dans ce mémoire montreront des technicisms très fréquents dans la langue médicale ; le traducteur en donnera aussi la correspondance traduisante

⁷⁸ RIEGEL M., PELLAT J.C., RIOUL R., 2016, *Grammaire méthodique du français*, 6^e édition, Paris, Presses Universitaires de France, p. 644.

⁷⁹ SERIANNI L., *op. cit.*, p. 139. [Référence aussi des technicisms analysés dans le tableau qui suit]

cherchant à construire un parallèle entre les usages dans les deux langues, à savoir le français et l'italien.

Technicismes collatéraux lexicaux en LS	Correspondances en LC
<p><i>Agent perturbateur</i> : syntagme nominal utilisé aussi par les non initiés indiquant la « cause » d'une affection/ maladie. Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il mit en évidence la notion de la relation entre la période de grossesse durant laquelle l'<i>agent perturbateur</i> agit et le type de malformation provoqué. 	<p><i>Agente patogeno</i> : sintagma nominale utilizzato e conosciuto dal "profano" per definire la causa di una malattia o di una patologia. Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sottolineò il concetto di relazione tra il periodo della gravidanza durante il quale l'<i>agente patogeno</i> agisce e il tipo di malformazione provocata.
<p><i>Apparaître, apparition</i> : manifestation d'une pathologie, d'un phénomène. Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - On vit l'<i>apparition</i> des syndromes pyramidaux. - La rubéole contractée par la mère à la cinquième semaine de la gestation entraîne l'<i>apparition</i> d'une cataracte. 	<p><i>Insorgere, insorgenza</i> : il manifestarsi di un fenomeno patologico. Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Insorgenza</i> di sindromi piramidali. - La rosolia contratta dalla madre alla quinta settimana di gestazione comporta l'<i>insorgenza</i> di una cataratta.
<p><i>Associer, associé, association</i> : union de plusieurs éléments influençant un événement clinique ou pharmacologique. Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une atteinte axonale : avec diminution de l'amplitude des potentiels d'actions évoqués <i>associée</i> à une légère 	<p><i>Associare, associato, associazione</i> : concomitanza di elementi rilevanti in ambito clinico o farmacologico. Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una neuropatia di tipo assonale : diminuzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione coinvolti, <i>associata</i> a

<p>diminution de la vitesse de conduction sensitive.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La main bote radiale est une déformation très spectaculaire <i>associant</i> un avant-bras court et une déviation radiale de la main, causée par une hypoplasie ou une aplasie du radius. 	<p>una leggera diminuzione della velocità di conduzione sensitiva.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La mano torta radiale congenita è una deformazione molto particolare, che <i>associa</i> la mancanza del supporto radiale alla deviazione della mano verso il radio stesso, causata da un'ipoplasia o un'aplasia del radio.
<p><i>Défaut</i> : pathologie qui dépend des altérations anatomiques ou des troubles physiologiques ou des carences des facteurs normalement présents dans l'organisme. Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'abord le grade I comprenant les malformations simples, c'est-à-dire des <i>défauts</i> mineurs à un ou deux membres tels qu'une absence ou une malformation des phalanges. <p>Il est à noter que, contrairement à la langue italienne, le français se sert du terme « défaut » dans beaucoup plus de cas : <i>défauts rénaux, défauts des membres, défaut partiel, défauts des os, défauts congénitaux aux os</i>. En revanche, l'italien préfère recourir au terme spécifique et propre au cas concerné, quand celui-ci existe.</p> <p>Défauts congénitaux aux os = malformazioni congenite delle ossa</p>	<p><i>Difetto</i> : patologia dipendente da alterazioni anatomiche o disfunzioni di un processo fisiologico o carenza di un fattore normalmente presente nell'organismo. Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - [...]: innanzitutto il grado I, che comprende le malformazioni semplici, cioè dei <i>difetti</i> minori a uno o due arti, quali l'assenza, o semplicemente una malformazione, delle falangi;
<p><i>Domage, endommager</i> : pathologie différente qui affecte une certaine région anatomique ou une fonction.</p>	<p><i>Danno, danneggiare</i> : patologia di diversa natura che colpisce un certo distretto anatomico o altera una certa</p>

<p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le premier mai 1960, les chercheurs montraient que la thalidomide était parfaitement capable d'<i>endommager</i> le système nerveux. - Les conclusions ont été que malgré la possibilité de malformations graves dans la région céphalique provoquées par l'absorption de thalidomide, aucun <i>dommage</i> embryonnaire du germe dentaire ne s'est produit. 	<p>funzione. Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il primo maggio 1960, i ricercatori dimostrarono che la thalidomide era perfettamente capace di <i>danneggiare</i> il sistema nervoso. - Si concluse comunque che nonostante la possibilità che si riscontrassero severe malformazioni nella regione cefalica causate dall'assunzione di thalidomide, non si verificò alcun <i>danno</i> embrionale del germe dentario.
<p><i>Électif</i> : dans le sens de « spécifique », « typique ». Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'effet obtenu avec la thalidomide est moins <i>électif</i> que celui qu'on observe après traitement des embryons par une autre substance agissant sur les membres, l'ypérite azotée. 	<p><i>Elettivo</i> : di farmaco/accertamento; "specifico", "indicato", "tipico". Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'effetto ottenuto con la thalidomide è meno <i>elettivo</i> rispetto a quello che si osserva post trattamento degli embrioni con un'altra sostanza che agisce sugli arti, l'azoiprite.
<p><i>Élevé</i> : dans le sens de « haut » Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vignolly dans sa thèse sur la <i>Thalidomide et la clofazimine en dermatologie</i>, soutenue en 1933, a montré que le principe actif se retrouvait dans le sperme du lapin et après accouplement avec des femelles normales et non traitées, il y avait un taux <i>élevé</i> de résorption fœtale et 	<p><i>Elevato</i> : "alto" Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vignolly, nella sua tesi su la <i>Thalidomide et la clofazimine en dermatologie</i>, sostenuta nell'anno 1933, ha dimostrato che il principio attivo si ritrovava nello sperma del coniglio e che dopo l'accoppiamento con la femmina normale, e non trattata, si riscontrava

<p>de mort in utero, mais pas de phocomélie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le Conseil de la Court rapporta en 1953 dans le <i>Journal of the American Association</i> en insistant sur sa toxicité <i>élevée</i>. - À l'exception du sel sodique, qui a été utilisé à des concentrations très <i>élevées</i>. 	<p>un'<i>elevata</i> percentuale di riassorbimento fetale e di morte in utero, ma nessun caso di focomelia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nel 1953, il Consiglio di farmacia e chimica dell'associazione medica americana pubblicò un breve rapporto sul <i>Journal of the American Association</i> facendo leva sulla tossicità <i>elevata</i> del farmaco. - Fatta eccezione per il sale sodico, che è stato utilizzato a concentrazioni molto <i>elevate</i>, non fisiologiche.
<p><i>Évoquer</i>: dans le sens de « toucher ». Voir aussi « intéresser ». Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une diminution de l'amplitude des potentiels <i>évoqués</i>. <p>Beaucoup plus fréquent, dans les traductions, le participe passé « touché ».</p>	<p><i>Coinvolgere</i> : Vedere anche "interessare". Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una diminuzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione <i>coinvolti</i>.
<p><i>Important</i> : considérable d'au point de vue pathologique ; grave, sérieux. Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si l'atteinte cellulaire est peu <i>importante</i>, la morula se répare et l'embryon se développe normalement. - Ils constatèrent d'<i>importantes</i> pertes de portées. 	<p><i>Importante</i> : significativo dal punto di vista patologico; consistente, grave, serio. Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se l'attacco cellulare non è <i>importante</i>, la morula si ricostituisce e l'embrione si sviluppa normalmente. - [...], riscontrando <i>importanti</i> perdite di peso.

<p><i>Indésirable</i> : en ce qui concerne les effets secondaires liés à l'administration d'un médicament.</p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les effets <i>indésirables</i> des antipsychotiques sont de type neurologique : rigidité, tremblement et mouvements anormaux aigus. 	<p><i>Indesiderato, indesiderabile</i>: effetti collaterali più o meno seri legati alla somministrazione di un farmaco.</p> <p>Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gli effetti collaterali <i>indesiderati</i> degli antipsicotici sono di tipo neurologico: rigidità, tremori e movimenti anormali acuti.
<p><i>Induire</i> : manifestation d'un phénomène pathologique.</p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les malformations <i>induites</i> par la thalidomide. 	<p><i>Indurre</i>: dar luogo a un fenomeno di rilievo patologico.</p> <p>Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le malformazioni <i>indotte</i> dalla thalidomide.
<p><i>Inhiber, inhibition</i> : combattre (un agent perturbateur), réduire (les effets d'une réaction physiologique ou d'une substance).</p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] ; cinquième hypothèse, diminution de l'acide ascorbique et sixième hypothèse, <i>inhibition</i> d'attachement des cellules de tumeurs à la concacavaline A. 	<p><i>Inibire, inibizione</i>: in riferimento all'azione di combattere (un agente patogeno) o ridurre (gli effetti di una reazione fisiologica, l'azione di una sostanza).</p> <p>Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] ; diminuzione dell'acido ascorbico e sesta, <i>inibizione</i> dell'attacco di cellule tumorali alla concacavalina A.
<p><i>Intéresser</i> : référence à la région anatomique ou à la fonction physiologique touchées par une maladie.</p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les trois cent trente-sept médecins interrogés citèrent quatre cent cinquante-trois 	<p><i>Interessare, interessamento</i>: riferiti al distretto anatomico o alla funzione fisiologica colpiti da un processo morboso.</p> <p>Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] : i trecentotrentasette medici interrogati citarono quattrocentocinquantatre

malformations dont cent vingt-six <i>intéressaient</i> les membres.	malformazioni, di cui centoventisei <i>interessavano</i> gli arti.
<i>Lésion</i> : altération morphologique ou fonctionnelle d'origine variée. Exemple : - Les <i>lésions</i> de l'oreille interne sont rares, mais elles existent.	<i>Lesione</i> : alterazione morfologia o funzionale di varia origine. Esempio: - Le <i>lesioni</i> dell'orecchio interno sono rare, ma esistono.
(<i>se</i>) <i>Manifestester</i> , <i>manifestation</i> : apparition d'un phénomène pathologique. Exemples : - Les polynévrites causées par la thalidomide se distinguaient de celles des abus d'alcool, voici comment <i>se manifestaient</i> les complications neurologiques. - Quinze patients présentèrent des <i>manifestations</i> neurologiques à types paresthésies des membres.	<i>Manifestarsi</i> , <i>manifestazione</i> : in riferimento alla comparsa di un fenomeno patologico. Esempi: - Le polineuriti causate dalla thalidomide si distinguevano da quelle dovute all'abuso di alcool, ecco come <i>si manifestavano</i> le complicazioni neurologiche. - [...]: quindici pazienti presentarono <i>manifestazioni</i> di tipo neurologico di carattere parestetico agli arti.
<i>Phénomène</i> : événement ou série d'événements de type pathologique. Exemple : - Pour ce qui concerne la chlorpromazine et, dans une moindre mesure, pour l'acépromazine, il convient de rappeler la sécheresse des muqueuses, les <i>phénomènes</i> des vertiges et d'hypotension et les altérations hépatiques déterminant parfois le déclenchement d'ictères	<i>Fenomeno</i> : evento o serie di eventi di carattere patologico. Esempio: - Per quanto riguarda la clorpromazina e, in minor modo, l'acepromazina, converrebbe ricordare la secchezza delle mucose, i <i>fenomeni</i> di vertigini e ipotensione e alterazioni epatiche, che provocano alle volte itterizia.

(jaunisse).	
<p><i>Prendre, prise</i> : Introduction dans l'organisme d'une substance, à savoir d'un médicament.</p> <p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quantité <i>prise</i> par la bouche - Les patients de ces établissements, ayant quelques difficultés pour communiquer, furent de loin les mieux placés pour décrire les symptômes après la <i>prise</i> de thalidomide. <p>Cependant, il est à noter que, contrairement à la langue italienne, le français préfère une construction de la phrase où les sujets, qui prennent, dans ce cas, le médicament, revêtent la fonction de COI, sans plus être les sujets directs de l'action décrite par le verbe. Par conséquent, le technicisme le plus souvent utilisé est : <i>Administrer/administration</i>. Le pourcentage d'occurrence des deux technicismes dans les traductions est de :</p> <p><i>Prendre/prise</i> : 40% (8 cas sur 20 occurrences) ;</p> <p><i>Administrer/administration</i> : 100% (21 cas sur 21 occurrences).</p>	<p><i>Assumere, assunzione</i>: riferiti all'introduzione nell'organismo di un principio attivo, o farmaco.</p> <p>Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quantità <i>assunta</i> tramite la bocca. - I pazienti di questi stabilimenti, avendo qualche difficoltà di comunicazione, furono di gran lunga i migliori candidati per descrivere i sintomi susseguenti l'<i>assunzione</i> di thalidomide.
<p><i>Responsable</i> : qui est capable de causer un phénomène pathologique.</p> <p>Exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute molécule chimique détruisant des cellules en cours de différenciation est 	<p><i>Responsabile</i>: in grado di produrre un fenomeno patologico.</p> <p>Esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualsiasi molecola chimica che intacchi le cellule in fase di differenziazione è <i>responsabile</i>

<i>responsabile</i> de malformations. - Ce métabolite pourrait être <i>responsabile</i> de l'action tératogène .	di malformazioni. - Questo metabolita potrebbe essere il <i>responsabile</i> dell'azione teratogena.
---	---

Le tableau rend compte partiellement des technicisms collatéraux souvent utilisés dans le langage médical. Cependant, il est intéressant de noter que la discipline s'articule souvent autour d'éléments correspondants et partagés par les deux langues, même s'il s'agit de deux systèmes linguistiques différents.

En vertu de ce binôme « correspondance-différence », les points suivants montreront le parallèle entre le français et l'italien pour ce qui concerne les processus de construction des termes spécifiques de la médecine : l'affixation et la composition.

2.2.3 L'affixation

Les termes médicaux sont généralement composés d'une ou plusieurs syllabes. Le principe de la composition de ces dernières relève de la langue générale, et non d'un sous-coude particulier. Cependant, la langue médicale fait un grand emploi de mots affixés ou composés de racines grecques et latines : il convient donc de rappeler les significations des préfixes et des suffixes⁸⁰ rajoutés aux radicaux de la médecine.

L'affixation est définie comme la *création de mots nouveaux par adjonctions d'affixes à un radical*⁸¹. Autrement dit, un **mot dérivé** se forme par adjonction d'un ou de plusieurs affixes formels et sémantiques, soudés à un morphème lexical appelé base : les affixes se dénomment préfixes, s'ils lui sont antéposés ; suffixes, s'ils lui sont postposés. Le préfixe modifie le sens du mot de base en y ajoutant un ou plusieurs sèmes, à savoir les traits minimaux de signification ; généralement, il ne change ni la flexion ni la catégorie grammaticale. Par contre, le suffixe modifie souvent

⁸⁰ CHEBOUTI K., 2014, *Le vocabulaire médical du point de vue de trois fonctions primaires*, Paris, Université Paris-Nord, pp. 47-48.

⁸¹ MAGRIS M., 1992, *La traduzione del linguaggio medico*, Udine, Campanotto Editore.

tant le sens que la catégorie de base. Les tableaux suivants rapportent les exemples de préfixes et suffixes les plus rencontrés dans les textes à traduire proposés dans ce mémoire.

Préfixes	
Étymon et signifié	Exemple
« A -/An - » : sans, privé de.	<i>Amélie</i> , absence des membres <i>Anotie</i> , absence de l'oreille externe
« Dé- » : du latin <i>de-</i> ou <i>dis-</i> . Ce préfixe donne à un terme le sens opposé ; le plus souvent, il s'agit d'un verbe.	<i>Démyélinisation</i>
« Dys- » : du grec ancien <i>δυσ</i> . Le préfixe exprime l'idée d'une anomalie, ou d'un mauvais état.	<i>Dysmélie</i> , membres malformés
« Hyper- » : du grec ancien <i>ὑπέρ</i> . Il indique presque toujours une quantité supérieure à la normale ; « au-dessus, au-delà ».	<i>Hypertension</i> , augmentation de pression
« Hypo- » : du grec ancien <i>ὑπό</i> . Il indique une intensité ou une quantité inférieure à la normale ; « sous, au-dessous, en-deçà ».	<i>Hypoplasie</i> , développement insuffisant d'un organe
« Micro- » : du grec ancien <i>μικρός</i> . Il caractérise comme petite, courte, une partie d'un tout, spécifiée par le 2 ^e élément (généralement un élément formant savant tiré du grec).	<i>Micromélie</i> , petitesse anormale des membres
« Olig(o)- » : du grec ancien <i>ολίγος</i> . Le préfixe signifie « (en) petit nombre, insuffisant, peu abondant ».	<i>Oligodactylie</i> , absence d'un ou plusieurs doigts

Suffixes	
Étymon et signifié	Exemple
« -ie » : désignation d'un état pathologique. Il a des origines à la fois grecque et latines, issu des mots en <i>-ia</i> , <i>-ies</i> (lat.) ; des mots en <i>-ia</i> , <i>-is</i> (gr.).	<i>Arthralgie</i> , douleur articulaire
« -ite » : il reproduit le grec ancien <i>ἴτις</i> . Les termes construits sont des substantifs féminins désignant des affections de nature inflammatoire.	<i>Névrite</i> , inflammation des nerfs
« -oïde, -ide » : emprunté au grec ancien <i>εἰδήεις</i> , lui-même tiré du grec ancien <i>εἶδος</i> . Il indique la forme, l'apparence [au pluriel, le substantif désigne un group d'homologues, <i>CHIM.</i>]	<i>Alcaloïdes</i> , groupe d'alcali
« -ome » : élément d'origine grecque, issu sur le suffixe de nom - <i>ωμα</i> , entrant dans la construction de nombreux termes médicaux pour nommer différents tumeurs.	<i>Angiome</i> , tumeurs des vaisseaux sanguins
« -ose » : suffixe nominalisateur, utilisé en médecine dans la construction de noms de divers processus pathologiques et maladies.	<i>Névrose</i> , maladie des nerfs

Il en va de même pour ce qui est de la langue médicale italienne, étant donné qu'elle construit les termes dérivés avec les affixes savants exprimant le même concept et ayant le même signifié.

2.2.4 La composition⁸²

Les *mots composés* sont des lexies dont les éléments constitutants représentent des bases à l'état libre. L'union de ces bases n'est pas fixée à deux termes seulement, mais elle peut intéresser plusieurs mots juxtaposés, unis par un trait d'union ou par une soudure graphique (s'agissant de (« composition proprement dite »), ou encore par les règles de la combinatoire des emprunts aux langues ancienne, à savoir grecque et latine (s'agissant de « composition savante »). Quelques exemples tirés des traductions proposés dans ce mémoire.

- Angiogénèse : composé du grec ancien *αγγείον*, *angeïon*, « vaisseaux » et du latin *genesis*, « génération, création », lui-même issu du grec ancien *γένεσις*, *génésis*, « force productrice, principe ».
- Hydronéphrose : composé de *hydro* et *néphrose*. Hydro : tiré du grec ancien *ὑδωρ*, *húddôr*, « eau » ; Néphrose : tiré du grec ancien *νεφρός*, *néphr-/néphrós*, « rein » et suffixé avec « -ose ».
- Neuropathie : composé de *neuro* e *pathie*. Neuro : du grec ancien *νευρον*, *neûron*, « nerf » ; Pathie : du grec ancien *παθεια*, *pathês*, « ce que l'on éprouve [de mal] ».
- Phocomélie : dérivé de *phocomèle* et *-ie*. Phocomèle : composé de *phoque* et *mèle*. Phoque : du grec ancien *φώκη*, *phókê*, « phoque » ; Mèle : élément formant issu du grec ancien *μέλος*, *mélos*, « membre ».
- Spondylolisthésis : composé du grec tardif *σπόνδυλος*, *spóndylos*, « vertèbre » et du grec ancien *ὀλισθησις*, *olísthésis*, « glissement ».
- Tératogénèse : composé de *terato* et *génèse*. Térato : du grec ancien *τέρας*, *tératos*, « monstre ». Génèse : latin *genesis*, « génération, création », lui-même issu du grec ancien *γένεσις*, *génésis*, « force productrice, principe ».
- Tétralogie : composé du grec ancien *τετταρες*, *téssares*, « quatre » et du grec ancien *λόγος*, « étude de ».

⁸² RIEGEL M., PELLAT JC., RIOUL R., *op. cit.*, pp. 909-915.

2.2.5 Emprunts

Pour une langue, l'emprunt lexical est le procédé consistant à adopter dans son lexique un terme d'une autre langue. L'emprunt direct prévoit l'insertion d'un mot étranger courant dans le lexique d'une langue cible, mais le mot en question peut être emprunté aussi aux langues anciennes autant qu'aux langues modernes. Cependant, il est nécessaire de distinguer entre deux types d'emprunts aux langues anciennes :

- mots savants emprunté au latin, étant langue mère et langue d'emprunt, qui représentent un soi-disant *doublet de formation* ;
- emprunts de certaines éléments au latin et au grec afin d'obtenir une construction par composition ou dérivation dont le radical a la forme du mot ancienne.

Le tableau suivant en illustrera quelques exemples :

Emprunt	Racine mère	Latin	Grec
Ablation	<i>Ablatio</i>	x	
Anomalie	<i>άνωμαλία</i>		x
Anourie	<i>ούρά</i>		x
Cellule	<i>Cellula (dim. de cella)</i>	x	
Cubitus	<i>Cubitus</i>	x	
Embryon	<i>έμβρυον</i>		x
Fémur	<i>Femur</i>	x	
Fibula	<i>Fibula</i>	x	
Humérus	<i>Humérus</i>	x	
Luxation	<i>Luxatio (dér. de luxare)</i>	x	
Membre	<i>Membrum</i>	x	
Œdème	<i>οίδημα, -ατος</i>		x
Physique	latin <i>physicus</i> , lui-même issu du gr. <i>φυσικός</i>	x	x

Radius	<i>Radius</i>	x	
Résection	<i>Resectio</i>	x	
Scoliose	<i>σκολίωσις</i>		x
Sténose	<i>στένωσις</i>		x
Tibia	<i>Tibia</i>	x	

En revanche, pour ce qui concerne les langues étrangères, voici quelques exemples des termes rencontrés dans les textes à traduire :

- Overdose : dose excessive d'une drogue entraînant des troubles physiques et mentaux graves, quelque fois mortels, emprunté à l'anglais *overdose*, composé de *dose*, du fr. dose, et de *over*, « en plus, en excès », attesté depuis 1690.⁸³
- Scanner : appareil électronique qui analyse par balayage un document, une surface quelconque et qui restitue les données enregistrées sous des formes diverses, emprunté à l'anglais *scanner*, attesté depuis 1927.⁸⁴
- Cellule IPS : cellules souches pluripotentes, générées en laboratoire à partir de cellules somatiques, emprunté à l'anglais IPS ou iPSCs (*Induced pluripotent stem cells*).⁸⁵

Le but de cette section a été celui d'introduire l'analyse du langage médical avec l'encadrement du travail dans l'optique traduisante. L'analyse linguistique s'est focalisée principalement sur le niveau lexical, se reliant à l'étude accomplie, dans la première section, à l'égard de la terminologie. La spécificité de la langue médicale se construit donc autour de la notion de *technicisme*, celui-ci conçu comme étant le trait le plus représentatif de la discipline entière. Les technicismes intéressés par l'étude concernent tout type de contrainte traductive à laquelle le candidat traduisant a dû faire face pour accomplir sa tâche, des caractéristiques de la langue médicale en

⁸³ <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?698;s=1921862070> Consulté en ligne le 27/05/2017.

⁸⁴ <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?723;s=1921862070> Consulté en ligne le 27/05/2017.

⁸⁵ https://en.wikipedia.org/wiki/Induced_pluripotent_stem_cell Consulté en ligne le 27/05/2017.

général, des différents technicismes et des techniques d'identification d'eux-mêmes, jusqu'à l'analyse des *technicismes collatéraux* et des *technicismes collatéraux lexicaux*. Le parallèle entre langue source et langue cible a été établi sur la base des occurrences des technicismes au sein des textes à traduire choisis, en portant sur la correspondance de leur usage et sur les techniques de leur construction qui s'appuient, dans les deux cas, sur les mêmes éléments dérivationnels et de composition, d'origine exclusivement savante. La dernière section qui suit sera donc dédiée à l'illustration du processus de traduction entier, dont le traducteur s'est servi, et à l'élaboration des outils et supports exploités.

3. La méthode traductologique

3.1 Processus de traduction

La terminologie est apparue comme étant un des points clés de la traduction, en particulier dans le cas de la langue médicale. Sa structure linguistique servira maintenant de fil rouge pour présenter, dans ce dernier chapitre, la méthode appliquée aux traductions qui suivront.

Pour bien comprendre l'activité poursuivie, il est utile de faire référence à une sorte d'organigramme⁸⁶ du parcours d'exécution de la traduction. Une illustration synthétique prévoit une organisation en cinq phases :

- a) acquisition de la traduction ;
- b) préparation de la traduction ou pré-traduction ;
- c) traduction proprement dite (« transfert ») ;
- d) post-traduction ;
- e) mise en forme.

Plus précisément, cette synthèse du processus global appliqué s'organise, à son tour, en dix autres étapes :

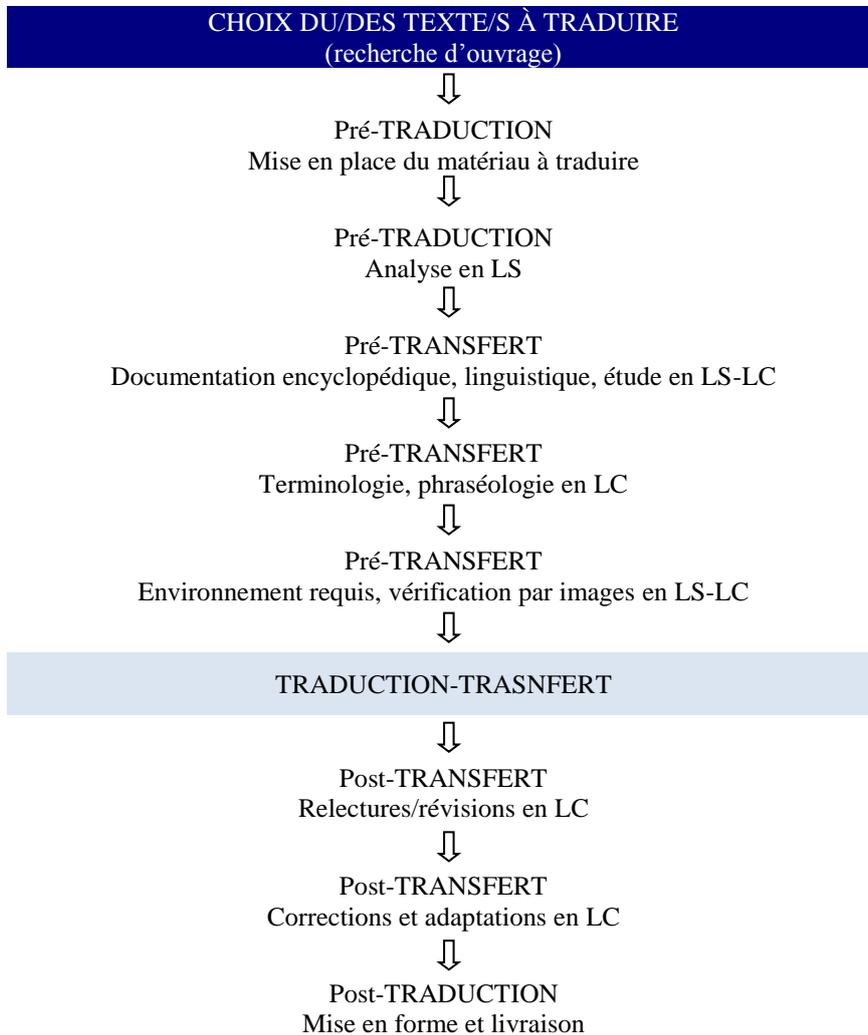
1. choix du matériau à traduire ;
2. vérification et/ou mise en place du matériau à traduire ;
3. analyse du matériau ;
4. recherche documentaire, exploitation de l'information nécessaire à la compréhension totale du matériau et à l'élucidation des ambiguïtés ;
5. mobilisation de : terminologie, phraséologie, modèles de structuration et expression ;
6. environnement requis, vérification des correspondances des images ;
7. transfert (étape centrale du processus entier) ;
8. relectures et révisions ;

⁸⁶ GOUADEC D., *op. cit.*, pp. 17-19.

9. corrections et adaptations ;
10. mise en forme et livraison ;

En combinant les deux listes ci-dessus, le traducteur suivra donc un processus minimal d'exécution de la tâche traductologique⁸⁷:

⁸⁷ Les sigles LS et LC indiquent respectivement « langue source » et « langue cible ».



Lorsque le traducteur a choisi les textes à traduire, tout matériau a fait l'objet d'une vérification, à savoir une extraction du code, un saisissement, une numérisation des documents. Ensuite, il ne peut y avoir une bonne traduction sans une analyse sérieuse des textes. Cette analyse a fait ressortir les problèmes traductologiques rencontrés, en fixant les points appelant une recherche approfondie d'informations, puisque la traduction est une activité quelquefois à « options », dans le sens qu'il existe plusieurs façons de bien traduire ; c'est pourquoi le traducteur doit faire valider ses

choix, comme il sera illustré chemin faisant au moyen des fiches traductologiques et du concordancier pertinent.

Bien avant d'opérer de manière efficace, le traducteur a dû maîtriser les contenus de ce qu'il voulait traduire : lorsque le matériau traite d'un objet spécifique, il lui a fallu donc de trouver les moyens de comprendre parfaitement l'intégralité des textes, auprès d'un collègue, par une étude du produit, via l'internet, en lisant la documentation appropriée, en suivant une information. Bref, tout moyen efficace et rapide pour l'acquisition correcte des connaissances spécifiques requises.

Les matières premières mises en œuvre par le processus envisagent, en premier lieu, la connaissance et les savoirs du traducteur, ainsi que l'identification de la terminologie, de la phraséologie et des modèles de structuration des énoncés du domaine concerné. La mise en place des instruments et de l'environnement requis ont représentées d'ailleurs une nécessité absolue, surtout pour la création d'un corpus terminologique au moyen d'un fichier électronique qui a permis la réalisation des tables de concordances entre termes, phrases et aussi expressions. Le cas échéant, le traducteur s'est aussi appuyé sur des dispositifs techniques nécessaires pour exécuter la traduction tels que les images repérées sur le Web, sur différents dossiers ou encyclopédies.

Le processus de traduction correspond à la reconstitution d'un matériau nouveau dont les contenus, les formes et les formulations ont été adaptées aux exigences, et en conséquence au public, de la langue cible. Bien avant d'aboutir au « produit fini » et de se pencher sur sa tâche, le traducteur s'est assuré de la correcte vérification et préparation du matériau, de définir les différentes options de traductions, de mobiliser les termes et les expressions, dont il s'est servi.

Une fois réalisé le transfert, le traducteur a vérifié que tout ce qui devait être traduit l'a effectivement été et que le résultat était conforme :

- aux règles linguistiques de la langue cible;
- au principe de convergence entre les textes de départ et les traductions finies.

Enfin, la phase de correction s'est développée en plusieurs étapes : relecture par le traducteur, relecture par des spécialistes du domaine

médical et modifications éventuelles par le traducteur lui-même, ce dernier étant le responsable ultime de son produit.⁸⁸

Après avoir illustré la méthode traductologique appliquée, le traducteur montrera dans les sections suivantes les outils et les supports utilisés pour accomplir sa tâche concernant la phase du pré-transfert, à savoir le Wiki, les fiches et le concordancier.

3.2 Outils et supports : le Wiki

Afin de mieux organiser le processus de traduction, le traducteur s'est servi d'un Wiki, construit gratuitement dans une plateforme en ligne : PBworks.com.

Bien avant de présenter comment il fonctionne, il est nécessaire d'éclairer ce qu'il est : un Wiki est une application web qui permet la création, la modification et l'illustration collaboratives des pages à l'intérieur d'un site. Il utilise un *langage de balisage*⁸⁹, à savoir un langage servant à définir et à structurer les informations contenues dans un document, et son contenu est modifiable au moyen d'un « navigateur ». C'est donc un outil de gestion, dont la structure est minimale et modifiable en suivant les exigences de son *administrateur* et de ses usagers. Il permet aussi un travail interactif et le partage des connaissances tant terminologiques que documentaires.

La page mère du Wiki offre une vision globale des sections qui la composent : en haut, des onglets permettant l'accès aux différentes macro-sections de la plateforme; à droite apparaît une liste des fonctions essentielles permises, telles que la création d'une page, le chargement des documents, etc. Une colonne est consacrée à la liste des pages modifiées et la mise à jour des éditions précédentes. Les différentes pages peuvent être consultées selon deux modes : consultation et édition. La modalité *consultation* donne accès au contenu de la page, donc il s'agit de la modalité par défaut, alors que la modalité *édition* permet d'apporter des modifications. Cette modalité permet aussi l'insertion d'images, des vidéos, utiles dans la création des fiches traductologiques, et des liens vers d'autres

⁸⁸ *Ivi*, pp. 20-23.

⁸⁹ <http://www.dicodunet.com/definitions/normes/langage-de-balisage.htm>; Consulté en ligne le 30/05/2017.

pages du Wiki lui-même, comme dans le cas du *Glossaire*, qui sera illustré dans les points à suivre.

En ce qui concerne la structure donnée : le Wiki s'articule en quatre *unités didactiques*, chacune d'elle contenant une étape du travail entier accompli. La page d'accueil *Traduction médicale* illustre l'objet, et le but, de ce mémoire, avec une brève introduction concernant la structure de la plateforme, accompagnée d'une image. L'image choisie illustre des enfants affectés par les effets indésirables du médicament traité, objet des textes à traduire : la thalidomide.

Figure 3



L'UD0, *unité didactique 0*, présente les textes à traduire, à savoir : un texte de vulgarisation concernant l'histoire du médicament, les différentes administrations au cours des années '50-60, les malformations provoquées aux fœtus ; une expérience de laboratoire sur l'action du médicament sur les embryons du poulet ; un dossier d'imprimerie 3D concernant les différents usages et applications des prothèses et orthèses.

La deuxième unité, l'UD1, est consacrée au *Glossaire* issu du travail terminologique accompli : il fait état des tecnicismes propres à la langue médicale qui nécessitaient un approfondissement linguistique au moyen des fiches traductologiques. Elle présente une petite introduction concernant le travail et une étiquette dénommée « glossaire », pourvue d'un lien qui la mène au tableau proprement dit des termes analysés :

A	B	C	D	E	F	G	H-I
J-K	L	M	N-O	P-Q	R	S	I
U-V	W-X-Y-Z						



VIEW
EDIT

☆ **P**

last edited by Giacomo Ciuffreda 18 hours, 10 minutes ago Page history

Pommade oculaire	Pénicilline	Psychotrope	Potentiel d'action	Prothèse
Pneumonie	Pyridine	Paresthésie	Phocomélie	

Pour des raisons pratiques, le modèle de fiche traductologique, qui fera l'objet du prochain point, est contenu dans la barre latérale de la page d'accueil. Enfin, les deux dernières unités contiennent l'une, le concordancier rédigé sur la base des informations terminologiques extraites des fiches ; l'autre, la liste de références et sources bibliographiques et encyclopédiques nécessaires à : la collecte des termes, la vérification parallèle des correspondances entre les deux langues et la correcte utilisation des outils des traductions. Afin de rendre le plus efficace et rapide possible l'illustration des sources requise par l'analyse linguistique des termes, chaque référence est pourvue d'un numéro

d'identification à apposer dans la section *bibliographie* de la fiche qui renvoie à la source d'appui, spécifique au cas.

3.3 Outils et supports : la fiche terminologique

La fiche terminologique est définie comme *un modèle de présentation des données qui regroupe en divers champs tous les renseignements disponibles relatifs à un concept spécialisé*⁹⁰, à savoir une illustration, et un témoignage, des données terminologiques précisant les termes qui les désignent dans un contexte spécialisé. Elle remplit une double finalité : premièrement, elle assure la bonne compréhension du concept qui en a fait l'objet ; deuxièmement, elle favorise l'usage adéquat des termes qui désignent tel concept. Bien que les modèles des fiches varient, leur contenu est réparti dans des champs distincts, chacun correspondant à *autant de catégories de données ou d'éléments apportant, pour chaque terme vedette, un type d'information spécifique*⁹¹.

En ce qui concerne sa structure, la fiche terminologique est répartie en deux sections : la section gauche est réservée aux informations relatives au terme en langue source, alors que la section droite est réservée aux informations relatives au terme en langue cible. Si l'on suit une lecture « horizontale », chaque section est pourvue des mêmes critères d'analyse : *caractéristiques formelles* du terme, *définition*, *contexte/s* tiré/s du/des texte/s à traduire, *contextes* tirés du corpus spécialisé, *collocations-phraséologie*, *bibliographie*. Si l'on suit une lecture « verticale », tant la section française que l'italienne présentent quatre colonnes, chacune dédiée respectivement à : l'identification du terme, pour la section française, et la proposition du candidat traduisant, pour la section italienne ; l'indication des sources ; au registre d'emploi du terme et au domaine⁹². Ce-dernier revêt une fonction primaire dans l'analyse terminologique, parce qu'il indique :

(les) limites constatées du champ d'activité ou d'expérience dans lequel la désignation renvoie à un objet/concept spécifique.[..]

⁹⁰ PAVEL S. et NOLET D., 2002, *Précis de terminologie*, Ottawa, Travaux publics et Services gouvernementaux, p. 136.

⁹¹ GOUADEC D., 1990, *Terminologie : constitution des données*, Paris, AFNOR. http://www.gouadec.net/publications/Terminologie_ConstitutionDonnees.pdf. Consulté en ligne le 31/05/2017.

⁹² GOUADEC D., 1994, *op. cit.*, p. 10.

autrement dit : *champ d'activité ou d'expérience ou de connaissance constituant un ensemble cohérent de secteurs*⁹³. Le domaine se manifeste essentiellement à travers la terminologie, reflétant une notion *empirique*⁹⁴ du champ du savoir concerné par le terme-même.

L'image suivante illustrera le modèle de fiche employé dans l'analyse terminologique des termes des traductions proposées dans ce mémoire. Ensuite, chaque critère d'analyse sera approfondi pour aboutir à la proposition de quelques exemples des fiches créées et utilisées pour accomplir sa tâche traduisante.

Figure 4

LE TERME le terme (1,8pt gras)	Le domaine	Le registre	Les sources	IL TRADUCENTE: XXXXX	Il dominio	Il registro d'uso	Le fonti
Caractéristiques formelles: - le genre: - l'orthographe: - la prononciation [API] - autres:				Caratteristiche formali - il genere: - l'ortografia: - l'accento tonico: - altro:			
Définition en langue sémème 1: acception pertinente au contexte <u>analyse</u> en /sèmes/ sémème 2 : les autres acceptions du même lexème (= concordant italien) sémème 3 : idem sémème 4 : idem etc. ajouter des lignes si nécessaire			sources	Definizione in lingua semema 1: acception pertinente au contexte analisi in /semi/ semema 2: della parola italiana (= traducente francese) semema 3: idem semema 4: idem ecc.			Fonti
Contextes tirés du texte à traduire (terme observé) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.			référence: année: page:	Proposte di traduzione (traducente)			
Contextes tirés du corpus spécialisé			sources	Contesti tratti da corpus specializzato italiano			fonti
Collocations - phraséologie				Collocazioni - fraseologia italiana (da documenti italiani)			
Bibliographie - - - -			N° de référence: à utiliser dans les colonnes ci-dessus:	Bibliografia - - - -			N° di riferimento da usare nelle colonne sopra

La première section de la fiche décrit les caractéristiques formelles du terme qui concernent le genre, l'orthographe et la prononciation en API ;

⁹³ *Ivi*, p. 11.

⁹⁴ POIBEAU T, « *Parcours interprétatifs et terminologie* », Paris, Laboratoire d'Informatique de Paris-Nord.
<https://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjP1Mu7tabUAhVsK8AKHeu9DWMQFghfMAk&url=https%3A%2F%2Fha.l.archivesouvertes.fr%2Ffile%2Findex%2Fdocid%2F31563%2Ffilename%2FTermino.doc&usg=AFQjCNHLCxe8uynNTVAnt87p8ZhPpc31KQ>. Consulté en ligne le 05/06/2017.

elle ajoute un espace (« -autre : ») dédié aux informations, éventuellement, additionnelles telles que l'étymologie, les dérivés, etc. En ce qui concerne la prononciation : il est possible aussi de créer un lien extratextuel avec les sites qui prévoient une trace sonore, utile à l'écoute de la correcte prononciation, ou d'incorporer dans la fiche la barre d'action de l'enregistrement.

La deuxième section de la fiche est dédiée au dépouillement du terme : la définition en langue présentant les différents sémèmes qui composent le terme, classifiés selon un critère hiérarchique de pertinence au contexte. En particulier, chaque sémème permet la compréhension du signifié adéquat au cas traduisant, en proposant la décomposition en sèmes, les plus petites unités de sens dont un terme est pourvu⁹⁵. Le parallèle qui va se construire entre les deux langues permet donc de définir leurs regroupements, au sein du même sémème, et à stipuler les relations qu'ils entretiennent. La correspondance sémique entra LS et LC⁹⁶ montrera la correcte juxtaposition des sémèmes pertinents au contexte de référence.

Une fois le terme décortiqué, la troisième section de la fiche terminologique est dédiée à la compilation d'une liste des occurrences du terme pris en analyse au cours de l'activité traduisante : pour le repérage le plus efficace, il est utile d'en indiquer la source, c'est-à-dire, de citer le texte d'où le terme a été extrait et l'indication de la page. L'observation de l'aptitude du terme permet l'analyse la plus fine possible, dans une optique critique et attentive, éloignée de toute nuance définitoire. La correspondance entre les deux langues sera beaucoup plus évidente : le traducteur se servant de cette double optique « en même temps » a réussi à déterminer comment un terme fonctionne et se combine avec les autres éléments de la phrase, étant le contexte le renseignement sur le contenu notionnel du terme privé de la rigueur formelle de la définition.

Dans la phase suivante de l'analyse, la fréquence d'usage du terme et de son candidat traduisant doit être évaluée dans les contextes tirés du corpus spécialisé pour que le traducteur puisse les examiner à nouveau du point de vue tant sémantique que morphosyntaxique. À ce sujet, la fiche dédiée un

⁹⁵ RASTIER F., *Le terme: entre ontologie et linguistique*, dans *Les Banques de mots*, 1995, n°7, pp. 35-65, http://www.revue-texto.net/Inedits/Rastier/Rastier_Terme.html, consulté en ligne le 31/05/2017.

⁹⁶ Voir note n° 83.

espace d’approfondissement à l’analyse de la *collocation*⁹⁷. Dans la pratique linguistique, la collocation est une manifestation de solidarités lexicales : elle peut aussi être définie comme l’association d’une lexie *L*, un mot simple, ou un phrasème, et d’un constituant *C*, généralement une lexie, (mais parfois un syntagme) qui entretiennent la relation syntaxique suivante :

- *C*, le collocatif, est sélectionné pour exprimer un sens donné en cooccurrence avec *L*, la base ;
- le sens de *L* est habituel.

Le syntagme *nez camard*, qui suit la construction N + épithète, extrait des textes à traduire proposés dans ce mémoire, en est un témoignage. Cependant, le phénomène de collocation n’est pas à considérer comme seulement lexical : au contraire, il concerne tout type d’unités linguistiques. La collocation peut aussi être interprétée comme une suite, ou un ordre marqué de mots, ou bien comme organisation syntaxique particulière. Il en va de même qu’on considère une conception ouvertement grammaticale, non pas en termes de nature de mots, mais en termes fonctionnels de combinatoire : il s’agit d’une association entre éléments grammaticaux, remarquée en fonction de sa fréquence. Le terme désigne donc tant les associations entre mots grammaticaux ou lexicaux, que les places ou l’ordre des éléments dans une phrase. Voici un exemple très simple de la combinatoire d’une suite de mots en LS, souvent présents au cours des traductions proposées, illustré par le tableau suivant qui indique aussi la fréquence combinatoire en LC :

Langue Source

SN (N + SP)	Flexions	Occurrences
Malformations + à/de	<i>de</i>	6.080.000
	<i>de la</i>	12.100.000
	<i>du</i>	1.870.000
	<i>des</i>	2.300.000
	<i>au</i>	597.000
	<i>à la</i>	770.000
	<i>aux</i>	616.000

⁹⁷ LEGALLOIS D., 2012, « La colligation : autre nom de la collocation grammaticale ou autre logique de la relation mutuelle entre syntaxe et sémantique ? », Corpus. <https://corpus.revues.org/2202>, consulté en ligne le 01/06/2017.

Langue Cible

SN (N + SP)	Flexions	Occurrences
Malformazioni + di/a	<i>dello</i>	316.000
	<i>del</i>	696.000
	<i>della</i>	550.000
	<i>delle</i>	532.000
	<i>al</i>	695.000
	<i>alla</i>	554.000
	<i>agli</i>	451.000
	<i>alle</i>	439.000

La fréquence des occurrences a été identifiée au moyen des occurrences rencontrées sur l'Internet. Dans notre cas spécifique, les textes en LS présentent les chiffres suivants :

- malformazioni + prép. « de » : 50 cas;
- malformazioni + prép. « à » : 5 cas ;

tout comme en LC :

- malformazioni + prép. « di » : 27 ;
- malformazioni + prép. « a » : 25 ;

Cette dernière approche à la collocation relève des études de J.R. Firth qui mènent au concept de *colligation grammaticale*, définie par J. Sinclair⁹⁸ comme il suit :

Colligation is similar to collocation in that they both concern the cooccurrence of linguistic features in a text. Colligation is the occurrence of a grammatical class or structural pattern with another one, or with a word or phrase. [...]

Autrement dit, la colligation est un phénomène d'association entre un mot lexical, ou grammatical, et une catégorie grammaticale: partie du discours, fonction syntaxique, marqueurs aspectuels, modaux, temporels, marqueurs grammaticaux des catégories de la négation, de la propriété, etc. Enfin, sur la base du binôme « collocation-colligation grammaticale », le

⁹⁸ SINCLAIR J., 2003, *Reading concordances. An Introduction*, London, Longman.

traducteur de ce mémoire a extrait les différentes associations des contextes tirés des corpus spécialisés en les déposant dans la section pertinente. Voici quelques exemples en capture d'écran :

- le cas « atrésie »

Collocations - phraséologie

- L'atrésie est/désigne
- Symptômes de l'atrésie
- Traitement de l'atrésie
- Atrésie de l'oesophage/anus-rectum/des voies biliaires/trachéale/aortique/du canal déférent

Collocazioni - fraseologia italiana (da documenti italiani)

- L'atresia è
- Atresia auris/esofagea/del piloro/biliare/duodenale/digiunoileale/anale/auricolare/delle coane/vaginale/anale/della tricuspide

- le cas « névrite »

Collocations - phraséologie

- Une névrite est
- Névrite optique
- Névrite vestibulaire
- Localiser une névrite
- Symptômes qui signent une névrite

Collocazioni - fraseologia italiana (da documenti italiani)

- La neurite è
- Causare una neurite
- Mononeurite
- Polineurite
- Nevrite ottica

- le cas « tête d'impression »

Collocations - phraséologie

- La tête d'impression est/sert à
- La tête d'impression éjecte
- Tête d'impression/tête
- Tête embarquée
- Tête déportée

Collocazioni - fraseologia italiana (da documenti italiani)

- Una testina di stampa è
- Testina di stampa/testa di stampa/testina
- Pulizia della testina
- Testina a getto di inchiostro

Enfin, après l'analyse spécifique des traits morphologiques, syntaxiques et sémantiques du terme à traduire, la dernière section recueille les références bibliographiques et encyclopédiques, qui ont été utiles au repérage d'informations : chaque référence est pourvue d'un numéro d'identification, suivi du lien relatif à la source consultée ; pour garantir l'homogénéité du travail, à chaque lien correspond toujours la même référence. La liste des références représente un véritable document, rédigé par le traducteur et elle est accessible dans la section pertinente du Wiki ; en outre, elle garantit le bien-fondé et la validité du parcours de repérage des données à illustrer aux destinataires des traductions.

Les quatre-vingts fiches terminologiques ont été proposées sur le critère de spécificité qui caractérise chaque terme choisi : le candidat traduisant en proposera quelques-unes dans la section à suivre (3.3.1), même si elles ne peuvent pas être illustrées intégralement. Toutefois, elles peuvent être consultées directement sur le Wiki *traductionmédicale*, dans l'unité didactique UD1.

Pour mieux comprendre comment le traducteur de ce mémoire a procédé dans le traitement des termes spécifiques, cette section est consacrée à l'illustration du parcours traductologique suivi pour composer la fiche terminologique au moyen de l'exemple du terme « phocomélie ».

Le cas « phocomélie » : en commençant par la première section de la fiche, le traducteur a rempli les espaces consacrés à chacun des critères d'analyse des caractéristiques formelles du terme, en se servant des sources numériques, telles que le TLFi, la version informatisée du *Trésor de la*

langue française, un dictionnaire de langue française des XIX^e et XX^e siècles. La capture d'écran suivante en illustrera le résultat :

LE TERME: Phocomélie
Caractéristiques formelles: <ul style="list-style-type: none">- le genre: féminin- l'orthographe: <i>phocomélie</i>- la prononciation [API] <i>fɔkɔmɛl</i>- autres: dans l'article "phocomèle". Composition savante de: phoco-, "phoque" (du grec ancien) et -mèle, "membre" (du grec ancien).

Remarquons la « note » du traducteur dans l'espace consacré aux informations additionnelles concernant le terme-racine du substantif, à savoir « phocomèle », et l'étymon classique (toute en suivant les règles de la *composition savante* illustrée dans le paragraphe 2.2.4). Il en va de même en ce qui concerne le candidat traduisant de la langue cible :

IL TRADUCENTE : Focomelia
Caratteristiche formali <ul style="list-style-type: none">- il genere: femminile- l'ortografia: <i>focomelia</i>- l'accento tonico: <i>focomelia</i>- altro: Composto da <i>foca</i> e <i>-melia</i>

La phase suivante de l'analyse définit le terme en langue source, le décompose en sémèmes et l'analyse sémique pertinente. Dans ce cas spécifique, rappelant la simplicité de la sémantique des langues de spécialité (1.2.1), le terme-témoin est pourvu d'un seul sémème, qui

permet de mieux en saisir les sèmes pertinents. La source de référence⁹⁹ propose la définition suivante :

Phocomélie : Malformation congénitale des membres dans laquelle les extrémités ne sont représentées que par des mains et des pieds reliés au tronc par un petit os de forme irrégulière

qui manifeste les sèmes pertinents suivants : /malformation/ /congénitale/ /membres/ /mains/ /pieds/ /reliés au tronc/ /petit/ /os/ /irrégulier/. Alors que, en ce qui concerne la langue cible, la source de référence propose la définition suivante :

Focomelia : Nel linguaggio medico, malformazione congenita in cui gli arti si presentano come appendici rudimentali del tronco (simili a quelle delle foche), che si continuano con la mano o col piede, più o meno sviluppati

qui manifeste les sèmes pertinents suivants: /malformazione/ /congenita/ /arti come appendici rudimentali del tronco/ /di focchia zoologica/ /mano/ /piede/ /più o meno sviluppati/. À ce point-ci, la correspondance et la juxtaposition des sèmes de la définition française avec les sèmes de la définition italienne permettent d'assurer que « focomelia » est le traduisant pertinent de « phocomélie ». La capture d'écran qui suit présente la section de l'analyse sémique dans les deux langues, accompagnée de l'indication du *domaine*, du *registre* et des *sources* :

Définition en langue			sources
sémème 1: Malformation congénitale des membres dans laquelle les extrémités ne sont représentées que par des mains et des pieds reliés au tronc par un petit os de forme irrégulière. /malformation congénitale/ /membres/ /mains et pieds reliés au tronc/ /petit os irrégulier/	Tératologie Médecine	Technique	38, (-7), (-1)

Definizione in lingua			Fonti
semema 1: Malformazione congenita in cui gli arti si presentano come appendici rudimentali del tronco (simili a quelle delle foche), che si continuano con la mano o il piede più o meno sviluppati. /malformazione congenita/ /arti come appendici rudimentali del tronco/ /mano o piede più o meno sviluppati/	Teratologia Medicina	Tecnico	8, (-9), (-1)

⁹⁹ <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=phocom%C3%A9lie>.

correspondante. Le traducteur a rempli cette section proposant toute phrase, énoncé, etc., qui contenait le terme à traduire, suivie de la section correspondante en langue cible contenant la traduction proposée. Cette phase de l'analyse permet de mettre en relief comment le terme se lie et se comporte au sein d'un contexte donné. La fiche permet aussi de créer une correspondance d'images pour valider la traduction en réservant un espace propre au/aux lien/s extratextuels repérés sur l'Internet, sans oublier d'en indiquer la source de l'*arbre du domaine* :

Langue Source

<p>Contextes tirés du texte à traduire (terme observé)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. "La phocomélie complète dans laquelle la main et le pied se rattachent directement au tronc;" 2. "La phocomélie distale avec aplasie (absence de développement) de l'avant-bras ou de la jambe;" 3. "La phocomélie proximale qui touche le bras et la cuisse;" 4. "Les résultats des enquêtes indiquent que des doses de l'ordre de 100 à 200 mg suffisent pour empêcher la différenciation des membres et produire des phocomélies, [...]" 5. "Stabler rapporte un cas de phocomélie létale, [...]" 6. "[...] il y avait un taux élevé de résorption foetale et de mort in utero, mais pas des phocomélies." 7. "[...], phocomélie des bras (38/47), [...]" 8. "[...], phocomélie des jambes (42/47), [...]" 9. "Phocomélie au niveau des membres supérieurs;" 10. "Phocomélie au niveau des membres inférieurs;" 11. "Ce furent davantage des phocomélies qu'observèrent les médecins [...]" 		<p>référence: Le drame de la thalidomide année: 2009 page: 37 119 120 121 122 123 128</p>
<p>Illustrations ontologiques - encyclopédiques (liées ou incorporées)</p> <p>https://www.google.fr/search?site=&tbm=isch&source=hp&biw=1366&bih=638&q=am%C3%A9lie&oq=am%C3%A9lie&gs_l=imq.3.0l7.2646.3876.0.4061.64.0.1.1.0.202.554.0j2j1.3.0...0...1ac.1.64.img.2.4.573.6WbXv4OOVGE#tbm=isch&q=phocom%C3%A9lie&imgrc=PYj-g9lqpwY8ZM:</p>		<p>sources arbre du domaine Google.fr Images</p>

Langue Cible

<p>Proposte di traduzione (traducente)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. "Focomelia completa, in cui la mano e il piede sono direttamente attaccati al tronco;" 2. "Focomelia distale con aplasia (assenza di sviluppo) dell'avambraccio o della gamba;" 3. "Focomelia prossimale, che colpisce il braccio e la coscia;" 4. "[.]; i risultati delle ricerche indicavano che dosi dell'ordine di 100 fino a 200 mg fossero sufficienti per impedire la differenziazione degli arti, causando delle focomelie, [.]" 5. "Stabler riportò il caso letale di focomelia in [.]" 6. "[.] c'era un'alta percentuale di riassorbimento fetale e morte in utero, ma nessun caso di focomelia." 7. "[.], focomelia delle braccia (38/47); [.]" 8. "[.], focomelia delle gambe (42/47); [.]" 9. "Focomelia degli arti superiori;" 10. "Focomelia degli arti inferiori;" 11. "Furono osservati dai medici soprattutto casi di focomelia, [.]" 			
<p>Illustrazioni ontologiche - enciclopediche (collegate o incorporate)</p> <p>https://www.google.it/search?q=google&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjL697KirjTAhXHIVAKHd5TDWIQAUICSgC&biw=1366&bih=638#tbm=isch&q=focomelia&imgrc=qKgoVo-2ZnhoMM:</p>			<p>fonti stemma del dominio Google.it Immagini</p>

Dans la phase suivante de l'analyse, la fréquence d'usage du terme et de son candidat traduisant doit être évaluée dans les contextes tirés du corpus spécialisé pour que le traducteur puisse les examiner à nouveau du point de vue tant sémantique que morphosyntaxique : les deux sections suivantes permettent au traducteur d'analyser le comportement du terme au sein d'autres contextes, précédemment choisis, et indiqués par la numération correspondante à la source dans la colonne pertinente :

Langue Source

<p>Contesti tirés du corpus spécialisé</p> <ul style="list-style-type: none"> - La phocomélie est une malformation par phénocopie durant la grossesse aboutissant à un individu éctromélien. - On désigne les patients sous le nom de phocomèles. - De nombreux cas de phocomélie ont été provoqués par la prescription médicale de thalidomide. - Les patients atteints de phocomélie présentent des malformations des membres. - La phocomélie entraîne des malformations. 	<p>sources 1 31</p>
<p>Collocations - phraséologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - La phocomélie est - La phocomélie entraîne - Phocomèle - Phocomélie de - Patient atteint de phocomélie 	

Langue Cible

<p>Contesti tratti da corpus specializzato italiano</p> <ul style="list-style-type: none"> - La focomelia è una grave malformazione per cui gli arti superiori e/o inferiori non sono sviluppati in parte o toto. - Le prime ipotesi di una connessione tra la somministrazione di talidomide e la focomelia si ebbero grazie alla segnalazione spontanea di un medico. - La focomelia è di natura congenita. - In passato, la focomelia è stata associata all'assunzione di vari farmaci. - Una focomelia comporta come complicità principale quella di limitare la capacità di movimento degli arti. 	fonti 1 44 41
<p>Collocazioni - fraseologia italiana (da documenti italiani)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La focomelia è - La focomelia comporta - Focomelia di/de - Focomelia completa - Focomelia distale - Focomelia prossimale 	

La visualisation du terme analysé au sein d'autres contextes spécialisés permet au traducteur de s'assurer que la traduction proposée est valide et conforme au texte à traduire ; en outre, suivant la théorie développée au paragraphe précédent (3.3), l'étude de la collocation et de la colligation aide le traducteur à considérer toute possibilité de construction et d'enchaînement terminologique prévus par le terme même.

Enfin, le traducteur remplit la section de la fiche terminologique consacrée à l'indication des sources bibliographiques et encyclopédiques dont il s'est servi, en les indiquant avec la numérotation correspondante et le lien numérique :

Langue Source

<p>Bibliographie</p> <p>38. http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=phocom%C3%A9lie 7. http://atlf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?213;s=1520784810 1. https://fr.wikipedia.org/wiki/Phocom%C3%A9lie 31. http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/maladie-phocomelie-14450/</p>	N° de référence à utiliser dans les colonnes ci- dessus
---	---

Langue Cible

<p>Bibliografia</p> <p>8. http://www.treccani.it/vocabolario/focomelia/ 9. http://www.corriere.it/salute/dizionario/focomelia/index.shtml 1. https://it.wikipedia.org/wiki/Focomelia 44. https://www.pazienti.it/malattie/focomelia 41. http://www.centroessedi.it/scheda_Protesi-Pediatriche-per-FOCOMELIA-EMIMELIA-ACHEIRIA-ADATTILIA_0_0-82-0-0-0_1_10_1_1_177.html</p>	N° di riferimento da usare nelle colonne sopra
--	---

Une fois accomplie l'élaboration de la fiche terminologique dans chaque section prévue, le résultat sera le suivant :

LE TERME: Phocomélie	Le domaine	Le registre	Les sources	IL TRADUCENTE: Focomelia	Il dominio	Il registro d'uso	Le fonti
Caractéristiques formelles: le genre: féminin l'orthographe: <i>phocomélie</i> la prononciation [APl] <i>fo.comé.lie</i> autres: dans l'article "phocomélie". Composition savante de: phoco, "phoque" (du grec ancien) et -mélie, "membre" (du grec ancien).				Caratteristiche formali il genere: femminile l'ortografia: <i>focomelia</i> l'accento tonico: <i>focomelia</i> altro: Composto da foca e melia			
Définition en langue			sources	Definizione in lingua			Fonti
synème 1: Malformation congénitale des membres dans laquelle les extrémités ne sont représentées que par des mains et des pieds reliés au tronc par un petit os de forme irrégulière. /malformation congénitale/ /membres/ /mains et pieds reliés au tronc/ /petit os irrégulier/	Tératologie Médecine	Technique	38, (7), (1)	semema 1: Malformazione congenita in cui gli arti si presentano come appendici rudimentali del tronco (simili a quelle delle foche), che si continuano con la mano o il piede più o meno sviluppati. /malformazione congenita/ /arti come appendici rudimentali del tronco/ /mano o piede più o meno sviluppati/	Tératologia Medicina	Tecnico	8, (9), (1)
Contextes tirés du texte à traduire (terme observé) 1. "La phocomélie complète dans laquelle la main et le pied se rattachent directement au tronc." 2. "La phocomélie distale avec aplasie (absence de développement) de l'avant bras ou de la jambe." 3. "La phocomélie proximale qui touche le bras et la cuisse." 4. "Les résultats des enquêtes indiquent que des doses de l'ordre de 100 à 200 mg suffisaient pour empêcher la différenciation des membres et produire des phocomélies. [..]" 5. "Stabler rapporte un cas de phocomélie bilatérale. [..]" 6. "T. [..] il y avait un taux élevé de résorption fœtale et de mort in utero, mais pas des phocomélies." 7. "T. [..] phocomélie des bras (38/47); [..]" 8. "T. [..] phocomélie des jambes (42/47); [..]" 9. "Phocomélie au niveau des membres supérieurs;" 10. "Phocomélie au niveau des membres inférieurs;" 11. "Ce furent davantage des phocomélies qu'observèrent les médecins. [..]"			référence: Le drame de la thalidomide année: 2009 page: 37 119 120 121 122 123 128	Proposte di traduzione (traducente) 1. "Focomelia completa, in cui la mano e il piede sono direttamente attaccati al tronco." 2. "Focomelia distale con aplasia (assenza di sviluppo) dell'avambraccio o della gamba." 3. "Focomelia proximale, che colpisce il braccio e la coscia." 4. "T. [..]; i risultati delle ricerche indicavano che dosi dell'ordine di 100 fino a 200 mg fossero sufficienti per impedire la differenziazione degli arti, causando delle focomélie. [..]" 5. "Stabler riportò il caso letale di focomelia in [..]" 6. "T. [..] c'era un'alta percentuale di riassorbimento fetale e morte in utero, ma nessun caso di focomelia." 7. "T. [..] focomelia delle braccia (38/47); [..]" 8. "T. [..] focomelia delle gambe (42/47); [..]" 9. "Focomelia degli arti superiori;" 10. "Focomelia degli arti inferiori;" 11. "Furono osservati dai medici soprattutto casi di focomelia. [..]"			
Illustrations ontologiques - encyclopédiques (liées ou incorporées) https://www.google.fr/search?rlz=C31A91e80g-amfC31A91e80g-amfC31A91e80g-1=mg:3_d17:2546:3876:0_4061:6_4_0_1_1_0_202_554_0_21_3_0_0_3ac:1_64_1ms:2.4.573.6M6b%40C9C6Etm0m-isc0ba-ebocomic3%4A9e80g-cp%9d9puy8ZM			sources arbre du domaine Google.fr Images	Illustrazioni ontologiche - enciclopediche (collegate o incorporate) https://www.google.it/search?rlz=C31A91e80g-amfC31A91e80g-amfC31A91e80g-1=mg:3_d17:2546:3876:0_4061:6_4_0_1_1_0_202_554_0_21_3_0_0_3ac:1_64_1ms:2.4.573.6M6b%40C9C6Etm0m-isc0ba-ebocomic3%4A9e80g-cp%9d9puy8ZM			fonti stemma del dominio Google.it Immaginei
Contextes tirés du corpus spécialisé La phocomélie est une malformation par phénocopie durant la grossesse aboutissant à un individu éctromélie. On désigne les patients sous le nom de phocomélie. De nombreux cas de phocomélie ont été provoqué par la prescription médicale de thalidomide. Les patients atteints de phocomélie présentent des malformations des membres. La phocomélie entraîne des malformations.			sources 1 31	Contesti tratti da corpus specializzato italiano La focomelia è una grave malformazione per cui gli arti superiori e/o inferiori non sono sviluppati in parte o toto. Le prime ipotesi di una connessione tra la somministrazione di talidomide e la focomelia si ebbero grazie alla segnalazione spontanea di un medico. La focomelia è di natura congenita. In passato, la focomelia è stata associata all'assunzione di vari farmaci. Una focomelia comporta come complicanza principale quella di limitare la capacità di movimento degli arti.			fonti 1 44 41
Collocations - phraséologie - La phocomélie est - La phocomélie entraîne - Phocomélie - Phocomélie de - Patient atteint de phocomélie				Collocazioni - fraseologia italiana (da documenti italiani) - La focomelia è - La focomelia comporta - Focomelia di/de - Focomelia completa - Focomelia distale - Focomelia prossimale			
Bibliographie 38. http://dictionnaire.academie.medicine.fr/?q=phocomie%3%A9lie 7. http://zefir.zefir.fr/dictionnaires/11165/advances/ew?213c=152078481g 1. https://fr.wikipedia.org/wiki/Phocomie%3%A9lie 31. http://www.futura-sciences.com/fr/11165/advances/ew?213c=152078481g			N° de référence à utiliser dans les colonnes ci-dessus	Bibliografia 8. http://www.treccani.it/vocabolario/focomelia/ 9. http://www.centrosedi.it/calcolo/2020/01/20/focomelia/index.shtml 1. https://it.wikipedia.org/wiki/Focomelia 44. https://www.pszkerni.it/malattie/focomelia 41. http://www.centrosedi.it/scheda_Protesi_Pediatrie_per_FOCOMELIA_EMIMELIA_ACHERIA_ADATTILIA_0_0_82_0_0_0_1_10_1_1_177.html			N° di riferimento da usare nelle colonne sopra

Le traducteur de ce mémoire peut maintenant illustrer la phase suivante de l'analyse traductologique, qui fera l'objet du paragraphe 3.4: le concordancier.

3.4 Outils et supports : le concordancier

Le processus de traduction et, généralement, la traduction proprement dite, font appel à des outils spécifiques, au nombre desquels doit figurer une banque de données terminologiques, suivant l'élaboration des fiches terminologiques (3.3), et le concordancier du traducteur : un concordancier terminologique étant une condition nécessaire de la traduction. Ce concordancier, autrement nommé *répertoire terminologique*¹⁰⁰, joue un rôle prépondérant dans l'assurance de qualité (2.1.1), car il constitue une véritable source de matière terminologique exploitable par le traducteur.

Les sections à suivre expliquent en quoi consiste le concordancier du traducteur, ce qu'il doit contenir, le processus de sa réalisation et l'homologation des concordances. Il correspond à un modèle (informatisé) élaboré, employé dans la formation traductologique à Padoue au cours de ces dernières années. Il est possible de le consulter sur le Wiki *traductionmédicale*, dans l'unité didactique UD2.

3.4.1. Le volet terminologique du concordancier

Le volet terminologique intégré dans le concordancier répertorie les termes qui seront utiles dans la traduction d'un document particulier. Les concordances terminologiques qu'il contient sont des équations entre les désignations relevées dans le/les document/s en langue source et les désignations des mêmes objets qui seront utilisés dans le/les document/s en langue cible. Les concordances répertoriées sont exactes et homologuées ; en particulier, l'homologation de ces dernières consiste à confirmer que :

- les concordances proposées sont justes, lorsqu'il s'agit d'une *correspondance unitaire biunivoque*¹⁰¹, à savoir la désignation D1 de la langue source, et elle seule, correspond à la désignation D2 de la langue cible et à elle seule, et réciproquement ;
- telle désignation, qui fait partie d'une série de désignations « équivalentes », est meilleure ou mieux adaptée que les autres, lorsqu'il s'agit de correspondances multiples.

¹⁰⁰ GOUADEC D., 1997, *Terminologie et Phraséologie pour Traduire, le Concordancier du Traducteur*, Paris, La Maison du Dictionnaire, pp. 1-5.

¹⁰¹ *Ivi*, pp. 5-10.

Le volet terminologique du concordancier contient donc les candidats traduisants optimaux des termes du texte source dont la référence doit être transférée dans le processus traductologique. Il se crée parallèlement à l'élaboration des fiches terminologiques en cinq phases¹⁰² qui sont, dans cet ordre : *extraction des termes à traiter, élucidation des ambiguïtés, préparation des sources et d'outils nécessaires, mise en place des concordances terminologiques* et leur *homologation*. En outre, suivant un ordre chronologique, le concordancier présente trois aspects successifs : premièrement, il liste les termes à traiter dans les fiches terminologiques; deuxièmement, il exclut toute hypothèse de concordances plausibles en faveur d'une seule désignation; troisièmement, il homologue les concordances pertinentes, accompagnées uniquement des quelques informations nécessaires à la mise en œuvre. La section suivante illustrera la création du volet terminologique, et les entrées qui le composent, concernant les textes traités dans ce mémoire.

3.4.2 Les entrées du volet terminologique

Premièrement, il convient d'observer la dualité de lecture du concordancier : il est séparé en deux macro-sections, à savoir l'*Inventaire*, qui concerne les données de la désignation en LS, et la *Concordance*, qui concerne les données de la désignation en LC. Le concordancier employé par le traducteur prévoit dix entrées, chacune consacrée à un trait d'analyse différent. Chaque entrée du volet terminologique peut essentiellement se réduire à cinq rubriques, à savoir deux rubriques pour la désignation vedette, deux rubriques pour la désignation concordante et un groupe de rubriques de gestion.

Les rubriques concernant la désignation vedette, c'est-à-dire la désignation à traiter, incluent le terme analysé et son filtre d'actualisation, qui prévoit la spécification du champ d'application (le domaine, le secteur, etc.). Au besoin, le traducteur peut illustrer en bref la désignation en ajoutant les sèmes extraits du sémème pertinent, ou les relations avec d'autres désignations présentes dans le même texte. Les captures d'écran suivantes proposent le modèle suivant :

¹⁰² *Ivi*, p. 19.

Langue Source

1	4
Désignation en LD	Champ/Filtre/ Domaine

Alors que les rubriques concernant la désignation concordante incluent le concordant en langue cible, donc le candidat traduisant, et son statut à déclarer une fois accomplie l'analyse terminologique :

Langue Cible

5	9
Concordant	Statut

Enfin, le groupe des rubriques de gestion peut être conçu comme informations additionnelles qui concernent la source/référence d'où la désignation a été extraite, s'appuyant sur la recherche préliminaire des fiches traductologiques avec la même numérotation, et sa catégorie grammaticale. La section consacrée à la concordance prévoit aussi une colonne consacrée aux « notes » du traducteur : au besoin, il peut y ajouter toute mise en garde de particularités de la désignation, à savoir les dérivations irrégulières, des particularités syntaxiques, un risque de confusion avec d'autres termes, etc.

Langue Source

2	3
Référence	Catégorie

Langue Cible

6	7	8
Référence/ Source	Grammaire	Note

La dernière entrée, à savoir le *Visa*, est la marque d'homologation de la concordance : la colonne est réservée au superviseur ou reviseur qui

indique la visualisation, l'approbation du raisonnement et, par conséquent, la validité de la traduction. Pour des raisons d'espace, l'image suivante illustre un échantillon du concordancier¹⁰³ :

INVENTAIRE				CONCORDANCE					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Désignation en LD	Référence	Catégorie	Champ/Filtre/ Domaine	Concordant	Référence/ Source	Grammaire	Note	Statut	Visa
ACÉTONE	7 1a 6	Substantif s. f.	Chimie	ACETONE	8 1b 9	Sostantivo s. m.	Il change le genre	Certitude	
ACIDE ACÉTIQUE GLACIALE	7 1a	Substantif s. m.	Chimie	ACIDO ACETICO GLACIALE	8 1b	Sostantivo s. m.	Ou bien, acido acetico puro	Certitude	
ACHÉRIE	38	Substantif s. f.	Médecine Tératologie	ACHEIRIA	40 41	Sostantivo s. f.	Ou bien, achirie	Certitude	
ADACTYLIE	38 1a	Substantif s. f.	Médecine Tératologie	ADATILIA	8 40 1b 41	Sostantivo s. f.		Certitude	
ALBUMINE	7 38 1a	Substantif s. f.	Biologie	ALBUMINA	8 9 1b	Sostantivo s. f.	Ne pas confondre avec « blanc d'œuf »	Certitude	
AMÉLIE	38	Substantif s. f.	Médecine Tératologie	AMELIA	8 1b	Sostantivo s. f.		Certitude	
AMNIOS	7 38 1a	Substantif s. m.	Anatomie	AMNIOS	8 1b	Sostantivo s. m.	S. et Pl. identiques	Certitude	
ANGIOME	38 7 1a	Substantif s. m.	Médecine	ANGIOMA	8 9 1b	Sostantivo s. m.		Certitude	
ANOURIE	71 7	Substantif s. f.	Médecine Zoologie	ANURIA	8	Sostantivo s. f.		Certitude	
ANXIÉTÉ	7 1a	Substantif s. f.	Générique Médecine	ANSIA	8 9 1b	Sostantivo s. f.		Certitude	
APHALANGIE	2	Substantif s. f.	Médecine Pathologie	AFALANGIA	42	Sostantivo s. f.		Certitude	

¹⁰³ Suivant la section 3.4, il est possible de le consulter en ligne sur le Wiki *traductionmédicale* dans l'unité didactique 2 (UD2).

3.4.3 Homologation du concordancier

La cinquième et dernière phase de l'élaboration du volet terminologique du concordancier est la phase d'homologation, qui éventuellement inclut une activité de complémentation des concordances. Le responsable de l'homologation peut être le donneur d'ouvrage, le représentant autorisé du donneur d'ouvrage ou le réviseur. Compte tenu de sa compétence et dans un contexte d'assurance de qualité (2.1.1), le responsable de l'homologation se charge de :

- valider ou invalider les propositions du traducteur ;
- signaler la concordance à utiliser ou éliminer tout candidat inadéquat ;
- fournir, au besoin, des directives précises concernant l'analyse de certaines concordances.

Une fois que le responsable de l'homologation est intervenu, les concordances visées sont réputées homologuées et doivent être utilisées *systématiquement et exclusivement*¹⁰⁴.

Pour conclure cette étude, la section suivante présentera le résultat du travail traductologique, en proposant les textes sources et leur traduction en regard. Quelques mots à ce propos : les textes sources choisis sont présentés dans leur édition intégrale.

- Janicki Jérôme, 2009, *Le Drame de la Thalidomide, un médicament sans frontières*, Paris, L'Harmattan : le traducteur a sélectionné les sections les plus prégnantes. Au cours de la traduction, il est possible de remarquer qu'il n'y a pas une continuation numérique (mais la logique est assurée) entre une section et celle qui la suit : pour justifier « l'absence » de linéarité entre les indices typographiques du texte, le traducteur doit dire avant tout que la numérotation des pages correspond à la numérotation de l'édition originale ; en outre, la numérotation originale des notes en bas de page est indiquée entre parenthèses [] afin d'être fidèle au texte de départ ;
- Salzgeber Berthe et Salaün Josselyne, 1965, *Action de la thalidomide sur l'embryon de poulet*, France, Institut d'Embryologie expérimentale du C.N.R.S. : le texte a été traduit entièrement ;

¹⁰⁴ GOUADEC D., 1997, *op. cit.*, pp. 149-156.

- Rosenberg Joël et Morand Pascal et Turcq Dominique, 2015, *L'impression 3D : porte d'entrée dans l'industrie du 21^{ème} siècle*, Paris, GUYOT : le traducteur a sélectionné la section du dossier entier consacrée à la création de prothèses et d'orthèses dans le domaine de la médecine et de la santé, donc le domaine pertinent au sujet du mémoire. La section choisie sera cependant pourvue de la couverture du texte de départ.

Le drame de la thalidomide : un médicament sans frontières

Texte et traduction en regard

Jérôme Janicki

Le drame de la thalidomide

Un médicament sans frontières

1956-2009

L'Harmattan

Jérôme Janicki

Il dramma del talidomide

Un farmaco senza frontiere

1956-2009

L'Harmattan

La thalidomide, de l'armoire à pharmacie à la une de journaux

Le produit miracle de la Chemie Grünenthal : la thalidomide

Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, le Grand Reich hitlérien est anéanti. Les villes en ruine et les paysages dévastés attestent que les bombardements des Alliés ont été puissants. Mais ces destructions impressionnantes n'ont en fait qu'endommagé le potentiel industriel allemand.

Face à cette force inquiétante, les Alliés décidaient en août 1945, par l'accord de Potsdam, de liquider ou de dissoudre les grandes banques, les sociétés de la sidérurgie et des charbonnage¹. Face à ce manque de denrées nécessaires et surtout des médicaments, certains industriels furent amenés à se lancer dans la course à la production de ces denrées rares. Ce fut le cas des dirigeants de l'usine de savon et de lessive Dalli Werke Mäurer & Wirtz. Dès 1945, dans les laboratoires de cette société, les chercheurs se mirent à fabriquer des médicaments à partir des matières premières stockées durant les dernières années de la guerre. Lorsque les tentatives furent transformées en succès, la famille Wirtz fonda sa propre entreprise pharmaceutique. La nouvelle usine s'implanta sur le site de l'ancienne manufacture de cuivre Grünenthal à Stolberg, datant du XVII^e siècle². Au début, elle produisait des pommades contre le démangeaisons, des sirops, désinfectants et des médicaments à base des plantes. Pendant l'été 1947, le directeur du laboratoire, le docteur Heinrich Mückter, réussit à fabriquer de la pénicilline à partir de cultures de champignons. La pénicilline avait été mise au point par le Britannique Alexander Fleming en 1928. La pénicilline est une substance antimicrobienne produite par un champignon saprophyte, le *Penicillium notatum*. Fleming publia ses observations, mais sa découverte resta sans application jusqu'au début de la guerre. Son étude fut reprise lorsque les événements obligèrent les chercheurs alliés à étudier tous les moyens susceptibles de combattre les micro-organismes infectant les plaies de guerre. Au moment où il reçut le prix Nobel de médecine (1945), la pénicilline connut un renouveau en Angleterre et aux États-Unis.

¹ CLOZIER René, *L'économie de l'Allemagne de l'Ouest*. Paris : PUF, 1977, pp. 3-4. (que sais-je n°283). [20]

² La Chemie Grünenthal se trouve à Stolberg dans les environs d'Aix-la-Chapelle en Rhénanie. Cette manufacture de cuivre a été construite en 1699 et la famille Wirtz en est propriétaire depuis 1888. Grünenthal tire son nom de la « Kupferhof ». (En Allemand, «Kupfer » signifie « cuivre »). [21]

La talidomide, dall'armadetto dei medicinali alla prima pagina dei giornali

Il prodotto miracoloso della Chemie Grünenthal: la talidomide

All'indomani della Seconda Guerra mondiale, il Grande Reich germanico della nazione tedesca fu annientato. Le città distrutte e i paesaggi devastati furono la prova della violenza dei bombardamenti degli Alleati, e queste spaventose distruzioni non danneggiarono altro che il potenziale industriale tedesco.

Di fronte a questa forza allarmante, nell'agosto 1945, gli Alleati decisero, con la Conferenza di Potsdam, di liquidare o dissolvere le grandi banche, le società siderurgiche e le imprese carboniere¹. In risposta a questa mancanza di merci primarie e soprattutto di farmaci, alcuni industriali furono spinti a lanciarsi nella corsa della produzione di queste rarità. Fu proprio il caso dei dirigenti della fabbrica di saponette e detersivi Dalli Werke Mäurer & Wirtz: dal 1945, nei laboratori della società, i ricercatori iniziarono a fabbricare dei farmaci sulla base di materie prime stoccate durante gli ultimi anni della guerra. Non appena ottenuto successo, la famiglia Wirtz fondò la propria casa farmaceutica. La nuova fabbrica nacque a Stolberg sugli stabilimenti della vecchia manifattura di cuoio Grünenthal, a Stolberg, risalente al XVII secolo². Inizialmente, produceva pomate per il prurito, sciroppi, disinfettanti e farmaci a base di piante; nell'estate del 1947, il direttore di laboratorio, il dottor Heinrich Mückter, riuscì a ottenere della penicillina a partire da colture di funghi, precedentemente scoperta dal britannico Alexander Fleming, nel 1928: la penicillina è una sostanza antimicrobica prodotta da un fungo saprofita, il *Penicillium notatum*. Fleming rese pubbliche le sue osservazioni, ma la sua scoperta restò senza applicazione fino all'inizio della guerra. La sua ricerca venne ripresa nel momento in cui, obbligati dai fatti, i ricercatori alleati dovettero pensare a qualsiasi mezzo suscettibile di combattere i microorganismi che infettavano le ferite di guerra. Quand'egli ricevette il premio Nobel per la medicina (1945), la penicillina riscontrò un nuovo successo in Inghilterra e negli Stati Uniti.

¹ CLOZIER René, *L'economia della Germania dell'Ovest*. Parigi: PUF, 1977, pp. 3-4. (Cosa so?, n°283). [20]

² La Chemie Grünenthal si trova a Stolberg, nei pressi di Aquisgrana, in Renania. Questa fabbrica di cuoio è stata costruita nel 1699 e la famiglia Wirtz ne è proprietaria dal 1888. Il nome Grünenthal trae la propria origine dalla "Kupferhof". (In tedesco, "Kupfer" significa cuoio). [21]

En 1944, on réussit à obtenir industriellement croissance et fermentation du *pénicillium* dans des vastes réservoirs contenant chacun jusqu'à soixante-dix mille litres parcourus par un courant d'air stérile (culture en profondeur). Cette nouvelle méthode industrielle, qui profita à la Chemie Grünenthal, permit de produire en un seul mois (mai 1944) plus de deux fois le total de la production de toute l'année 1943. Depuis cette date, la production aux États-Unis ne cessa d'augmenter. Elle atteignit en 1947, par mois, six à sept millions de flacons à cent mille unités. En février 1948, la Grünenthal fut la première société pharmaceutique en Allemagne de l'Ouest à obtenir l'autorisation du gouvernement militaire des Alliés de produire la pénicilline industriellement. Dès le 15 mars 1945, une quantité importante de pénicilline fut débloquée pour la consommation civile, la majeure partie étant allée à l'armée jusqu'à la fin des hostilités. Sa production fut synonyme de forts gains. Le prix de gros en 1947 aux États-Unis fut de 1.54\$, le prix au médecin varia entre 1.80\$ et 2\$.¹ On produisit d'abord une pommade oculaire, puis en 1949 de la pénicilline injectable et en 1950 de la pénicilline orale. Ces produits pharmaceutiques, pénicilline et antibiotiques, furent dès 1949 exportés en raison de la proximité en Belgique et aux Pays-Bas. En 1955, les préparations fabriquées étaient distribuées dans quarante-trois pays. En développant son département de recherche, la Grünenthal obtint rapidement une grande renommée dans le domaine des antibiotiques. La fabrication par fermentation des antibiotiques et leur manipulation en milieu stérile nécessitaient des installations industrielles totalement nouvelles. En France, les premiers efforts des grandes firmes pharmaceutiques au lendemain de la guerre se portèrent sur la création d'usines d'antibiotiques : les importations massives de pénicilline d'après-guerre avaient presque cessé en 1948 et les besoins intérieurs étaient alors pratiquement satisfaits. En Allemagne, la situation fut similaire. Les antibiotiques étaient vendus à la fois sous le nom de la Grünenthal et d'autres industries. Par exemple, elle produisait l'Aureomycin pour la société Lederle.

A la tête de la Chemie Grünenthal se trouvait Hermann Wirtz, partenaire de la Dalli Werke Mäurer & Wirtz, secondé par Jacob Chauvistre, l'ancien directeur financier de la Dalli Werke. Le gros volume d'antibiotiques vendus provoqua inéluctablement le développement de la firme.

¹ FROMOLS J., *Pénicilline - précis de posologie américaine*, Lille, Yves Demailly ed, 1947, pp. 14-15. [22]

Nel 1944, si riuscì a ottenere una crescita a livello industriale e una fermentazione del *penicillium* in grandi serbatoi, ognuno dei quali con una capacità di sessantamila litri percorsi da un flusso di aria sterile (coltura in profondità). Questa nuova tecnica industriale, di cui approfittò la Chemie Grünenthal, permise di produrre in un solo mese (maggio 1944) più di due volte il totale della produzione dell'anno precedente: a partire da quel momento, la produzione negli Stati Uniti non smise di aumentare, fino ad arrivare a produrre, per ogni mese dell'anno 1947, da sei a sette milioni di flaconi per centomila unità. Nel febbraio 1948, la Grünenthal fu la prima casa farmaceutica della Germania dell'Ovest che riuscì ad ottenere l'autorizzazione del governo militare degli Alleati per produrre la penicillina su scala industriale. Dal 15 marzo 1945, una grande quantità di penicillina fu resa disponibile per il consumo, destinandone la maggior parte all'esercito sino alla fine della guerra. Tale produzione fu sinonimo di grandi guadagni: nel 1947, negli Stati Uniti, il prezzo all'ingrosso era di 1,45\$, mentre il prezzo per il medico oscillava tra 1.80\$ e 2\$.¹ Inizialmente venne prodotta una pomata oftalmica; successivamente, nel 1949, si passò alla produzione di penicillina prima in soluzione iniettabile, mentre l'anno successivo in soluzione orale. Dal 1949, questi prodotti farmaceutici, penicillina e antibiotici, furono esportati in Belgio e in Olanda, data la prossimità geografica; nel 1955, la produzione fu distribuita in 43 paesi. Sviluppando il suo laboratorio di ricerca, la Grünenthal riscontrò presto molto successo nel campo degli antibiotici. La produzione di antibiotici per fermentazione e la loro manipolazione asettica richiedevano degli impianti industriali del tutto nuovi; in Francia, i primi sforzi compiuti dalle grandi case farmaceutiche del dopoguerra si concretizzarono nella fondazione di fabbriche di antibiotici: le ingenti importazioni di penicillina del dopoguerra cessarono quasi del tutto nel 1948 e il fabbisogno interno fu praticamente soddisfatto. In Germania la situazione era simile: gli antibiotici erano venduti contemporaneamente sotto il marchio della Grünenthal (che, a esempio, produceva anche l'Aureomycin per la società Lederle) e di altre case farmaceutiche.

A capo dell'industria Grünenthal si trovava Hermann Wirtz, socio della Dalli Werke Mäurer & Wirtz, affiancato da Jacob Chauvistre, ex direttore finanziario della Dalli Werke: il gran numero di antibiotici venduti ne favorì conseguentemente lo sviluppo.

¹ FROMOLS J, *Penicillina – precisa posologia americana*, Lille, Yves Demailly ed, 1947, pp. 14-15. [22]

En 1954, la Grünenthal qui comptait quatre cent vingt employés passa à neuf cents en 1959 et employait mille trois cents collaborateurs en 1961¹. En 1959, elle se trouva en position d'acquérir une part dans la société Knoll AG de Ludwigshafen qui comptait mille cinq cents employés et le 15 juillet 1960, la Chemie Grünenthal aida la Knoll AG à augmenter son capital qui passa de sept millions de Deutsche Mark à dix millions, dès lors Hermann Wirtz rejoignit la firme de Ludwigshafen. Le samedi 25 novembre 1961, le journal allemand, le *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, classant les cent premières entreprises allemandes, inscrivit à la quarante-cinquième place la Chemie Werke.²

D'autres médicaments apparurent dans le catalogue des productions de la Chemie Grünenthal. On trouvait notamment le Pulmo 500. Cet ester benzylique de pénicilline découvert en 1950 par l'Institut de pathologie de l'Université de Copenhague fut décrit comme étant supérieur à d'autres médicaments pour traiter certains types de méningite et de pneumonie. Or, des rapports de mauvais effets de ce produit affluèrent. Le Conseil de la pharmacie et de la chimie de l'association médicale américaine publia un court rapport en 1953 dans le *Journal of the American Association* en insistant sur sa toxicité élevée. La Chemie Grünenthal ne prêta aucune attention à cette recommandation. Trois ans plus tard, trois scientifiques allemands Wichmann, Koch et Hein, publièrent un article très critique dans le *Zeitschrift für Klinische Medizin*, afin d'avertir les prescripteurs et utilisateurs que ce médicament était utilisé sur l'homme alors qu'il n'avait pas été testé sur les animaux. L'écrit alerta les scientifiques sur l'insuffisance des tests mis en œuvre par cette société. Les trois auteurs étudièrent le Pulmo 500 en laboratoire et révélèrent son taux frappant de toxicité en comparaison avec la pénicilline G plus conventionnelle. Un second échec pharmaceutique est à mettre au tableau de la firme, il s'agit du Paratebin. Le 29 août 1952, on annonça au micro de la station de radiodiffusion d'Hessen (*Hessischer Rundfunk*) que le docteur Mückter avait développé un nouveau médicament appelé Paratebin pour le traitement de la tuberculose.³ La publicité annonçait que le remède était la

¹ SJÖSTRÖM Henning et NILSSON Robert, *Thalidomide and the power of the drug companies*, Harmondsworth, Penguin Books, 1972, pp. 33-34. [23]

² « Les cents premières entreprises d'Allemagne ». *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, samedi 25 novembre 1961, n°274, p. 5. [24]

Nel 1954, la Grünenthal, che contava 120 impiegati, passò a 900 nel 1959, per poi affiliarsi a 1300 collaboratori nel 1961¹. Nel 1959 acquistò una parte della società Knoll AG di Ludwigshafen, che contava 1500 impiegati, e il 15 luglio 1960 aiutò la stessa Knoll AG ad incrementarne il capitale, passando così da 7 a 10 milioni di marchi tedeschi; da quel momento, Hermann Wirtz entrò a far parte della ditta di Ludwigshafen. Sabato 25 novembre 1961, il quotidiano tedesco Frankfurter Allgemeine Zeitung, classificando le prime cento industrie tedesche, piazzò al 45° posto la Chemie Werke.²

Altri farmaci apparvero nel prontuario farmacologico della Chemie Grünenthal, tra questi, in particolare il Pulmo 500: questo estere benzilico di penicillina, scoperto nel 1950 dall'Istituto di patologia dell'Università di Copenhagen, fu ritenuto molto più efficace di altri farmaci nel trattamento di alcuni ceppi di meningite e polmonite, ma giunsero comunque rapporti sui suoi effetti collaterali indesiderati. Nel 1953, il Consiglio di farmacia e chimica dell'associazione medica americana pubblicò un breve rapporto sul *Journal of the American Association* facendo leva sulla tossicità elevata del farmaco. La Chemie Grünenthal non vi prestò alcun'attenzione. Tre anni dopo, tre scienziati tedeschi, Wichmann, Koch e Hein, pubblicarono un articolo piuttosto critico sul *Zeitschrift für Klinische Medizin* per informare i medici e i pazienti del fatto che il farmaco fosse utilizzato sull'uomo senza esser stato precedentemente testato sugli animali. L'articolo allarmò gli scienziati sull'insufficienza dei test effettuati dalla casa farmaceutica: i tre ricercatori studiarono in laboratorio il Pulmo 500 e ne sottolinearono l'impressionante grado di tossicità rispetto alla più consuetabenzilpenicillina (penicillina G). Un secondo fallimento da aggiungere alla lista della Grünenthal riguarda il Paratebin: il 29 agosto 1952, ai microfoni della stazione di radiodiffusione di Hessen (*Hessischer Rundfunk*) si annunciò che il dottor Mückter aveva creato un nuovo farmaco, chiamato Paratebin, da utilizzare nel trattamento della tubercolosi: la pubblicità lo promuoveva come se fosse *la prima penicillina effettivamente efficace contro la tubercolosi*, ma ancora una volta, la Grünenthal si scontrò con la violenta indignazione della scienza, che ne screditò la presunta azione farmacologica. Difatti, non aveva alcun valore terapeutico.

¹ SJÖSTRÖM Henning e NILSSON Robert, *La talidomide e il potere delle aziende farmaceutiche*, Harmondsworth, Penguin Books, 1972, pp. 33-34. [23]

² "Le prime cento aziende tedesche". *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, sabato 25 novembre 1961, n°274, p. 5. [24]

première pénicilline vraiment efficace contre la tuberculose. Une fois de plus, la Grünenthal se heurta à l'indignation violente des milieux scientifiques qui réfutèrent la prétendue action du Paratebin. Il n'avait en vérité aucune valeur thérapeutique.

Un domaine encore plus rentable : les sédatifs et hypnotiques

Les agacements et tracas de la vie quotidienne de l'après-guerre ont poussé une frange de la population à utiliser des tranquillisants. Avant la Grande Guerre, l'insalubrité, l'humidité et la poussière, les risques accidentels dominaient, traduisant les conditions pénibles du travail. Après la Seconde Guerre mondiale, et notamment durant les années cinquante et soixante, le travail restait tout aussi éprouvant, *la place obsédante de la machine, la saleté, le bruit, le manque d'air et de lumière caractérisaient toujours la vie quotidienne à l'usine, favorisant plus qu'ailleurs la violence des relations professionnelles et humaines.*¹ La pénibilité du travail, le mal-être, le développement de la psychopharmacologie...entraînèrent le développement de plusieurs certaines de substances pharmaceutiques agissant sur divers états mentaux.² Deux groupes de tranquillisants furent développés dans les années 1950 : les carbamates et les benzodiazépines. Des travaux réalisés en Angleterre durant le conflit 1939 à 1945, par deux pharmacologues, William Bradley et Frank Berger, permirent de synthétiser des molécules caractérisées par le relâchement musculaire. Les benzodiazépines qui sont les médicaments les plus utilisés se caractérisent par une action anxiolytique, plus ou moins sédatrice, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante.³ Quant aux carbamates, ils forment l'autre groupe des tranquillisants. Berger créa cette nouvelle classe thérapeutique. Le chef de file, toujours dans le commerce, fut le méprobamate (*Equanil*) synthétisé en 1950 et utilisé en médecine en 1954.⁴

¹ BUISSIERE Eric, GRISET Pascal, BOUNEAU Christophe, WILLIOT Jean-Pierre, *Industrialisation et sociétés en Europe occidentale*, (Troisième Tirage), Paris : Armand Colin, 1998, p. 192. [25]

² SOURNIA Jean-Charles, *Histoire de la médecine et des médecins*. Paris, Larousse, 1991, p. 527. [26]

³ BOURIN M., LAROUSSE C., « Les benzodiazépines : pharmacologie et thérapeutique ». *Rev. Med.*, 1983, 22, pp. 1019-1024. [27]

⁴ DESHORGUE-MATTON Anne-Christine, DESHORGUE Jacques, *Tranquillisants-Neuroleptiques-Lithium, effets sur la grossesse et le nouveau-né* (Étude bibliographique) (Travail du Centre Anti-Poisons de Lille), 192p., Th : Med : Lille : 1984 ; 31. [28]

Un settore ancor più redditizio: i sedativi e gli ipnotici

L'agitazione e i disagi della quotidianità del dopoguerra spinsero parte della popolazione a consumare tranquillanti: prima della Grande Guerra, l'insalubrità, l'umidità e la polvere, i rischi accidentali dominavano la scena, riflettendo condizioni di lavoro penose. Dopo la seconda Guerra Mondiale, e in particolare negli anni Cinquanta e Sessanta, il lavoro continuava ad essere molto estenuante, *il posto ossessivo della macchina, la sporcizia, il rumore, la mancanza d'aria e luce erano parte della quotidianità della fabbrica, favorendo più che altrove la violenza dei rapporti professionali e umani*.¹ La gravosità del lavoro, il malessere, lo sviluppo della psicofarmacologia ... favorirono lo sviluppo di diverse centinaia di sostanze farmaceutiche che agivano su differenti stati mentali². Due gruppi di tranquillanti vennero creati negli anni '50 : i carbammati e le benzodiazepine. Durante la guerra, in Inghilterra furono condotti degli studi da due farmacisti, William Bradley e Frank Berger, che permisero di sintetizzare delle molecole caratterizzate dal rilassamento muscolare. Le benzodiazepine, che sono gli psicofarmaci più utilizzati, erano caratterizzate da proprietà ansiolitiche, più o meno sedative, miorilassanti, anticonvulsive e amnesiche.³ I carbammati, invece, formano l'altro gruppo di tranquillanti; Berger creò questa nuova classe terapeutica: primo tra tutti, tuttora in commercio, il meprobamato (*Equanil*), sintetizzato nel 1950 e impiegato in medicina a partire dal 1954.⁴

¹ BUISSIERE Eric, GRISET Pascal, BOUNEAU Christophe, WILLIOT Jean-Pierre, *Industrializzazione e società in Europa occidentale*, (Terza Edizione), Parigi: Armand Colin, 1998, p. 192. [25]

² SOURNIA Jean-Charles, *Storia della medicina e dei medici*. Parigi, Larousse, 1991, p. 527. [26]

³ BOURIN M., LAROUSSE C., "Le benzodiazepine: farmacologia e terapeutica". *Riv. Med.*, 1983, 22, pp. 1019-1024. [27]

⁴ DESHORGUE-MATTON Anne-Christine, DESHORGUE Jacques, *Tranquillanti – Neurolettici – Litio, effetti sulla gravidanza e il neonato* (Studio bibliografico) (Ricerca del Centro Antiveneni di Lille), 192p. Th: Med.: Lille: 1984 ; 31. [28]

Le méprobamate est utilisé en cas d'anxiété et cela sous toutes ses formes. Il est sédatif et anxiolytique. De plus, il a la propriété d'être myorelaxant. Son activité anxiolytique apparaît plus légère qu'avec les benzodiazépines. Profitant de ce boom du marché des antidépresseurs,¹ sédatifs, hypnotiques et autres tranquillisants, la Grünenthal se lança dans ce créneau intéressant avec la mise au point de la thalidomide. La formule fut conçue en 1953 par le laboratoire suisse CIBA, qui ne tarda pas à l'abandonner après quelques essais négatifs sur l'animal². Ils ne trouvèrent aucun effet pharmacologique intéressant à cette molécule. Aussi vite, la Chemie Grünenthal reprit son étude.

Les propriétés physiques de la thalidomide

La thalidomide est une poudre blanche cristalline insipide et inodore. Son point de fusion est de 271° centigrades. Elle est peu soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acide acétique glacial, très soluble dans le dioxane, le diméthyl formamide (dmF), la pyridine et pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène.³

En 1954, les docteurs Kunz, Kuller et Muckter du laboratoire de la Grünenthal débutèrent sa mise au point. Ils souhaitaient trouver un nouvel hypnotique ayant les effets bénéfiques des barbituriques tout en évitant leurs effets indésirables. On ne trouve aucune trace dans la presse quotidienne et médicale du milieu des années cinquante de ce projet. À cette époque, les journaux auraient eu de nombreuses difficultés à décrire ou promouvoir les nouvelles préparations, en raison du nombre croissant de ces dernières. Le taux d'introduction des substances nouvelles était en augmentation constante, au moins une centaine de médicaments nouveaux apparaissaient annuellement.⁴

¹ Les produits antidépresseurs sont apparus en 1957 lors de l'étude des dérivés des antihistaminiques. [29]

² DESENFANS Fabienne, *Le passé de la thalidomide lui permettrait-il un avenir ?*, 68p. Th : Pharmacie – Lille 2 : 1987 ; 84. [30]

³ MELLIN G. W., KATZENTSTEIN M., « The saga of Thalidomide, neuropathy to embryopathy ». *New Engl J Méd*, 1962, 267, pp 1184-1193 et pp 1238-1244. En 1988, Koch et Steinacker ont conçu un complexe thalidomide bêta et gamma cyclodextrine permettant d'améliorer sa stabilité en milieu aqueux. Mais cela n'a pas eu d'application en pratique humaine puisque la thalidomide est toujours utilisée par voie orale. Il n'existe pas de préparation injectable car le produit se dissout très mal et s'hydrolyse spontanément lorsqu'il se trouve en solution. [31]

⁴ SPEIRS A. L., « Drug induced malformations in the fetus » *Amer. Heart. J*, Novembre 1962, 64, pp. 717-718. [32]

Il meprobamato è utilizzato per combattere l'ansia, in tutte le sue forme; è un sedativo e un ansiolitico e inoltre ha proprietà miorilassanti. La sua proprietà ansiolitica sembra essere più lieve rispetto alle benzodiazepine. Approfittando del boom del mercato di antidepressivi,¹ sedativi, ipnotici e altri tranquillanti, la Grünenthal si lanciò in questa nicchia di mercato con la creazione della talidomide: la formula venne scoperta nel 1953 dal laboratorio svizzero CIBA, che non tardò comunque a lasciar perdere, dati i primi risultati negativi dalla sperimentazione sugli animali² e non trovandovi alcun effetto farmacologico interessante. Tanto velocemente, invece, la Chemie Grünenthal ne riprese lo studio.

Le proprietà chimico-fisiche della talidomide

La talidomide è una polvere bianco cristallina, insipida e inodore. Il suo punto di fusione è 271°C: poco solubile in acqua, metanolo, etanolo, acetone, acido acetico puro; molto solubile in diossano, dimetilformammide (dmF), piridina e praticamente insolubile in estere, cloroformio e benzene.³

Nel 1954, il dottor Kunz, Kuller e Mückter del laboratorio della Grünenthal la crearono: speravano di trovare un nuovo ipnotico avente gli effetti benefici dei barbiturici, evitando comunque quelli collaterali indesiderati. A tal proposito, non abbiamo alcuna traccia documentaristica di quotidiani, né di riviste mediche della metà degli anni '50: in quel periodo, i giornali avrebbero riscontrato numerose difficoltà nella descrizione, o promozione, di nuove sostanze, in relazione al loro crescente numero. Il tasso di introduzione di sostanze nuove era in continuo aumento, almeno un centinaio di nuovi farmaci all'anno⁴:

¹ I prodotti antidepressivi sono apparsi nel 1957 a seguito dello studio sui derivati degli antistaminici. [29]

² DESENFANS Fabienne, *Il passato della talidomide le garantirà un futuro?*, 68p. Th: Pharmacia – Lille 2: 1987; 84. [30]

³ MELLIN G. W., KATZENSTEIN M., “La vicenda della Talidomide, dalla neuropatia all'embriopatia”. *New Engl J Méd.*, 1962, 267, pp 184-1193 e pp1238-1244. Nel 1988, Koch e Steinacker hanno creato un complesso di talidomide beta e gamma ciclodestrina che permetteva di migliorare la sua stabilità in ambiente acqueo. Ma ciò non è stato messo in pratica, dato che l'assunzione di talidomide avviene sempre per via orale. Non esiste una soluzione iniettabile, visto che il prodotto è poco dissolvibile e si idrolizza spontaneamente quando si trova in soluzione. [31]

⁴ SPEIRS A. L., “I farmaci provocano malformazioni al feto”. *Amer. Heart. J.*, novembre 1962, 64, pp. 717-718. [32]

Les essais cliniques débutèrent en avril 1954¹ afin de vérifier l'effet spasmolytique, l'effet anesthésique et anticonvulsif.

Avant de l'expérimenter cliniquement sur l'homme, la thalidomide fut testée sur les animaux. Les chercheurs procédèrent selon les normes les plus classiques à de longues et minutieuses recherches sur la toxicité de ce corps. Aubertin rapporte d'une part *qu'en 1956, Kunz et ses collaborateurs étudièrent la toxicité aiguë du produit chez la souris, sans pouvoir d'ailleurs évaluer exactement sa D. L. per os (quantité prise par la bouche). D'autre part, ils cherchèrent la toxicité semi-chronique (30 jours) chez cinquante souris, vingt rats, dix cobayes et dix lapins, sans observer d'intolérance générale sanguine ou rénale. En 1959, Somers confirma la très faible toxicité aiguë de la thalidomide chez la souris et le cobaye et en détermina la toxicité subaiguë (21 jours) sur deux groupes de dix rats recevant respectivement 250 et 1000 milligrammes par kilo et par jour. Somers, comme Kunz, conclut que l'absence de toxicité de la thalidomide s'explique sans doute par sa très faible solubilité dans l'eau qui en limite la résorption.*² Il n'y eut aucun effet négatif.³ On l'essaya alors cliniquement sur trois femmes ayant de la constipation spasmodique et de manière totalement inattendue la thalidomide induisit le sommeil. On la testa sur des patients ayant la tuberculose, la grippe, des affections gastriques, une maladie au foie et la réponse fut la même à savoir le sommeil. Dès lors, des échantillons de thalidomide furent envoyés avant que la mise sur le marché ne soit décidée, mais on ne sait ni à quel rythme ni dans quelle aire géographique. Les premiers à bénéficier de la thalidomide furent les épouses des ingénieurs, chercheurs et collaborateurs de la Grünenthal. Cette expérience « grandeur nature » confirma probablement son caractère inoffensif. Baughman et Benda, respectivement chercheurs dans le Michigan et dans le Massachussetts, racontent l'histoire d'une femme, Madame G. habitant l'île de Chypre, et qui reçut au début de l'année 1955 des échantillons de thalidomide. Elle mit en septembre 1955 au monde un enfant de huit livres et six onces (3Kg 800g) avec de nombreuses malformations.⁴

¹ LENZ W., « A short history of Thalidomide embryopathy ». *Teratology*, Septembre 1988, 38, 3, p. 203. [33]

² AUBERTIN E., « The Thalidomide tragedies ». *J. Méd. Bordeaux*, Septembre 1962, 139, p. 1008. [34]

³ TASSIG H. B., « A study of a German outbreak of phocomelia. The Thalidomide syndrome ». *JAMA*, 30 juin 1962, 180, pp. 1106-14. [35]

⁴ BAUGHMAN F. A. Jr., BENDA C. E., « Unusual morphologic anomalies of chromosomes ». *Journal of the Mount Sinai Hospital*, New York, septembre-octobre 1965, 32, 5, pp. 546-50. [36]

nell'aprile 1954¹, con i trial clinici, si iniziò a verificarne l'effetto spasmolitico, anestetico e anticonvulsivo.

Prima di essere clinicamente testata sull'uomo, la talidomide fu sperimentata sugli animali. I ricercatori agirono secondo la prassi più consueta, con lunghe e minuziose ricerche sul grado di tossicità della sostanza: Aubertin riporta che *nel 1956, Kunz e la sua équipe ne studiarono la tossicità acuta sui topi, senza poter comunque valutare esattamente la sua dose letale per via orale (quantità assunta tramite la bocca). Del resto, ricercarono la tossicità semi-cronica su cinquanta topi, venti ratti, dieci cavie e dieci conigli, senza osservarne l'intolleranza generica sanguigna o renale. Nel 1959, Somers confermò lo scarso grado di tossicità acuta della talidomide sul topo e la cavia, determinandone invece la tossicità subacuta (21 giorni) su due gruppi, composti da dieci ratti ciascuno, somministrando loro una dose giornaliera rispettivamente di 250 e 1000 mg per chilo. Somers, come Kunz, ne concluse che l'assenza di tossicità nella talidomide dipendesse, probabilmente, dalla sua scarsa solubilità in acqua, che ne limita il riassorbimento.*² Non vi era alcun effetto collaterale.³ Allora la si testò clinicamente su tre donne, soggette a costipazione spasmodica: in modo del tutto sorprendente, la talidomide indusse al sonno. Venne testata anche su pazienti affetti da tubercolosi, influenza, infezioni gastriche, o malattie epatiche e il responso fu sempre lo stesso: il sonno. Da quel momento, dei campioni di talidomide furono inviati prima che la loro immissione sul mercato fosse stabilita, ma non sappiamo né a quale ritmo, né in quale area geografica. Le prime a beneficiare della talidomide furono le mogli di ingegneri, ricercatori e collaboratori della Grünenthal. Probabilmente questa esperienza "grandeur nature" affermò il suo carattere inoffensivo. Baughman e Benda, ricercatori del Michigan e del Massachusetts, raccontarono la storia di una donna, Madame G., abitante dell'isola di Cipro, che ricevette nel 1955 dei campioni di talidomide. Nel settembre dello stesso anno, mise al mondo un bambino di otto libbre e sei onces (3 Kg 800g) affetto da molte malformazioni⁴:

¹ LENZ W., "Breve storia della Talidomide nell'embriopatia". *Teratologia*, settembre 1988, 38, 3, p. 203. [33]

² AUBERTIN E., "Le tragedie della Talidomide". *J. Méd.* Bordeaux, settembre 1962, 139, p. 1008. [34]

³ TASSIG H.B., "Studio sull'epidemia di focomelici in Germania: la sindrome da Talidomide". *JAMA*, 30 giugno 1962, 180, pp. 1106-14. [35]

⁴ BAUGHMAN F. A. Jr., BENDA C. E., "Insolite anomalie morfologiche dei cromosomi". *Giornale del Mounth Sinai Hospital*, New York, settembre-ottobre 1965, 32, 5, pp. 546-50. [36]

Aucun rapport ne fut fait entre l'échantillon et les malformations. Il est assez difficile de comprendre pourquoi l'histoire se passe à Chypre puisque la Grünenthal à cette époque n'avait aucune attache avec cet Etat insulaire de la Méditerranée orientale. D'après une enquête de la *Thalidomide Victims Association of Canada* diffusée sur Internet depuis le 7 mai 1999 et réalisée par Radolph Warren, la thalidomide ne fut introduite à Chypre qu'en avril 1961.

D'ailleurs, qui aurait pu mettre en doute les vertus de la thalidomide, la Grünenthal ayant apporté la preuve formelle qu'elle ne pouvait pas provoquer de décès même en cas d'overdose. À la grande surprise des chercheurs aucune dose si massive soit-elle, ne s'était révélée mortelle. Ils administrèrent à un chien le maximum de thalidomide qu'il pouvait assimiler jusqu'à 1/200 de son poids, il ne fit que tomber dans un profond sommeil. Avec 5000 mg/Kg chez la souris, ils ont été incapables de produire des effets toxiques.

Dès que la série de tests fut terminée, comme la firme était en règle avec la législation, la thalidomide fut conditionnée et prête à être mise sur le marché. La Grünenthal choisit le mois de juillet de l'année 1956 pour son lancement. En août, un dépliant énumérant dans quels cas utiliser le médicament fut imprimé et diffusé. Or, comme aux États-Unis, la compagnie pharmaceutique Lederle¹ sortait le sédatif *Miltown* (Méprobamate), la firme de Stolberg décida de retarder sa sortie. On donna à ce tranquillisant le nom de « *Contergan* », indispensable en cas de rhume, toux, grippe, nervosité, migraine, maux de tête et asthme. On l'indiqua pour d'autres troubles comme le mal de l'air. La chanteuse suédoise Birthe Wilke en fit les frais, elle donna naissance le premier janvier 1963 à un enfant sans pouces.² Sa commercialisation se fit dans un premier temps dans une zone géographique très restreinte. En novembre 1956, c'est dans la région de Hambourg, sous le nom de « *Grippex* », qu'il fut introduit en vente directe pour traiter les problèmes respiratoires. Bien accueilli, le second lancement, au niveau international, eut lieu le premier octobre 1957. Des tonnes de pilules furent produites pour le marché allemand et le marché international et en peu de temps la thalidomide envahit les armoires à pharmacie des cinq continents. Le prix d'un flacon de thalidomide était de 3,9 Marks (à titre indicatif environ 1,99 euro.)³

¹ La Chemie Grünenthal à cette époque avait des relations commerciales avec la Lederle.

² « Birthe Wilke vient de mettre au monde un enfant sans pouces ». *L'aurora*, vendredi 4 janvier 1963, p. 9a. [38]

³ *Stuttgarter Nachrichten*, 10 avril 2007. [39]

non venne stabilito alcun nesso tra il campione e le malformazioni. È abbastanza difficile comprendere il perché sia successo a Cipro, dato che la Grünenthal, a quel tempo, non aveva alcun rapporto con questo stato insulare del Mediterraneo orientale. Secondo un'indagine della *Thalidomide Victims Association of Canada*, condotta da Radolph Warren e diffusa online dopo il 7 maggio 1999, la talidomide fu introdotta a Cipro solo nell'aprile 1961.

D'altra parte, chi avrebbe potuto mettere in dubbio le prodezze della talidomide, dato che la Grünenthal aveva concretamente dimostrato che la sostanza non avrebbe potuto causare il decesso neanche in caso di overdose? Con grande stupore dei ricercatori, nessuna dose, per quanto massiccia potesse essere, si sarebbe rivelata mortale; venne somministrato a un cane il massimo di quantità di talidomide che avrebbe potuto assimilare fino a 1/200 del suo peso: cadde soltanto in un sonno profondo. Con 5000 mg/Kg sui topi, venne dimostrata l'incapacità di produrre effetti tossici.

Una volta terminata la sperimentazione sugli animali, e dato che la ditta era conforme alla legge, la talidomide fu confezionata e pronta per essere immessa sul mercato: la Grünenthal scelse il mese di luglio dell'anno 1956 per il suo lancio. In agosto, venne stampato e diffuso un depliant che indicava i casi di utilizzo del farmaco. Come negli Stati Uniti, la compagnia farmaceutica Lederle¹ commercializzò il sedativo *Miltown* (Meprobamato); la ditta Stolberg, invece, ne tardò la messa in commercio. Al farmaco venne dato il nome "*Contergan*", indispensabile in caso di raffreddore, tosse, influenza, nervosismo, emicrania, mal di testa e asma. Venne indicato anche per altri fastidi quali la cinetosi. La cantante svedese Birthe Wilke assumendolo, il primo gennaio 1963 diede vita a un bambino senza pollici.² In un primo momento, il farmaco venne commercializzato in una zona geografica abbastanza ristretta; nel novembre 1956, fu nella regione di Amburgo che il farmaco venne messo in vendita diretta per il trattamento di problemi respiratori, sotto il nome "*Grippex*". Molto apprezzato, il secondo lancio sul mercato a livello internazionale avvenne il primo ottobre 1957: tonnellate di pillole vennero prodotte per il mercato tedesco e internazionale, e in poco tempo invase gli armadietti delle farmacie di tutto il mondo. Il prezzo di un flacone di talidomide era di 3,9 (1,99€ circa).³

¹ Al tempo, la Chemie Grünenthal era in stretti rapporti commerciali con la Lederle. [37]

² "Birthe Wilke ha partorito un bambino senza pollici". *L'Aurora*, venerdì 4 gennaio 1963, p. 9a. [38]

³ *Stuttgarter Nachrichten*, 10 aprile 2007 [39]

Les premières inquiétudes : la thalidomide provoque des névrites

*Les tranquillisants sont les psychotropes qui ont fait couler le plus d'encre dans la grande presse. Deux raisons à cela : le risque d'abus de ces médicaments, utilisés parfois lorsqu'ils ne sont pas nécessaires, dans un but de confort, ou à des doses progressivement plus importantes que celles prescrites ; et le grand nombre de personnes concernées par leur prescription. Ils visent en effet deux des symptômes les plus répandus : l'anxiété et l'insomnie.¹ Le succès de la thalidomide repose sur plusieurs facteurs. D'abord, il s'appuie sur les publicités abondantes qui ont incité de nombreux médecins à la prescrire, bien qu'elles n'eussent aucune valeur scientifique et ensuite aux articles du docteur Kunz de la Grünenthal, alors qu'ils n'avaient pas reçu l'autorisation pour être publiés. Rappelons que les articles sur les nouveaux médicaments sont les principaux liens de la chaîne des événements menant à la commercialisation. Ils auraient dû être plus prudemment contrôlés, car trop de médecins ont cru naïvement aux effets thérapeutiques de ce médicament. Face à la grande souffrance des patients, aux traitements insatisfaisants et à la demande pressante des malades, on comprend que des praticiens se soient mis à prescrire les pilules de thalidomide dans lesquelles ils croyaient. En 1962, le professeur Lawson Wilkins du *John Hopkins Hospital* déclara : *Finally, je pense que le grand déficit des enseignements médicaux de la présente génération est de n'avoir pas su inculquer aux étudiants et aux internes un état d'esprit critique, les rendant prudents, circonspects vis-à-vis des nouvelles thérapies. Si les jeunes médecins étaient moins crédules et moins facile à duper, ils seraient moins enclins à donner les échantillons des presque quatre cent nouveaux médicaments sortis chaque année et causeraient moins de dommages aux patients. Souvenons-nous que pratiquement chaque médicament a un effet toxique ou indésirable. Pesez prudemment le pour et le contre avant de prescrire.*²*

Plus la thalidomide était consommée et plus les rapports montrant ses effets négatifs affluaient. On sait à présent que les effets négatifs des psychotropes sont divers. Les effets indésirables des antipsychotiques sont de type neurologique : rigidités, tremblements et mouvements anormaux aigus. Les antidépresseurs provoquent des poussées d'hypertension

¹ SPADONE Christian, *Les médicaments psychotropes*. Evreux, Dominos, Flammarion, 1997, p. 39. [62]

² LENS W., « A short history of thalidomide embryopathy ». *Teratology*, septembre 1988, 38, 3, pp. 203-204. [63]

Le prime preoccupazioni: la talidomide provoca neuriti

*I tranquillanti sono gli psicotropi che hanno fatto più parlare la stampa. Alla base, vi sono due motivi: il rischio d'abuso di questi farmaci, assunti anche quando non necessario, quasi più per conforto; oppure, assunzione di dosi sempre più massicce rispetto a quelle prescritte, e ovviamente il numero di persone coinvolte dalla loro prescrizione. In effetti, riguardano due dei sintomi più classici: l'ansia e l'insonnia.¹ Il successo della talidomide fu dovuto a più fattori: innanzitutto, sfruttò la grande pubblicità, condizionando così molti medici alla sua prescrizione, nonostante non avesse alcun valore scientifico; successivamente, sfruttando gli articoli del dottor Kunz della Grünenthal, sebbene la loro pubblicazione non fosse stata autorizzata. Da ricordare che gli articoli concernenti i nuovi farmaci rappresentavano le principali rampe di lancio per il mondo del commercio. Sicuramente, avrebbero dovuto essere più controllati, poiché troppi medici crederono ingenuamente agli effetti terapeutici di questo farmaco. Di fronte alla grande sofferenza dei pazienti, ai trattamenti insoddisfacenti e alle insistenti richieste dei malati, era comprensibile che i professionisti si mettessero a prescrivere le pillole di talidomide in cui credevano. Nel 1962, il professor Lawson Wilkins del *John Hopkins Hospital* dichiarò: *Dopotutto, credo che il gran deficit dell'educazione medica di questa generazione sia quello di non aver saputo inculcare agli studenti e agli interni uno spirito critico, rendendoli più prudenti, accorti di fronte alle nuove terapie. Se i giovani medici fossero meno ingenui e più difficilmente ingannabili, sarebbero meno propensi a dispensare i campioni di quasi quattrocento nuovi medicinali prodotti ogni anno e causerebbero meno danni ai pazienti. Ricordiamoci che quasi tutti i farmaci hanno un effetto tossico o collaterale. Valutate prudentemente i pro e i contro prima di prescrivere.*²*

Tanto più la talidomide veniva consumata, tanto più i referti sui suoi effetti negativi aumentavano. Al momento, si sa che gli effetti negativi degli psicotropi sono diversi. Gli effetti collaterali indesiderati degli antipsicotici sono di tipo neurologico: rigidità, tremori e movimenti anormali acuti. Gli antidepressivi provocano sbalzi di ipertensione arteriosa e gli stabilizzatori dell'umore intaccano il funzionamento della ghiandola tiroidea, alterando la funzionalità renale.

¹ SPADONE Christian, *I farmaci psicotropi*. Evreux, Dominos, Flammarion, 1997, p. 39. [62]

² LENZ W., "Breve storia della Talidomide nell'embriopatia." *Teratologia*, settembre 1988, 38, 3, pp. 203-204. [63]

artérielle et les régulateurs de l'humeur perturbent le fonctionnement de la glande thyroïde et altèrent le fonctionnement rénal. Les agences de presse ne diffusèrent l'information qu'en mai 1962, mais peu de journaux français la publièrent. Comment se fait-il qu'aucune agence ne reçut l'information alors que des accidents médicamenteux l'Allemagne en avait connu quelques années auparavant avec le Spirocid ? Vendu par la Hoechst AG de Francfort, le médicament causa de gros dégâts nerveux. Par exemple, de 1947 à 1951, soixante-dix-neuf enfants de l'hôpital universitaire de Hambourg furent traités au Spiracid et furent atteints aux nerfs. Le succès de la thalidomide alla *crescendo*. Elle représenta bientôt la moitié du bénéfice total de la Grünenthal. La réputation de la substance dite sans danger pour les adultes, comme pour les enfants, fut cependant entachée par des rapports négatifs qui affluaient d'Allemagne et d'ailleurs. Au début, le docteur Werner recommanda la modification de sa formulation. Le 3 mars 1958, il écrit que théoriquement il existe une dose mortelle et qu'il peut le démontrer expérimentalement sur des animaux. En réponse, l'industrie de Stolberg réaffirma son entière confiance en la thalidomide, alors qu'elle savait que le tranquillisant causait des névrites là où il était consommé. Elle prit connaissance des neuropathies périphériques qui étaient généralement des polynévrites axonales,¹ sensibles, bilatérales et symétriques. Entre 1955 et 1957, le professeur Kloos rapporta qu'après avoir traité des patients à la thalidomide en clinique, il releva des vertiges. Des observations similaires sortirent des travaux des docteurs Jung, Baumann, Schwildwäeter, Hug et de la Smith, Kline et French aux Usa. La croissance des ventes de la thalidomide fut accompagnée par une augmentation de rapports critiques. On nota ici et là de sévères constipations, des vertiges, des pertes de mémoire, des baisses de la pression du sang et d'autres symptômes. La Grünenthal minimisa les effets et les imputa au surdosage et aux usages prolongés. Cependant, le directeur de la section de tests cliniques, le docteur Günther Mickael, critiqua vivement l'absence d'une enquête sérieuse sur les effets de la thalidomide sur les fonctions vitales. Il jugea insuffisantes les données recueillies sur le métabolisme et la destruction du médicament dans le corps. Par ailleurs, il nota une combinaison fréquente entre la thalidomide et d'autres médicaments alors que les indications sur la thalidomide seule manquaient. Dans la publicité préliminaire, la Grünenthal mentionnait des effets néfastes incluant une somnolence le jour suivant l'emploi et une tendance

¹ Stokes et Coll en 1976 observent des anomalies des axones avec disparition des microfilamento, dégénération des microtubules et la vacuolisation des mitochondries. [64]

Gli uffici stampa diffusero i dati solo nel maggio 1962, ma pochi tra i giornali francesi li pubblicarono. Com'è potuto succedere che nessun ufficio avesse ricevuto informazioni quando, qualche anno prima, la Germania era stata vittima di incidenti farmacologici con lo Spirocid? Venduto dalla Hoechst AG di Francoforte, il farmaco causò gravi danni al sistema nervoso: ad esempio, dal 1947 al 1951, settantanove bambini dell'ospedale universitario di Amburgo lo assunsero, riportando danni ai nervi. Il successo della talidomide andò aumentando. Presto, rappresentò la metà dei profitti totali della Grünenthal. La reputazione della sostanza ritenuta innocua per adulti e bambini venne intaccata da referti provenienti dalla Germania e da altri paesi. Inizialmente, il dottor Werner consigliò una modifica della formula: il 3 marzo 1958, annota che, in teoria, esisterebbe una dose mortale e avrebbe potuto dimostrarla con la sperimentazione sugli animali. In risposta, la ditta di Stolberg confermò nuovamente la sua completa fiducia nella talidomide, nonostante sapesse che il tranquillante provocasse neuriti, in caso di assunzione. Ma prese atto delle neuropatie periferiche che generalmente corrispondevano a polineuropatia assonale,¹ sensitiva, bilaterale e simmetrica. Tra il 1955 e il 1957, il professor Kloos annotò che, in clinica, dopo aver somministrato ad alcuni pazienti la talidomide, si accorse delle vertigini. Simili osservazioni furono frutto anche dei lavori dei dottori Jung, Baumann, Schildwäeter, Hug e de la Smith, Kline e French negli Stati Uniti. Alla crescita delle vendite della talidomide si affiancò un aumento dei referti critici. Fu osservata qualche severa costipazione, vertigini, perdite di memoria, cali della pressione sanguigna e altri sintomi. La Grünenthal sminuì gli effetti, rendendoli conseguenza di un sovradosaggio o di un uso prolungato. Tuttavia, il direttore della sezione di sperimentazione clinica, il dottor Günther Mickael, criticò fortemente l'assenza di un'indagine scrupolosa sugli effetti della talidomide sulle funzioni vitali; ritenne insufficienti i dati raccolti sul metabolismo e la distruzione del farmaco nel corpo. Peraltro, notò una frequente combinazione tra la talidomide e altri medicinali, quando però non vi erano indicazioni sull'utilizzo del farmaco solo. Nella prima pubblicizzazione, la Grünenthal menzionava alcuni effetti collaterali, che comprendevano sonnolenza il giorno seguente l'assunzione e una tendenza moderata alla costipazione, affermando comunque che gli inconvenienti non si sarebbero manifestati, se la dose non fosse stata troppo massiccia.

¹ Nel 1976, Stokes e Coll osservarono anomalie negli assoni con scomparsa di microfilamenti, degenerazione dei microtubuli e vacuolizzazione mitocondriale. [64]

modérée à la constipation et stipula que les désagréments n'arrivaient que si la dose était trop importante. En septembre 1959, l'utilisation du Contergan fut arrêtée à l'hôpital d'Hellersen après que de sévères réactions allergiques sous la forme d'hémorragies locales de la peau ont été notées. Les médecins de ce centre alarmèrent la Grünenthal le 12 Octobre 1959. Pharmakolor AG, le partenaire de la firme de Stolberg à Bâle fournit un rapport sur la situation en Suisse le 27 août 1959 : *Vingt chercheurs connus nous ont informés qu'ils ont eux-mêmes ou les patients qu'ils suivent souffert d'effets négatifs sévères notamment le matin après l'absorption de Contergan Forte, sous la forme d'une extrême fatigue, d'agitation des mains...*¹ Le professeur Ludwig, collaborateur du *Burgespital* de Bâle, ajouta : *c'est un horrible médicament*. Aucune attention ne fut prêtée à ces écrits. Ils demeurèrent isolés et ne pesèrent pas face aux nombreux rapports positifs. Jusqu'au jour où un très sérieux neurologue de Düsseldorf, le docteur Ralph Voss, observa un cas de névrite qu'il imputa incontestablement au Contergan. Il fit savoir dans le milieu scientifique que désormais il serait gré aux médecins de lui faire connaître les cas de névrites. Les docteurs Werner et Sievers lui retournèrent que jamais de tels effets ne furent observés auparavant. La pertinence de ce propos laisse à désirer, car les auteurs de l'ouvrage *The power of the drug companies* attestent que dès le 16 août 1958, le docteur Kreideweiss rapporta des désordres causés par le Contergan. La multiplication des cas devint inquiétante. Les polynévrites causées par la thalidomide se distinguaient de celles des abus d'alcool, voici comment se manifestaient les complications neurologiques :²

- L'atteinte la plus communément rencontrée est une polyneuropathie sensitive :
- Prédominante dans la partie distale des membres avec paresthésies (troubles de la sensibilité) à types de fourmillement et d'engourdissement des pieds et des mains.
- Déficit sensitif en bande, en bague ou en doigt de gant.
- Crampes musculaires nocturnes.
- On observe aussi des diminutions ou des abolitions des réflexes principalement achilléens.
- Le déficit moteur est inconstant, il est plutôt proximal et apparaît après les troubles sensitifs.
- On vit l'apparition de syndromes pyramidaux

¹ Voir Henning Sjöström et Robert Nilssen, pp. 50-52. [65]

² LAFFAY, André, *Complications neurologiques de la thalidomide, à propos de cinquante-cinq observations en dermatologie*, 63p. Th : Méd : Lyon I : 1985, p. 117. [66]

Nel settembre 1959, a seguito di reazioni allergiche severe manifestatesi sottoforma di emorragie locali cutanee, l'ospedale di Hellersen bloccò la somministrazione del Contergan: i medici del centro avvertirono la Grünenthal il 12 ottobre 1959. Pharmakolor AG, socio della ditta di Stolberg a Basilea, fornì in data 27 agosto 1959 un rapporto sulla situazione in Svizzera: *Venti ricercatori ci hanno informati che loro stessi, o i pazienti che seguono, hanno sofferto di severi effetti collaterali, soprattutto al mattino dopo aver assunto il Contergan Forte, quali affaticamento estremo, agitazione psicomotoria delle mani...*¹ Il professor Ludwig, collaboratore del *Burgespital* di Basilea, aggiunse: *è un farmaco orribile*. Non venne prestata alcun'attenzione a questi rapporti: rimasero in disparte e non ebbero alcun peso sui numerosi referti positivi, fino a che un neurologo, molto scrupoloso, di Düsseldorf, il dottor Ralf Voss, osservò un caso di neurite, imputandolo incondizionatamente al Contergan. Rese nota alla comunità scientifica la sua gratitudine di poter essere informato da altri medici sui casi di neurite; il dottor Werner e Sievers lo informarono del fatto che mai, prima di allora, tali effetti fossero stati riscontrati. La pertinenza di questo proposito lascia a desiderare, dato che gli autori dell'opera *The power of the drug companies* riportano che, già in data 26 agosto 1958, il dottor Kreideweiss fece rapporto sui disordini causati dal Contergan. Il moltiplicarsi dei casi diventò preoccupante. Le polineuriti causate dalla talidomide si distinguevano da quelle dovute all'abuso di alcool, ecco come si manifestavano le complicazioni neurologiche:²

- Lo scompenso più comunemente riscontrato è una polineuropatia sensitiva:
predominante nella parte distale degli arti con parestesie (disturbi neurologici sensitivi) a insorgenza di formicolio e intorpidimento di piedi e mani.
- Deficit sensoriali a calza, anello o a guanto.
- Crampi notturni.
- Si osservano anche diminuzioni, o abolizioni, principalmente dei riflessi achillei.
- Il deficit motorio è scostante, ma piuttosto prossimale e si manifesta dopo i disturbi sensoriali.
- Insorgenza di sindromi piramidali.

I disturbi sensoriali si manifestavano dopo mesi di trattamento di dosi giornaliere da cento a duecento milligrammi, mentre quelli

¹ Vedere Henning Sjöstrom e Robert Nilssen, pp. 50-52. [65]

² LAFFAY, André, *Complicazioni neurologiche della talidomide, a proposito di cinquantacinque studi in dermatologia*, 63p. Th : Méd : Lyon I : 1985, p. 117. [66]

- Les troubles apparaissent après plusieurs mois de traitement sous des doses quotidiennes de cent à deux cents milligrammes, mais les troubles neurologiques sont souvent installés depuis plusieurs mois (douze en moyenne) lorsqu'ils sont découverts.
- Les électromyogrammes pratiqués peuvent montrer :
 - Une atteinte axonale : avec diminution de l'amplitude des potentiels d'actions évoqués associée à une légère diminution de la vitesse de conduction sensitive.
 - Une diminution des vitesses de conduction sensitive ou motrice.
 - Une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués.
 - Une atrophie neurogène sur les muscles explorés.
- Les biopsies des nerfs révèlent :
 - Une atteinte sélective des fibres de gros diamètre (dégénération des axones dans le nerfs périphérique).
 - Pas de signe de démyélinisation segmentaire.
 - Une augmentation du nombre des fibres de petit diamètre signant une régénération.

Ajoutons à cette liste des effets secondaires mineurs apparaissant en début de traitement. La somnolence arrive en premier lieu, ce qui n'est pas étonnant puisque la thalidomide est un hypnotique, viennent ensuite des vertiges et des céphalées, des fièvres, des troubles digestifs, des nausées, des vomissements, des constipations et des leucopénies relatives. Puis sont à ajouter à cette liste des incidents cutanés comme une sécheresse cutanée et des muqueuses, des éruptions diverses, un prurit, de l'urticaire et des arthralgies. De plus des œdèmes, des troubles sexuels comme l'impuissance et des baisses de libido apparaissent. Les patients subirent une augmentation de l'appétit avec une prise de poids, des aménorrhées, des troubles visuels transitoires, une thrombophlébite des membres inférieurs ayant entraîné une embolie pulmonaire et un dégoût du tabac. À la page 27 de sa thèse, Chantal Deroyant rappelle que sur le système nerveux central : *La thalidomide a un effet sédatif rapide et hypnotique selon la dose administrée. Contrairement aux barbituriques, elle diminue l'activité motrice sans phase d'excitation préalable et sans incoordination motrice. Kunz, Keller et Mückter ont montré que cette substance ne perturbe pas l'équilibre de l'animal placé sur un support rotatif. Frederickson a observé que des canaris s'endorment avec 40 mg/Kg sans tomber de leur perchoir. Elle produit un sommeil de bonne qualité, augmente la durée des stades trois et quatre du sommeil lent et celle du*

- neurologici erano già presenti da diversi mesi (dodici, in media) al momento della loro scoperta.
- Le elettromiografie potevano dimostrare:
 - Una neuropatia di tipo assonale: diminuzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione coinvolti, associata a una leggera diminuzione della velocità di conduzione sensitiva.
 - Una diminuzione della velocità di conduzione sensitiva o motoria.
 - Una diminuzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione coinvolti.
 - Un'atrofia neurogena dei muscoli interessati.
 - Le biopsie dei nervi rivelavano:
 - Un'alterazione selettiva delle fibre di grande diametro (degenerazione walleriana degli assoni nel nervo periferico).
 - No tracce di demielinizzazione segmentaria.
 - Un aumento del numero di fibre di piccolo diametro da rigenerazione.

A questa lista, aggiungiamo degli effetti collaterali minori che comparvero a inizio trattamento: prima di tutto sonnolenza, e ciò non stupiva dato che la talidomide era un ipnotico, a cui seguirono vertigini, cefalee, febbri, disturbi digestivi, nausea, vomito, costipazioni e leucopenie relative. Da aggiungere a questa lista anche problemi cutanei quali secchezza cutanea e delle mucose, diverse eruzioni dell'epidermide, prurito, orticaria e artralgie. Oltre a edemi, si manifestavano anche disturbi sessuali quali impotenza e calo della libido. I pazienti riscontrarono un aumento dell'appetito, con aumento di peso, amenorree, disturbi visivi temporanei, una tromboflebite agli arti inferiori, che ha portato a un'embolia polmonare, e a una repulsione per il tabacco. A pagina 27 della sua tesi, Chantal Deroyant ricorda che sul sistema nervoso centrale: *La talidomide ha un effetto sedativo rapido e ipnotico in base alla dose somministrata. Contrariamente ai barbiturici, riduce l'attività motoria senza sollecitazione muscolare preliminare, né scoordinamento motorio. Kunz, Keller e Mückter hanno dimostrato che questa sostanza non disturba l'equilibrio dell'animale posto su un supporto rotante; Frederickson ha osservato che una dose di 40 mg/Kg addormenta i canarini senza farli cadere dal posatoio; induce a un sonno di buona qualità, aumenta la durata del terzo e del quarto stadio del sonno lento e quella del sonno paradossale. Il risveglio avviene con facilità senza essere accompagnato da vertigini, né sonnolenza.*

sommeil paradoxal. Le réveil se fait facilement et ne s'accompagne pas des vertiges et de somnolence. En somme, la vie des gens traités à la thalidomide tourna au désastre et dans la majorité des cas, le travail manuel devint impossible. Le premier mai 1960, les chercheurs montraient que la thalidomide était parfaitement capable d'endommager le système nerveux. En décembre 1960, le docteur Voss mit en place un système de surveillance systématique des cas. En face, la réaction des pharmaciens, des médecins et des hôpitaux fut de demander la mise sous prescription de la thalidomide. Mais la firme de Stolberg n'y prêta aucune attention ou plutôt elle entendit la critique, l'étudia et décida de la couvrir par des campagnes de publicité démontrant le contraire de ce que les scientifiques affirmaient. De janvier à avril 1960, deux cent cinquante mille brochures insistant sur le caractère atoxique du produit furent distribuées et les représentants visitèrent le premier trimestre 1960 vingt mille médecins. Ils reprurent la route de juillet à octobre 1960 et rendirent visite à trente mille docteurs. Puis ils décidèrent d'empêcher la publication des rapports négatifs dans les revues scientifiques. L'habitude fut prise d'envoyer auprès des scientifiques le docteur Sievers pour les faire changer d'avis. Ainsi, le 21 novembre 1960, Sievers visita la clinique du professeur Laudenthal qui lui répéta son intime conviction et son souhait de faire connaître les mauvais effets de la thalidomide. Le collaborateur de Stolberg l'en dissuada. Un scénario identique se joua auprès du docteur Horst Frenkel, neurologue de Königstein car il voulait publier ses observations de vingt cas de sévères dommages. Le docteur Frenkel rencontré à son tour résista plus que ses collègues. Il maintint fermement sa position de faire publier ses découvertes dans le journal *Die Medizinische Welt*. La Grünenthal pesa de toute sa force auprès du comité de lecture et de son éditeur, le docteur Matis de Stuttgart. Au cours de l'hiver 1961, le docteur Michael fit une approche similaire du *Deutsche Medizinische Wochenschrift* afin de stopper la parution d'un article du professeur Raffauf traitant des sévères polynévrites. Cet écrit objectif sans exagération fut retardé. Ce type de pratiques n'a pas disparu. Pour preuve, *Courrier International*, numéro 396 du 4 au 10 juin 1998 (pages 37 et 38), publia un article intitulé : « Ces articles scientifiques financés par les labos... », dans cet écrit signé par Michael Day du *New Scientist*, il est clairement fait état que ces méthodes existaient encore à la fin des années 90. L'auteur se demandait si on pouvait accorder du crédit aux résultats des chercheurs financés par les entreprises commercialisant les médicaments qu'ils testaient. *Le problème est d'ailleurs évoqué dans une étude parue fin avril 1998 dans la revue JAMA. Une équipe de chercheurs de Harvard a étudié combien de fois les cinquante plus grandes universités américaines*

Insomma, la vita delle persone trattate con la talidomide si rivelò un disastro e, nella maggior parte dei casi, il lavoro manuale risultò impossibile. Il primo maggio 1960, i ricercatori dimostrarono che la talidomide era perfettamente capace di danneggiare il sistema nervoso. Nel dicembre 1960, il dottor Voss creò un sistema di sorveglianza scientifico dei casi: di fronte a ciò, farmacisti, medici e ospedali richiesero l'obbligo di prescrizione per la talidomide. Ma la ditta di Stolberg non vi prestò attenzione, o meglio, ascoltò la critica, la studiò e decise di risponderle con campagne pubblicitarie che dimostrassero il contrario di quanto affermato dagli scienziati. Dal gennaio all'aprile 1960, duecentocinquantamila brochure che insistevano sul carattere atossico del farmaco vennero distribuite e, in quel primo trimestre dell'anno, i rappresentanti lo promossero presso ventimila medici, riprendendo dal luglio all'ottobre del medesimo anno la promozione presso altri trentamila dottori. Poi decisero di impedire la pubblicazione dei referti negativi sulle riviste scientifiche. D'abitudine, veniva mandato il dottor Sievers dai ricercatori per far cambiare loro idea. Così, il 21 novembre 1960, Sievers fece visita alla clinica del professor Laudenthal, il quale ribadì la sua ferma convinzione e il suo augurio di far conoscere gli effetti negativi della talidomide. Ma il socio della Stolberg lo convinse. Stessa cosa accadde al dottor Horst Frenkel, neurologo di Königstein, dato che voleva rendere pubbliche le sue osservazioni di venti casi di gravi danni; nonostante la visita, riuscì comunque a resistere più di quanto non avessero fatto i suoi colleghi: rimase fermamente convinto di voler pubblicare le sue scoperte sul giornale *Die Medizinische Welt*. La Grünenthal insisté sul comitato di lettura e il suo editore, il dottor Matis, di Stoccarda. Nell'inverno 1961, il dottor Michael si comportò come il *Deutsche Medizinische Wochenschrift* in modo da impedire la pubblicazione di un articolo del professor Raffauf concernente polineuriti gravi, ma la veridicità dell'articolo venne resa pubblica in un secondo momento. Questo tipo di pratiche non è scomparso. Ad esempio, *Courier International*, numero 396, dal 4 al 10 giugno 1998 (pp. 37 e 38), pubblicò un articolo intitolato: "Questi articoli scientifici finanziati dai laboratori ...", firmato da Michael Day del *New Scientist*, prova del fatto che questi modus operandi esistevano ancora alla fine degli anni '90. L'autore si chiedeva se si potesse accordare un compenso ai risultati dei ricercatori finanziati dalle imprese che immettevano sul commercio i medicinali da loro testati. *D'altronde, la questione viene sollevata in una ricerca pubblicata a fine aprile 1998 nella rivista JAMA: un'équipe di ricercatori di Harvard ha studiato quanto le cinquanta più grandi università americane si siano viste offrire dall'industria*

se sont vu offrir par l'industrie pharmaceutique des produits ou du matériel destinés à la recherche. Dans notre cas, c'est la Grünenthal qui offrit quelque chose, afin que les articles sur les polynévrites ne soient pas diffusés.

Quand en novembre 1960, le docteur Homann, de l'association médicale allemande de Göttingen, posa la question des effets néfastes du Contergan, la firme productrice adopta une nouvelle défense. Elle visita les autorités du ministère de la Santé pour les convaincre de la totale sûreté de la thalidomide. En 1960, « les victimes de la thalidomide » se multipliaient dans les pays où le tranquillisant était disponible. Dans les pays voisins où la thalidomide n'était pas autorisée, aucune apparition de malades nerfs ne fut révélée. La Chemie Grünenthal continua à tout ignorer en dépit des témoignages des scientifiques renforcés par les rapports de 1959. L'inquiétude des pharmaciens de la région de Dortmund les poussa à envoyer une lettre le 3 septembre 1960 à la Grünenthal. Ils l'informèrent que la thalidomide était à tort donnée par les parentes dans sa forme liquide aux enfants et trop souvent sans raisons. De plus, le Contergan liquide au lieu d'être pris à la cuillère l'était souvent directement à la bouteille. Les scientifiques s'en inquiétèrent, mais absolument pas les fabricants. Les fortes pressions amenèrent tout de même le 2 novembre 1960 une modification de la notice, qui désormais indiquait : *Comme la plupart des médicaments, une utilisation prolongée du Contergan peut amener des réactions chez certains patients prédisposés...après l'arrêt immédiat du médicament, les réactions allergiques disparaîtront.* Aucun scientifique ne prit au sérieux la modification car ils savaient que les réactions n'étaient pas allergiques, mais bien toxiques. La mauvaise foi du docteur Sievers atteignit des sommets le 23 décembre 1960. Il écrivit aux scientifiques la lettre suivante : *J'ai la triste impression que vous n'êtes pas confiant dans nos sincères efforts pour expliquer scientifiquement les mauvais effets sur l'emballage.*

Seule la doctoresse Leslie Florence prit de court la société de Stolberg en faisant publier dans le *British Medical Journal* du 31 décembre 1960¹ une description des dommages causés par la thalidomide sous le titre : « *Is thalidomide to blame ?* ». La mauvaise foi des représentants ne s'arrêta par pour autant, car ils développèrent quatre nouveaux points pour maintenir les ventes. Premièrement, la thalidomide est aussi bonne qu'atoxique ; deuxièmement, les effets secondaires ne se produisent que très rarement ; troisièmement, les rumeurs sur le produit viennent du fait de

¹ HIRSCH W., « Phocomelia ». *J. Int. Coll. Surg.*, Mars 1963, 39, pp. 238-51. [67]

farmaceutiche dei prodotti o del materiale destinati alla ricerca. Nel nostro caso, fu proprio la Grünenthal a offrire un compenso affinché gli articoli sulle polineuriti non fossero pubblicati.

Quando, nel novembre 1960, il dottor Homann, dell'Associazione medica tedesca di Gottinga, sollevò la questione dei nefasti effetti del Contergan, la ditta produttrice adottò una nuova linea di difesa: fece visita alle autorità del Ministero della Salute per convincerle della totale sicurezza della talidomide. Nel 1960, "le vittime della talidomide" andavano moltiplicandosi nei paesi in cui il tranquillante era disponibile. Nei paesi limitrofi, in cui la vendita non era stata autorizzata, non venne riscontrato alcun caso di malati di nervi. La Chemie Grünenthal continuò a ignorare tutto a dispetto delle testimonianze degli scienziati, consolidate dai referti del 1959. Il 3 settembre 1960, la preoccupazione dei farmacisti della regione di Dortmund spinse loro a inviare una lettera alla Grünenthal, informandola del fatto che troppo spesso, la talidomide, in soluzione liquida, venisse somministrata scorrettamente dai genitori ai bambini senza alcun motivo. Inoltre, il Contergan liquido, anziché al cucchiaino, veniva spesso assunto direttamente "al flacone". Gli scienziati se ne preoccuparono, i produttori no. Il 2 novembre 1960, le forti pressioni portarono però a una modifica dell'istruzione, indicando che: *Come per la maggior dei farmaci, un uso prolungato del Contergan può avere reazioni su alcuni pazienti predisposti ... dopo la sua sospensione immediata, le reazioni allergiche spariranno.* Nessun scienziato prese sul serio la modifica poiché sapeva che le reazioni non erano di causa allergenica, ma tossica. La cattiva fede del dottor Sievers arrivò agli apici il 23 dicembre 1960, scrivendo agli scienziati le seguenti parole: *Ho la triste impressione che non abbiate avuto fiducia nei nostri più sinceri sforzi di dimostrare scientificamente i cattivi effetti della confezione.*

Soltanto la dottoressa Leslie Florence colse di sorpresa la società di Stolberg pubblicando sul *British Medical Journal* del 31 dicembre 1960¹ una descrizione dei danni causati dalla talidomide con titolo: "*Is thalidomide to blame?*". La malafede dei rappresentanti, però, non si fermò, sviluppando quattro nuovi punti per continuarne la vendita: prima di tutto, la talidomide era tanto efficace quanto atossica; gli effetti collaterali si verificavano di rado; le voci sul prodotto erano frutto della sua associazione con il Doriden della CIBA, ma non erano altro che infondate; per ultimo, i

¹ HIRSCH W., "Focomelia". *J. Int. Coll. Surg.*, marzo 1963, 39, pp. 238-251. [67]

son association avec le Doriden de la CIBA et qu'ils n'ont à la disposition que des rumeurs et aucun fait ; et, quatrième, les suicides au Contergan sont tous restés vains.¹ Ils s'appuyèrent pour affirmer cela sur les résultats positifs obtenus dans les hôpitaux psychiatriques. Les patients de ces établissements, ayant quelques difficultés pour communiquer, furent de loin les mieux placés pour décrire les symptômes après la prise de thalidomide. Contrairement à ce que voulut faire croire la firme de Stolberg, ces témoignages n'avaient aucune valeur documentaire. En 1959, de Souza rapporte le cas d'un homme qui prit 2,1 g de thalidomide par erreur. Il ne prenait aucun traitement spécifique et ne vomissait pas. Après douze heures de sommeil normal, apparemment sans problèmes cardiaques ou de respiration, il se réveilla et se sentit mal pendant vingt-quatre heures. Deux suicides échoués ont été enregistrés. Le premier chez un homme de vingt et un ans qui prit 14,4 g de thalidomide et une large quantité d'alcool ; deux heures et quarante-cinq minutes plus tard, il se réveilla normalement, mais demeura somnolent. Le second cas concerne une femme en dépression de quarante ans, elle absorba 14 g de thalidomide, elle dormit profondément dix heures et resta six heures somnolente. Cohen donna quotidiennement 1,2 à 2,5 g à quinze patients qui n'eurent pas de dérangement. On décrit encore quatre enfants qui prirent respectivement 1 ; 1,2 ; 0,7 et 0,35 g de thalidomide, tous s'en sortirent sans séquelles.

Loin de se décourager, le docteur Ralph Voss informa la Grünenthal de son intention de présenter le 15 février 1961 des malades de la thalidomide à ses étudiants de troisième cycle. Le docteur Sievers réagit et se rapprocha du docteur Voss pour le faire changer d'avis, mais il poursuivit sa résistance. À cela, s'ajoutèrent les menaces de poursuites proférées par des victimes dès mars 1961. Le service juridique de l'industrie pharmaceutique réagit en engageant un détective privé ; Ernest Günther Jahnke d'Essen enquêta sur les scientifiques et les malades qui proféraient de telles idées² et passa des accords avec une compagnie d'assurances, la *Gerling Konzern*. Certaines victimes reçurent cependant des compensations variant de deux cents à deux mille Marks. La crainte

¹ MELLIN GW., KATZENSTEIN M., « The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies ». *New Eng. J. Med.*, 6 décembre 1962, 267, pp. 1190-1191. [68]

² Voir SJOSTROM Henning et NILSSON Robert, pp. 67-71. Ils rapportent que la vie privée des chercheurs fut mise sens dessus dessous, que le détective tenta d'obtenir des informations sur les tendances politiques, la situation familiale...Un rapport indiqua même l'ancienne adhésion d'un père de docteur au parti communiste et de son changement récent de position idéologique. [69]

suicidi al Cortegan passarono tutti inosservati.¹ I rappresentanti fecero leva sugli esiti positivi ottenuti negli ospedali psichiatrici: i pazienti di questi stabilimenti, avendo qualche difficoltà di comunicazione, furono di gran lunga i migliori candidati per descrivere i sintomi susseguenti l'assunzione di talidomide. Contrariamente a quanto avrebbe voluto far credere la ditta di Stolberg, questi dati non avevano alcun valore documentale. Nel 1959, de Souza fece rapporto sul caso di un uomo che assunse 2,1 g di talidomide per errore; non seguiva alcuna terapia specifica e non vomitava. Dopo 12 ore consuete di sonno, si svegliò e si sentì male per le successive 24 ore. Due tentativi di suicidio falliti furono segnalati: il primo, un ragazzo di ventuno anni che assunse 14.4 g di talidomide e una grande quantità di alcool; due ore e quarantacinque minuti dopo, si svegliò normalmente, rimanendo però assonnato. Il secondo caso, una donna di quarant'anni in depressione, che assunse 14 g di talidomide, dormendo profondamente per dieci ore e rimanendo assonnata per le successive sei (ore). Cohen somministrava quotidianamente una dose da 1,2 a 2,5 g a quindici pazienti, senza riscontrare disturbi. Si trattò anche dei casi di quattro bambini che assunsero rispettivamente 1; 1,2; 0,7 e 0,35 g di talidomide, senza avere complicazioni.

Lungi dallo scoraggiarsi, il dottor Ralph Voss informò la Grünenthal del suo intento di presentare in data 15 febbraio 1961 dei malati di talidomide ai suoi studenti della Scuola di Specializzazione; il dottor Sievers reagì cercando di fargli cambiare idea, senza ottenere risultati. A tutto ciò, si aggiunsero minacce di denuncia da parte delle vittime, dal marzo 1961. Il servizio giuridico della ditta farmaceutica ingaggiò allora un detective privato: Ernest Günther Jahnke, di Essen, indagò sugli scienziati e i malati che la pensavano diversamente² e prese accordi con una compagnia di assicurazioni, la *Gerling Konzern*. Tuttavia, alcune vittime ricevettero un risarcimento dai duecento ai duemila marchi. Nel 1962, la paura crebbe: nella ditta circolarono appunti dichiaranti più di quattromila vittime nella repubblica federale tedesca:

¹ MELLIN GW., KATZENTSTEIN M., "La vicenda della talidomide. Dalla neuropatia all'embriologia, con casi clinici di anomalie congenite." *New Engl. J. Med.*, 6 dicembre 1962, 267, pp. 1190-1191. [68]

² Vedere SJOSTROM Henning e NILSSON Robert, pp. 67-71. Raccontano che la vita privata dei ricercatori fu sconvolta, che il detective cercò di avere informazioni sulle loro tendenze politiche, la situazione familiare ... Un resoconto rivelò anche l'iniziale adesione del padre di uno dei dottori al partito comunista e il suo prossimo cambio di ideologia politica. [69]

monta d'un nouveau cran en 1962. Des notes circulèrent dans la firme faisant état de plus de quatre mille victimes en RFA. Il était indéniable qu'elle allait faire face à de nombreuses demandes de compensations, que les responsables évaluèrent à douze millions de Marks. Le professeur Lenz de Hambourg donna un chiffre plus proche de la réalité, en évaluant à quarante mille le nombre de victimes.

En dépit des efforts permanents de la Grünenthal pour cacher les mauvais rapports, la thalidomide dès la mi-1961 fut de moins en moins prescrite. Les hôpitaux suspendirent la thalidomide de leur pharmacopée, inversant dès lors la courbe des ventes. Le chiffre d'affaires passa de la somme de 1 373 806 DM en mai 1961 à 1 088 647 DM en juillet 1961. En réaction, le premier août 1961, dans les régions de Nord-Wesphalie, d'Hessen et de Wurtemberg, les produits contenant de la thalidomide furent placés sous prescription. Ce geste permit de redorer l'image de la Grünenthal, mais pour très peu de temps.

Début 1960, Burley de la Distillers Company envoyait des rapports attestant qu'aux quatre coins de la Grande-Bretagne apparaissaient des personnes avec des signes de polynévrite comme aux USA. Quelques auteurs mentionnèrent la prédominance des femmes dans les séries de victimes. Or il s'avéra difficile de déterminer si cette prédominance signifiait une plus forte sensibilité des femmes aux mauvais effets de la thalidomide ou si elles consommaient davantage de thalidomide que les hommes. Il est intéressant de noter que Meyerhoff observa que les soins à la thalidomide étaient plus efficaces chez les garçons que chez les filles. L'âge des utilisateurs oscillait entre vingt-deux et quatre-vingt ans et dans la majorité des cas le dosage n'était pas excessif. Les scientifiques notèrent des symptômes dans les périodes de prise allant de deux à vingt semaines, mais ils ne mirent pas au jour la relation entre le temps et le dosage. Par ailleurs, certains prirent la thalidomide sans jamais souffrir de complications. Un seul point est certain, ce genre de neuropathie ne fut décelé qu'à partir de 1958-59, époque durant laquelle la thalidomide fut introduite.¹

Cette affaire n'est pas exceptionnelle, on en trouve des similaires dans l'abondante littérature médicale. Jean La Barre, dans son étude sur les

¹ MELLIN GW., KATZENSTEIN M., « The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies ». *New Eng. J. Med.*, 13 décembre 1962, 267, pp. 1238-44 concl. [70]

era innegabile che sarebbe andata incontro a numerose richieste di risarcimento, stimato dai responsabili dodici milioni di marchi. Il professor Lenz di Amburgo offrì una cifra più prossima alla realtà, stimando il numero delle vittime a quarantamila.

Nonostante i continui sforzi della Grünenthal di occultare i referti negativi, a partire dalla metà dell'anno 1961, la talidomide venne sempre meno prescritta: gli ospedali la sospesero dalla loro farmacoepa, invertendo, da allora, la curva delle vendite. Il volume d'affari passò dalla somma di 1 373 806 DM nel maggio 1961 a 1 088 647 DM nel luglio dello stesso anno. In risposta, il primo agosto 1961, nelle regioni di Nord Vestfalia, Essen e Wurttenberb, i prodotti contenenti la talidomide furono venduti sotto prescrizione medica; questa soluzione permise di risollevere l'immagine della Grünenthal, anche se per breve tempo.

Agli inizi del 1960, Burley, della Distillers Company, inviò referti provanti che in tutta la Gran Bretagna emergevano casi di persone presentanti segni di polineuriti, come negli Stati Uniti. Qualche autore evidenziò la predominanza di donne tra le vittime, anche se è risultato difficile determinare se ciò avesse potuto alludere a una loro sensibilità più forte agli effetti collaterali della thalidomide, oppure se ne avessero consumato in quantità maggiori rispetto agli uomini. È interessante notare quanto osservato da Meyerhoff, cioè che le cure a base di talidomide fossero più efficaci sui ragazzi piuttosto che sulle ragazze. L'età dei consumatori oscillava tra i ventidue e i ventiquattro anni e, nella maggior parte dei casi, il dosaggio non era eccessivo. Gli scienziati notarono dei sintomi nei periodi di assunzione del farmaco dalle due alle quattro settimane, ma non aggiornarono la relazione tra il tempo e il dosaggio. Del resto, alcuni assunsero la talidomide senza mai riscontrare complicazioni. Una sola cosa è certa: questo genere di neuropatia fu scoperta solo a partire dal 1958-1959, anni in cui la talidomide fu introdotta sulla scena.¹

Questo caso non è unico, se ne trovano di simili nell'ampia letteratura medica: Jean La Barre, nel suo studio sugli effetti collaterali da applicazione di una terapia tranquillante², ne presenta altri, a esempio la Reserpina.

¹ MELLIN GW., KATZENTSTEIN M., "La vicenda della talidomide. Dalla neuropatia all'embriologia, con casi clinici di anomalie congenite." *New Engl. J. Med.*, 13 dicembre 1962, 267, pp. 1238-44 concl. [70]

² LABARRE J., "Sull'utilizzo abusivo di atarassici e sostanze dette tranquillanti nella terapia extrapsichiatrica." *Ann. Soc. R. Sci. Med. Nat. Brux.*, 1963, 16, pp. 5-36. [71]

effets secondaires à l'application de la thérapeutique tranquillisante¹, en expose d'autres comme la Réserpine. Des études expérimentales et cliniques minimisèrent les grands désavantages présentés par la thérapeutique hypotensive ou neuroleptique basée sur l'emploi prolongé de cet alcaloïde. Elle engendra des inconvénients digestifs. Pour ce qui concerne la chlorpromazine et, dans une moindre mesure, pour l'acépromazine, il convient de rappeler la sécheresse des muqueuses, les phénomènes de vertiges et d'hypotension et les altérations hépatiques déterminant parfois le déclenchement d'ictères (jaunisse). D'après Ayd, il peut se produire des manifestations allergiques lors de l'administration de chlorpromazine, caractérisées par des altérations dermatologiques. Le méprobamate, cette substance relâchante musculaire, donne des vertiges et de légères incoordinations accompagnés de troubles digestifs. En conclusion, au lendemain de la capitulation du 8 Mai 1945, le Conseil de contrôle adopta un plan industriel qui dressa la liste des industries interdites. Les pays comme l'URSS et la France, envahis et pillés par l'Allemagne, procédèrent à des démontages et à des prélèvements massifs, les Anglo-Américains au contraire ne furent pas intéressés par les réparations. En 1949, les démontages furent suspendus et prirent fin avec le traité de Paris en octobre 1954.² Sur ces cendres, certains entrepreneurs bravèrent les difficultés et lancèrent de nouvelles activités, ce fut le cas des Wirtz qui créèrent la Chemie Grünenthal. Après avoir vendu de la pénicilline, des antibiotiques, ils s'engouffrèrent dans le marché du sédatif avec la thalidomide. Son développement et sa mise sur le marché furent rapides. Ceux qui étudiaient la substance sont frappés par la facilité avec laquelle la compagnie pharmaceutique put mettre un tranquillisant sur le marché dans les années cinquante et soixante.³ Quatre années ont été nécessaires pour faire admettre la toxicité de la thalidomide et en dépit des inquiétudes de nombreux scientifiques et de la *Food and Drug Administration* par la voix de Frances Kelsey, la firme de Stolberg ne réagit pas. Elle temporisa, engrangeant des millions de Marks, campant sur ses positions et n'admettant pas les effets secondaires de son produit vedette. La presse internationale, tenue à l'écart par les soins du fidèle docteur Sievers, ne put stopper les ravages. L'étude menée par André Laffay en

¹ LABARRE J., « À propos de l'utilisation abusive des ataraxiques et des substances dites tranquillisantes dans la thérapeutique extrapsychiatrique ». *Ann. Soc. R. Sci. Med. Nat. Brux.*, 1963, 16, pp. 5-36. [71]

² GUILLEN Pierre, *La question allemande, 1945 à nos jours*. Paris, Imprimerie nationale Editions, 1996, pp. 29-30. [72]

³ HUNTER Robert, « Product liability : dangerous development ». *International Corporate Law*, juillet-août 1993, 27, p. 27. [73]

Studi sperimentali e clinici minimizzarono i grandi svantaggi presentati dalla terapia ipotensiva o neurolettica, basata sull'utilizzo prolungato di questo alcaloide. Provocò dei disturbi della digestione. Per quanto riguarda la clorpromazina e, in minor modo, l'acepromazina, converrebbe ricordare la secchezza delle mucose, i fenomeni di vertigini e di ipotensione e alterazioni epatiche, che provocano alle volte itterizia. Secondo Ayd, possono verificarsi reazioni allergiche dovute alla somministrazione di clorpromazina, caratterizzate da alterazioni dermatologiche. Il meprobamato, sostanza per la decontrazione muscolare, causa vertigini e lievi scoordinamenti, accompagnati da disordini della digestione. Infine, all'indomani della capitolazione dell'8 maggio 1945, la Commissione alleata di controllo adottò un programma industriale che stilò la lista delle industrie interdette: paesi come l'Unione Sovietica e la Francia, invase e saccheggiate dalla Germania, procedettero a smantellamenti e campionamenti massivi; gli angloamericani, al contrario, non ne furono interessati. Nel 1949, gli smantellamenti furono sospesi e terminarono con il trattato di Parigi, nell'ottobre 1954¹: partendo dalle ceneri, qualche imprenditore fece fronte alle difficoltà proponendo nuove attività, e questo fu proprio il caso della famiglia Wirtz, che fondò la Chemie Grünenthal. Dopo aver venduto penicillina e antibiotici, si lanciò nel mercato dei sedativi con la talidomide: il suo sviluppo e la sua immissione sul mercato furono rapidi. Coloro che studiano questa sostanza sono stupiti dalla facilità con la quale la casa farmaceutica abbia potuto immettere sul mercato un tranquillante negli anni Cinquanta e Sessanta.² Ci sono voluti quattro anni per ammettere la tossicità della talidomide e, nonostante le preoccupazioni di molti scienziati e della *Food and Drug Administration* per voce di Frances Kelsey, la ditta di Stolberg non reagì: temporeggiò, incassando milioni di marchi, continuando per la sua strada, non ammettendo gli effetti indesiderati del suo "prodotto star". La stampa internazionale, tenuta a bada dal fedele dottor Sievers, non poté evitarne le conseguenze.

¹ GUILLEN Pierre, *Il caso della Germania, dal 1945 ai giorni nostri*. Parigi, Imprimerie nationale Editions, 1996, pp. 29-30. [72]

² HUNTER Robert, "Responsabilità del prodotto: sviluppo pericoloso". *International Corporate Law*, luglio-agosto 1993, 27, p. 27. [73]

France au début des années quatre-vingt pour déterminer les complications neurologiques sur cinquante-cinq patients confirma l'existence des polynévrites (27%) lors des traitements par la thalidomide. Quinze patients présentèrent des manifestations neurologiques à types paresthésies des membres. Mais ce drame ne représenta qu'une infime partie de la catastrophe causée par la thalidomide.

In Francia, nei primi anni '80, lo studio condotto da André Laffay per determinare le complicazioni neurologiche su cinquantacinque pazienti attestò l'insorgenza di polineuriti (27%) dovute a trattamenti con talidomide: quindici pazienti presentarono manifestazioni di tipo neurologico di carattere parestetico agli arti. Ma questo dramma non è che una piccola parte della catastrofe causata dalla talidomide.

La thalidomide, un Hiroshima pour enfants

Après l'épidémie des polynévrites, les scientifiques furent confrontés à un second phénomène rarissime, la naissance de petits monstres en grand nombre. Ces anomalies du développement durant la grossesse aboutirent à des individus ectroméliens, c'est-à-dire dont le développement d'un ou plusieurs membres s'arrêta. La gravité fut variable.

On distingue :

- l'achéirie, caractérisée par l'absence d'une ou des deux mains ;
- l'adactylie, c'est-à-dire l'absence des doigts ;
- l'amélie (terme issu du grec *a-* : privatif, et *mélos* : membre) correspondant à l'absence des quatre membres ;
- l'aphalangie avec absence des phalanges ;
- la clinodactylie ou l'inclinaison latérale de l'extrémité d'un ou de plusieurs doigts ou orteils ;
- l'hémimélie totale, dans laquelle l'absence de l'avant-bras et de la main ou celle de la jambe et du pied est complète et l'hémimélie partielle, dans laquelle existe le segment supérieur de l'avant-bras ou de la jambe ;
- la micromélie, ou la diminution des dimensions d'un ou plusieurs membres ;
- l'oligodactylie, ce qui signifie l'absence d'un ou plusieurs doigts ;
- la phocomélie complète dans laquelle la main et le pied se rattachent directement au tronc ;
- la phocomélie distale avec aplasie (absence de développement) de l'avant-bras ou de la jambe ;
- la phocomélie proximale qui touche le bras et la cuisse.

La talidomide: un Hiroshima per bambini

A seguito delle epidemie di neuriti, gli scienziati dovettero confrontarsi con un secondo fenomeno molto raro: la nascita di un gran numero di piccoli mostri. Queste anomalie dello sviluppo in fase di gravidanza portarono alla nascita di individui ectromelici, ovvero, il cui sviluppo di uno o più arti si arrestò, a livelli di gravità variabili.

Si distinguono:

- Acheiria, caratterizzata dall'assenza di una mano, o entrambe;
- Adattilia, cioè assenza delle dita;
- Amelia (termine che deriva dal greco *a-*: privativo, e *mélos*: arto), che corrisponde all'assenza dei quattro arti;
- Afalanzia, con assenza di falangi;
- Clinodattilia, curvatura laterale dell'estremità di una o più dita o dei diti dei piedi;
- Emimelia totale, in cui l'assenza di avambraccio e mano o gamba e piede è totale, e emimelia parziale, in cui è presente solo il segmento superiore dell'avambraccio o della gamba;
- Micromelia, ovvero una deficienza dello sviluppo di uno o più arti;
- Oligodattilia, che significa assenza di una o più dita;
- Focomelia completa, in cui la mano e il piede sono direttamente attaccate al tronco;
- Focomelia distale con aplasia (assenza di sviluppo) dell'avambraccio o della gamba;
- Focomelia prossimale, che colpisce il braccio e la coscia.

Les malformations induites par la thalidomide

Le mode d'action de la thalidomide

Une simple pilule à base de thalidomide suffit pour causer des dégâts irréparables. Aubertin E. rappelle que la Chemie Grünenthal assurait avoir eu connaissance pour les années 1960 et 1961 que cent quatre-vingt-huit personnes qui essayèrent de se suicider au Contergan et qui ne réussirent qu'à provoquer un profond sommeil sans séquelles. À l'époque de l'affaire, le milieu médical connaissait bien les dommages que pouvaient causer les médicaments au fœtus. En 1950, Paul Ancel, dans une monographie intitulée *La Chimiotératogénèse, réalisation de monstruosité par des substances chimiques chez les vertébrés*, analysa les résultats d'expériences rapportées dans quatre cent quatre-vingt-dix publications. Plus tard en 1958, Willis dans son ouvrage *The Borderline of embryology and pathology* écrit que seuls quelques médicaments ont été testés pour leur action tératogène chez les mammifères. Sur les quinze articles qu'il cite dans le chapitre « *Chemical poisons as causes of malformations* », il en publie quatorze avant 1955 et un en 1957, précise Wildukind Lenz en septembre 1988 dans *Teratology*. Jean-Louis Fischer, dans son article intitulé « Comment est née la science des monstres » paru dans *La Recherche* en janvier 1985, explique qu'en 1933-34 Paul Ancel et Etienne Wolf mettaient au point une nouvelle méthode expérimentale directe appliquée à l'embryon de poulet. Elle consistait à irradier d'une façon très précise des territoires embryonnaires à l'aide d'un faisceau de rayons X et ouvrait un nouveau champ d'investigations en embryologie causale et en tératologie. Par l'emploi de cette méthode d'irradiation localisée, il était en effet possible, pour la première fois, de produire à volonté la plupart des monstruosité connues. Cela permit en particulier de mieux connaître les causes et le déterminisme des monstruosité, des malformations et des anomalies, et d'opérer d'intéressants rapprochements entre l'épigénèse et la pré-formation.

Paul Ancel fut le fondateur de la chimiotératogénèse. En 1962, le grand public eut accès à ce genre d'informations par l'intermédiaire du magazine *Carrefour* du 14 novembre 1962. Jean Rostand à qui on posa la question suivante : *Il existait cependant des expériences antérieures sur la fabrication artificielle des monstres ?* répondit : *Exactement. C'est même une science qui porte un nom compliqué puisqu'elle s'appelle la chimio-tératogénèse. Son plus grand spécialiste, je peux dire son fondateur, s'appelait Paul Ancel. Il est mort il ya deux ans. Ces questions, il les a étudiées sur le poulet.*

Le malformazioni indotte dalla talidomide

Il meccanismo d'azione della talidomide

Una semplice compressa a base di talidomide è sufficiente per provocare danni irreparabili. Aubertin E. ricorda che la Chemie Grünenthal, negli anni 1960 e 1961, assicurava di essere a conoscenza del fatto che centoottantotto persone che tentarono il suicidio con il Contergan non provocarono altro che un profondo sonno, senza conseguenze. All'epoca del caso, l'élite medica era ben consapevole dei danni che i medicinali potevano procurare ai feti. Nel 1950, Paul Ancel, in una monografia intitolata *La teratogenesi clinica, creazione di mostruosità causate da agenti chimici nei vertebrati [NdT]*, prese in analisi i dati dei casi riportati in quattrocentonovanta pubblicazioni; poi, nel 1958, Willis, nella sua opera *The Borderline of embryology and pathology*, spiegò che solo alcuni farmaci sono stati testati per la loro azione teratogena sui mammiferi: dei quindici articoli che citò nel capitolo "*Chemical poisons as causes of malformations*", pubblicò i primi quattordici prima del 1955, mentre l'altro nel 1957, secondo quanto precisato da Wildukind Lenz in *Teratology*, nel settembre 1988. Jean-Louis Fischer, nel suo articolo intitolato "Come è nata la scienza dei mostri", pubblicato su *Recherche* nel settembre 1985, spiegò che, nel 1933-34, Paul Ancel e Etienne Wolff idearono una nuova metodologia sperimentale direttamente applicata su l'embrione di pollo: consisteva nell'irradiare meticolosamente i territori embrionali con raggi X, aprendo così un nuovo campo di indagini in embriologia sperimentale – causale e in teratologia. Grazie a questo metodo d'irradiazione localizzata, in effetti, era possibile, per la prima volta, produrre in grandi quantità la maggior parte delle mostruosità conosciute. In particolare, ciò permise di conoscere meglio le cause e il meccanicismo delle mostruosità, malformazioni e anomalie, permettendo un'interessante conciliazione tra l'epigenesi e il preformismo.

Nel 1962, il pubblico ebbe accesso a questo genere di informazioni grazie al giornale *Carrefour* del 14 novembre 1962. A Jean Rostand, venne posto il seguente quesito: *Esistevano già precedenti esperienze sulla creazione artificiali di mostri?* Lui rispose: *Esattamente, si tratta di una scienza dal nome complicato, dato che si chiama teratogenesi clinica. Il suo più grande specialista, posso dire anche fondatore, si chiamava Paul Ancel, morto due anni fa, e tutte le sue ricerche le ha condotte sui polli.*

Il a passé sa vie à fabriquer artificiellement des poulets monstrueux. En cette matière, tout vient de lui et de son disciple actuel qui a pris la suite, le professeur Etienne Wolf.

Après l'acte sexuel, lors de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, ce dernier est devenu un œuf.¹ Cet œuf s'est installé² dans la cavité utérine, puis s'est divisé pour aboutir à la forme d'une mûre d'où son nom morula. En grandissant, toujours par divisions, elle devient une gastrula affectant la forme d'un estomac vide. Les parois se sont alors invaginées et sont entrées en contact selon une ligne médiane qui donne la moelle épinière. Les parois se rapprochent et forment le buste humain. À ce stade, l'embryon a une forme de haricot. Le gros bout donne la tête et le mince se mue en bas de la colonne vertébrale. Ni les bras ni les jambes n'existent à ce moment. Ce n'est qu'au trentième jour que commencent à paraître sur cette masse quatre bourgeons informes. Ils deviennent les mains et les pieds par formations internes d'abord de fibres tissulaires évoluant en cartilages puis en os cartilagineux qui donnent les doigts des mains et des pieds. La tête entre-temps a une évolution plus marquée. Au quarantième jour de la conception, l'embryon approche deux centimètres et au soixantième, il dépasse deux centimètres et demi.³

Bien avant l'affaire de la thalidomide, tous pensaient que l'œuf séparé du monde extérieur, plongé dans l'homéostasie⁴ du milieu intérieur maternel, était à l'abri de l'influence de ces facteurs, le fœtus prélevant chez sa mère les éléments nécessaires à sa subsistance à travers le filtre placentaire. La conception de la barrière placentaire, organe de protection du fœtus, est erronée car cette fragile barrière est d'une imperméabilité très relative.

¹ BEETSCHEN Jean-Claude, *L'embryologie*. (Troisième édition). Paris : P.U.F., 1990. - 126 p. (Que sais-je ? n°68). [260]

² De la BROSSE Sabine, « L'odyssée de la vie ». *Paris-Match*, 11 mai 2000, 2659, pp. 73-92. Dans ce numéro particulier ont été publiées les photographies de Lennart Nilsson qui depuis une trentaine d'années photographie notamment grâce au microscope à balayage électronique les étapes du développement. De ses clichés le Pr. Frédéric Bargy, de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, professeur d'anatomie et de morphogénèse, témoigna de son enthousiasme à la journaliste : *Nous, professionnels, avons pris connaissance de l'évolution embryonnaire sur des fœtus ou des embryons décédés. Pouvoir la rencontrer ainsi sur le vivant, c'est extraordinaire*. [261]

³ ANDRIEU R., « How to explain the teratogenic action of thalidomide ». *Clinique*, septembre 1963, 58, pp. 509-11. [262]

⁴ Tendance des organismes vivants à maintenir constants leurs paramètres biologiques face aux modifications du milieu extérieur. [263]

Ha passato la sua vita a creare artificialmente polli mostruosi; tutto ciò che è conosciuto del settore è merito suo e del suo attuale discepolo, che gli ha succeduto, il professor Etienne Wolf.

Dopo l'atto sessuale, precisamente dopo che lo spermatozoo ha fecondato l'ovulo, quest'ultimo diventa un uovo¹, che va a installarsi² nella cavità uterina per poi dividersi, assumendo la forma di una mora, da cui prende il nome di morula. Crescendo, sempre scindendosi, diventa una gastrula, assumendo la forma di uno stomaco vuoto. Dunque le pareti, ripiegandosi verso l'interno, entrano in contatto secondo una linea mediana, che produce il midollo spinale, per poi avvicinarsi e formare il busto umano. In questo stadio, l'embrione si presenta sottoforma di lumaca. L'estremità grande forma la testa, quella piccola costituisce il tratto terminale della colonna vertebrale: a questo stadio, non esistono ancora braccia, né gambe. Soltanto al trentesimo giorno iniziano ad apparire quattro boccioli informi: diventeranno le mani e i piedi grazie a formazioni interne, prima di fibre tissutali che formano la cartilagine, successivamente in osso cartilagineo, costituendone, così, le dita. Nel frattempo, la testa segue un'evoluzione più netta. Al quarantesimo giorno dal concepimento, l'embrione si avvicina ai due centimetri di lunghezza, mentre al sessantesimo, supera i due centimetri e mezzo.³

Molto prima il caso talidomide, si pensava che dentro l'ovulo, separato dal mondo esteriore, immerso nell'omeostasi⁴ del corpo materno, il feto fosse al riparo dell'influenza di questi fattori, prelevando dalla madre gli elementi necessari alla sua sussistenza attraverso il filtro placentare. La concezione della barriera placentare, organo di protezione del feto, è sbagliata poiché, essendo una barriera fragile, possiede un'impermeabilità molto relativa:

¹ BEETSCHEN Jean-Claude, *L'embriologia*. (Terza Edizione). Parigi: P.U.F., 1990.- 126 p. (Cosa so? n°68) [260]

² Da BROUSSE Sabine, "L'odissea della vita". *Paris-Match*, 11 maggio 2000, 2659, pp. 73-92. In questo peculiare numero vennero pubblicati gli scatti di Lenmart Nilsson, che da una trentina d'anni fotografava, soprattutto grazie al microscopio elettronico a scansione, le varie fasi dello sviluppo. Da questi scatti, il Prof. Frédéric Bargy, dell'ospedale Saint-Vincent-de-Paul di Parigi, professore di anatomia e morfogenesi, testimoniò con grande entusiasmo per la giornalista: *Noi, professionisti, abbiamo studiato e appreso l'evoluzione dell'embrione su feti o embrioni deceduti. Poterla studiare anche su embrioni vivi è straordinario*. [261]

³ ANDRIEU R., "Come si spiega l'azione teratogena della talidomide". *Clinique*, settembre 1963, 58, pp. 509-11. [262]

⁴ Attitudine degli organismi viventi a mantenere in stato di equilibrio i propri parametri biologici al variare delle condizioni esterne. [263]

La vulnérabilité de l'œuf des mammifères a été mise en évidence dès 1933 par les expériences du biologiste américain Halé.¹ Les morphologistes démontrèrent que toutes les malformations n'étaient pas d'origine génétique, c'est-à-dire qu'elles n'étaient pas inscrites dans le patrimoine héréditaire, mais pouvaient être provoquées par divers facteurs inhérents à l'environnement.² Selon l'expression de Sidney Q. Cohan, *pendant longtemps le placenta a été vu comme une remarquable sentinelle pour le développement du fœtus*³, comme la « principale ligne de défense ».⁴ Au cours de notre vie, nous sommes constamment attaqués par notre environnement, or le fœtus est relativement à l'abri de cela étant protégé par le placenta, les membranes et le liquide amniotique.⁵ L'administration de la thalidomide montra l'inefficacité de cet abri. Cette fois, l'ennemi n'était autre qu'un « faux ami » puisqu'il s'agissait d'un médicament. Bien que sensibilisées au danger des médicaments au début de la grossesse, les femmes les consommaient sans limites.⁶

Le professeur Tuchmann-Duplessis note que l'importance des malformations observées en clinique n'est pas toujours en rapport avec l'intensité du traitement. Les résultats des enquêtes indiquent que des doses de l'ordre de 100⁷ à 200 mg suffisaient pour empêcher la différenciation des membres et produire des phocomélies, alors que des traitements beaucoup plus intenses semblent avoir eu des retentissements moins graves.

¹ DELERUE J., « L'action tératogène des médicaments chez la femme enceinte ». *J. Sci. Méd. Lille*, octobre 1963, 81, pp. 497-505 et TUCHMANN-DUPLESSIS H., « Role of external factors in the production of malformations ». *Maternité*, mars 1962, 11, pp. 39-46. Halé montra que certaines anomalies oculaires ou rénales du porc n'étaient pas comme l'admettait alors d'origine héréditaire. [264]

² TUCHMANN-DUPLESSIS H., « The teratogenic risk ». *Presse Med.*, janvier 1963, 19, 71, pp. 145-7. [265]

³ COHLAN S. Q., « Fetal and neonatal hazards from drugs administered during pregnancy ». *N.Y. State J. Med.*, février 1964, 15, 64, pp. 493-9. [266]

⁴ « La défense du fœtus ». *La Recherche*, mai 1968, 17, 177, p 579. [267]

⁵ MONIE I. W., « Influence of the environment on the unborn ». *Calif. Med.*, novembre 1963, 99, pp. 323-7. [268]

⁶ BEGAUD Bernard, *Analyse d'incidence en pharmacovigilance*. Bordeaux : Presses universitaires de Bordeaux, 1991, p. 12. Le professeur de pharmacologie René Jean Royer dans la préface du livre écrit : *Par son « primum non nocere », Hippocrate reconnaissait implicitement les effets indésirables causés par les remèdes qu'il administrait. Il n'hésitait pas à en parler à ses pairs et ses élèves et il réalisait ainsi une notification spontanée.* [269]

⁷ Cent milligrammes de thalidomide absorbés par voie orale correspondent à 0,9µg/ml chez l'adulte et représentent seulement quelques µg/ml de produit actif chez l'embryon. Le 6 novembre 1962, le professeur Hoet qui déposa à Liège le dit au tribunal et cette information fut répétée par les journaux le lendemain ; à savoir que quatre comprimés de cent milligrammes suffisaient pour provoquer des effroyables lésions. [270]

la vulnerabilità dell'ovulo dei mammiferi è stata rimarcata a partire dal 1933, grazie alle ricerche del biologo americano Halé.¹ I morfologi dimostrarono che tutte le malformazioni non erano di carattere genetico, cioè non iscritte nel patrimonio ereditario, bensì potevano essere determinate da diversi fattori relativi all'ambiente.² Come sostenuto anche da Sidney Q. Cohlman, *per molto tempo, la placenta è stata vista come un'attenta sentinella per lo sviluppo del feto*,³ come "la principale linea difensiva".⁴ Nel corso della vita, siamo perennemente attaccati dall'ambiente che ci circonda, ma il feto ne è relativamente al sicuro, essendo protetto dalla placenta, le membrane e il liquido amniotico⁵: la somministrazione della talidomide provò l'inefficacia di questo "rifugio". Stavolta, il nemico non era che un "falso amico", trattandosi appunto di un medicinale. Nonostante responsabilizzatesi sul pericolo da assunzione di medicinali a inizio gravidanza, le donne ne consumavano senza limiti.⁶

Il professor Tuchmann-Duplessis evidenziò quanto la gravità delle malformazioni clinicamente osservate non sempre dipendesse dall'intensità del trattamento: i risultati delle ricerche indicavano che dosi dell'ordine di 100⁷ fino a 200 mg fossero sufficienti per impedire la differenziazione degli arti, causando delle focomelie, quand'invece dei trattamenti molto più intensivi sembravano aver avuto delle ripercussioni meno gravi.

¹ DELERUE J., "L'azione teratogena dei farmaci sulla gravidanza." *J. Sci. Méd. Lille*, ottobre 1963, 81, pp. 497-505 e TUCHMANN-DUPLESSIS H., "Ruolo di fattori esterni nella produzione di malformazioni". *Maternité*, marzo 1962, 11, pp.39-46. Halé dimostrò che alcune anomalie dell'occhio o del rene del maiale non erano dovute al corredo genetico, come si credeva. [264]

² TUCHMANN-DUPLESSIS H., "Il rischio teratogeno". *Presse Méd.*, gennaio 1963, 19, 71, pp. 145-7. [265]

³ COHLAN S.Q., "Rischi fetali e neonatali causati da farmaci somministrati in gravidanza". *N.Y. State J. Med.*, febbraio 1964, 15, 64, pp. 493-9. [266]

⁴ "La difesa del feto". *La Recherche*, maggio 1986, 17, 177, p.579. [267]

⁵ MONIE I.W., "Influenza dell'ambiente sul nascituro". *Calif. Med.*, novembre 1963, 99, pp. 323-7. [268]

⁶ BEGAUD BERNARD, *Analisi d'incidenza in farmacovigilanza*. Bordeaux: Presses universitaires de Bordeaux, 1991, p. 12. Il professore di farmacologia René Jean Royer, nella prefazione del suo libro, scrive: *Tramite il suo « primum non nocere », Ippocrate riconosceva implicitamente gli effetti collaterali dei rimedi che somministrava. Non esitò a discuterne con colleghi e alunni, prendendone così atto spontaneamente.* [269]

⁷ Cento milligrammi di talidomide assunta per via orale corrisponde a 0,9 µg/ml nell'adulto, mentre significano solo qualche µg/ml di prodotto attivo nell'embrione. Il 6 novembre 1962, il professor Hoet che testimoniò a Liegi, lo riferì in tribunale, cosicché la stampa divulgò l'informazione il giorno seguente: quattro compresse di cento milligrammi bastavano per provocare danni irreversibili. [270]

Il est remarquable de constater qu'une dose de 200 mg qui *donne une concentration sanguine de thalidomide très faible et par surcroît extrêmement fugace, de l'ordre de quatre ou cinq heures, puisse avoir des effets aussi effrayants*. Il n'y a donc pas de rapport entre la dose ingérée et la sévérité des malformations.¹ Sterz² a obtenu récemment des dysmélies et des défauts rénaux pour lesquels la fréquence dépendait de la dose. Cette découverte sur le lapin reste isolée. De nombreux auteurs comme Hirsch W. tentèrent de comprendre la raison pour laquelle une partie des mères qui prirent de la thalidomide pendant la période critique n'eut pas d'enfants anormaux ? Il faut souligner que le tranquillisant de la Grünenthal exempt de ses mauvais effets près de 80% des mères.³ Burley, le médecin de la Distillers, au cours de ses travaux, demanda aux médecins praticiens de rechercher les malformations constatées dans leur clientèle privée durant les trois dernières années. Les trois cent trente-sept médecins interrogés citèrent quatre cent cinquante-trois malformations dont cent vingt-six intéressaient les membres. Mais les mêmes médecins notèrent que sept cent cinquante mères ayant absorbé de la thalidomide en début de grossesse eurent des enfants normaux.⁴ Mellin et Katzstein rapportent dans leur article paru dans la revue *New England of Medecine*, en 1962, l'enquête du pédiatre Masselbach qui suivit trois cent cinquante femmes dans sa clinique, treize affirmaient avoir pris du Contergan et sept pendant la première partie de la grossesse. Parmi elles, deux accouchèrent d'enfants phocomèles. Ils citent aussi un article de Jurczok dans lequel l'auteur explique qu'une femme avait pris 50 mg seulement à deux occasions durant la huitième et la neuvième semaine. Elle accoucha d'un enfant présentant des anomalies viscérales. Stabler rapporte un cas de phocomélie létale alors que la mère avait pris 50 mg de thalidomide une fois par jour pendant une semaine.⁵ Pembrey et Clarke dans les années soixante-dix retrouvèrent quarante-trois femmes ayant eu une prescription de thalidomide.

¹ ELLENHORN M. J., « The F.D.A. and the prevention of drug embryopathy ». *J. New Drugs*, janvier-février 1964, 45, pp. 12-20. [271]

² STERZ H., NOTHDURFT H., LEXA P., OCKENFELS H., « Teratologic studies on the Himalayan rabbit : new aspects of Thalidomide induced teratogenesis ». *Arch. Toxicol.*, 1987, 60, pp. 376-381. [272]

³ JARVIK L. F., « Congenital malformations attributed to sleeping pill (Thalidomide) ». *Eugen Quart*, juin 1962, 9, pp. 95-7. [273]

⁴ TUCHMANN-DUPLESSIS H., « À propos of abnormalities attributed to a somnifacient : thalidomide ». *Presse Med.*, juin 1962, 23, 70, pp. 1521-2. [274]

⁵ SMITHELLS R. W., STABLER F., BURNETT N. T., « thalidomide and congenital abnormalities ». *Lancet*, 1962, 1, pp. 591-592. [275]

È comunque opportuno rilevare quanto una dose di 200 mg, *che implica una concentrazione plasmatica di talidomide molto bassa e, per di più, estremamente labile, nel giro di quattro o cinque ore possa avere effetti tanto spaventosi*. Dunque non c'è una relazione tra la dose assunta e la severità delle malformazioni.¹ Recentemente, Sterz² ha riscontrato dismelie e insufficienze renali, in cui la frequenza dipendeva dalla dose. Questa scoperta, sperimentata sui conigli, resta un caso isolato. Molti autori, quali Hirsch W., cercarono di capire il motivo per cui alcune madri, che assunsero la talidomide nel periodo critico, non dettero al mondo bambini anormali. Da sottolineare che gli effetti disastrosi del tranquillante della Grünethal non si sono manifestati sull'80% delle donne incinte.³ Burley, il medico della Distillers, nel corso dei suoi studi, chiese ad altri specialisti di ricercare i casi di malformazioni tra la loro clientela degli ultimi tre anni: i trecentotrentasette medici interrogati citarono quattrocentocinquante malformazioni, di cui centoventisei interessavano gli arti. Ma gli stessi medici notarono anche che settecentocinquanta madri, che assunsero la talidomide a inizio gravidanza, diedero vita a bambini normali.⁴ Nel 1962, nel loro articolo pubblicato sulla rivista *New England of Medecine*, Mellin e Katzenstein riportarono l'indagine condotta dal pediatra Masselbach su trecentocinquanta donne della sua clinica: tredici dichiaravano di aver assunto del Contergan, delle quali sette durante i primi mesi della gravidanza. Tra queste, soltanto in due si riscontrarono casi di bambini focomelici. Venne citato anche un articolo di Jurczok, in cui l'autore spiegò che una donna ne aveva assunti 50 mg soltanto in due occasioni, in particolare durante l'ottava e la nona settimana: diede al mondo un bambino affetto da variazioni viscerali. Stabler riportò il caso letale di focomelia in una madre che assunse 50 mg di talidomide, una volta al giorno, per una settimana.⁵ Negli anni '70, Pembrey e Clarke rincontrarono quarantatré donne, alle quali venne somministrato il farmaco:

¹ ELLENHORN M.J., "L'F.D.A. e la prevenzione dei farmaci in embriopatia". *J. New Drugs*, gennaio-febbraio 1964, 45, pp. 12-20. [271]

² STERZ H., NOTHDURFT H., LEXA P., OCKENFLES H., "Studi di teratologia sul coniglio himalayano: nuovi aspetti della talidomide in teratogenesi". *Arch. Toxicol.*, 1987, 60, pp. 376-381. [272]

³ JARVIK L. F., "Malformazioni congenite attribuite a sonniferi (Talidomide)". *Eugen Quart*, giugno 1962, 9, pp. 95-7. [273]

⁴ TUCHMANN DUPLESSIS H., "Riguardo anomalie attribuite a soporiferi: talidomide". *Presse Méd.*, giugno 1962, 23, 70, pp. 1521-2. [274]

⁵ SMITHELLS R.W., STABLER F., BURNETT N.T., "talidomide e anomalie congenite". *Lancet*, 1962, 1, pp. 591-592. [275]

Parmi elles, quatre femmes l'avaient prise entre le trente-cinquième et le cinquantième jour après les règles, une seule accoucha d'un enfant normal. Ce résultat tendrait à rejoindre la conception selon laquelle il y aurait une résistance à l'action tératogène du médicament.¹ Lenz en apporte la preuve. Il eut l'opportunité d'étudier les enregistrements d'une clinique où la thalidomide fut prescrite. Sur cent treize femmes traitées avec le sédatif pendant la grossesse, sept en absorbèrent durant la période sensible. Trois donnèrent le jour à des enfants difformes et quatre à des bébés sans malformations apparentes. Onze années plus tard, les quatre enfants furent réexaminés aux rayons X et aucune anomalie particulière ne fut décelée.² Il y a un exemple intéressant que les habitants du sud de la France découvrent en août 1962 dans *Le Provençal*. Il s'agit de l'histoire d'une Sud-Africaine, Mary Perdigao, qui prit de la thalidomide pendant sa grossesse au cours d'un séjour au Mozambique et qui déclara avoir donné naissance, en juin 1962, à un bébé parfaitement normal.³ L'inégalité face aux ravages de la thalidomide entre les femmes et l'inégalité des ravages face à la dose ingérée posent la question de la thalidomide prise par l'homme. Les femmes ne furent pas les seuls à se procurer de la thalidomide, les hommes aussi en ont acheté. Vignolly dans sa thèse sur la *Thalidomide et la clofazimine en dermatologie*, soutenue en 1993, a montré que le principe actif se retrouvait dans le sperme du lapin et après accouplement avec des femelles normales et non traitées, il y avait un taux élevé de résorption fœtale et de mort *in utero*, mais pas de phocomélie. Il rapporte dans sa publication une seule anomalie des membres à types péromélies : le père de l'enfant avait pris de la thalidomide pendant les six mois qui précédèrent la conception. Ce type d'informations reste rare.

La limitation chronologique très stricte de son action tératogène

Dans l'espèce humaine, dès 1940, l'attention fut attirée sur le rôle joué par certaines infections à virus contractées par la mère au début de sa grossesse à la suite de la découverte par l'ophtalmologiste australien Gregg de l'influence de la rubéole. Il mit en évidence la notion de la relation entre

¹ PEMBREY M. E., CLARKE C. A., FRAIS M. M., « Normal child after maternal Thalidomide ingestion in critical period of pregnancy ». *Lancet*, 1970, 275. [276]

² KAJII T., KIDA M., TAKAHASHI K., « Thalidomide and critical period. Prescription for 113 pregnant women in a maternity ». *Acta Universitatis Carolinae – Medica – Monographia*, 1973, 56, pp 67-9. LENZ W., « Forms and causes of human malformations ». *Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1980, 28, 1-2, pp 99-104. Cinq cas très renseignés ont été enregistrés, dans lesquels les mères apparemment prirent de la thalidomide pendant la période critique. Leurs enfants naquirent sans aucun dommage. [277]

³ « Bébé normal à Johannesburg ». *Le Provençal*, 6 août 1962, n° 6 259, p. 5. [278]

tra loro, quattro lo avevano assunto nel periodo compreso tra il trentacinquesimo e il cinquantesimo giorno secondo la prescrizione; solo una partorì un bambino normale. Questo risultato sembrava intendere che ci sarebbe potuta essere una resistenza all'azione teratogena del medicinale.¹ Lenz lo dimostrò: ebbe l'opportunità di studiare le segnalazioni di una clinica in cui si prescriveva la talidomide. Su centotredici donne trattate con il sedativo durante la gravidanza, sette lo assunsero nel periodo sensibile: tre di loro partorirono bambini deformi, le altre quattro partorirono bambini senza apparenti malformazioni. Undici anni dopo, i quattro bambini furono sottoposti ai raggi X, senza che si riscontrasse alcuna anomalia particolare.² Ne *Le provençal*, si parlò di un caso interessante di cui vennero a conoscenza gli abitanti del sud della Francia, nell'agosto 1962: si tratta della storia di una sudafricana, Mary Perdigao, che assunse la talidomide in gravidanza, durante un soggiorno in Mozambico, ma che dichiarò di aver messo al mondo, nel giugno 1962, un bambino perfettamente normale.³ La disparità dei danni della talidomide tra le donne e la discrepanza dei danni riguardo la dose assunta fecero interrogarsi sugli effetti della talidomide sull'uomo: non furono solo le donne a procurarsela, ma anche gli uomini. Vignolly, nella sua tesi su *Thalidomide et la clofazimine en dermatologie*, sostenuta nell'anno 1993, ha dimostrato che il principio attivo si ritrovava nello sperma del coniglio e che dopo l'accoppiamento con la femmina normale, e non trattata, c'era un'elevata percentuale di riassorbimento fetale e di morte *in utero*, ma nessun caso di focomelia. Riportò soltanto un'anomalia agli arti da peromelia: al padre del cucciolo era stata somministrata la talidomide durante i sei mesi precedenti il concepimento. Su questo, la documentazione è rara.

Delimitazione cronologica severa della sua azione teratogena

Nella specie umana, dal 1940, si attirò l'attenzione sul ruolo giocato da alcune infezioni virali contratte dalla madre a inizio gravidanza a seguito delle scoperte sull'influenza della rosolia, da parte dell'oftalmologo australiano Gregg. Sottolineò il concetto di relazione tra il periodo

¹ PEMBREY M.E., CLARKE C.A., FRAIS M.M., "Bambino normale post trattamento materno con talidomide nel periodo sensibile della gravidanza". *Lancet*, 1970, 275. [276]

² KAJII T., KIDA M., TAKAHASHI K., "Talidomide e il periodo sensibile. Prescrizione per 113 donne incinte in maternità". *Acta Universitatis Carolinae-Medica-Monographia*, 1973, 56, pp. 67-9. LENZ W., "Forme e cause delle malformazioni nell'uomo". *Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1980, 28, 1-2, pp. 99-104. Cinque casi molto dettagliati furono segnalati, in cui le madri sembravano aver assunto la talidomide durante il periodo sensibile. I bambini nacquero senza alcun danno. [277]

³ "Bebè normale a Johannesburg". *Le Provençal*, 6 agosto 1962, n°6 259, p. 5. [278]

la période de grossesse durant laquelle l'agent perturbateur agit et le type de malformation provoqué. La rubéole contractée par la mère à la cinquième semaine de la gestation entraîne l'apparition d'une cataracte, à la neuvième semaine une surdité par lésions de l'oreille interne, entre la cinquième et la dixième semaine d'une malformations cardiaque.¹ Il existe une période dite d'embryogénèse au cours de laquelle un certain nombre de facteurs exogènes comme les infections, les intoxications, les radiations, les carences peuvent provoquer des malformations.² Les risques particuliers à chaque étape de la grossesse sont :

- de J 0 à J 14. Si l'atteinte cellulaire est peu importante, la morula se répare et l'embryon se développe normalement ; sinon, il y a avortement. On parle de la loi du tout ou rien.
- de J 15 à J 60. Il s'agit de la phase la plus critique. Toute molécule chimique détruisant des cellules en cours de différenciation est responsable de malformations.
- de J 61 à la fin de la grossesse. Pendant cette phase, il y a seulement un risque d'anomalie de croissance et de maturation organique, sauf pour les organes génitaux où il y a possibilité de malformations jusqu'au cinquième mois.

S'agissant du syndrome de la thalidomide, la période sensible de la grossesse est comprise entre le vingtième et le quarante-deuxième jour de la gestation. Cette courte période correspond à la phase d'ébauche des organes. Au début de cette période, la thalidomide provoque des déformations de la tête et du cou et nous pouvons établir un calendrier de la tératogénicité de la thalidomide. Après 1962, les auteurs d'articles médicaux multiplièrent les déclarations sur le calendrier d'action de la thalidomide.

¹ Lorsque la maladie est contractée pendant les quatre premières semaines de la grossesse, 47% des enfants sont anormaux, entre la cinquième et la huitième semaine, la fréquence des anomalies n'est plus que de 22% et elle tombe à 7% entre la neuvième et la douzième semaine. [279]

² « Les malformations congénitales expliquées ». *Le Figaro*, 13-14 octobre 1962, 5 634, p. 18. *Pour comprendre la toxicité de la thalidomide, il faut connaître la formation normale du squelette qui dépend, d'une part, du déterminisme génétique et hormonal, d'autre part de la date d'apparition des différents os et de leur forme primitive. C'est ce second aspect que vient d'étudier le professeur Georges Olivier dans un récent ouvrage. (...) L'ouvrage qui a été écrit indépendamment de toute visée pratique arrive à son heure pour répondre aux questions que posent les malformations congénitales.* Le public afin de mieux comprendre la formation des membres disposait d'ouvrages scientifiques. Ainsi, la mise à disposition d'articles divers et de livres récents nous permet d'affirmer que le grand public détenait assez d'éléments pour suivre le déroulement de ces événements tragiques. [280]

della gravidanza durante il quale l'agente patogeno agisce e il tipo di malformazione provocata. La rosolia contratta dalla madre alla quinta settimana di gestazione comporta l'insorgenza di una cataratta; alla nona settimana, di una malformazione cardiaca.¹ Esiste un periodo, detto embriogenesi, nel corso del quale un certo numero di fattori esogeni, quali infezioni, intossicazioni, radiazioni e carenze può causare delle malformazioni.² In particolare, i rischi per ogni fase della gestazione sono:

- Da 0 a 14 gg. Se l'attacco cellulare non è importante, la morula si ricostituisce e l'embrione si sviluppa normalmente; altrimenti, avviene un aborto. Si parla della legge del tutto o nulla.
- Dal 15 gg. al 60 gg. Si tratta della fase più critica. Qualsiasi molecola chimica che intacchi le cellule in fase di differenziazione è responsabile di malformazioni.
- Dal 61 gg. alla fine della gestazione. In questa fase, si corre soltanto un rischio di anomalia della crescita e dello sviluppo degli organi, ad eccezione degli organi genitali, in cui le malformazioni possono svilupparsi solo fino al quinto mese.

Trattandosi della sindrome da talidomide, il periodo sensibile è compreso tra il ventesimo e il quarantaduesimo giorno della gestazione. Questo breve periodo corrisponde alla fase di abbozzo degli organi: a inizio periodo, vengono provocate malformazioni alla testa e al collo. Possiamo stabilire un calendario della teratogenicità della talidomide. Dopo il 1962, gli autori di articoli medico-scientifici moltiplicarono le dichiarazioni sul calendario d'azione della talidomide:

¹ Quando la malattia viene contratta nei primi quattro mesi della gravidanza, il 47% dei bambini nascerà anormale; tra la quinta e l'ottava settimana, la frequenza delle anomalie non salirà a più del 22%, fino ad arrivare al 7% tra la nona e la dodicesima settimana. [279]

² "Le malformazioni congenite spiegate". *Le Figaro*, 13-14 ottobre 1962, 5 634, p. 18. *Per capire quanto sia tossica la talidomide, bisogna conoscere la normale formazione dello scheletro che dipende, da un lato, dal determinismo genetico e ormonale; dall'altro, dalla data di comparsa delle diverse ossa e della loro forma primitiva. In una recente opera, il professor Georges Olivier tratta proprio di quest'ultimo aspetto. (...) L'opera, che è stata scritta indipendentemente da qualsiasi fine pratico, arriva al momento giusto per risolvere i problemi posti dalle malformazioni congenite.* Il pubblico, per poter comprendere al meglio la formazione dei membri, disponeva di trattati scientifici. Così, la pubblicazione di diversi articoli e libri recenti ci permettono di affermare che il vasto pubblico era in possesso di molti elementi per riuscire a seguire e comprendere lo sviluppo di questi tragici eventi. [280]

La plupart comme Hirsch ou Aubertin s'accordent sur une action tératogène entre le vingt-septième, vingt-huitième jour et le quarante-deuxième jour après la conception. D'Avignon et Barr donnent en août 1964 une phase néfaste comprise entre le trente-septième et le cinquantième jour. Cela s'explique par le fait que les premiers utilisent comme point de départ de cette sensibilité du 21^{ème} au 42^{ème} jour de gestation et les second utilisent pour les périodes de sensibilité maximale, les nombre de jours après la date des dernières règles. Ce qui donne le calendrier suivant : aplasie des oreilles (34/38), aplasie ou hypoplasie du pouce (35/40), malformations du système cardiovasculaire (36/45), amélie des bras (38/43), phocomélie de bras (38/47), dysplasie de la hanche (38/48), anomalies aux oreilles (39/43), malformations des yeux (40/42), sténose du pylore (40/46), atrésie du duodénum (40/45), sténose du duodénum (41/43), malformations de l'appareil respiratoire (41/43), malformations du tractus urogénital (41/43), aplasie de la vésicule biliaire (42/43), phocomélie des jambes (42/47), amélie des jambes (43/46) et sténose du rectum (49/50).¹

Toute la presse quotidienne s'est investie dans des descriptions équivalentes. Nous n'avons relevé qu'une information troublante. Dans le *Midi-Libre* du mai 1962, Charles Gentillon écrit : *En effet, on avait cru d'abord que les faits nocifs de la thalidomide ne se faisaient sentir sur la vie physiologique du fœtus qu'à partir de la quatrième semaine de grossesse. Or, l'on sait désormais que des femmes ayant pris des suppositoires de ce produit avant même d'être enceintes ont donné le jour à des enfants monstrueux.* En Grande-Bretagne, c'est le *Sunday Express* qui annonça à ses lectrices britanniques, le 29 juillet 1962, qu'il ne fallait plus prendre la thalidomide en début de grossesse.

¹ Lorsque nous présenterons les malformations engendrées par la thalidomide nous utiliserons le calendrier qui prend en compte les jours après la gestation, c'est pourquoi nous avons choisi de présenter le calendrier après les dernières règles dans cette note. [281]

tra la maggior parte di loro, Hirsch, o anche Aubertin, riconobbe un'azione teratogena tra il ventisettesimo, ventottesimo e il quarantaduesimo giorno dopo il concepimento. Nel 1964, D'Avignon e Barr individuarono una fase particolarmente critica compresa tra il trentasettesimo e il cinquantesimo giorno; questo si spiega per il fatto che i primi considerarono, come punto di partenza del periodo sensibile, il periodo compreso tra il 21° e il 42° giorno della gestazione, mentre i secondi, per i periodi di massima sensibilità, considerarono i numeri di giorni seguenti le ultime mestruazioni, offrendo il seguente calendario: aplasia delle orecchie (34/38), aplasia o ipoplasia del pollice (35/40), malformazioni del sistema cardiovascolare (36/45), amelia delle braccia (38/43), focomelia delle braccia (38/47), displasia dell'anca (38/48), anomalie alle orecchie (39/43), malformazioni degli occhi (40/42), stenosi pilorica (40/46), atresia duodenale (40/45), stenosi duodenale (41/43), malformazioni dell'apparato respiratorio (41/43), malformazioni del tratto urogenitale (41/43), aplasia della vescica biliare (42/43), focomelia delle gambe (42/47), amelia delle gambe (43/46) e stenosi anale (49/50)¹.

Tutti i quotidiani ne diedero descrizioni equivalenti. Abbiamo riscontrato solo un'informazione inquietante. Nel *Midi-Libre* del 2 maggio 1962, Charles Gentillon scrisse: *In effetti, inizialmente, si credeva che gli effetti nocivi della talidomide si facessero sentire sulla vita psicologica del feto a partire soltanto dalla quarta settimana della gravidanza. Purtroppo, sappiamo che anche le donne, che assunsero supposte di questo prodotto ancor prima di essere incinte, diedero vita a dei bambini mostruosi.* In Gran Bretagna, il 29 luglio 1962, fu il *Sunday Express* a dichiarare alle sue lettrici di non dover più prendere la talidomide a inizio gravidanza.

¹ Quando verranno presentate le malformazioni causate dalla talidomide, sarà utilizzato un calendario che si baserà sui giorni dopo il concepimento. Ecco perché, in questa nota, è stato scelto di presentare il calendario a partire dalle ultime mestruazioni. [281]

Les malformations provoquées par la thalidomide

La thalidomide est un inhibiteur de l'angiogénèse, c'est-à-dire qu'elle empêche la croissance des vaisseaux sanguins et c'est qui la rend si dangereuse lors d'une grossesse. Face aux malformations, les médecins tentèrent, avant d'affirmer qu'elles avaient pour point commun la thalidomide, de déterminer s'il n'y avait pas un facteur héréditaire. Sievers¹ annonça que 12% des cas d'enfants difformes pouvaient avoir comme racine commune un problème héréditaire.² Les malformations congénitales se répartissent en quatre grandes classes : les malformations du squelette, de la face, du système nerveux centrale et des viscères. Les revues scientifiques détaillèrent les difformités, le grand public fut aussi tenu au courant des malformations découlant de la prise de thalidomide. Dès le 27 avril 1962, *L'Aurore* et *l'Humanité* détaillaient à leurs lecteurs les malformations induites par la prise de la thalidomide. Avec davantage de précisions le 10 juin, les journalistes apprirent aux lecteurs que les organes de certains enfants pouvaient aussi subir les foudres du tranquillisant comme le fit *La Croix du Nord* du 5 novembre 1962 en publiant l'article suivant : *Ces malformations peuvent être variables : cardiovasculaires, respiratoires, digestives...mais c'est surtout certains types de monstruosité considérées jusqu'à présent comme étant exceptionnelles qui ont attiré l'attention et qui sont quasi spécifiques de la thalidomide : elles touchent les os longs et donc les bras et les jambes, allant de l'absence de pouce jusqu'à l'absence totale des membres dont subsistent parfois quelques moignons semblables à des nageoires de phoque.* Dans le quotidien *Nord Matin* du 7 novembre 1962 on lit : *que non seulement les membres sont atteints mais aussi le cœur, les reins, les intestins ou les yeux.* Une conclusion optimiste figure dans l'article du 7 novembre 1962 du *Figaro* : *Sixième, septième semaine c'est un moment critique de la vie embryonnaire. C'est aussi le moment où l'embryon reçoit la promesse d'un visage. Des trous s'ouvrent dans son semblant de tête qui seront plus tard les yeux, le nez, les oreilles et la bouche. Bon nombre d'anomalies ne tiennent qu'à des arrêts de développement. Nous fûmes tous des monstres avant de naître.*

Un second classement est envisageable, en fonction de la sévérité de la malformation. Il y a trois degrés sur cette échelle. D'abord le grade I

¹ SIEVERS G., «Clinical statistical studies on current malformation problem a review ». *Arzneimittelforschung*, juin 1964, 14, pp. 605-55. [290]

² Les antécédents héréditaires sont notamment les autres anomalies qui se sont déjà produites dans la famille : l'alcoolisme, la débilité mentale, les affections chroniques. [291]

Le malformazioni causate dalla talidomide

La talidomide agisce come inibitore dell'angiogenesi, ovvero impedisce lo sviluppo dei vasi sanguigni ed è proprio questo a renderla pericolosa per la gravidanza. Quanto alle malformazioni, prima di constatare che avessero come punto in comune la talidomide, i medici tentarono di stabilire se ci fosse o meno un fattore ereditario: Sievers¹ affermò che il 12% dei casi di bambini deformati poteva essere di natura genetica.² Le malformazioni congenite si dividono in quattro grandi classi: le malformazioni dello scheletro, facciali, del sistema nervoso centrale e delle viscere. Le riviste scientifiche le analizzarono nel dettaglio e anche il vasto pubblico fu tenuto al corrente delle malformazioni causate dalla talidomide: a partire dal 27 aprile 1962, *L'Aurore* e *l'Humanité* fecero altrettanto. Con più precisione, il 10 giugno, i giornalisti informarono i lettori del fatto che gli organi di alcuni bambini potevano anche subire le conseguenze del tranquillante, come fece *La Croix du Nord* del 5 novembre 1962, pubblicando il seguente articolo: *Le malformazioni possono essere di vario tipo: cardiovascolari, respiratorie, gastrointestinali ... ma soprattutto, sono solo alcuni tipi di mostruosità, ritenute finora particolarmente rare, ad aver attirato l'attenzione e che sono proprie della talidomide: coinvolgono le ossa lunghe, quindi quelle delle braccia e delle gambe, dall'assenza del pollice all'assenza totale degli arti, di cui a volte rimane qualche moncone, simile alle pinne delle foche. Nel giornale Nord Matin del 7 novembre 1962 si poteva leggere: non sono interessati soltanto gli arti, ma anche il cuore, i reni, l'intestino o gli occhi. Il 7 novembre 1962, su *Le Figaro*, venne pubblicato un articolo dei risvolti ottimistici: *La sesta, settima settimana è un momento critico per la vita embrionale. Rappresenta anche il momento in cui l'embrione riceve la promessa di un volto: delle cavità si aprono nel suo abbozzo di testa, che saranno poi gli occhi, il naso, le orecchie e la bocca. Un numero alto di anomalie non dipende altro che da un arresto dello sviluppo. Tutti noi eravamo dei mostri prima di nascere.**

Una seconda classificazione è possibile, tenendo conto della gravità della malformazione, ripartita in tre gradi: innanzitutto il grado I, che comprende le malformazioni semplici, cioè dei difetti minori a uno o due

¹ SIEVERS G., "Studi clinici randomizzati sul problema ricorrente delle malformazioni a recensione". *Arzneimittelforschung*, giugno 1964, 14, pp. 605-55. [290]

² Gli antecedenti ereditari riguardano soprattutto le altre anomalie che si sono già riscontrate nella famiglia: alcoolismo, malattie mentali, patologie croniche. [291]

comprenant les malformations simples, c'est-à-dire avec des défauts mineurs à un ou deux membres tels qu'une absence ou une malformation des phalanges. Puis le grade II qui sont les malformations intermédiaires, non classables dans le grade I et III. Enfin, le grade III avec les malformations sévères englobant les malformations de deux ou plusieurs membres ainsi que les malformations internes.¹ Les malformations du squelette² que provoque la thalidomide seront présentées ci-après. Dans un premier temps, nous présenterons dans un tableau les anomalies causées à l'embryon et mettrons l'accent sur les périodes sensibles en jours³ puis dans un second temps nous détaillerons et expliquerons les malformations.⁴

MALFORMATIONS AUX SQUELETTES.

Organes	Période sensible en jours	Malformations
Membres	24-29	Absence des membres supérieurs, amélie
	21-29	Aplasia du pouce
	21-24	Duplication du pouce
	29-36	Pouce à trois phalanges, duplication du gros orteil
	24-33	Phocomélie au niveau des membres supérieurs
	23-34	Luxation de la hanche
	27-31	Absence des membres inférieurs
	25-31	Aplasia préaxiale des membres supérieurs
	28-33	Phocomélie au niveau des membres inférieurs
		Hypoplasie fémorale
Hypoplasie de la ceinture pelvienne et des épaules		
Colonne vertébrale		Scoliose, cyphose, spondylolisthésis, fusion des vertèbres dans la région sacrale

¹ Au Canada, sur les 115 victimes, 74 survécurent et 41 furent classées parmi les cas sévèrement handicapés. [292]

² Nous ne reproduirons pas de photographies d'enfants phocomèles. La presse médicale en fournit un grand nombre, le lecteur pourra par exemple consulter la revue *American Journal of Disease of children*, du mois de décembre 1969, volume 118 à la page 837. [293]

³ La période sensible de la grossesse est comprise entre le vingtième et le quarante-deuxième jour de la gestation. [294]

⁴ DERUYANT, Chantal, *Le thalidomide*, 251 p., Th : Pharmacie : Rennes : 1991. [295]

arti, quali l'assenza, o semplicemente una malformazione, delle falangi; successivamente, si passa al grado II, che comprende le malformazioni intermedie, non classificabili nei gradi I e III. Infine, il grado III, che comprende le malformazioni gravi di due o più arti, come anche malformazioni interne.¹ Le malformazioni dello scheletro² causate dalla talidomide verranno presentate nello schema sottostante: in un primo momento, presenteremo in una tabella le anomalie provocate all'embrione, evidenziando i periodi sensibili espressi in giorni³; poi, andremo nel dettaglio e ne daremo una spiegazione.⁴

MALFORMAZIONI ALLO SCHELETRO

Organi	Periodi sensibili (in giorni)	Malformazioni
Arti	24-29	Assenza degli arti superiori, amelia
	21-29	Aplasia del pollice
	21-24	Duplicazione di pollice
	29-36	Pollice a tre falangi, duplicazione dell'alluce
	24-33	Focomelia degli arti superiori
	23-34	Lussazione/displasia dell'anca
	27-31	Assenza degli arti inferiori
	25-31	Aplasia preassiale degli arti superiori
		Focomelia degli arti inferiori
	28-33	Ipoplasia femorale
Colonna vertebrale		Ipoplasia della cintura pelvica e delle spalle
		Scoliosi, cifosi, spondilolistesi, fusione delle vertebre nella regione sacrale

¹ In Canada, su 115 vittime, 74 riuscirono a sopravvivere, di cui 41 furono classificate tra i casi più gravi. [292]

² Non verranno inserite fotografie di bambini focomelici. La stampa medica ne fornisce in quantità, quindi il lettore potrà consultare, a esempio, la rivista *American Journal of Disease of children*, del dicembre 1969, volume 118, p. 837. [293]

³ Il periodo sensibile della gravidanza è compreso tra il ventesimo e il quarantaduesimo giorno di gestazione. [294]

⁴ DEROYANT, Chantal, *La talidomide*, 251 p., Th. : Pharmacie : Rennes : 1991. [295]

L'amélie ou l'absence totale d'un ou de plusieurs membres est rare. Ce furent davantage des phocomélies qu'observèrent les médecins soit dans sa forme pure avec l'implantation de la main et du pied directement sur l'épaule ou la hanche soit dans sa forme avec des vertiges de segments intermédiaires entre l'épaule et la main et entre la hanche et le pied.¹ Entre le 21^{ème} et le 24^{ème} jours s'observe la duplication du pouce. C'est un problème courant. Elle se manifeste d'une façon variable, depuis l'ongle élargi avec clivage radiologique de la phalange distale jusqu'à la présence de deux pouces séparés.² En 1969, Wassel proposait un système pour la classification de la duplication du pouce basé sur le niveau de la duplication du squelette du pouce après avoir étudié les patients de l'université de l'Iowa opérés entre 1926 et 1966. On imagine bien que les malformations du pouce posent un problème fonctionnel bien plus important que celui des absences de doigts isolées. Après le pic de la tragédie de la thalidomide, le nombre de malformations du pouce diminua brusquement. Outre l'absence du pouce ou de plusieurs doigts décrite par Hirsch, ce sont principalement les anomalies au tibia et au fémur qui firent l'objet de l'attention des chercheurs. Sulosnaa M. et Ryoeppe S. discutèrent du traitement à faire suivre en priorité aux enfants ayant une absence congénitale du tibia.³ Dans la moitié des cas qu'ils étudièrent le défaut n'était que partiel. Quant aux anomalies relatives au fémur congénitalement trop court, rarissimes avant 1958, elles firent l'objet d'études poussées.⁴ Du 23^{ème} au 34^{ème} jour, des luxations de la hanche se produisent. Cette malformation luxante ne pose guère de problèmes de diagnostic après la première année. Pierre Bertrand note à ce sujet : *Le raccourcissement, puis, au début de la marche, la boiterie attirent le plus souvent l'attention. Les signes cliniques, contrôlés par la radiographie et au besoin l'arthrographie, lèvent les doutes.*⁵

¹ S'agissant des anomalies des membres, dans 75% des cas, seuls les membres supérieurs sont touchés, dans 10% des cas seulement les membres inférieurs et dans 10-15% des cas les membres supérieurs et inférieurs. Ces anomalies sont souvent bilatérales mais pas toujours symétriques. [296]

² On l'observe par exemple sur la statue de la Vierge et l'Enfant au Musée provincial de Messine en Italie. [297]

³ SULOSNA A M., RYOEPPEY S., « Congenital absence of the tibia ». *Acta orthop. Scand.*, 1964, 34, pp. 337-48. Le tibia est l'os long qui forme la partie interne de la jambe. Le péroné forme la partie externe. [298]

⁴ FOCK G., SULAMAA M., « Congenital short femur ». *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1965, 36, 3, pp. 294-300. Le fémur est l'os de la cuisse, le plus fort de tous les os du corps. Des améliorations furent obtenues par ostéotomie (résection partielle d'un os pour remédier à sa difformité) et par opération de greffe osseuse. [299]

⁵ BERTRAND P., *Malformations luxantes de la hanche*. Saint-Amand (Cher) : G. Doin & Cie, 1961, p. 11. [300]

L'amelia, o l'assenza totale di uno o più arti, è rara. Furono osservati dai medici soprattutto casi di focomelia, sia nella sua forma pura con innesto della mano e del piede direttamente sulla spalla o l'anca, sia nella sua forma di residui di segmenti intermediari tra spalla/mano e anca/piede¹. Tra il 21° e il 24° avviene la duplicazione del pollice, malformazione molto ricorrente chesi manifesta in diversi modi, dall'unghia allargata con scissione radiologica della falange distale fino alla formazione di due pollici distinti.² Nel 1969, Wassel proponeva un sistema utile alla classificazione dei casi di duplicazione del pollice, basato sulla duplicazione dello scheletro del dito a seguito dei suoi studi effettuati sui pazienti dell'università dell'Iowa, operati tra il 1926 e il 1966. Si può immaginare che le malformazioni del pollice comportino un problema funzionale ben più grave rispetto a casi isolati di assenza di dita. Dopo il picco della tragedia della talidomide, il numero di malformazioni del pollice diminuì bruscamente. Oltre all'assenza del pollice o di altre dita descritte da Hirsch, ciò che attirò maggiormente l'attenzione dei ricercatori furono le anomalie della tibia e del femore. Sulosnaa M. e Ryoeppey S. discussero del trattamento da prescrivere, in primo luogo, ai bambini affetti da un'assenza congenita della tibia:³ nella metà dei casi esaminati, il danno era parziale; invece, le anomalie relative al femore congenitamente troppo corto, rarissime prima del 1958, furono al centro di ricerche specifiche⁴. Dal 23° al 34° giorno si verificano lussazioni dell'anca: questa displasia non causò molti problemi di diagnosi dopo il primo anno. A riguardo, Pierre Bertrand disse: *La riduzione, e poi, a inizio marcia, la claudicazione attirano spesso l'attenzione. I sintomi clinici, verificati dalle radiografie e, in caso, dalle artrografie, scioglieranno ogni dubbio.*⁵

¹ Trattandosi di anomalie degli arti, nel 75% dei casi sono coinvolti solo gli arti superiori; nel 10%, solo gli arti inferiori; nel 10-15%, gli arti superiori e inferiori. Le anomalie citate sono spesso bilaterali, ma non sempre simmetriche. [296]

² A esempio, lo si può notare sulla statua della Madonna col Bambino presso il Museo nazionale di Messina, Italia. [297]

³ SULOONAA M., RYOEPPEY S., "Assenza congenita della tibia". *Acta orthop. scand.*, 1964, 34, pp. 337-48. La tibia è l'osso lungo che costituisce la parte interna della gamba, mentre il perone forma la parte esterna. [298]

⁴ FOCK G., SULAMAA M., "Femore corto congenito". *Acta Orthopédica Scandinavica*, 1965, 36, 3, pp. 294-300. Il femore è l'osso più lungo della coscia, il più resistente di tutte le ossa del corpo umano. Furono ottenuti miglioramenti praticando un'osteotomia (resezione parziale di un osso per correggerne la malformazione), o un trapianto osseo. [299]

⁵ BERTRAND P., *Displasia congenita dell'anca*. Saint-Amand (Cher): G. Doin & Cie, 1961, p. 11. [300]

La déformation de la main est la plus commune et la plus sévère des difformités résultant de la prise de thalidomide.¹ La main bote radiale est une déformation très spectaculaire associant un avant-bras court et une déviation radiale de la main, causée par une hypoplasie ou une aplasie du radius. Elle survient de façon sporadique et son incidence s'est accrue notablement de 1959 à 1962.² Différentes anomalies touchaient les membres supérieurs. En 1965, Ingalls T.H. et Klingberg M.A. établirent un tableau reproduit ci-après avec les multiples affections rencontrées.³ Il existe différents types de malformations de la face qui se situent au niveau de l'oreille externe, de l'œil, du nez et des dents.

MALFORMATIONS DE LA FACE

Organes	Période sensible en jours	Malformations
Oreilles	20-22 24-28	Anotie (absence d'oreille externe) Microtie (petitesse anormale de l'oreille externe) Atrésie du canal auditif externe Microphthalmie (petitesse anormale de l'œil) Analphthalmie (absence de globe oculaire)
Œil	21-28	Cataracte Strabisme Coloboma Anomalies pupillaires Cécité Nez camard
Nez		Atrésie choanal affectant une ou les deux narines Pas de modification de l'odorat Angiome

¹ JAMES J. I., LAMB D. W., « Congenital abnormalities of the limbs ». *Practitioner*, août 1963, 191, pp. 159-72. [301]

² GLIBERT A., BUCK-GRAMCKO D., LISTER G., *Les malformations congénitales du membre supérieure*. Paris : Expansion Scientifique Française, 1991, pp. 22-30. [302]

³ INGALLS T. H., KLINGBERG M. A., « Congenital malformations, clinical and community consideration ». *Am. J. Med. Sci.*, mars 1965, 249, pp. 316-44. [303]

La deformazione della mano è la più comune e la più grave tra le malformazioni dovute alla talidomide.⁴ La mano torta radiale congenita è una deformazione molto particolare, che associa la mancanza del supporto radiale alla deviazione della mano verso il radio stesso, causata da un'ipoplasia o un'aplasia del radio. Si riscontrava sporadicamente, ma la sua incidenza si riscontrò particolarmente tra il 1959 e il 1962.⁵ Diverse anomalie riguardavano gli arti superiori: nel 1965, Ingalls T.H. e Klinberg M.A. idearono la seguente tabella, riportando le multiple affezioni riscontrate.⁶ Esistono diversi tipi di malformazioni cranio-facciali che si situano a livello di orecchio esterno, occhio, naso e denti.

MALFORMAZIONI CRANIO-FACCIALI

Organi	Periodo sensibile (in giorni)	Malformazioni
orecchie	20-22	Anotia (assenza dell'orecchio esterno)
	24-28	Microtia (anomalia congenita del padiglione auricolare, che si presenta retratto e impicciolito) Atresia auris Microftalmia (piccolezza congenita dell'occhio) Anoftalmia (assenza completa del bulbo oculare)
Occhio	21-28	Cataratta Strabismo Coloboma Anomalie pupillari Cecità Naso appiattito
Naso		Atresia delle coane mono o bilaterale Alcun'alterazione dell'olfatto Angioma

⁴ JAMES J. I., LAMB D. W., "Anormalità congenite degli arti". *Practitioner*, agosto 1963, 191, pp. 159-72. [201]

⁵ GILBERT A., BUCK-GRAMCKO D., LISTER G. *Le malformazioni congenite dell'arto superiore*. Parigi : Expansion Scientifique Française, 1991, pp. 22-30. [202]

⁶ INGALLS T. H., KLINBERG M. A., "Malformazioni congenite, considerazione clinica e comunitaria". *Am. J. Med. Sci.*, marzo 1965, 249, pp. 316-44. [203]

Avant de citer les différentes malformations rencontrées sur l'organe pair de la vue, de l'ouïe et de l'odorat, soulignons l'existence de fentes de la face. Immeyer F. rapporte que parmi cent soixante et une embryopathies thalidomide observées dans la ville de Hambourg, il y en avait trois qui avaient, à part des malformations typiques, une cheilognathopalatoschisis ou bec-de-lièvre. Parmi les neuf cent dix-huit cas communiqués par correspondance, il y avait six enfants avec une cheilognathopalatoschisis. Les fentes de la face se trouvent plus souvent chez les enfants déformés par thalidomide que chez les autres. La plupart de ces fentes sont associées à une anotie. La fréquence des cheilognathopalatoschisis était augmentée aussi chez les cas d'aplasie du radius observés avant l'introduction de la thalidomide tandis que sa fréquence ne semble pas être augmentée chez les aplasies du radius causées par la thalidomide. L'association entre cheilognathopalatoschisis et anotie était connue bien avant l'introduction de la thalidomide. Rares sont les descriptions de problèmes aux yeux, les ophtalmologues ne se souviennent pas que la thalidomide ait donné des malformations. Pourtant Glikes M. J. rapporte du *Chailey Heritage* dans le Sussex que sur les vingt cas nés après mai 1960, sept avaient des problèmes aux yeux et cinq des yeux anatomiquement anormaux.¹

Les dysplasies de l'oreille externe furent abondamment commentées. Il ne fait aucun doute qu'il y ait une relation entre les malformations des extrémités ou des oreilles et l'ingestion préalable de thalidomide. Souvent, les malformations des oreilles sont l'unique manifestation de l'embryopathie. De 1959 à juillet 1962, en Allemagne de l'Ouest, O. Kleinsasser et R. Schlothane eurent connaissance de mille à trois mille cas d'enfants atteints de malformations aux oreilles. Sept mois après le retrait du tranquillisant maudit, les malformations des oreilles diminuèrent d'une façon spectaculaire. Ils observèrent au total soixante-dix enfants atteints de malformations de l'oreille. *En dehors des formes connues de microties, existent des aplasies et des malformations vésiculeuses de l'oreille interne avec surdité et inexcitabilité vestibulaire.*²

¹ GILKES M. J., STRODE M., « Ocular anomalies in association with developmental limb anomalies of drug origin ». *Lancet*, mai 1963, 11, 1, pp. 1026-7. Sur les sept cas, trois mères ne se souvenaient pas avoir absorbés de la thalidomide et accouchèrent de bébés avec des malformations aux membres supérieurs et inférieurs (dates : décembre 1962, mars 1961 et juin 1961) et quatre prirent avec certitude le tranquillisant (dates de naissance des enfants : avril 1961, octobre 1961 et deux en janvier 1962). [304]

² KLEINASSER O., SCHULOTHANE R., « Ear malformations in the framework of thalidomide embryopathy based on a survey of seventy infants born during 1959-1962 ». *Z. Laryngol., Rhinol., Otol.*, juin 1964, 43, pp. 344-67. [305]

Prima di menzionare le diverse malformazioni riscontrate sugli organi pari della vista, udito e olfatto, sottolineiamo l'esistenza di altre fessure della faccia. Immeyer F. riscontrò che tra le centosessantuno embriopatie da talidomide osservate nella città di Amburgo, in particolare tre presentavano, oltre alle tipiche malformazioni, una cheilognatopalatoschisi, o labbro leporino. Tra i novecentodiciotto casi segnalati per corrispondenza, erano presenti sei casi di bambini affetti da cheilognatopalatoschisi. Le fessure facciali sono maggiormente presenti nei bambini deformati da talidomide piuttosto che in altri e la maggior parte delle quali sono associate a un'anotia. La frequenza delle cheilognatopalatoschisi era aumentata anche nei casi di aplasia del radio osservati già prima dell'introduzione della talidomide, mentre non sembra essere aumentata nelle aplasie del radio causate dal farmaco. Dunque, l'associazione tra cheilognatopalatoschisi e anotia era già nota molto prima l'introduzione della talidomide. Le descrizioni delle complicazioni degli occhi sono rare; gli oftalmologi non si ricordano di malformazioni causate da talidomide. Tuttavia, Gilkes M.J. riferì, nel *Chailey Heritage*, che nel Sussex, su venti casi delle nascite avvenute dopo il maggio 1960, sette bambini avevano problemi agli occhi, mentre cinque avevano occhi anatomicamente anormali.¹

Le displasie dell'orecchio esterno furono abbondantemente commentate. Non vi era alcun dubbio sul fatto che ci fosse una relazione tra le malformazioni delle estremità o delle orecchie e l'assunzione della talidomide. Spesso, le malformazioni delle orecchie, sono l'unica manifestazione dell'embriopatia. Dal 1959 al luglio 1962, nella Germania dell'Ovest, O. Kleinsasser e R. Schlothane vennero a conoscenza di casi (dai mille ai tremila) di bambini affetti da malformazioni alle orecchie. Sette mesi dopo il ritiro del tranquillante maledetto, i casi di malformazioni diminuirono in modo sorprendente. *Al di là delle forme conosciute di microtie, esistono delle aplasie e delle malformazioni vescicolari dell'orecchio interno che causano sordità e inecceitabilità vestibolare.*²

¹ GILKES M. J., STRODE M., "Anomalie dell'occhio associate allo sviluppo di malformazioni dell'arto causati da farmaco". *Lancet*, maggio 1963, 11, 1, pp. 1026-27. Sui sette casi, tre donne non ricordavano di aver assunto la talidomide e diedero al mondo neonati che presentavano malformazioni agli arti superiori e inferiori (date: dicembre 1962, marzo e giugno 1961)), mentre le altre quattro lo assunsero con certezza (date di nascita dei neonati: aprile 1961, ottobre 1961 e due nel gennaio 1962). [304]

² KLEINSASSER O., SCHULOTHANE R., "Malformazione dell'orecchio in ambito dell'embriopatia da talidomide basata su uno studio di settanta bambini nati tra il 1959 e il 1962". *Z. Laryngol. Rhinol., Otol.*, giugno 1964, 43, pp. 344-67. [305]

En Bavière, ce furent cent soixante-dix-sept cas qu'on observa dans les centres hospitaliers. Les malformations dues à l'ingestion de la thalidomide montrent une tendance à se manifester bilatéralement. Les deux côtés présentent des différences graduelles, le côté droit étant plus fréquemment atteint que le côté gauche.¹ En Belgique, E. Depaepe de Liège déclara au cours de la réunion de la société belge d'ORL en février 1973 qu'il ne vit qu'un seul cas de phocomèle avec surdité et malformation de l'oreille externe.² En 1973, cet enfant âgé de huit ans avait une microtie de l'oreille droite et présentait à l'oreille gauche un pavillon en oreille de lapin, rabattu vers le bas, sans plicatures, mais d'une surface nettement plus grande que celle de droite. Les lésions de l'oreille interne sont rares, mais elles existent. Terrahe de Munster étudia trente-sept enfants de la thalidomide ayant des lésions tomographiques indiscutables de l'oreille moyenne et interne atteignant toutes les parties de celle-ci.³

Des malformations du nez, aucune référence n'est disponible ; en revanche, concernant les dents, diverses sources semblent dire qu'elles n'ont pas souffert de la thalidomide. Schubel F. et Partsch C. J. soumièrent en 1965 à un examen histologique l'ébauche dentaire d'un enfant atteint de dysmélie. Lindsay J. R. décrit cependant une enfant de sexe féminin qui est née avec une difformité marquée des deux oreilles externes, une paralysie de la face et une sévère anomalie cardiaque. La mère n'avait pris que deux tablettes contenant 100 mg de thalidomide.⁴ Un curieux article paru dans *Le Monde* du 21 juillet 1962 (5 445, p4) disait : *Un médecin britannique spécialiste des enfants, le docteur R. Smithells, affirme d'autre part dans le B.M.J. qu'il faut s'attendre à la naissance d'ici à la fin août de quelque mille deux cents enfants difformes. Les nouveau-nés, déclare le médecin, risquent de naître sans bras ou sans jambes. Deux cents autres risquent de venir au monde avec des oreilles minuscules.*

Les conclusions ont été que malgré la possibilité de malformations graves dans la région céphalique provoquées par l'absorption de thalidomide, aucun dommage embryonnaire du germe dentaire ne s'est

¹ KITTEL G., SALLER K., « Ear deformations related to thalidomide ». *Z. Laryngol., Rhinol., Otol.*, août 1964, 43, pp. 469-90. [306]

² DEPAEPE E., « Un cas de surdité due à la thalidomide ». *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*, 1974, 28, 2 pp. 227-251. [307]

³ TERRAHE K., « Missbildungen des Innen- und Mittelhohes als Folge der Thalidomidembryopathie. Ergebnisse von Röntgenschnittuntersuchungen des Ohres. » *Fortschr. Röntgenstr.*, 1965, 102, pp. 14-29. [308]

⁴ LINDSAY J. R., « Profound childhood deafness : inner ear pathology ». *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, mars-avril 1973, 82, SUPPL 5, pp. 1-21. [309]

In Baviera, nei centri ospedalieri, ne furono osservati centosettantasette casi. Le malformazioni dovute all'assunzione della talidomide presentavano la tendenza a manifestarsi bilateralmente: le due parti presentavano graduali differenze, dato che il lato destro era solitamente più coinvolto rispetto al sinistro¹. In Belgio, E. Depaepe di Liegi, in occasione della riunione della società belga d'ORL, febbraio 1973, dichiarò di aver visto soltanto un caso di focomelia con sordità e malformazione dell'orecchio esterno². In quell'anno, quel bambino di otto anni, presentava una microtia dell'orecchio destro, mentre al sinistro un padiglione auricolare come quello del coniglio, ripiegato verso il basso, senza pieghe, ma con una superficie nettamente superiore rispetto a quella destra. Le lesioni dell'orecchio interno sono rare, ma esistono: Terrahe de Munster studiò trentasette bambini talidomici che presentavano lesioni, indiscutibilmente riscontrate tramite tomografia, dell'orecchio medio e interno, che ne intaccavano tutte le parti.³

Sulle malformazioni al naso non ci sono fonti: in compenso, per quanto riguarda i denti, diverse fonti sembrano confermare che non siano stati coinvolti. Nel 1965, Schubel F. e Partsch C.J. sottoposero a un esame istologico l'impronta dentale di un bambino affetto da dismelia. Tuttavia, Lindsay J.R. descrisse una bambina nata con una marcata deformazione delle orecchie esterne, una paralisi facciale e una grave anomalia cardiaca. La madre aveva assunto soltanto due pasticche contenenti 100 mg di talidomide.⁴ Un curioso articolo pubblicato su *Le Monde* il 21 luglio 1962 (5 445, p4) citava: *Un medico britannico specialista dei bambini, il dottor R.. Smithells, del resto, afferma che bisogna aspettarci, da qui fino alla fine di agosto, la nascita di almeno milleduecento bambini deformi. I neonati, sostiene il medico, rischiano di nascere senza braccia o gambe e altri duecento rischiano di nascere con orecchie minuscole.*

Si concluse comunque che nonostante la possibilità che si riscontrassero malformazioni severe nella regione cefalica causate dall'assunzione di talidomide, non si verificò alcun danno embrionale del

¹ KITTEL G., SALLER K., "Malformazioni dell'orecchio da talidomide". *Z. Laryngol. Rhinol., Otol.*, agosto 1964, 43, pp. 469-90. [306]

² DEPAEPE E., "Un caso di sordità causato dalla talidomide". *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*, 1974, 28, 2, pp. 227-251. [307]

³ TERRAHE K., "Malformazione dell'orecchio medio e interno conseguente a embriopatia da talidomide. Risultati da un'analisi stratigrafica dell'orecchio". *Fortschr. Röntgenstr.*, 1965, 102, pp. 14-29. [308]

⁴ LINDSAY J. R., "Sordità infantile profonda: patologia dell'orecchio interno". *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology*, marzo-aprile 1973, 82, SUPPL 5, pp. 1-121. [309]

produit.¹ Terminons par les fissures labiales et palatines, trois descriptions figurent dans la littérature médicale. Du Japon, Kajii rapporte l'histoire d'une femme de 25 ans, en pleine forme, qui mit au monde une fille en janvier 1963 avec le palais fendu et Fogh Anders décrit deux cas danois dont les anamnèses révélaient l'emploi de thalidomide.²

LES MALFORMATIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Organes	Période sensible en jours	Malformations
Système nerveux central		Paralysie du nerf facial Surdité Syndrome des « larmes de crocodile » Phénomène de Marcus Gun ou mâchoire à clignement Crise épileptique Retard mental Spina-bifida latent Méningomyélocélie

Chantal Deroyant dans sa thèse écrit aux pages 166 et 167 à ce sujet que le système nerveux central : *n'est pas épargné et son atteinte se traduit non seulement par un déficit plus ou moins complet de la vision et de l'audition, mais aussi par des crises d'épilepsie, des syndromes particuliers liés à un fonctionnement anormal des nerfs crâniens (syndrome des larmes de crocodile et le phénomène de Marcus) et parfois un retard mental (il touche environ 4% d'individus).*

¹ SCHUBEL F., PARTSCH C. J., « Thalidomid – Embryopathien und ihre Entwicklung auf die Zahnanlage. » *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, décembre 1965, 20, 12, pp. 1278-83. [310]

² FOGH ANDERSEN P., « Thalidomide and cleft lip, jaw and palate. » *Deutsch Stomatol.*, mai 1965, 15, pp. 343-6. Les anamnèses sont l'ensemble des renseignements que le médecin recueille en interrogeant un malade sur l'histoire de sa maladie. [311]

germe dentario.⁴⁹⁰ Concludiamo con la cheiloschisi e la palatoschisi, di cui disponiamo di tre descrizioni nella letteratura medica: dal Giappone, Kajii riporta la storia di una donna di 25 anni, in piena forma, che partorì nel gennaio 1963 una bambina affetta da palatoschisi, mentre Fogh Anders descrive due casi di bambini danesi le cui anamnesi svelavano la somministrazione della talidomide.⁴⁹¹

MALFORMAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Organi	Periodo sensibile (in giorni)	Malformazioni
Sistema nervoso centrale		Paralisi del nervo facciale Sordità Sindrome delle “lacrime di coccodrillo” Fenomeno di Marcus-Gunn o ammiccamento della mandibola Crisi epilettica Ritardo mentale Spina bifida latente Meningomielocele

A riguardo, nella sua tesi, Chantal Deroyant scrisse alle pagine 166 e 167 che il sistema nervoso centrale: *non viene risparmiato e il danneggiamento si traduce non soltanto in un deficit, più o meno completo, di vista e udito, ma anche in crisi epilettiche, sindromi particolari dovute a un funzionamento anormale dei nervi cranici (sindrome delle lacrime di coccodrillo e il fenomeno di Marcus) e a volte in un ritardo mentale (riguarda all'incirca il 4% dei casi)*

⁴⁹⁰ SCHUBEL F., PARTSCH C. J., “Talidomide – embriopatie e il loro impatto sul sistema odontoiatrico.” *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, dicembre 1965, 20, 12, pp. 1278-83. [310]

⁴⁹¹ FOGH ANDERSEN P., “Talidomide e labbro leporino, mascella e palato.” *Deutsche Stomatol.*, maggio 1965, 15, pp. 343-6. Le anamnesi sono una serie di informazioni che un medico raccoglie, interrogando il paziente, utili a indirizzarlo verso una diagnosi di una certa patologia. [311]

LES MALFORMATIONS VISCERALES

Organes	Période sensible en jours	Malformations
Système respiratoire		Anomalie trachéale et alvéolaire Anomalie au niveau des lobes pulmonaires Tétralogie de Fallot
Système cardiaque	25-31	Hypoplasie aortique Anomalies ventriculaires et auriculaires Sténose hypertrophique du pylore
Appareils digestifs et urogénitaux	26-33	Hernie inguinale Atrésie vésiculaire duodénale et gastrique
	28-29	Aplasie de la vésicule biliaire et de l'appendice Atrésie intestinale
	28-29	Rein de fer à cheval Hydronéphrose Position anormale du rein
	28-29	Duplication urétrale Atrésie vaginale Duplication vaginale Fistule rectale-vaginale
	21-25 et 35-36	Utérus bicorne Aplasia utérine Cryptorchidie Atrésie anale
	27-29	Sténose rectale
Au niveau cutané	27-29	Transpiration excessive

On trouve dans la presse régionale de l'Ouest de la France un article décrivant des malformations internes sur les bébés. *La Nouvelle République du Centre-Ouest* décrit, comme l'*Humanité*, l'enquête ouverte à Londres à la mi-août 1962, à la suite de la mort d'un bébé de cinq mois, né sans bras et sans jambes. *L'enquête a conclu à la mort par asphyxie due à l'absorption d'aliments par les voies respiratoires. Le médecin chargé de l'autopsie a fait état de malformations internes dues peut-être au fait que la*

MALFORMAZIONI VISCERALI

Organi	Periodo sensibile (in giorni)	Malformazioni
Sistema respiratorio		Anomalia della trachea e alveoli Anomalia a livello dei lobi polmonari Tetralogia di Fallot
Sistema cardiovascolare	25-31	Ipoplasia aortica Anomalie ventricolari e del padiglione auricolare
Apparato digerente e urogenitale	26-33	Stenosi ipertrofica del piloro Ernia inguinale Atresia duodenale e gastrica
	28-29	Aplasia della vescica biliare e dell'appendice Atresia intestinale
	28-29	Rene a ferro di cavallo Idronefrosi
	28-29	Posizione anormale del rene Duplicazione ureterale Atresia vaginale Duplicazione vaginale Fistola retto-vaginale
	21-25 e 35-36	Utero bicorni Aplasia uterina Criptorchidia Atresia anale
	27-29	Stenosi rettale
Livello cutaneo	27-29	Traspirazione eccessiva

Nella stampa regionale dell'Ovest della Francia si trovò un articolo sulle malformazioni interne dei bebè. *La Nouvelle République du Centre-Ouest*, come l'*Humanité*, raccontò dell'inchiesta apertasi a Londra a metà agosto 1962, a seguito della morte di un bebè di cinque mesi, nato senza braccia e senza gambe. *L'inchiesta si è conclusa accertando che la causa della morte era l'asfissia dovuta all'ingerimento di alimenti tramite le vie respiratorie. Il medico incaricato di eseguire l'autopsia ha dichiarato che le malformazioni interne potevano essere dovute al fatto che la madre avesse*

*mère de l'enfant avait absorbé de la thalidomide pendant sa grossesse.*¹ C'était la première fois qu'une autopsie était pratiquée en Grande-Bretagne sur le corps d'enfant victime de la thalidomide.

Comme l'exemple précédent l'illustre, ces malformations sont responsables d'un grand nombre de morts. Environ 30 à 50% des nouveau-nés mouraient avant d'avoir fêté leur première année. Les organes les plus fréquemment touchés sont le cœur², les intestins³, les reins et l'estomac. Ajoutons à cette longue liste, un problème au cordon ombilical décrit par Reisner S. H. et Paltizk en 1962. Ils ont vu naître un garçon d'une mère en bonne santé ayant les membres inférieurs et supérieurs courts, une absence du pouce à la main gauche et des cinq doigts à droite. L'examen du cordon ombilical, procédure habituelle dans ce département, ne montra la présence que d'une seule artère.⁴

Les ravages de « l'anodin tranquillisant » étaient inimaginables. Bien qu'en règle générale une grande prudence soit recommandée dans la prescription des médicaments à la femme enceinte, quel médecin aurait imaginé les abominables répercussions de la thalidomide. Heureusement comme l'écrit Olivier Duplessis dans l'introduction d'un chapitre de sa thèse : *Depuis le drame de la thalidomide, le thérapeute a pris conscience des catastrophes dont pouvait être responsable l'administration intempestive de médicaments durant la grossesse.*⁵

¹ La *Nouvelle République du Centre-Ouest*, 17 août 1962, n° 5 449, p F et l'*Humanité*, 17 août 1962, n° 5 589, p. 7. La famille était établie à Chesterfield. L'enfant inhalait la nourriture qui revenait de son estomac. Son intestin grêle présentait un rétrécissement marqué et il en résultait la régurgitation des aliments et du lait. [312]

² SPEIRS A. L., « Drug-induced malformations in the fetus ». *Amer. Heart J.*, novembre 1962, 64, pp. 717-8. [313]

³ IMDAHL H., KOCH W., HERMANN S. A., « Thalidomide in der Frühschwangerschaft und Enddarmmissbildungen ». *Bull. Soc. Int. Chir.*, novembre-décembre 1963, 22, pp. 602-11. Ils ont constaté à la clinique universitaire de Bonn une forte augmentation de la fréquence des malformations intestinales depuis janvier 1959. Dans douze cas, elles étaient associées avec des phocomélies ou des malformations de l'oreille. [314]

⁴ REISNER S. H., PALTIZK, « Congenital malformations associated with a single umbilical artery and probable use of thalidomide ». *Israel Med. J.*, novembre-décembre 1962, 21, pp. 260-4. Le cordon contient normalement deux artères pour le sang qui va du fœtus au placenta et une veine pour le sang qui va du placenta vers le fœtus. [315]

⁵ DUPLESSIS Olivier. *Malformations embryonnaires d'origine médicamenteuse*. 127 p. Th : Pharmacie : Lille : II : 1988 ; n°40. [316]

*assunto la talidomide in gravidanza.*¹ Era la prima volta che si eseguiva un'autopsia in Gran Bretagna sul corpo di un bambino vittima della talidomide.

Secondo quanto dimostrato dal precedente esempio, queste malformazioni sono responsabili di un numero elevato di morti: dal 30 al 50% circa dei neonati moriva prima di poter festeggiare il primo anno di vita. Gli organi più comunemente colpiti erano il cuore², l'intestino³, i reni e lo stomaco. A questa lunga lista, aggiungiamo un problema al cordone ombelicale, descritto da Reisner S.H. e Paltizk, nel 1962. Hanno visto nascere un bambino, da una madre in buona salute, con gli arti inferiori e superiori corti, assenza del pollice alla mano sinistra e delle cinque dita alla mano destra. L'esame del cordone ombelicale, procedura consueta di questo dipartimento, confermò la presenza di una sola arteria.⁴

I danni del “tranquillante innocuo” erano inimmaginabili: nonostante, per prassi, venga raccomandata grande prudenza nella prescrizione di medicinali a donne incinte, il dottore avrebbe dovuto immaginarsi i terribili effetti della talidomide. Fortunatamente, secondo quanto scrive Olivier Duplessis nell'introduzione di un capitolo della sua tesi: *A seguito del dramma della talidomide, il medico prese coscienza delle catastrofi, i cui responsabili potevano essere somministrazioni inopportune di medicinali in gravidanza.*⁵

¹ *La Nouvelle République du Centre-Ouest*, 17 agosto 1962, n°5 449, p F e l'*Humanité*, 17 agosto 1962, n° 5 589, p. 7. La famiglia abitava a Chesterfield. Il bambino inalava il cibo che tornava su dal suo stomaco: il suo intestino tenue presentava un marcato restringimento che comportava il rigurgito di cibi e latte. [312]

² SPEIRS A. L., “Farmaci che provocano malformazioni del feto”. *Amer. Heart J.*, novembre 1962, 64, pp. 717-8. [313]

³ IMDAHL H., KOCH W., HERMANN S. A., “Talidomide nel primo periodo della gravidanza e malformazioni del tratto finale dell'intestino”. *Bull. Soc. Int. Chir.*, novembre-dicembre 1963, 22, pp. 602-11. Alla clinica dell'Università di Bonn venne riscontrato un forte aumento dei casi di malformazioni intestinali dal gennaio 1959. In dodici casi erano associate a focomelia o malformazioni dell'orecchio. [314]

⁴ REISNER S. H., PALTIZK, “Malformazioni congenite associate ad arteria ombelicale unica e probabile assunzione di talidomide”. *Israel Med. J.*, novembre-dicembre 1962, 21, pp. 260-4. Il cordone, solitamente, contiene due arterie per la circolazione sanguigna, di cui una va dal feto alla placenta, l'altra dalla placenta al feto. [315]

⁵ DUPLESSIS Olivier. *Malformazioni embrionali causate da farmaci*. 127 p. Th : Pharmacie : Lille II : 1988; n°40. [316]

Pourquoi la thalidomide devient-elle un redoutable remède ?

En novembre 2001, *Libération* titrait : « Chimie. Deux Américains et un Japonais distingués. La molécule et son miroir nobélisés ». ¹ Et l'article commence par ces mots : *Il fallait savoir distinguer la gauche de la droite pour recevoir le Nobel de chimie. Le prestigieux prix a en effet été décerné hier à trois pionniers de la fabrication de molécules chirales, des substances dont le rôle est essentiel en médecine. William Knowles² (USA) et Ryoji Noyori (Japon) se partageront la moitié du million d'euros attribué, tandis que Barry Sharpless (USA) recevra l'autre.*

Le mot le plus important dans cet article est le mot « chirale », du grec *Kheir* qui signifie la main. L'information qui nous intéresse le plus est que la thalidomide fut citée de nouveau à la une des journaux à l'automne 2001. Toute la complexité de la molécule réside dans le fait qu'elle peut être sédative et tératogène et cela à cause de ses deux formes chirales.

Le terme de chiralité tient son étymologie de la main, *chyros* en grec. Tout comme les deux mains sont images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables (sauf dans rares cas), deux molécules sont dites chirales si elles sont images l'une de l'autre dans un miroir, mais qu'elles ne sont pas superposables. *Les énantiomères³ ont les mêmes propriétés physiques et chimiques, excepté les réactions où la chiralité entre en jeu, ce qui est le cas dans les mécanismes biologiques.* ⁴ Dans le cas de la thalidomide figurait dans la formulation le mélange de deux énantiomères du principe actif. Or, si un de ses énantiomères était bien un sédatif, l'autre était un tératogène.

¹ DELBECQ D., « Chimie ». *Libération*, 11 octobre 2001. Le site du « Royal Swedish Academy of Sciences », on trouve cet extrait du discours des récompensés qui abordent la thalidomide : *This was the case, for example with the drug thalidomide, which was given in the 1960s to pregnant women. One mirror image form helped against nausea while the other one was as it was discovered too late, could cause fetal damage.* [317]

² En 1968, Knowles a montré chez l'industriel Monsanto qu'un catalyseur soigneusement choisi peut forcer la chiralité au cours d'une réaction chimique d'« hydrogénation » et favoriser l'excédent de l'une des deux formes. [318]

³ C'est-à-dire chacun des deux isomères énantiomorphes qui forment une paire d'inverses optiques. Un énantiomorphe (contraire) est formé des deux mêmes parties disposées en ordre inverse, symétriquement par rapport à un plan (à la manière d'un objet et de son image dans un miroir). [319]

⁴ Cf : http://chimie.scola.ac-paris.fr/sitedechimie/chi_orga/intro_stereoch.htm [320]

Perché la talidomide diventa un rimedio temibile?

Nel novembre 2001, *Libération* intitolava: “Chimica. Due americani e un giapponese distinti. La molecola e il suo riflesso da Nobel.”¹ L’articolo inizia con queste parole: *Bisognava saper distinguere la sinistra dalla destra per ricevere il Nobel in chimica. In effetti, il prestigioso premio è stato assegnato ieri a tre pionieri della fabbricazione di molecole chirali, sostanze il cui ruolo è fondamentale in medicina. William Knowles² (USA) e Ryoji Noyori (Giappone) divideranno mezzo milione di euro, mentre a Barry Sharpless (USA) andrà l’altra metà.*

La parola più importante in quest’articolo è la parola “chirale”, dal greco *Kheir*, ovvero mano. Ciò che ci interessa di più è il fatto che la talidomide sia stata citata di nuovo in prima pagina nell’autunno 2001. Tutta la complessità della molecola risiede nel fatto che essa stessa può essere sedativa e teratogena al contempo, a causa delle sue due forme chirali.

Il termine chiralità deriva dall’etimologia della parola mano, *chyros* in greco: proprio come le mani sono immagine l’una dell’altra in uno specchio e non sovrapponibili (fatta eccezione per casi rari), due molecole sono dette chirali se l’immagine speculare di una non è sovrapponibile all’altra. *Gli enantiomeri³ hanno le stesse proprietà chimiche e fisiche, eccetto i casi di reazioni in cui la chiralità entra in gioco, proprio come nei meccanismi biologici.*⁴ Nel caso della talidomide, nella formula era presente un mix dei due enantiomeri del principio attivo. Ora, se uno dei suoi enantiomeri era un sedativo, l’altro era un teratogeno.

¹ DELBECQ D., “Chimica”. *Libération*, 11 ottobre 2001. Nel sito del “Royal Swedish Academ of Sciences” si può trovare questa parte del dibattito sulla talidomide dei tre scienziati premiati: *Questo fu proprio il caso, a esempio con il farmaco alla talidomide, che venne somministrato alle donne incinte nel corso degli anni Sessanta. Una forma di riflesso combatteva le nausee, mentre l’altra, come venne scoperto successivamente, poteva causare danni al feto.* [317]

² Nel 1968, Knowles dimostrò alla ditta Monsanto che un catalizzatore accuratamente selezionato potesse forzare la chiralità nel corso di una reazione chimica come l’“idrogenazione” e favorire il prevalere di una delle due forme. [318]

³ Cioè ciascuno dei due isomeri enantiomorfi che formano una coppia di isomeri ottici. Un enantiomorfo (al contrario) è costituito da due molecole identiche disposte in ordine inverso, ma specularmente rispetto a un piano (come un oggetto e la sua immagine riflessa nello specchio). [319]

⁴ Cf: http://chimie.scola.ac-paris.fr/sitedechimie/chi_orga/intro_stereoch.htm [320]

Dans le cas du limonène, la substance aromatique est perçue différemment suivant sa forme. La « droite » donne l'odeur caractéristique de l'orange et la « gauche » celle du citron.

En 2004, un chimiste de Bonn dut rendre son titre de docteur car sa thèse de doctorat contenait des expériences falsifiées. En effet, l'homme affirmait pouvoir influencer les réactions chimiques à l'aide d'un champ magnétique. L'ex-docteur affirmait qu'il pouvait influencer sur les molécules chirales en les tournant à l'aide d'un champ magnétique. Démasqué, le faussaire perdit ses titres.¹

Isabelle Fellay-Reynier dans sa thèse décrit les mécanismes d'action tératogène et conclut² par ces mots : *Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la tératogénicité d'une substance. Ainsi un tératogène pourrait agir de différentes façons au niveau cellulaire : diminution de la prolifération cellulaire ; mort cellulaire excessive ; diminution de la biosynthèse de composés cellulaires (enzymes, protéines structurales, hormones) ; retard dans des interactions cellulaires et empêchements des mouvements morphogénétiques.* L'explication reflète la complexité du mécanisme tératogène de la thalidomide qui reste au début 2009 toujours inexplicable. Le fonctionnement de ce tranquillisant échappe toujours aux chercheurs même si les pistes sont nombreuses. En 1993, Anne Leblond en avait décrit deux, non encore démentis par le milieu scientifique.³ *Selon certains auteurs, il existerait un métabolite non hydrolytique du thalidomide, généré par un système d'activation microsomial hépatique, mettant en jeu le cytochrome P450. Ce métabolite pourrait être responsable de l'action tératogène. La thalidomide forme un complexe plus ou moins stable avec la guanine et l'adénine, entraînant une dénaturation définitive de l'ADN.*

¹ « Fälscher ohne Dokortitel ». *Der Tagesspiegel*, 19 février 2004. [321]

² FELLAY-REYNIER Isabelle, *Thalidomide : passé, présent et avenir*. 73 p. Th : Pharmacie : Aix-Marseille II : 1988 ; n°THD 3170/A. [322]

³ LEBLOND Anne, *Le thalidomide a quarante ans : espoirs et vigilance*. Th : Pharmacie : Marseille, 1993. Le cytochrome P450 est impliqué dans la dégradation des molécules exogènes et en particulier des médicaments. [323]

Nel caso del limonene, la sostanza aromatica è percepita diversamente in base alla sua forma: la destra offre un odore caratteristico dell'arancia; la sinistra, del limone.

Nel 2004, un chimico di Bonn cedette il titolo di dottore poiché la sua tesi di dottorato conteneva dati falsificati. In effetti, l'uomo sosteneva di poter influenzare le reazioni chimiche servendosi di un campo magnetico: l'ex dottore sosteneva di poter influire sulle molecole chirali con l'aiuto di un campo magnetico. Smascherato, il falsificatore perse i suoi titoli.¹

Isabelle Fellay-Reynier, nella sua tesi, descrisse i meccanismi d'azione teratogena concludendo² con le seguenti parole: *Sono state ipotizzate più teorie per spiegare l'effetto teratogeno di una sostanza. Così, un teratogeno potrebbe agire in vari modi a livello cellulare: diminuzione della proliferazione cellulare; morte cellulare eccessiva; diminuzione della biosintesi dei composti cellulari (enzimi, proteine strutturali, ormoni); ritardi nelle interazioni cellulari e ostacoli dei movimenti morfogenetici.* La spiegazione riflette la complessità del meccanismo teratogeno della talidomide, ancora inesplicabile a inizio 2009. Il funzionamento di questo tranquillante sfugge sempre ai ricercatori, anche se dispongono di molti indizi. Nel 1993, Anne Leblond ne aveva descritti due, non ancora smentiti dalla scienza³. *Secondo alcuni autori, esisterebbe un metabolita non idrolitico della talidomide, generato da un sistema di attivazione microsomiale epatico, attivando il citocromo P450. Questo metabolita potrebbe essere il responsabile dell'azione teratogena. La talidomide forma un complesso più o meno stabile con la guanina e l'adenina, comportando una denaturazione definitiva del DNA.*

¹ “Falsi senza qualifica di Dottore”. *Der Tagesspiegel*, 19 febbraio 2004. [321]

² FELLAY-REYNIER Isabelle, *Talidomide: passato, presente e futuro*. 73 p. Th : Pharmacie : Aix-Marseille II : 1998 ; n°THD 3170/A. [322]

³ LEBLOND Anne, *La talidomide ha quarant'anni: speranze e attenzione*. Th : Pharmacie : Marseille, 1993. Il citocromo P450 si attiva nella degradazione di molecole esogene, in particolari dei farmaci. [323]

Fabienne Desenfans¹ propose six autres hypothèses : première hypothèse, antagoniste de l'acide glutamique ; seconde hypothèse, agent acylant ; troisième hypothèse, interférence avec les fonctions des nerfs cholinergiques ; quatrième hypothèse, action métabolique par l'intermédiaire d'un système mixte de fonctions monoxygénases ; cinquième hypothèse, diminution de l'acide ascorbique et sixième hypothèse, inhibition d'attachement des cellules de tumeurs à la concacavoline A.

Il y eut en pleine affaire Finkbine une hypothèse relayée par les quotidiens. On lit par exemple dans *La Nouvelle République du Centre-Ouest* que : *Selon le Daily Mirror, le recours à la thalidomide serait responsable de 300 bébés difformes en Grande-Bretagne. (...) C'est peut-être parce qu'elle attaque une vitamine indispensable à la croissance que la thalidomide provoque des naissances de bébés anormaux, estime un pharmacien chimiste de New York. Le docteur Harry Sobodka, directeur du service chimique à l'hôpital new-yorkais du Mont Sinai, a exposé hier sa théorie lors du congrès de chimie à Santa-Monica. Il semble que la thalidomide empêche dans les organismes féminins la formation d'une vitamine indispensable pour la croissance de l'embryon.*² Cette vitamine est spécialement nécessaire pendant les deux premiers mois, au moment où se forment les membres, ce qui explique pourquoi les femmes qui ont pris de la thalidomide pendant les derniers mois ont donné le jour à des bébés anormaux.³

Pendant que se déroulait le procès à Liège, une rumeur circula parmi les journalistes : la thalidomide guérirait peut-être le cancer. Relayée par la presse, cette idée pouvait sans doute expliquer son action tératogène. *Cela pouvait sembler logique, en admettant que la thalidomide soit responsable des malformations constatées chez des milliers de bébés. Les masses cancéreuses sont constituées de cellules à croissance rapide, le fœtus également. Donc, ce qui détruit les cellules d'un fœtus peut également détruire les cellules d'une masse cancéreuse.*⁴

¹ DESENFANS F., *Le passé du thalidomide lui permettrait-il un avenir ?* 68 p. Th : Pharmacie : Lille II ; n°84. [324]

² « Conséquence de la thalidomide ». *Combat*, jeudi 30 août 1962, n° 5 654, p. 8. Cette brève fut reprise dans l'article qu'Aubertin fit paraître en septembre 1962 dans le *Journal Médical de Bordeaux*. [325]

³ *La Nouvelle République du Centre-Ouest*, 30 août 1962, p. E. [326]

⁴ « La monstrueuse thalidomide porte-t-elle un espoir ? » *Paris-Match*, 24 novembre 1962, n°711. [327]

Fabienne Desenfans¹ propose altre sei ipotesi: prima, antagonista dell'acido glutammico; seconda, agente acilante; terza, interferenza con le funzioni dei nervi colinergici; quarta, azione metabolica per mezzo di un sistema a funzione mista di monoossigenasi; quinta, diminuzione dell'acido ascorbico e sesta, inibizione dell'attacco di cellule tumorali alla concacavalina A.

Nel vivo del caso Finkbine, vi fu un'ipotesi pubblicata sui quotidiani. Per esempio, si poteva leggere ne *“La Nouvelle République du Centre-Ouest”* che: *Secondo il Daily Mirror, l'assunzione della talidomide sarebbe responsabile della nascita di 300 bebè deformi in Gran Bretagna. (...) Può essere che la sostanza vada a intaccare una vitamina indispensabile alla crescita e, per questo, causi le nascite di bambini anormali, stima un farmacista chimico di New York. Ieri, il dottor Harry Sobodka, direttore del laboratorio chimico clinico all'ospedale newyorkese del Mont Sinai, ha esposto la sua teoria al congresso di chimica a Santa Monica: sembra che la talidomide impedisca, negli organismi di sesso femminile, la produzione di una vitamina indispensabile alla crescita dell'embrione²; questa vitamina è necessaria soprattutto nei primi due mesi, fase in cui si formano gli arti. Questo spiega il perché le donne che abbiano assunto la talidomide negli ultimi mesi della gravidanza, abbiano poi partorito dei bambini anormali.*³

Mentre era in atto il processo a Liegi, tra i giornalisti girava una voce, pubblicata dalla stampa, e che poteva indubbiamente spiegare l'azione teratogena: la talidomide curerebbe il cancro, forse...*Poteva sembrare logico, presupponendo che la talidomide fosse responsabile di malformazioni riscontrate su migliaia di neonati. Le masse cancerogene sono costituite da cellule a rapida crescita, come il feto. Quindi, ciò che distrugge le cellule di un feto può allo stesso modo distruggere le cellule di una massa cancerogena.*⁴

¹ DESENFANS F., *Il passato della talidomide le garantirà un futuro?* 68 p. Th. Pharmacie : Lille II ; n°84. [324]

² “Conseguenze della talidomide”. *Combat*, giovedì 30 agosto 1962, n°5 654, p. 8. Questa notizia venne ripresa nell'articolo che Aubertin pubblicò nel settembre 1962 sul *Journal Médical de Bordeaux*. [325]

³ *La Nouvelle République du Centre-Ouest*, 30 agosto 1962, p. E. [326]

⁴ “La mostruosa talidomide porta con sé una speranza?” *Paris-Match*, 24 novembre 1962, n°711. [327]

Le docteur E. P. dans *France-Observateur* confirma l'idée. « Il n'y a pas que la thalidomide » titre *France-Observateur* dans son numéro du 29 novembre 1962 (n°656). Le docteur écrit : *Le risque tératogène méritait d'être tout spécialement étudié en ce qui concerne les tranquillisants. En effet, leur mode d'action consiste le plus souvent à freiner les réactions cellulaires enzymatiques (réactions catalytiques). Ce n'est qu'à la suite des catastrophes entraînées par la thalidomide qu'on a découvert qu'elle agissait directement sur la division cellulaire. Il est même possible qu'elle ait un effet anticancéreux.* Cette nouvelle fut répercutée dans les quotidiens comme *Le Figaro* du 26 août 1962. Ce dont il faut se souvenir, c'est que le mécanisme d'action de la thalidomide reste inconnu.⁵ En quarante ans de recherches, personne n'a complètement saisi ce qui rend la thalidomide un si terrible produit tératogène.

Comment a-t-on vérifié le mécanisme tératogène de la thalidomide ?

« Ce drame ne serait jamais arrivé...si la thalidomide avait été testée sur des animaux ! » (*Les dossiers de l'écran*, Antenne 2, 7 avril 1981). Annoncé six mois à l'avance avec grand fracas par toute la presse française, Antenne 2 présentait le 7 avril 1981, dans son programme, *Les dossiers de l'écran* organisé par Armand Jammot, un film sur la vivisection d'Alain Bougrain-Dubourg suivi d'un long débat. C'est à cette occasion qu'on cria : *Si la thalidomide avait été testée sur les animaux...* Il est à noter que de nombreux antivivisectionnistes avaient téléphoné sans cesse à Antenne 2 sans jamais obtenir de réponses.

Avant de montrer la démarche suivie par les scientifiques pour vérifier l'action tératogène du tranquillisant, voyons si la Chemie Grünenthal a étudié lors du lancement du produit la possibilité d'une quelconque action secondaire et quelle était la législation à l'époque. Il est évident que tous pensaient qu'il n'était pas souhaitable que les produits psychoactifs soient prescrits en clinique avant d'être essayés sur les animaux. Or, au début des années 1960, les scientifiques ne disposaient d'aucune méthode satisfaisante pour tester les tranquillisant sur les animaux.

⁵ WUEST H. M., SIGG E. B., FRATTA I., « Pharmacological properties and teratogenic action of 2 glutarimide and 2 phtalimido – N – Methylglutarimide. » *Life Sci.*, juillet 1964, 67, pp. 721-1. [328]

Il dottor E. P., in *France-Observateur*, avvalorò l'ipotesi. "Non c'è altro che la talidomide", questo fu il titolo del giornale nel numero del 29 agosto 1962 (n°656). Il dottore scrisse: *Il rischio teratogeno meritava di essere particolarmente approfondito per quanto riguarda i tranquillanti. In effetti, la loro azione consiste il più delle volte nel frenare le reazioni cellulari enzimatiche (reazioni catalitiche). È soltanto a seguito delle catastrofi della talidomide che se ne scopre la sua azione diretta sulla divisione cellulare. È anche possibile che abbia un effetto anticancerogeno.* La notizia venne ripresa anche da altri giornali, come il numero di *Le Figaro* del 26 agosto 1962. Ma ciò di cui bisogna ricordarsi: il meccanismo d'azione della talidomide resta sconosciuto.¹ In quarant'anni di ricerche, nessuno è riuscito a comprendere del tutto ciò che rende la talidomide una così terribile sostanza teratogena.

Come si è dimostrato l'effetto teratogeno della talidomide?

"Questa tragedia non sarebbe mai successa ... se la talidomide fosse stata testata sugli animali!" (*Les dossiers de l'écran*, Antenne 2, 7 aprile 1981). Annunciato con sei mesi d'anticipo e con gran fracasso di tutta la stampa francese, Antenne 2 presentò il 7 aprile 1981, nel suo programma, *Les dossiers de l'écran*, ideato da Armand Jammot, un film di Alain Bougrain-Dubourg sulla vivisezione, che fu seguito da un lungo dibattito. Fu in quell'occasione che si urlò: *Se la talidomide fosse stata testata sugli animali ...* Da notare che tanti antivivisezionisti avevano telefonato ininterrottamente a Antenne 2, senza ottenere mai una risposta.

Prima di dimostrare la procedura seguita dagli scienziati per verificare l'azione teratogena del tranquillante, guardiamo se la Chemie Grünenthal, quando lanciò il prodotto sul mercato, avesse studiato l'eventualità di un qualsiasi effetto indesiderato e quale fosse la legislazione dell'epoca; è evidente che tutti pensavano che non fosse auspicabile che i prodotti psicoattivi venissero prescritti, in clinica, prima di essere testati sugli animali. Agli esordi degli anni '60, gli scienziati non erano in possesso di alcuna metodologia soddisfacente per poter testare i tranquillanti sugli animali.

¹ WUEST H. M., SIGG E. B., FRATTA I., "Proprietà farmacologiche e azione teratogena di 2 glutarimmidi e 2 ftalimmidi - N - Metilglutarimmidi." *Life Sci.*, luglio 1964, 67, pp. 721-4. [328]

Pour exemple, *Le docteur Reinert, chef du service pharmacologique de Pfizer, utilise chaque année pour les tests des médicaments environ 500 chiens, 500 chats, 30 singes, 800 lapins, 500 cochons, 6000 rats, 13000 souris et 100 hamsters.*

Le *Daily Mirror* du 30 mai 1962 annonce que plus de trois millions d'animaux sont employés pour les expériences dans les laboratoires britanniques.¹ La thalidomide à la base ne devait « que » procurer du bien-être. Jean Labarre² exposa les méthodes expérimentales permettant l'étude de l'effet tranquillisant chez l'animal. En France comme en Angleterre les associations antivivisection étaient populaires au début des années soixante. *Le Figaro* du 4 juin 1962 traite des récents succès de la L.F.C.L.V. (Ligue Française Contre La Vivisection) dont le siège se trouvait à Nîmes. L'association lutta notamment contre le ministère de l'Éducation nationale qui accepta sous la forte pression de ses membres d'interdire dans les écoles les expériences sur les animaux vivants. La ligue intensifia à cette époque sa lutte contre les voleurs de chiens et de chats, animaux qui étaient ensuite revendus aux laboratoires. En Angleterre ce fut le RSPCA (*Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals*) qui selon le *Times* du 3 mars 1962 entama des démarches afin de mettre fin au *cruelty to animals act* de 1876. D'abord, on étudia l'action d'un médicament au niveau des structures neurologiques. Pour se faire, les chercheurs mesuraient l'allongement de la période de sommeil, puis un second groupe de tests permettait de vérifier les modifications apportées par les tranquillisants soit aux comportements instinctifs, soit aux réflexes conditionnels de divers animaux et enfin ils observaient les comportements spontanés (exemple : l'effet des tranquillisants sur l'araignée tissant sa toile). Le *London Evening Herald* du 23 janvier 2001 publie l'article suivant : *Comparés à la courte vie et la mort violente des renards en période de chasse, une chose tout à fait naturelle et transformée par les hommes, les animaux des laboratoires tombent complètement dans l'oubli. Dans les laboratoires des universités, des écoles et des compagnies pharmaceutiques en Grande-Bretagne, nous tuons un animal toutes les dix secondes et le nombre est encore plus élevé en Suisse, en Allemagne et au Japon ; en dépit de cela, la thalidomide fit subir une terrible défaite au genre humain irréprochable.*

¹ À noter cependant l'article « Drug test errors exceptional ». *The Times*, 28 août 1962, n° 55 481, p. 4. [329]

² LABARRE J., « À propos of the abusive use of ataraxics and so-called tranquilizing agents in extrapsychiatric therapeutics. » *Ann. Soc. R. Sci. Med. Nat. Brux.*, 1963, 16, pp. 5-36. [330]

Ad esempio, *Il dottor Reinert, direttore del servizio di ricerca farmacologica di Pfizer, utilizza ogni anno per i test dei farmaci circa 500 cani, 500 gatti, 30 scimmie, 800 conigli, 500 maiali, 6000 ratti, 13000 topi e 100 criceti.*

Il *Daily Mirror* del 30 maggio 1962 dichiarava che più di tre milioni di animali venivano utilizzati per gli esperimenti nei laboratori britannici.¹ Inizialmente, la talidomide doveva soltanto procurare benessere. Jean Labarre² illustrò i metodi sperimentali che permettevano lo studio dell'effetto tranquillante sugli animali. In Francia, come in Inghilterra, le associazioni antivivisezione erano molto attive agli inizi degli anni '60. *Le Figaro* del 4 giugno 1962 parlò degli allora successi della L.F.C.L.V. (Lega Francese Contro La Vivisezione), la cui sede era situata a Nîmes: l'associazione lottò soprattutto contro il Ministero della Pubblica Istruzione che accettò, sotto la forte influenza dei suoi deputati, di vietare nelle scuole gli esperimenti sugli animali vivi. Al tempo, la lega intensificò la sua lotta contro i ladri di cani e gatti, animali che venivano poi rivenduti ai laboratori. In Inghilterra, fu il RSPCA (*Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals*) che, secondo quanto riportato dal *Times* del 3 marzo 1962, avviò delle pratiche per porre fine al *cruelty to animals act* del 1876. Prima di tutto veniva studiata l'azione di un medicinale a livello delle strutture neurologiche: per fare ciò, i ricercatori misuravano l'allungamento del periodo di sonno; poi, una seconda tranche di test permetteva di verificare le modifiche introdotte dai tranquillanti sui comportamenti istintivi, o sui riflessi condizionati di diversi animali. Infine, venivano osservati i comportamenti naturali (esempio: l'effetto dei tranquillanti sul ragno che tesse la tela). Il *London Evening Herald* del 23 gennaio 2001 pubblicò il seguente articolo: *Comparati alla vita breve e alla violenta morte delle volpi nel periodo di caccia, una cosa del tutto naturale viene trasformata dall'uomo; gli animali dei laboratori cadono completamente nell'oblio. Nei laboratori delle università, delle scuole e delle case farmaceutiche della Gran Bretagna, un animale viene ucciso ogni dieci secondi e i numeri crescono maggiormente in Svizzera, Germania e Giappone; a discapito di tutto ciò, la talidomide ha inflitto al genere umano una terribile sconfitta ineccepibile.*

¹ Da rimarcare tuttavia l'articolo "Straordinari errori di test farmacologici". *The Times*, 28 agosto 1962, n°55 481, p. 4. [329]

² LABARRE J., "A proposito dell'uso abusivo di atarassici e cosiddetti agenti tranquillanti in terapie extrasichiatriche." *Ann. Soc. R. Sci. Med. Nat. Brux.*, 1963, 16, pp. 5-36. [330]

La thalidomide fut correctement testée sur les animaux en suivant les méthodes en vigueur dans la seconde moitié des années cinquante. En Allemagne, la législation sur les dangers des médicaments était moins sévère qu'en France et c'est pourquoi la thalidomide n'a pas fait l'objet de plus de contrôles officiels. La publication en 1962, suite à un congrès tenu à Budapest, des expériences inspirées à titre privé par la firme distributrice en Grande-Bretagne de la thalidomide montre que le médicament, testé sur l'embryon de poulet et des fœtus de souris, n'était absolument pas tératogène comme le confirme Justin Besançon.

L'apaisante thalidomide avait été dite en plus inoffensive. *L'Express* du 26 juillet 1962 (n°580, p13) publie le texte suivant : *Les essais de toxicité avec la « thalidomide » sur les animaux et les expériences sur l'homme avaient montré une innocuité absolue. Le nouveau médicament semblait réellement dépourvu de tous les effets secondaires qui accompagnent généralement les hypnotiques.* Une idée similaire est diffusée dans le *France-Observateur* du 29 novembre 1962 qui ajoute que la firme n'était pas tenue légalement de faire des recherches sur les rats et se trouvait en règle avec la législation. Avec des doses cinquante fois supérieures aux doses recommandées, aucune personne ne parvint à se suicider.³ Il ne semble donc pas qu'il y ait eu de légèreté coupable, la firme allemande qui détenait la licence effectua bien, pendant trois ans⁴, sur des animaux les tests nécessaires⁵. En Angleterre, on effectua des tests similaires mais sur des animaux n'attendant aucun petit⁶. Toutefois, la puissante *British Medical Association* qui réunit près de 75 000 docteurs rappela qu'en Grande-Bretagne, les industries pharmaceutiques étaient très précautionneuses lorsqu'il s'agissait de tester les médicaments.⁷ Le docteur E. P. dans *France-Observateur* exposa une théorie différente. Selon ses écrits, la catastrophe aurait pu être évitée si les *recherches toxicologiques et biologiques* avaient été faites dans un véritable esprit scientifique, alors qu'on s'est borné à déterminer la dose létale. Or, il n'y a aucun rapport entre la toxicité et le risque tératogène. On peut citer par exemple la rubéole qui provoque des malformations sur

³ *Carrefour*, 13 juin 1962, n° 926, p. 17. [331]

⁴ « Voici le dossier de la thalidomide ». *L'Aurore*, 13 novembre 1962, n°5 658, p. 9a. Après ces trois années, l'Office fédéral donna son visa. [332]

⁵ « Voici pourquoi les Français ont évité les méfaits de la thalidomide ». *Le Figaro*, 17 août 1962, n° 5585. *Les tests expérimentés sur des animaux avaient été probants, les rapports et analyses concluants.* Dans *Carrefour* du 14 novembre 1962, Jean Rostand dit : *Je tiens à défendre les experts. Ce n'est absolument par leur faute.* [333]

⁶ « No scapegoat for drug hazards ». *Sunday Telegraph*, 5 août 1962, n° 79, p. 10. [334]

⁷ *Daily Mirror*, 21 juillet 1962, n° 18 223, p. 7. [335]

La talidomide fu correttamente testata sugli animali rispettando i metodi in vigore nella seconda metà degli anni cinquanta. In Germania, la legge sui pericoli dei medicinali era meno ferrea rispetto a quella francese, ed è questo il motivo per cui la talidomide non è stata oggetto di più controlli ufficiali. Nel 1962, a seguito di un congresso tenutosi a Budapest, la pubblicazione delle ricerche svoltesi privatamente presso la ditta fornitrice di talidomide in Gran Bretagna dimostrò che il medicinale, testato su embrioni di polli e feti di conigli, non era affatto teratogeno, come conferma anche Justin Besançon.

La rassicurante talidomide era stata descritta, inoltre, come inoffensiva. L'Express del 26 luglio 1962 (n°580, p13) pubblicò il seguente testo: *Le verifiche della tossicità della talidomide sugli animali e gli esperimenti sull'uomo ne avevano provato l'innocuità assoluta. Effettivamente, il nuovo farmaco sembrava essere privo di qualsiasi effetto collaterale, generalmente tipico degli ipnotici.* Una simile credenza venne diffusa anche dal *France-Observateur*, del 29 novembre 1962, aggiungendo che *la ditta non era legalmente tenuta a testare sui ratti e rispettava perfettamente la legge.* Con dosi cinquanta volte superiori alle dosi raccomandate, nessuno arrivò a suicidarsi.¹ Quindi non sembrava che ci fosse stata una colpevole leggerezza: la ditta tedesca, in possesso di una licenza, per tre anni² effettuò i test necessari sugli animali.³ In Inghilterra, vennero eseguiti dei test simili, ma su animali che non fossero incinti.⁴ Tuttavia, la potente British Medical Association, che include circa 75000 dottori, ricordò che in Gran Bretagna, le ditte farmaceutiche erano molto accorte quando si trattava di testare i medicinali.⁵ Il dottor E.P., in *France-Observateur*, espone un pensiero diverso: secondo i suoi scritti, *la catastrofe avrebbe potuto essere evitata se le ricerche tossicologiche e biologiche fossero state condotte con vero spirito scientifico, quand'invece ci si limitò soltanto a determinare quale fosse la dose letale. Ora, non c'è alcun rapporto tra la tossicità e l'effetto teratogeno. Per esempio, si può far cenno alla rosolia che provoca* *malformazioni* *al*

¹ *Carrefour*, 13 giugno 1962, n°926, p. 17. [331]

² "Ecco il dossier della talidomide". *L'Aurore*, 13 novembre 1962, n°5 658, p. 9a. Dopo i tre anni, l'Ufficio federale concesse il visto. [332]

³ "Ecco perché i francesi hanno evitato i misfatti della talidomide". *Le Figaro*, 17 agosto 1962, n°5585. *I test sugli animali erano stati concreti, i rapporti e le analisi conclusive.* In *Carrefour* del 14 novembre 1962, Jean Rostand disse: *Ci tengo a difendere gli esperti. Non è assolutamente colpa loro.* [333]

⁴ "No capri espiatori per azzardi farmacologici". *Sunday Telegraph*, 5 agosto 1962, n°79, p. 10. [334]

⁵ *Daily Mirror*, 21 luglio 1962, n°18 223, p. 7. [335]

*le fœtus sans pour cela incommoder la mère. La vision fut partagée par le journal du parti communiste belge, Le Drapeau Rouge, qui accusa les protagonistes de l'industrie libre qui mirent sur le marché un médicament insuffisamment expérimenté qui torturait l'enfant dans le sein de la mère, contrariant affreusement l'œuvre de la nature.*¹

La Grünenthal fit-elle son travail ?

Lorsque entre 1945 et 1948, elle produisait la pénicilline dont la faible toxicité faisait référence, des études avaient été sérieusement menées afin de contrôler ses effets sur le fœtus. Deux groupes de chercheurs étudièrent la transmission de la pénicilline à travers le placenta vers le liquide amniotique et le sang du fœtus (la première équipe avec Woltz et Zintel et la seconde avec Hutter et Parks). Il en résulta que la pénicilline passait de la circulation sanguine de la mère à celle du fœtus assez facilement pour que des concentrations thérapeutiques efficaces y soient atteintes sans difficulté. Les auteurs cités recommandaient de remplacer chez la femme enceinte les sulfamides, trop souvent toxiques, par de la pénicilline. Les tests sur les animaux posent la question de la réaction des animaux face à un monstre. Lorsqu'un animal donne la vie à un animal monstrueux, très souvent il met bas prématurément, sinon il dévore son petit à la naissance.

Au début des années soixante, pour les études expérimentales, la science n'utilisait qu'une seule espèce, le rat², dans les études tératologiques³ et l'expérience dans ce domaine était limitée. *Le rat et le rat blanc*, écrit Henri Jacotot, *variété du rat albinos du rat sauvage, est un animal doux et très maniable. Il est recommandable de n'employer les rats blancs à la reproduction que lorsqu'ils ont quatre mois. La gestation dure de 25 à 30 jours ; les portées sont de quatre à cinq petits ; il y en a trois ou quatre par an, la mère allaite pendant deux semaines. L'usage de « lignées pures » tend à se répandre et c'est fort heureux, en France, le Centre de sélection des animaux de laboratoire de Gif-sur Yvette est, dès à présent, en mesure de délivrer aux établissements qui désireraient en faire l'élevage des souches diverses de rats, de souris, même de cobayes. Néanmoins dans la plupart des cas, les laboratoires doivent se contenter d'animaux de races*

¹ *L'Humanité*, mercredi 13 juin 1962, n° 5 533, p. 9. [336]

² Les animaux utilisés en 1962 pour les tests étaient le lapin, la souris, le rat blanc, le hamster et la poule. Henri Jacotot, *Animaux de laboratoire*. Saint-Mandé : Éditions de la Tourelle, 1962, 104 p. [337]

³ <http://www.gircor.net/pub/d3/d3.htm> [338]

*feto, senza però scomodare la madre. Il pensiero fu condiviso dal giornale del partito comunista belga, Le Drapeau Rouge, che accusò i protagonisti della libera industria di aver messo sul mercato un farmaco non sufficientemente sperimentato, torturando il bambino nel grembo della madre e ostacolando terribilmente l'opera della natura.*¹

La Grünenthal fece il suo lavoro?

Quando, tra il 1945 e il 1948, la ditta produceva penicillina, il cui basso tasso di tossicità era notevole, furono condotti seriamente degli studi al fine di verificare i suoi effetti sul feto. Due gruppi di ricercatori studiarono il passaggio della penicillina, attraverso la placenta, al liquido amniotico e al sangue del feto (la prima equipe con Woltz e Zintel, mentre la seconda con Hutter e Parks): ne risultò che la penicillina passava dalla circolazione sanguigna della madre a quella del feto abbastanza facilmente affinché delle concentrazioni terapeutiche efficaci fossero possibili senza complicazioni. Gli autori citati raccomandavano di sostituire nella donna incinta i sulfamidici, molto spesso tossici, con la penicillina. I test sugli animali posero la questione della loro reazione di fronte a un mostro: quando un animale dà vita a un animale mostruoso, molto spesso figlia prematuramente, altrimenti lo divora alla nascita.

All'inizio degli anni sessanta, per le ricerche sperimentali, la scienza usava soltanto una specie, ovvero il ratto², negli studi teratologici³, dunque l'esperienza nel settore era abbastanza limitata. *Il ratto e il ratto bianco*, scrisse Henri Jacotot, *varietà albina del ratto selvatico è un animale dolce e maneggevole. È raccomandabile utilizzare i ratti bianchi per la riproduzione a partire dal loro quarto mese di vita. La gestazione dura dai 25 ai 30 giorni; i numeri di cuccioli, da quattro a cinque. Ce ne sono tre o quattro all'anno e la madre allatta per due settimane. L'impiego delle "razze pure" diventò sempre più comune e se ne compiace, in Francia, il Centro di selezione degli animali di laboratorio di Gif-sur-Yvette che sarà, da ora in poi, in grado di consegnare agli stabilimenti, che desidererebbero allevarne, specie diverse di ratti, topi, anche di cavie. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, i laboratori devono accontentarsi di animali di razze comuni o non accuratamente selezionati,*

¹ *L'Humanité*, mercoledì 13 giugno 1962, n°5 553, p. 9. [336]

² Nel 1962, gli animali utilizzati per i test erano il coniglio, il topo, il ratto bianco, il criceto e la gallina. Henri Jacotot, *Animali da laboratorio*. Saint-Mandé: Éditions de la Tourelle, 1962, 104 p. [337]

³ <http://www.gircor.net/pub/d3/d3.htm>. [338]

communes ou imparfaitement sélectionnés, expliqua le chef du service de microbiologie animale à l'Institut Pasteur.

Les premières expériences faites sur plusieurs lignées de rats montrèrent que ce rongeur était peu sensible à l'action de la thalidomide. Celle-ci déterminait des résorptions fœtales, mais pas d'anomalies macroscopiquement décelables. Ce n'est que lorsque les expériences furent étendues à d'autres espèces que les chercheurs purent amener la preuve de l'action tératogène de ce somnifère.

Il ne serait venu à l'esprit de personne de proposer des essais cliniques¹ sur les femmes enceintes.² Justin-Benançon rappelle que : *La grossesse n'est pas une maladie. Il ne s'agit pas de guérir une femme de sa grossesse avec un médicament nouveau, comme on tente de guérir un érysipèle avec un nouvel antibiotique. Il s'agit de savoir si tel médicament en cours d'expertise, lorsqu'il est prescrit chez une femme enceinte, est susceptible de nuire au fœtus.*

Pourtant c'est suite à une diffusion à grande échelle que les thérapeutes se rendent compte de certaines propriétés du produit. L'expérimentation sur l'homme de nouveaux médicaments a cours normalement et régulièrement dans les hôpitaux. Suite au procès de Nuremberg, des règles strictes furent adoptées. Le consentement du sujet est la première règle formulée le 19 août 1947 : *Consentement volontaire du sujet pourvu de la capacité légale totale de consentir, sans contrainte d'aucune sorte, et avec connaissance détaillée de la nature et des risques de l'expérience. L'expérimentateur ne peut déléguer sa responsabilité dans ce domaine.*

¹ Les essais cliniques sont indispensables parce qu'ils permettent de constater des effets que l'étude sur l'animal ne permet pas de prévoir. [339]

² SEGRETTIN A., *Effets secondaires des médicaments : « la façon de chercher vaut mieux que ce que l'on trouve »*. Th : Médecine : Paris VI : 1975 ; n° 269. Il écrit dans sa thèse, page 4 : *Lorsqu'une molécule pour une raison ou pour une autre paraît susceptible d'avoir une valeur thérapeutique, elle passe d'abord dans les mains des pharmacologues, dont le but est d'en étudier la toxicité et l'efficacité. Mais la plus grande partie des essais étant étudiée chez l'animal comment peut-on extrapoler chez l'homme ?* Deux pages plus loin, il rappelle les mots du professeur Heusghem : *Ne serait-il pas préférable que les essais soient plus portés sur l'homme et que l'expérimentateur essaie de dire au clinicien qui constitue le maillon terminal de la chaîne : « voilà jusqu'où vous pouvez aller » et non pas que ce soit le clinicien qui désire ou détermine jusqu'où il peut aller, un peu sur le dos du malade.* [340]

spiegò il direttore del servizio di microbiologia animale dell'Institut Pasteur.

I primi esperimenti condotti su più specie di ratti dimostrarono che questo roditore era poco sensibile all'effetto della talidomide: quest'ultima comportava dei riassorbimenti degli embrioni, ma non provocava anomalie riscontrabili macroscopicamente. Ma fu soltanto quando gli esperimenti coinvolsero altre specie, che i ricercatori poterono arrivare alla prova dell'azione teratogena di quel sonnifero.

Non sarebbe venuto in mente a nessuno di proporre dei trial clinici¹ su donne incinte.² Justin-Besançon ricorda che: *La gravidanza non è una malattia; non si tratta di guarire una donna con un farmaco nuovo, come si cerca di guarire l'erysipela con un nuovo antibiotico. Si tratta, invece, di sapere se tale farmaco in via di sperimentazione, prescritto in gravidanza, possa danneggiare il feto.*

Eppure fu a seguito di una diffusione su larga scala che i medici si resero conto di alcune proprietà del prodotto: la sperimentazione sull'uomo dei nuovi medicinali ha luogo, normalmente e regolarmente, negli ospedali. Dopo il processo di Norimberga, vennero adottate regole ferree. Il consenso del soggetto fu la prima regola emanata il 19 agosto 1947: *Consenso volontario del soggetto provvisto della totale capacità legale di consentire, senza costrizioni di alcun tipo, e con conoscenza della natura e dei rischi dell'esperimento. Il ricercatore non può delegare la sua responsabilità in questo ambito.*

¹ I trial clinici sono indispensabili perché permettono di verificare effetti che gli studi sugli animali non permettono di prevedere. [339]

² SEGRETTIN A., Effetti collaterali dei farmaci: "il modo in cui si cerca è migliore di quello che si trova". Th : Médecine : Paris VI : 1975 ; n°269. Scrive nella sua tesi, pagina 4: *Quando una molecola, per qualsiasi motivo, sembra essere suscettibile a possedere un valore terapeutico, passa prima di tutto nelle mani dei farmacologi, il cui compito è quello di studiarne la tossicità e l'efficacia. Ma la maggior parte dei test, poiché condotti su animali, come garantiscono per l'uomo? Due pagine più avanti, ricorda le parole del professor Heusghem: Non sarebbe meglio che i test fossero condotti sugli uomini e che sia il ricercatore che provi a dimostrare al medico, ultimo anello della catena, fin dove "può arrivare", piuttosto che sia il medico stesso a determinare fin dove egli stesso può arrivare, sulla pelle del paziente? [340]*

L'extraordinaire pouvoir tératogène de la thalidomide sur les animaux

Face à ce problème, les chercheurs lancèrent de grands programmes de recherche et de tests sur les animaux. Or, les animaux très vite vinrent à manquer. C'est ce qui poussa les chercheurs en Grande-Bretagne à élever la voix dans le *Sunday Times*. La plupart des compagnies pharmaceutiques testèrent à nouveau l'ensemble de leur gamme afin de vérifier si les médicaments ne risquaient pas d'affecter les bébés à naître. Plus de laboratoires, plus de recherches, plus d'espace et si possible plus de chercheurs ; inévitablement cela signifiait des coûts plus élevés. En plus, l'acquisition de quantités de lapins de Nouvelle-Zélande plus sensibles dans le développement de certains handicaps allait poser des problèmes de livraison.¹

Outrepassant les soucis logistiques, les laboratoires s'organisèrent et lancèrent le programme d'étude sur la thalidomide. Les expérimentateurs essayèrent de reproduire les malformations sur le rat. A. Giroud et L. Mercier-Parot administrèrent des doses quotidiennes de 250 à 500 mg/Kg avant l'accouplement ou seulement après et ils observèrent des résorptions, mais jamais des malformations. Ainsi, ils prouvèrent que le rat n'était pas sensible à l'action tératogène de la thalidomide. Somers G. S. de la *Distillers* le prouva dès la fin de l'hiver 1962.² Par contre Dwornik J. J. et Moore K. L. ont administré à des rates albinos Holtzman gestantes, par voie intrapéritonéale ou par tubage stomacal, des doses de 25,50 ou 500 mg de thalidomide pendant la période de développement des membres des embryons. Dans un seul cas, ils observèrent des malformations des membres ressemblant étroitement à celles que la thalidomide provoque chez l'homme et le lapin.³ Certains souches comme les rats Winstar sont très résistantes. Chez la souris, au contraire, ils notèrent des résorptions et des malformations. Avec des doses élevées, les résorptions furent fréquentes et 10% des fœtus présentèrent des anomalies. Avec de faibles doses, 50 à 70 mg/Kg, ils observèrent le pourcentage le plus élevé de malformations.

¹ « Drug firms say new tests will mean higher prices ». *Sunday Times*, 2 décembre 1962, n°7 281, p. 1. [341]

² SOMERS G. S., « Thalidomide and congenital abnormalities ». *Lancet*, avril 1962, 28, 1, pp. 912-3. [342]

³ DWORNIK J. J., MOORE K. L., « Skeletal malformations in the Holtzman rat embryo following the administration of thalidomide ». *J. Embryology exp. morphol.*, avril 1965, 13, pp. 181-93. [343]

Lo straordinario potere teratogeno della talidomide sugli animali

Di fronte a questo problema, i ricercatori diedero il via a grandi programmi di ricerca e test sugli animali. Ora, gli animali, molto velocemente, vennero a mancare: questo è ciò che spinse i ricercatori britannici a farsi sentire sul *Sunday Times*. La maggior parte delle case farmaceutiche testò nuovamente l'insieme della sua produzione per verificare se i medicinali rischiassero o meno di intaccare il bambino, prossimo alla nascita: più laboratori, più ricerche, più spazio e, quando possibile, più ricercatori; inevitabilmente, tutto ciò comportava costi maggiori. Inoltre, l'acquisto di quantità di conigli della Nuova Zelanda, più sensibili allo sviluppo di determinati handicap, avrebbe comportato problemi di consegna.¹

Tralasciando preoccupazioni logistiche, i laboratori si organizzarono e lanciarono il programma di ricerca sulla talidomide. I ricercatori cercarono di riprodurre le malformazioni sui ratti. A. Giroud e L. Mercier-Parot somministrarono quotidianamente dosi dai 200 ai 500 mg/Kg prima dell'accoppiamento, o anche dopo, riscontrando dei riassorbimenti embrionali, ma senza malformazioni. Così, dimostrarono che il ratto non era sensibile all'azione teratogena della talidomide. Somers G. S. della *Distillers* dimostrò lo stesso al termine dell'inverno 1962.² Invece, Dwornik J. J. e Moore K. L. somministrarono, per via intraperitoneale o per intubazione dello stomaco, a dei ratti Holtzman albini in gravidanza, dosi di 25,50 o 500 mg di talidomide nella fase di sviluppo degli arti degli embrioni. In un solo caso furono osservate delle malformazioni molto simili a quelle che la sostanza aveva causato sull'uomo e sul coniglio.³ Alcune specie, come i ratti Wistar, sono più resistenti. Al contrario, nei topi, furono notati riassorbimenti embrionali e malformazioni. Con dosi massicce, i riassorbimenti embrionali erano frequenti e il 10% dei feti presentava delle anomalie; con dosi leggere, da 50 a 70 mg/Kg, fu osservata la percentuale più alta di malformazioni.

¹ "Case farmaceutiche dicono: nuovi test significheranno prezzi più alti". *Sunday Times*, 2 dicembre 1962, n°7 281, p. 1. [341]

² SOMERS G. S., "Talidomide e anomalie congenite". *Lancet*, aprile 1962, 28, 1, pp. 912-3. [342]

³ DWORNIK J. J., MOORE K. L. "Malformazioni dello scheletro nell'embrione del ratto Holtzman da somministrazione di talidomide". *J. Embryology exp. morphol.*, aprile 1965, 13, pp. 181-93. [343]

Dans la plupart des cas, il s'agissait de malformations de la face, du palais et des becs-de-lièvre.¹ Éric Gelot consacra sa thèse de vétérinaire à l'étude des *variations de sensibilité embryonnaire de différentes souches de souris à la thalidomide*.²

Le lapin s'avéra très sensible à l'action de la thalidomide, 30% des fœtus furent constatés comme étant anormaux, ils avaient principalement des malformations du système nerveux. Somers provoqua des malformations sur les lapins semblables à celles observés chez l'homme.³ Des lapines faisant partie d'un élevage privé furent traités avec la thalidomide de 30, 100, 300 mg/Kg, que les chercheurs ajoutèrent à la nourriture. Des malformations caractéristiques furent observées pour les différentes doses administrées dans un fort pourcentage des animaux. Ces malformations qui présentent des ressemblances avec celles du syndrome des embryopathies humaines dues à la thalidomide sont considérées comme des réactions spécifiques à la substance ingérée. L'*Agricultural Research Council Unit of Reproductive Physiological and Biochemistry* de l'université de Cambridge fit des tests sur les lapins mâles. Ils constatèrent d'importantes pertes de portées.⁴ Le *White New Zealand*, l'*Himalayan* et le Fauve de Bourgogne sont plus sensibles au pouvoir tératogène de la thalidomide.

Sur le singe, Jerold F. Lucey et Richard E. Behram constatèrent lors de leurs expériences qu'il n'y eut aucun petit singe survivant.⁵

¹ On trouve une lettre dans le journal américain, *The Arizona Republic* du 14 février 1990, adressée à l'éditorialiste Laura Einsteadig, sur les tests de la thalidomide sur les souris. [344]

² GELOT E., *Variations de sensibilité embryonnaire de différentes souches de souris à la thalidomide*. Th : Vétérinaire : Lyon : 1995 ; n° 35. Son étude porta sur les souches Black C27 et Swiss CD1 qui se sont révélées sensibles. [345]

³ SMITHELLS R. W., « Thalidomide and after ». *Develop. Med. Child. Neurol.*, août 1962, 4, 425-8. Aubertin précise qu'il y parvint après administration de 150 mg/Kg de thalidomide. De très nombreux articles relatent les expériences des centres de recherches. Nous citerons LOOSLI B., « Instruction of fetal malformations in rabbits with thalidomide ». *Pathol. Microbiol.*, 1964, 27, pp. 1003-11. [346]

⁴ LUTWAK-MANN C., « Observations on progeny of thalidomide treated male rabbits ». *Br. Med. J.*, avril 1964, 25, 5390, pp. 1090-1. Cette information fut transmise au *Sunday Times* qui l'imprima le 29 avril 1962 en page 6. [347]

⁵ LUCEY J. F., BEHRAM R. E., « Thalidomide : effect upon pregnancy in the rhesus monkey ». *Science*, 1963, 139, 1295-6 et DROBECK H. P., COULSTON F., CORNELIUS D., « Effects of thalidomide on fetal development in rabbits and on establishment of pregnancy in monkey ». *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, mars 1965, 69, pp. 165-78. [348]

Nella maggior parte dei casi, si trattava di malformazioni della faccia, del palato e del labbro leporino.¹ Éric Gelot dedicò la sua tesi di veterinaria allo studio delle *variazioni di sensibilità embrionale da talidomide in diverse specie di topi*.²

Il coniglio si rivelò essere molto sensibile all'azione della talidomide: il 30% dei feti venne dichiarato anormale, principalmente per malformazioni al sistema nervoso. Somers provocò malformazioni sui conigli simili a quelle osservate nell'uomo³: dei conigli di un allevamento privato furono trattati con la talidomide a dosi di 30, 100, 300 mg/Kg, che i ricercatori mescolarono al cibo: vennero poi osservate delle malformazioni caratteristiche in base alla diversa posologia somministrata in un'alta percentuale degli animali. Queste malformazioni, simili a quelle delle embriopatie umane da talidomide, vennero considerate come reazioni specifiche alla sostanza ingerita. L'*Agricultural Research Council Unit of Reproductive Physiological and Biochemistry* dell'università di Cambridge eseguì dei test su conigli di sesso maschile, riscontrando importanti perdite di peso.⁴ *Il White New Zeland*, l'*Himalayan* e il Fauve di Borgogna erano più sensibili all'effetto teratogeno della talidomide.

Sulle scimmie, Jerold F. Lucey e Richard E. Behram verificarono tramite i loro studi che nessun cucciolo sopravvisse.⁵

¹ Si trova una lettera sul giornale americano, *The Arizona Republic*, del 14 febbraio 1990, indirizzata alla giornalista Laura Einsteadig, sui test della talidomide sui conigli. [344]

² GELOT E., *Variazioni della sensibilità embrionale, dovute alla talidomide, in diverse specie di coniglio*. Th : Vétérinaire : Lyon : 1995 ; n°35. Il suo studio venne effettuato sulle specie BlackC27 e SwissCD1, rivelatesi sensibili. [345]

³ SMITHELLS R. W., "La talidomide e il suo seguito". *Develop. Med. Child. Neurol.*, agosto 1962, 4, 425-8. Aubertin precisa che ottené il risultato a seguito di una somministrazione di una dose di 150 mg/Kg di talidomide. Molti articoli riportano gli esperimenti di diversi centri di ricerca. Citeremo LOOSLI B., "Istruzioni per malformazioni dei feti di coniglio con talidomide". *Pathol. Microbiol.*, 1964, 27, pp. 1003-11. [346]

⁴ LUTWAK-MANN C., "Osservazioni sulla progenie di conigli maschi trattati alla talidomide". *Br. Med. J.*, aprile 1964, 25, 5390, pp1090-1. L'informazione fu trasmessa al *Sunday Times* che la pubblicò il 29 aprile 1962, pagina 6. [347]

⁵ LUCEY J. F., BEHRAM R. E., "Talidomide: effetto sulla gravidanza del macaco". *Science*, 1963, 139, 1295-6 e DROBECK H. P., COULSTON F., CORNELIUS D., "Effetti della talidomide sullo sviluppo fetale nei conigli e sulla gravidanza nella scimmia". *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, marzo 1965, 69, pp. 165-78. [348]

Sur le poulet,¹ Berthe Salzgeber du laboratoire d'embryologie expérimentale du Collège de France et du C.N.R.S. essaya par différents procédés d'obtenir des phocomèles. La thalidomide en suspension dans l'eau distillée ou dans un solvant ou sous forme de poudre est déposée sur la région caudale de l'embryon de poulet, libérée des membranes vitelline et amniotique. L'action tératogène de la thalidomide rappelle celle d'une autre substance administrée directement à l'embryon de poulet, l'ypérite azotée, qui agit de manière élective sur les ébauches des membres et fait apparaître une forte proportion de sujets phocomèles.

Les expériences ont montré que le dépôt d'une poudre quelconque sur l'embryon à des stades précoces du développement, de trente heures à quarante-huit heures, provoque des malformations de la région caudale, identiques à celles qu'on observe après traitement des embryons par la thalidomide. Sur quatre-vingts embryons traités à la thalidomide, trois sont morts. Sur les soixante-dix-sept survivants, quatorze sont nés avec des malformations. La phocomélie fut observée dans 11% des cas.² D'autres tel Kemper injectèrent 0,5 mg de thalidomide sous forme de suspension dans le vitellus avant incubation. Il obtint diverses malformations de l'œil, du bec et des pattes. Weidman, Young et Zollman expérimentèrent la thalidomide sur neuf chiennes de race Beagle. Elles mirent au monde trente nouveau-nés dont huit avec les malformations suivantes : une fissure palatine, une côte surnuméraire, de la gangrène des orteils, des anomalies vertébrales et sternébrales, six chiots furent frappés de mortinatalité ou de mortalité néonatale.³ Sur la truie, si les nouveau-nés examinés furent nombreux, le pourcentage des sujets malformés resta trop peu élevé pour permettre une interprétation univoque. Et puis, il reste les expériences de Jean Rostand rapportées dans *Carrefour*, qui répondant à la question de Jean Barial « Avez-vous vous-même fabriqué des animaux d'une telle sorte ? » répondit : *J'ai surtout étudié quant à moi les anomalies naturelles. (...) Sur des grenouilles, j'ai essayé la thalidomide, cela n'a absolument rien donné. Mais ce qui ne*

¹ L'embryon de poulet est plus accessible à l'expérimentation que l'embryon de mammifère. [349]

² SALZGEBER B., « L'obtention expérimentale de la phocomélie chez l'embryon de poulet ». *Rev. Franç. Études Clin et Biol.*, 1966, XI, pp. 60-68. Des planches avec les squelettes des embryons de poulet sont publiées dans l'article : SALZGEBER B., SALAÛN J., « Action de la thalidomide sur l'embryon de poulet ». *J. Embryol. exp. Morph.*, avril 1965, 13, 2, pp. 159-170. [350]

³ DELATOUR P., DAMS R., FAVRE-TISSOT M., « Thalidomide : embryopathies chez le chien ». *Thérapie*, 1965, XX, pp. 573-589. [351]

Sui polli¹, Berthe Salzgeber del laboratorio di embriologia sperimentale del Collège di Francia e del C.N.R.S. cercò di ottenere con metodi diversi dei casi di focomelia. La talidomide in sospensione in acqua distillata, in un solvente, o in polvere, si depone sulla regione caudale dell'embrione di pollo, rilasciata dalla membrana vitellina e da quella amniotica. L'azione teratogena della talidomide ricorda quella di un'altra sostanza somministrata direttamente all'embrione di pollo, l'azoiprite, che agisce in modo elettivo sugli abbozzi di arti, facendo così riscontrare numerosi casi di focomelia.

Gli esperimenti dimostrarono che i depositi di una polvere qualsiasi sull'embrione, nelle fasi precoci dello sviluppo, dalle trenta alle quarantotto ore, causavano delle malformazioni nella regione caudale, identiche a quelle osservate post trattamento da talidomide: su ottanta embrioni trattati, tre morirono; mentre, dei settantasette sopravvissuti, quattordici nacquero deformati. La focomelia venne riscontrata nell'11% dei casi.² Altri, come Kemper, iniettarono 0,5 mg di talidomide sotto forma di sospensione nel tuorlo prima dell'incubazione: riscontrarono diverse malformazioni dell'occhio, del becco e delle zampe. Weidman, Young e Zollman sperimentarono la talidomide su nove cani Beagle, che misero al mondo trenta cuccioli, di cui otto presentavano le seguenti malformazioni: una fessura palatina, coste soprannumerarie, cancrena delle orecchie, anomalie vertebrali e sternali, sei cuccioli furono colpiti da morte intrauterina o neonatale.³ Sulla scrofa, anche se nacquero molti cuccioli, la percentuale dei soggetti deformati fu troppo bassa da potere permettere un'interpretazione univoca. Inoltre, rimasero gli esperimenti di Jean Rostand riportati in *Carrefour*, il quale, rispondendo alla domanda di Jean Barial "Voi stessi avete creato degli animali del genere?", disse: *Per quanto mi riguarda, ho studiato soprattutto le anomalie naturali. (...) Ho testato la talidomide anche sulle rane, senza però ottenere nulla. Ma ciò che non ha effetto sulla rana, potrà far ottenere un terribile risultato su cani e ratti.*

¹ L'embrione del pollo è più accessibile rispetto all'embrione di un mammifero. [349]

² SALZGEBER B., "Ottenimento sperimentale di focomelia nell'embrione del pollo". *Rev. Franç. Etudes Clin. Et Biol.*, 1966, XI, pp60-68. Illustrazioni di scheletri di embrioni del pollo sono pubblicati nell'articolo: SALZGEBER B., SALAÜN J., "Azione della talidomide sull'embrione del pollo". *J. Embryol. exp. Morph.*, aprile 1965, 13, 2, pp. 159-170. [350]

³ DELATOUR P., DAMS R., FAVRE-TISSOT M., "Talidomide: embriopatie nel cane". *Thérapie*, 1965, XX, pp. 573-589. [351]

donne rien sur la grenouille aura un résultat terrible sur le chien ou sur le rat.

Sur l'ensemble des expériences menées, il ressort que la thalidomide se révèle tératogène pour certaines espèces animales seulement et est sans action sur d'autres. Même si la recherche sur l'animal ne permet pas d'affirmer l'innocuité d'un médicament pour l'embryon humain, la preuve est faite, les multiples expérimentations animales ont apporté la confirmation des effets tératogènes de la thalidomide. À partir de ce moment, les médicaments allaient être, pour éviter un tel accident thérapeutique collectif, testés sur plusieurs types d'animaux.

Dall'insieme degli esperimenti svolti, ne conseguì che la talidomide si rivelava teratogena solo per alcune specie, mentre su altre non aveva alcun effetto. Anche se la ricerca sugli animali non permetteva di confermare l'innocuità di un farmaco per l'embrione umano, fu comunque evidente che, grazie alle varie sperimentazioni, la talidomide aveva un effetto teratogeno. Da quel momento in poi, per evitare che si ripettesse un simile incidente terapeutico di massa, i farmaci sarebbero stati testati su più specie animali.

Les prothèses : opérer les enfants est une priorité

Les premières opérations débutèrent pendant l'été 1962. Il n'était pas question de laisser les enfants dans leur état. La première intervention chirurgicale médiatisée se fit à Los Angeles au *Harbor General Hospital*. Des chirurgiens tentèrent de corriger la grave malformation congénitale dont était atteint un bébé de dix semaines, William Joseph Webb, qui naquit avec un bras atrophié et des mains difformes. Au bras droit il n'avait qu'une partie du radius et était dépourvu des pouces. Les chirurgiens libérèrent une extrémité d'un os de sa jambe gauche, le péroné, un os long et mince. L'intervention dura trois heures et le bébé la supporta bien. Dans un deuxième temps opératoires les chirurgiens enlevèrent le péroné de la jambe choisie et le transférèrent dans le bras droit et ils espéraient que l'os transplanté relié à la main pourrait remplacer ainsi le radius incomplet. Les chirurgiens estimèrent que des interventions ultérieures seraient nécessaires pour permettre au bras de fonctionner normalement. Ils se proposèrent de corriger l'absence des pouces par d'autres opérations. La diffusion à grande échelle de l'information redonna de l'espoir aux familles. Avant l'affaire de la thalidomide, les défauts aux os étaient très rares. Les chirurgiens n'avaient pas ou peu d'expériences thérapeutiques et du jour au lendemain, ils se trouvèrent confrontés à ce problème. Sulamaa et Ryoeppey rapportent les premières opérations tentées par l'hôpital universitaire de pédiatrie d'Helsinki sur des défauts congénitaux aux os. Depuis 1946, la plupart des enfants ayant des malformations aux os en Finlande étaient vus dans cet hôpital. Dans 90% des cas, l'âge d'admission se situait entre six et douze mois. Ci-après, la distribution des enfants ayant des os difformes et visités dans l'hôpital :

Défauts	1947-1952	1953-1957	1958-1962
Radius	3	5	25
Cubitus	1	-	4
Humérus	-	1	10
Fémur	1	1	5
Tibia	1	4	-
Fibula	-	-	6
Total	6	11	50

Le but de ces opérations était de réduire au maximum le handicap, soit en rendant la fonction au membre déficient par une prothèse, soit en préparant la mise en place des membres artificiels.

Tous s'accordèrent sur un point : il fallait que les interventions s'effectuent le plus tôt possible pour quatre raisons :

Le protesi: operare i bambini è una priorità

Le prime operazioni iniziarono l'estate del 1962: non era il caso di lasciare i bambini in quelle condizioni. Il primo intervento chirurgico mediato ebbe luogo a Los Angeles, presso il *Harbor General Hospital*: i chirurghi tentarono di correggere la grave malformazione congenita da cui era colpito un bambino di appena dieci settimane, William Joseph Webb, che nacque con un braccio atrofico e mani deformi. Il braccio destro presentava solo una parte del radio e le mani erano prive dei pollici. I chirurghi liberarono una estremità di un osso della gamba sinistra: il perone, un osso lungo e sottile. L'intervento durò tre ore e il bambino lo affrontò bene. Con una seconda operazione, venne estratto il perone della gamba selezionata e fu trasferito nel braccio destro, nella speranza che l'osso trapiantato, legato alla mano, potesse supplire al radio incompleto. I chirurghi ritennero che sarebbero stati necessari altri interventi affinché il braccio potesse funzionare normalmente e ne proposero altri per correggere l'assenza dei pollici. La diffusione su ampia scala della notizia riaccese la speranza nelle famiglie. Prima del caso talidomide, le malformazioni delle ossa erano molto rare. I chirurghi non avevano, o comunque poco, esperienze terapeutiche e, dall'oggi al domani, si trovarono a dover far fronte a questo problema. Sulamaa e Ryoppey riportarono le prime operazioni sulle malformazioni congenite delle ossa condotte dall'ospedale universitario di pediatria di Helsinki. Dal 1946, in Finlandia, la maggior parte dei bambini che presentava malformazioni alle ossa fu paziente di quest'ospedale. Di seguito, la distribuzione dei bambini affetti da malformazioni ossee visitati dall'ospedale:

Malformazioni	1947-1952	1953-1957	1958-1962
Radio	3	5	25
Ulna	1	-	4
Omero	-	1	10
Femore	1	1	5
Tibia	1	4	-
Perone	-	-	6
Totale	6	11	50

Lo scopo di queste operazioni era quello di ridurre al massimo l'handicap, restituendo la funzionalità all'arto atrofico con una protesi o preparando la realizzazione di arti artificiali.

Tutti concordavano su un punto: era necessario che le operazioni fossero effettuate il più presto possibili per quattro motivi:

- La mauvaise position peut être corrigée plus facilement.
- Les fonctions musculaires peuvent être souvent rendues.
- Le séjour à l'hôpital est beaucoup plus court.
- Les parents ont plus d'espoir et le traitement à domicile est facilité.

On prend avec ces données la mesure du drame. Alors que les docteurs finlandais soignaient huit enfants ayant une malformation au radius en dix ans, ils en traitèrent vingt-cinq de 1958 à 1962, et ainsi de suite.

- La posizione scorretta poteva essere corretta più facilmente.
- Le funzioni muscolari potevano essere restituite con più frequenza.
- La degenza sarebbe stata molto più breve.
- I genitori avrebbero avuto più speranza e la terapia a domicilio sarebbe stata più facilitata

Con questi dati si capisce la serietà della questione. I dottori finlandesi si aspettavano di prendersi cura di otto bambini con malformazioni al radio nei dieci anni seguenti e, invece, si ritrovarono a trattarne venticinque solo dal 1958 al 1962, e così via.

Action de la thalidomide sur l'embryon de poulet

Texte et traduction en regard

Action de la thalidomide sur l'embryon de poulet

par BERTHE SALZGEBER et JOSSELYNE SALAUN¹

Institut d'Embryologie expérimentale du C.N.R.S., France

(Directeur: Étienne Wolff)

AVEC DEUX PLANCHES

INTRODUCTION

DEPUIS l'apparition de graves malformations de membres chez des enfants dont la mère avait absorbé un médicament tranquillisant, la thalidomide ou Contergan, de nombreux chercheurs ont étudié l'action de cette substance sur différentes espèces animales, en particulier sur les Mammifères et les Oiseaux.

De l'ensemble de ces expériences, il ressort que la thalidomide se révèle tératogène pour certaines espèces animales seulement, elle est sans action sur d'autres. Ainsi les fœtus, provenant de certaines races de Lapin ayant reçu la thalidomide, présentent des malformations de membres (Giroud, Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot, 1962 ; Somers, 1962 ; Felisati et Nodari, 1963), alors que les embryons de Rat ne sont pas atteints (Giroud, Tuchmann-Duplessis et Mercier Parot, 1962).

L'embryon de Poulet, plus accessible à l'expérimentation que l'embryon de Mammifères, a fait l'objet de nombreuses recherches. La thalidomide a été administrée à l'embryon, à différents stades du développement, soit par l'intermédiaire du sac vitellin, de l'albumine, de la chambre à air ou encore par dépôt direct de la substance sur l'embryon.

Kemper (1962) injecte la thalidomide (0,5 mg.) sous forme de suspension dans le vitellus, avant incubation. Il obtient diverses malformations de l'œil, du bec et des pattes. L'auteur ne donne pas de précision sur le nombre de malformés obtenus au cours de ses expériences.

Boylen, Home, Johnson (1963) utilisent la thalidomide et certains de ses métabolites en suspension dans un mélange de carboxyméthylcellulose

¹ Adresse des auteurs: Laboratoire d'Embryologie expérimentale, Collège de France, 49 bis, Avenue de la Belle Gabrielle, Nogent-sur-Marne, France.

Azione della talidomide sull'embrione di pollo

di BERTHE SALZGEBER e JOSSELYNE SALAÜN¹

Istituto di embriologia sperimentale del C.N.R.S., Francia

(Direttore: Étienne Wolf)

CON DUE TAVOLE ILLUSTRATIVE

INTRODUZIONE

A SEGUITO la comparsa di gravi malformazioni agli arti in alcuni neonati, le cui madri avevano assunto un tranquillante (in particolare, la talidomide o contergan), molti ricercatori hanno studiato l'azione di questa sostanza su diverse specie animali, nello specifico su mammiferi e uccelli.

Dall'insieme degli esperimenti, emerge che la talidomide si rivela teratogena solo per alcune specie, mentre per altre no. Così, i feti di alcune razze di coniglio, a cui è stata somministrata la talidomide, presentano malformazioni agli arti (Giroud, Touchmann-Duplessis e Mercier-Parot, 1962; Somers, 1962; Felisati e Nodari, 1963), mentre non ne sono colpiti gli embrioni del ratto (Giroud, Touchmann-Duplessis e Mercier-Parot, 1962).

L'embrione di pollo, più accessibile per la sperimentazione rispetto all'embrione di mammiferi, è stato oggetto di numerose ricerche: gli è stata somministrata la talidomide, in diverse fasi del suo sviluppo, tramite il sacco vitellino, l'albumina, la camera d'aria, oppure tramite deposito diretto della sostanza sull'embrione stesso.

Kemper (1962) inietta la talidomide (0,5 mg.) in sospensione nel tuorlo, prima di incubarlo, ottenendo così diverse malformazioni all'occhio, al becco e alle zampe. Lo scienziato non dichiara un numero preciso di polli deformati ottenuti nel corso delle sue ricerche.

Boylen, Horne e Johnson (1963) utilizzano la talidomide e alcuni metaboliti in sospensione in una miscela di carbossimetilcellulosa e soluzione fisiologica; a ciascun embrione, ne vengono somministrati 2 mg.

¹ Indirizzo degli autori: Laboratorio di Embriologia sperimentale, Collège de France, 49 bis, Avenue de la Belle Gabrielle, Nogent-sur-Marne, Francia.

et d'eau physiologique. Chaque embryon reçoit 2 mg. de thalidomide dans le sac vitellin. Ils signalent l'apparition de 33 % d'embryons anormaux, parmi lesquels 3 % sont des micromèles. Les dérivés donnent sensiblement le même résultat.

C'est encore sous forme de suspension dans le carboxyméthylcellulose que de Bock et Peters (1963) ont éprouvé l'action de la thalidomide sur l'embryon de Poulet en administrant la substance dans le sac vitellin à différents stades du développement, variant entre 1 et 6 jours de l'incubation. Les doses sont de l'ordre de 1 à 5 mg. par œuf. Les malformations portent essentiellement sur les pattes et parfois sur les ailes (8 cas). Ce sont surtout des raccourcissements et des torsions. Avec la dose de 1 mg., la proportion d'embryons aux pattes malformées est de 43% pour les embryons morts et de 15% pour les embryons survivants. Avec 5 mg., ces pourcentages sont respectivement de 73 et 11. Notons que 23 % des embryons témoins traités avec le carboxyméthylcellulose sont malformés. Des malformations de membres (amélie de la patte, hémimélie de l'aile, oligodactylie de la patte) ont aussi été observées par Tsu-Yu Yang, Tzu-Szu Yang et Hsu-Mu Liang (1962), dans 3,6 % des cas, après injection de thalidomide (2,5 mg.) dans le sac vitellin d'œufs de 48 hr. d'incubation.

Injectant 1 à 3 mg. de thalidomide, en suspension dans le carboxyméthylcellulose, dans le sac vitellin ou dans l'amnios d'embryons âgés de 3 jours, Leone (1963) observe essentiellement l'apparition de différentes malformations de l'encéphale. Les membres ne sont pas atteints.

Williamson, Blattner et Lutz (1963) introduisent la thalidomide dans la cavité amniotique d'embryons âgés de 3 jours et de 5 jours. Ils obtiennent 7% d'altérations des bourgeons de membres, mais des composés non solubles (sable fin, alumine, débris de verre) donnent également des malformations.

Injectant la thalidomide dans la chambre à air d'œufs Leghorn, à la concentration de 0, 2 à 1 mg. par œuf, du 2^e au 5^e jour de l'incubation, Ehmann (1964) signale l'apparition d'embryons présentant diverses malformations des yeux, du bec et du squelette.

Reprenant la méthode utilisée par Ancel (1950) au cours de ses expériences de tératogenèse, nous avons éprouvé l'action de la thalidomide sur la région caudale de l'embryon de Poulet (Salzgeber et Salaün, 1963 *a*, *b*). La substance se trouve ainsi en contact avec l'embryon. Utilisée sous différentes formes, en suspension ou en poudre, et à des concentrations variées, la thalidomide détermine l'apparition de diverses malformations affectant essentiellement les membres postérieurs.

all'interno dello, riscontrando così la formazione nel 33% dei casi di embrioni anormali, tra cui, il 3% sono casi di micromelia. I derivati offrono pressoché lo stesso risultato.

Sempre in sospensione nella carbossimetilcellulosa, de Bock e Peters (1963) hanno testato l'azione della talidomide sull'embrione di pollo iniettandola nella membrana vitellina in più fasi dello sviluppo, variando da 1 a 6 giorni a partire dall'incubazione. Le dosi variano da 1 a 5 mg. per uovo. Le malformazioni interessano principalmente le zampe e, a volte, le ali (8 casi) e implicano, soprattutto, raccorciamenti e torsioni. Con una dose da 1 mg., la percentuale dei casi di malformazioni alle zampe è del 43% per gli embrioni deceduti, mentre del 15% per quelli che sopravvivono; con una dose da 5 mg., invece, le percentuali salgono rispettivamente al 73 e all'11%. Da notare che il 23% degli embrioni campione trattati con la carbossimetilcellulosa è deforme. Nel 1962, anche Tsu-Yu Yang, Tsu-Szu Yang e Hsu-Mu Liang hanno riscontrato delle malformazioni agli arti (amelia della zampa, emimelia dell'ala, oligodattilia della zampa), nel 3,6% dei casi, dopo aver iniettato la talidomide (2.5 mg.) nella membrana vitellina delle uova, 48 h. dopo l'incubazione.

Nel 1963, Leone, iniettando da 1 a 3 mg. di talidomide in soluzione nella carbossimetilcellulosa all'interno della membrana vitellina o nell'amnios degli embrioni di 3 giorni di vita, ha osservato, soprattutto, la comparsa di diverse malformazioni all'encefalo. Gli arti non sono stati intaccati.

Williamson, Blattner e Lutz (1963) hanno iniettato la talidomide nella cavità amniotica degli embrioni di 3 e 5 giorni di vita, ottenendo, nel 7% di casi, alterazioni degli abbozzi degli arti; ma anche dei composti non solubili (sale fino, allumina, cocci di vetro) provocano malformazioni.

Iniettando la talidomide nella camera d'aria di uova Leghorn, ad una concentrazione variabile tra 0,2 e 1 mg. per uovo e dal 2° al 5° giorno di incubazione, Ehmann (1964) segnala la presenza di embrioni affetti da diverse malformazioni di occhi, becco e scheletro.

Applicando il medesimo metodo di Ancel (1950) delle sue ricerche in teratogenesi, abbiamo testato l'azione della talidomide nella regione caudale dell'embrione di pollo (Salzgeber e Salaün, 1963, a e b). La sostanza, così, entra in contatto con l'embrione: impiegata in diverse forme, in sospensione o in polvere, e a diverse concentrazioni, comporta la comparsa di varie malformazioni, che interessano soprattutto gli arti inferiori.

TECHNIQUES

Les embryons de Poulet, provenant d'œufs de Poule de race Leghorn blanc, sont traités à différents stades du développement, entre les stades 8 et 21 de Hamburger et Hamilton, 26 à 84 hr. de l'incubation.

Dans la plupart des cas, la région caudale de l'embryon est libérée des membranes amniotique et vitelline, les recherches préliminaires ayant montré une diminution de l'effet tératogène lorsque ces membranes sont laissées en place.

Plusieurs séries d'expériences ont été effectuées :

1. La thalidomide, peu soluble dans l'eau, est dissoute dans un solvant : le dioxane. La concentration de thalidomide est de 20 mg. pour 1 ml. de dioxane. Afin de réduire la toxicité du dioxane, on dilue la solution à raison de 10 ml. pour 50 ml. d'eau distillée stérile. On obtient ainsi une suspension de la thalidomide dans le solvant.

2. Le dioxane est toxique et provoque la mort d'un certain nombre de sujets. Pour cette raison, nous avons effectué des expériences en déposant la thalidomide en poudre sur la région caudale de l'embryon, la dose variant entre 0,3 et 0,5 mg. par embryon.

Deux catégories d'expériences servent de témoins. (a) Enlèvement des membranes vitelline et amniotique. (b) Enlèvement des membranes et dépôt de différents produits réduits en poudre : noir animal et fragments de coquilles d'œufs broyés déposés sur l'embryon dans les mêmes conditions que la thalidomide.

Ces recherches ont montré que le dépôt de poudre sur les embryons de stade précoce, antérieur au stade 16, provoque différents types de malformations de la région caudale.

3. Aussi, dans une 3^e série d'expériences, nous avons utilisé une solution de thalidomide dans l'eau distillée : 100 mg. dans 100 ml. d'eau. On porte à ébullition et la solution est conservée pendant 24 hr. à 37° ou à 20°. Selon les indications fournies par la firme 'Stolberg—Chemie Grünenthal', la concentration de cette solution saturée de thalidomide dans l'eau distillée serait : à 37° de 106 /mg. par ml.; à 20° de 40/mg. par ml.

4. Enfin, dans une dernière série d'expériences, nous avons étudié l'action d'un sel de sodium de la thalidomide fourni par un laboratoire italien (Nous remercions les laboratoires Smit (Laboratori Biochimico-Farmaceutici Smit, Torino) de nous avoir envoyé ce produit.) le solvant étant l'eau bidistillée. Le produit est très soluble dans l'eau, il est peu toxique mais il n'est actif qu'à des concentrations très élevées (100 mg. a 200 mg. par ml.).

TECNICHE

Gli embrioni, contenuti nelle uova del pollo bianco di Leghorn, vengono trattati in diverse fasi del loro sviluppo, in particolare tra l'8° e la 21°, secondo Hamburger e Hamilton, dalle 26 alle 84 ore dopo l'incubazione.

Nella maggior parte dei casi, la regione caudale dell'embrione viene liberata dalla membrana amniotica e da quella vitellina, dato che, se lasciate dove sono, viene riscontrata una diminuzione dell'azione teratogena, come dimostrato da studi preliminari.

Sono state effettuate più tranches di esperimenti:

1. La talidomide, poco solubile in acqua, viene sciolta in un solvente: il diossano. La concentrazione di talidomide è di 20 mg. per 1 ml. di diossano. Per ridurre la tossicità di quest'ultimo, la soluzione viene diluita secondo la proporzione di 10 ml. per 50 ml. di acqua distillata sterile. Così, si ottiene una sospensione della talidomide nel solvente.

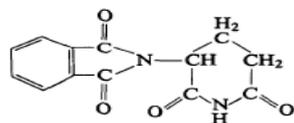
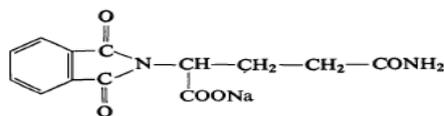
2. Il diossano è tossico e provoca la morte di alcuni soggetti. Per questo, abbiamo condotto gli esperimenti depositando la talidomide in polvere nella regione caudale dell'embrione, con dosi variabili tra 0,3 e 0,5 mg. per embrione.

Due categorie di esperimenti servono da verifica. a) Rimozione sia della membrana vitellina che di quella amniotica. b) Rimozione delle membrane e deposito di diverse sostanze ridotte in polvere: nero d'ossa e gusci di uova tritati, depositi sull'embrione allo stesso modo della talidomide.

Queste ricerche hanno dimostrato che il deposito di polvere sugli embrioni in stadio precoce, antecedenti lo stadio 16, provoca diversi tipi di malformazioni nella regione caudale.

3. Così, in una terza fase della sperimentazione, abbiamo utilizzato una soluzione di talidomide in acqua distillata: 100 mg. in 100 ml. di acqua... Portata a ebollizione, la soluzione viene conservata per 24 ore, a 37° o 20°C. Secondo le indicazioni date dalla ditta "Stolberg-Chemie Grünenthal", la concentrazione di questa soluzione satura di talidomide in acqua distillata sarebbe di: 106µg. per ml., a 37°; 40µg. per ml., a 20°C.

4. Infine, in un'ultima tranche sperimentale, abbiamo studiato abbiamo studiato l'azione di un sale di sodio di talidomide fornitoci da un laboratorio italiano (ringraziamo i laboratori Smit (Laboratori Biochimico-Farmaceutici Smit, Torino) per averci inviato il prodotto.), in acqua bidistillata. Il prodotto è poco solubile in acqua, poco tossico, ma è attivo solo a concentrazioni molto alte (da 100 mg. a 200 mg. per ml.).

Thalidomide (α -phtalimidoglutarimide)

Sel sodique de la thalidomide

Tous les embryons sont sacrifiés et examinés vers le 10^e jour de l'incubation. Certains d'entre eux sont fixés au Bouin et traités selon la méthode de Lundvall: coloration au bleu de toluidine et éclaircissement par le mélange benzène-benzoate de Benzyle en vue de l'étude du squelette.

RESULTATS

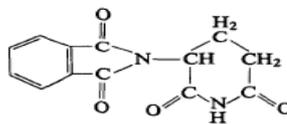
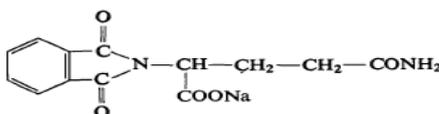
L'ensemble de ces expériences montre que l'effet toxique varie dans les différentes séries expérimentales selon le solvant utilisé, mais l'effet tératogène est sensiblement identique dans les 4 cas. Le tableau 1 résume l'ensemble de ces expériences.

1. Action de la thalidomide en solution dans le dioxane

Sur 174 embryons traités, 52 meurent à un stade précoce ; Sur 122 survivants, 74 sont normaux, 48 sont monstrueux.

Ce sont les membres qui sont le plus souvent atteints, la malformation allant d'un simple raccourcissement des pattes jusqu'à la phocomélie. Cependant, d'autres malformations se manifestent également : torsion de la colonne vertébrale, exencéphalie, coelosomie, anourie, œdème. La plupart de ces anomalies sont associées, l'embryon pouvant à la fois être micromèle, coelosomien et anoure.

Soixante-cinq embryons témoins ont reçu le solvant en solution dans l'eau distillée : 22 embryons meurent 2 jours après l'opération. Sur les 43 survivants, 4 sont coelosomiens et 39 sont normaux. Aucun ne présente de membres anormaux.

Talidomide (α -ftalimidoglutarimide)

Sale sodico della talidomide

Tutti gli embrioni vengono sacrificati ed esaminati attorno al 10° giorno di incubazione. Alcuni di loro sono fissati con la soluzione di Bouin e trattati secondo il metodo Lundvall: colorazione blu di toluidina e schiarimento con una miscela di benzene - benzoato di benzile, in previsione dello studio dello scheletro.

RISULTATI

L'insieme degli esperimenti dimostra che l'effetto tossico varia nelle diverse tranches sperimentali in base al solvente utilizzato, ma l'effetto teratogeno è pressoché identico nei 4 casi. La tavola 1 riassume le ricerche.

1. Azione della talidomide in soluzione con il diossano

Su 174 embrioni trattati, 52 muoiono in uno stadio precoce; su 122 sopravvissuti, 74 sono normali, mentre 48 no.

Sono gli arti ad essere più spesso colpiti, da un semplice raccorciamento delle zampe fino a casi di focomelia. Tuttavia, si manifestano comunque altre malformazioni: torsione della colonna vertebrale, esencefalia, celosomia, anuria, edema. La maggior parte di queste anomalie sono associate, l'embrione può essere al contempo affetto da micromelia, celosomia e anuria.

Sessantacinque embrioni campione hanno ricevuto il solvente in soluzione in acqua distillata: 22 embrioni decedono 2 giorni dopo la somministrazione. Sui 43 sopravvissuti, 4 sono celosomici e 39 normali. In nessuno vengono riscontrati arti anormali.

2. Action de la thalidomide « en poudre »

La mortalité est nettement moins élevée que dans le cas des expériences précédentes.

Sur 218 embryons, traités à différents stades de l'incubation, 11 meurent à un stade précoce.

Parmi les 207 embryons survivants, 90 sont anormaux. Mais des expériences témoins, réalisées à ces stades avec différentes poudres, noir animal ou coquilles d'œufs broyées, ont également fait apparaître des sujets malformés, lorsque les embryons sont traités à un stade antérieur au stade 16 de Hamburger et Hamilton. Aussi, au cours de ces expériences, seuls les embryons opérés entre les stades 16 et 21 ont été retenus.

Sur les 134 embryons traités à ces stades, 4 meurent 2 jours après dépôt de la poudre. Sur les 130 survivants, 45 sont malformés. Les malformations obtenues sont toujours du même type: des anomalies de membres associées ou non à d'autres malformations qui sont par ordre d'importance: la coelosomie, l'œdème, l'anourie.

Sur les 45 embryons témoins, auxquels on a enlevé les membranes vitelline et amniotique, 3 sont morts peu après le traitement. Les 42 embryons survivants sont normaux.

D'autres expériences témoins ont donné les résultats suivants :

2. Azione della talidomide "in polvere"

Il tasso di mortalità è nettamente inferiore rispetto a quello osservato nei precedenti esperimenti.

Su 218 embrioni, trattati in diversi stadi dell'incubazione, 11 decedono in uno stadio precoce.

Tra i 207 sopravvissuti, 90 sono anormali. Ma degli studi campione, realizzati in questi stadi e con diverse polveri (nero d'ossa e gusci di uova tritati) hanno ugualmente provocato delle malformazioni, qualora gli embrioni siano trattati a uno stadio di Hamburger e Hamilton inferiore al 16°. Dunque, nel corso della sperimentazione, sono stati selezionati soltanto gli embrioni trattati tra il 16° e il 21° stadio.

Sui 134 embrioni trattati, 4 decedono due giorni dopo il deposito di polvere. Sui 130 sopravvissuti, 45 sono deformati. Le malformazioni riscontrate sono tutte del solito tipo: anomalie degli arti associate o meno ad altre malformazioni; in ordine di gravità: celosomia, edema, anuria.

Sui 45 embrioni campione, ai quali sono state rimosse le membrane vitellina e amniotica, 3 sono deceduti poco dopo il trattamento. I 42 sopravvissuti sono normali.

Altri esperimenti hanno dato i seguenti risultati:

TABLEAU 1
Embryons traités

Série expérimentale No	Traitement	Dose s par œuf (mg)	Nomb re d'em bryon s traités	Morts stade s préco ces	Surviva nts	No rm aux	Ma lfo rm és	Malformations			
								Me mb res	A ut re s m al fo r m at io ns	Actio n té ra to gène %	Acti on sur les mem bres %
1	Thalidomide + Dioxane + eau distillée (Stades 17 à 20)	0,1	174	52	122	74	48	27	2 1	39,4	22,2
2	Thalidomide en poudre (Stades 16 à 21)	0,3 à 0,5	134	4	130	85	45	25	2 0	34,6	19,5
3	Thalidomide + eau distillée. Dissolution partielle à chaud. (Stades 10 à 20)	0,004	80	3	77	63	14	12	2	18,2	15,6
4	Thalidomide sous forme de sel sodique. (Stades 13 à 20)	6	161	32	129	82	47	23	2 4	36,4	17,8

Embryons témoins correspondant aux séries expérimentales nos. 1,2,3 et 4

1	Dioxane + eau distillée	2 à 3/100 ml.	65	22	43	39	4	0	4	9,3	0
2	Enlèvement de la membrane vitelline		45	3	42	40	2	0	2	4,7	0
3	Eau distillée	2 à 3/100 ml.	35	4	31	31	0	0	0	0	0
4	Eau distillée	2 à 3/100 ml.	60	2	58	58	0	0	0	0	0

TAVOLA 1
Embrioni trattati

Malformazioni

Tranche sperimen- -tale No	Trattamento	Dosi per uovo (mg)	Em- brioni tratta- ti	Mo- rti in sta- di pre- coc- ci	Sopr- av- vissut- i	No- r- ma- li	De- - for- mi	Ar- ti	Alt- re ma- l- for- ma- zio- ni	Azi- on- e ter- a- tog- en- a %	Azio- ne sugli arti %
1	Talidomide + Diossano + acqua distillata (stadi 17-20)	0,1	174	52	122	74	48	27	21	39, 4	22,2
2	Talidomide in polvere (stadi 16-21)	da 0,3 a 0,5	134	4	130	85	45	25	20	34, 6	19,5
3	Talidomide + acqua distillata. Dissoluzione parziale a caldo (stadi 10-20)	0,004	80	3	77	63	14	12	2	18, 2	15,6
4	Talidomide come sale sodico (stadi 13-20)	6	161	32	129	82	47	23	24	36, 4	17,8

Embrioni campione delle tranche no. 1,2,3 e 4

1	Dioxane + eau distillée	2 à 3/100 ml.	65	22	43	3 9	4	0	4	9,3	0
2	Enlèvement de la membrane vitelline		45	3	42	4 0	2	0	2	4,7	0
3	Eau distillée	2 à 3/100 ml.	35	4	31	3 1	0	0	0	0	0
4	Eau distillée	2 à 3/100 ml.	60	2	58	5 8	0	0	0	0	0

Dépôt de noir animal sur la région caudale

Stades 8 à 15. Sur 23 embryons, 10 sont malformés.

Stades 16 à 20. Sur 30 embryons, 2 présentent des torsions de membres. À l'autopsie, le produit formait un amas au niveau des pattes. Les 28 autres embryons sont normaux.

Dépôt de fragments de coquilles d'œufs broyées sur la région caudale

Stades 8 à 15. Sur 20 embryons, 9 sont malformés.

Stades 16 à 20. Sur les 28 embryons opérés, tous sont normaux. Aucun ne présente de malformations.

Ces expériences témoins ont montré l'inconvénient d'opérer avec des poudres déposées sur de très jeunes embryons. Pour cette raison, nous avons éliminé de nos séries expérimentales les embryons traités à un stade précoce (stade antérieur au stade 16 de Hamburger et Hamilton). Une 3^e série d'expériences a alors été effectuée.

3. Solution saturée de thalidomide dans l'eau distillée

La solution est portée à ébullition. Une faible quantité est dissoute: 106 mg/ml. solution maintenue à la température de 37° et 40 mg./ml solution maintenue à la température de 20°.

Sur 80 sujets traités, on obtient 77 survivants.

Parmi ceux-ci, 14 traités aux stades 10 à 15 sont malformés. Aucun des 35 témoins ayant reçu la même quantité d'eau distillée ne présente de malformations.

4. Etude de l'action d'un sel sodique de la thalidomide

Ce sel, ne s'est révélé actif qu'à de très fortes concentrations. Deux séries d'expériences ont été effectuées.

1. Les membranes, vitelline et amniotique, sont laissées en place et le produit en solution dans l'eau distillée, est déposée sur le blastoderme.

2. Les membranes sont enlevées au niveau de la région caudale. Dans chaque série, deux concentrations ont été utilisées: 100 mg./ml et 200 mg./ml. Chaque embryon reçoit un volume de 2/100° à 3/100° de ml.

PLANCHE 1

FIG. A. Embryon de Poulet de 11 jours, qui avait été traité par une solution de thalidomide dans l'eau distillée (série 3). Patte gauche micromèle et syndactyle. Patte droite de longueur normale; déplacement du doigt I à la base des métatarsiens.

FIG. B. Embryon de 11 jours (de la série 3). Patte gauche à 2 doigts. Patte droite phocomèle à 2 doigts. Voir la flèche. Embryon anoure.

FIG. C. Embryon âgé de 11 jours (de la série 4) traité par le sel sodique de la thalidomide (SMIT). Réduction de la patte gauche.

FIG. D. Embryon de 10 jours. La thalidomide en poudre avait été déposée sur la région caudale de l'embryon au stade 21 (série 2). Pattes micromèles.

Deposito di nero d'ossa sulla regione caudale

Stadi 8-15. Su 23 embrioni, 10 sono deformati.

Stadi 16-20. Su 30 embrioni, 2 presentano torsioni degli arti.

Con l'autopsia, si è visto che la sostanza ha creato un cumulo a livello delle zampe. Gli altri 28 embrioni sono normali.

Deposito di frammenti di gusci d'uovo tritati sulla regione caudale

Stadi 8-15. Su 20 embrioni, 9 sono deformati.

Stadi 16-20. Su 28 embrioni trattati, tutti risultano normali. Nessuno presenta malformazioni.

Questi studi campione hanno dimostrato l'inconvenienza del trattare con polveri depositate su embrioni molto giovani. Per questo motivo, abbiamo eliminato dalle nostre tranches di esperimenti gli embrioni trattati a uno stadio precoce (ovvero, stadio anteriore al 16° di Hamburger e Hamilton). Dunque, è stata condotta un'altra tranche di esperimenti.

3. Soluzione satura di talidomide in acqua distillata

La soluzione viene portata a ebollizione. Viene dissolta una piccola quantità: 106 µg/ml. Soluzione mantenuta alla temperatura di 37°C e 40 µg/ml soluzione mantenuta alla temperatura di 20°C.

Su 80 soggetti trattati, 77 sopravvivono.

Tra questi, i 14 trattati tra gli stadi 10 e 15 sono deformati. Nessuno dei 35 campioni, che hanno ricevuto la stessa quantità di acqua distillata, presenta malformazioni.

4. Studio dell'azione di un sale sodico della talidomide

Questo sale si attiva soltanto a un'elevata concentrazione. Sono state condotte due tranches di esperimenti.

1. Le membrane, vitellina e amniotica, sono lasciate al loro posto e la sostanza, in soluzione con acqua distillata, viene disposta sul blastoderma.

2. Le membrane vengono rimosse a livello della regione caudale.

Per ogni serie, sono state utilizzate le seguenti concentrazioni: 100 mg./ml. e 200 mg./ml. Ad ogni embrione viene somministrata una quantità da

2/100°	a	3/100°	di	ml.
--------	---	--------	----	-----

TAVOLA ILLUSTRATIVA 1

FIG. A. Embrione di pollo di 11 giorni, trattato con soluzione di talidomide in acqua distillata (tranche 3). Zampa sinistra affetta da micromelia e sindattilia. Zampa destra di normale lunghezza. Spostamento del dito I alla base dei metatarsi.

FIG. B. Embrione di 11 giorni (della tranche 3). Zampa sinistra con micromelia a 2 dita. Zampa destra con focomelia a 2 dita. Vedere la freccia. Embrione affetto da anuria.

FIG. C. Embrione di 11 giorni (della tranche 4) trattato con il sale sodico della talidomide (SMIT). Riduzione della zampa sinistra.

FIG. D. Embrione di 10 giorni. La talidomide in polvere è stata depositata sulla regione caudale dell'embrione allo stadio 21 (tranche 2). Zampe affette da micromelia.

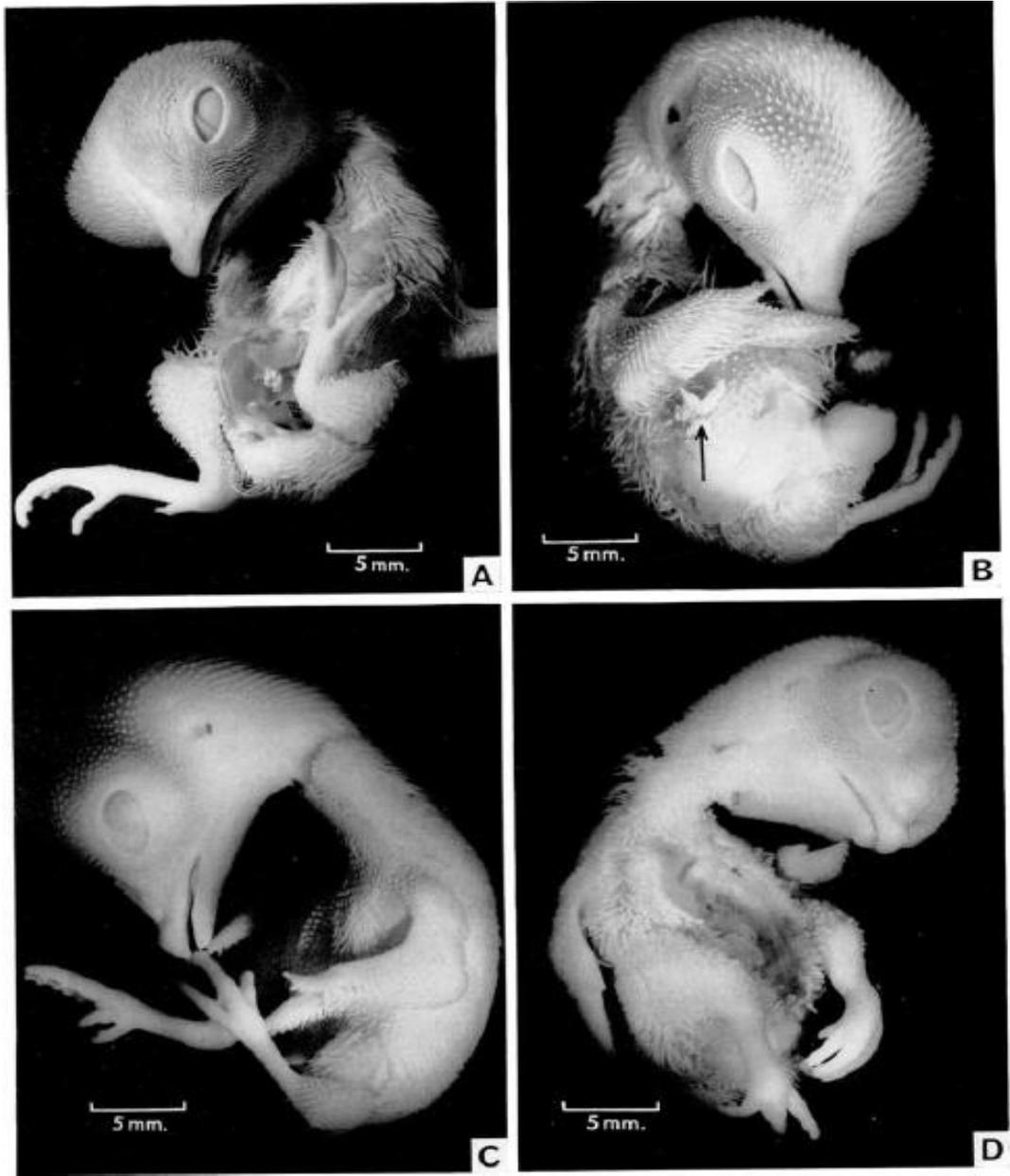


PLANCHE I



TAVOLA ILLUSTRATIVA 1



PLANCHE 2

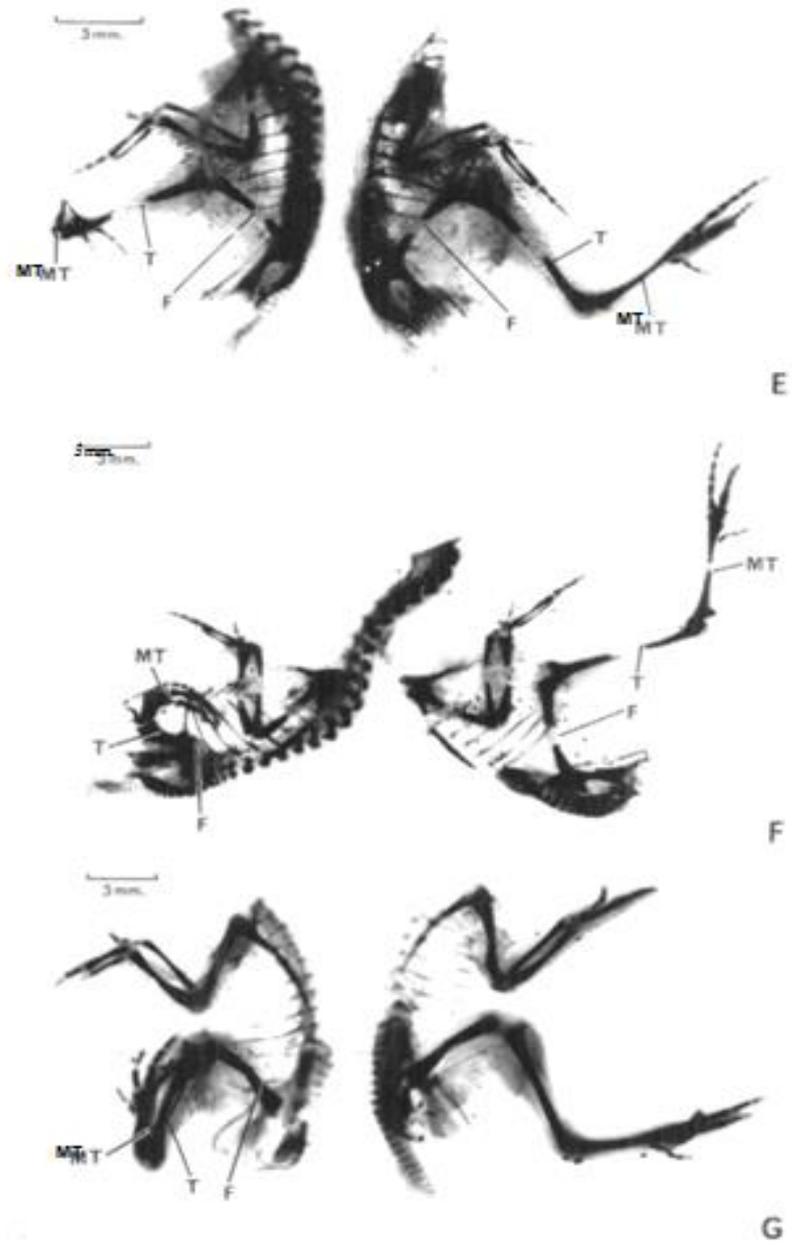


TAVOLA ILLUSTRATIVA 2

Dans les deux séries d'expériences, la première dose ne donne ni effets toxiques, ni effets tératogènes; 117 embryons sur 121 sont normaux, les 4 autres étant morts à un stade précoce. La 2^e dose s'est révélée active: sur 64 embryons traités entre les stades 8 et 13, ayant conservé leur membrane; 31 meurent à un stade précoce. Sur les 33 survivants, 7 sont monstrueux: 4 anoures et 3 micromèles. La solution, déposée sur les embryons privés des membranes et traités entre les stades 13 et 20, détermine davantage de malformations.

Sur 161 embryons, 32 meurent à un stade précoce. Parmi les 129 survivants, 82 sont normaux; 23 possèdent des pattes malformées; 24 montrent diverses anomalies dont la plus caractéristique est l'anourie.

Notons que les concentrations, utilisées au cours de ces expériences utilisant le sel sodique sont très élevées et ne peuvent être considérées comme des doses physiologiques.

ETUDE DES MALFORMATIONS

La proportion des malformations, obtenues au cours de ces expériences, varie entre 18 et 40%; les malformations de membres affectent environ 19% des embryons. Dans les 4 séries d'expériences, les membres des embryons traités présentent les mêmes types de malformations. Ce sont: la micromélie (54 cas), les torsions de pattes (10 cas), la phocomélie (10 cas), l'hémimélie (2 cas), l'ectromélie (4 cas) (tableau 2). Des malformations des doigts leur sont souvent associées. Notons que des anomalies ou des déformations de doigts apparaissent seules dans 7 cas. Ces altérations consistent en l'absence de doigts (ectrodactylie) ou soudure de doigts (syndactylie). Dans 3 cas, nous avons observé des formations supplémentaires. Trois autres embryons, micromèles, montrent également ces formations.

Les figures A à G illustrent quelques types de malformations obtenues dans les 4 séries. L'étude du squelette des membres montre des altérations diverses des différentes parties du squelette cartilagineux: absence ou raccourcissement de segments, en particulier du tibia, du péroné et des métatarsiens. (Fig. E, F, G). Dans certains cas, le péroné peut être aussi long que le tibia et il porte un doigt à son extrémité. Dans le cas des malformations des doigts, le nombre de phalanges peut être réduit, soit par suppression, soit par fusion de certaines phalanges. Les malformations de membres apparaissent généralement associées à d'autres anomalies dont les

PLANCHE 2

FIG. E. Squelette d'un embryon de 12 jours. La partie droite est normale; réduction de la patte gauche. Présence du fémur (F) et du tibia (T); disparition de 2 métatarsiens (MT). Présence de 2 doigts. Traitement au stade 17 par une suspension de thalidomide dans le dioxane et l'eau distillée (série 1). (D'après Salzgeber et Salaün, 1963a.)

FIG. F. Squelette d'un embryon de 11 jours. Traitement par la thalidomide en poudre (série 2) au stade 16. Réduction importante de la patte gauche. Raccourcissement du fémur (F), du tibia (T) et des métatarsiens (MT).

FIG. G. Squelette d'un embryon de 10 jours, traité par la thalidomide en poudre au stade 18 (série 2). Torsion et raccourcissement de la patte gauche.

Nelle due tranches di esperimenti, con la prima dose non vengono causati effetti tossici, né teratogeni; 117 embrioni su 121 sono normali, gli altri 4 sono deceduti in uno stadio precoce. La seconda dose, invece, si rivela attiva: su 64 embrioni trattati tra gli stadi 8 e 13, e che hanno conservato le membrane, 31 sono deceduti a uno stadio precoce; sui 33 sopravvissuti, 7 sono deformati, tra cui 4 affetti da anuria e 3 da micromelia. La soluzione, depositata sugli embrioni privati delle membrane e trattati tra gli stadi 13 e 20, provoca più malformazioni.

Su 161 embrioni, 32 sono deceduti a uno stadio precoce. Tra i 129 sopravvissuti, 82 sono normali, 23 presentano malformazioni alle zampe; 24 presentano diverse malformazioni, di cui, la più tipica, è l'anuria.

Notiamo che le concentrazioni, utilizzate nel corso degli esperimenti con il sale sodico, sono molto alte e non possono essere considerate dosi fisiologiche

STUDI SULLE MALFORMAZIONI

La percentuale delle malformazioni, ottenute in fase sperimentale, varia tra il 18 e il 40%. Le malformazioni agli arti interessano circa il 19% degli embrioni. Nelle 4 tranches di esperimenti, gli arti degli embrioni trattati presentano le stesse malformazioni: micromelia (54 casi), torsioni delle zampe (10 casi), focomelia (10 casi), emimelia (2 casi), ectromelia (4 casi) (tavola 2). Spesso vi sono associate malformazioni delle dita. Notiamo che anomalie o malformazioni delle dita sono presenti solo in 7 casi e consistono in assenza di dita (ectrodattilia) o saldatura di dita (sindattilia). In 3 casi, sono state osservate malformazioni supplementari. Altri tre embrioni, affetti da micromelia, presentano le stesse malformazioni.

Le figure A-G illustrano alcune tipologie di malformazioni ottenute nelle quattro tranches. Lo studio dello scheletro degli arti mostra diverse alterazioni in diverse parti della struttura cartilaginosa: assenza o raccorciamento di segmenti, in particolare della tibia, del perone e dei metatarsi. (Figure E, F, G). In alcuni casi, il perone è lungo quanto la tibia e presenta un dito all'estremità. Nel caso delle malformazioni delle dita, il numero delle falangi può essere ridotto per soppressione o fusione di alcune di loro. Generalmente, le malformazioni agli arti sembrano essere associate ad altre anomalie, di cui, le più frequenti, sono la celosomia e l'anuria. Quest'ultima, può essere legata a una strofiosomia posteriore parziale: le zampe atrofiche, o affette da focomelia, sono respinte dorsalmente. Le due malformazioni possono interessare anche embrioni con arti normali. Sono frequenti, così come mostrato nella tavola

TAVOLA ILLUSTRATIVA 2

FIG. E. Scheletro di un embrione di 12 giorni. La parte destra è normale; riduzione della zampa sinistra. Presenza del femore (F) e della tibia (T); assenza dei due metatarsi (MT). Presenza di 2 dita. Trattamento allo stadio 17 con sospensione di talidomide nel diossano e acqua distillata (tranche 1). (Secondo Salzgeber e Salaun, 1963a).

FIG. F. Scheletro di un embrione di 11 giorni. Trattamento con talidomide in polvere (tranche 2) allo stadio 16. Severa riduzione della zampa sinistra. Raccorciamento del femore (F), della tibia (T) e dei metatarsi (MT).

FIG. G. Scheletro di un embrione di 10 giorni, trattato con talidomide in polvere allo stadio 18 (tranche 2). Torsione e raccorciamento della zampa sinistra.

plus fréquentes sont la coelosomie et l'anourie. Cette dernière anomalie peut être liée à une strophosomie partielle postérieure: les pattes atrophiées ou phocomèles sont rejetées dorsalement. Les deux malformations peuvent aussi affecter des embryons possédant des membres normaux. Elles sont fréquentes, ainsi que le montre le tableau 1. Sur les 154 embryons monstrueux observés dans les 4 séries expérimentales, on a : 87 embryons aux pattes malformées; 67 embryons aux membres normaux mais pourvus d'autres anomalies.

TABLEAU 2

Les malformations des membres

Montrant les malformations des membres obtenues avec la thalidomide administrée sous différentes formes aux embryons privés de leurs membranes (vitelline et amniotique) dans la région caudale.

<i>Série expérimentale No.</i>	<i>Traitement</i>	<i>Malformations des membres</i>	<i>Micro-mèles</i>	<i>Phoco-mèles</i>	<i>Hémi-mèles</i>	<i>Ectro-mèles</i>	<i>Torsions des pattes</i>	<i>Malformations des doigts (non associées à d'autres anomalies)</i>	<i>Formations supplémentaires</i>
1	Thalidomide + Dioxane + eau distillée (Stades 17 à 20)	27	16	5	0	2	4		
2	Thalidomide en poudre (Stades 16 à 21)	25	15	2	0	0	2	3	3
3	Thalidomide + eau distillée. Dissolution à chaud (Stades 10 à 15)	12	9	1	0	1	0	1	
4	Sel sodique Thalidomide SMIT (Stades 13 à 20)	23	14	2	2	1	4		
	Total	87	54	10	2	4	10	4	3

illustrativa 1. Sui 154 embrioni deformati osservati nelle 4 tranches sperimentali, ne risultano: 87 dalle zampe deformate, 67 con arti normali, ma affetti da altre anomalie.

TAVOLA 2

Le malformazioni agli arti

Malformazioni agli arti ottenute con la talidomide somministrata in diverse forme agli embrioni privati delle membrane (vitellina e amniotica) nella regione caudale.

<i>Tranche sperimentale No.</i>	<i>Tratta-mento</i>	<i>Malfor-mazioni agli arti</i>	<i>Micro-melie</i>	<i>Foco-melie</i>	<i>Emi-melie</i>	<i>Ectro-melie</i>	<i>Torsioni delle zampe</i>	<i>Malfor-mazioni alle dita (non associate ad altre anomalie)</i>	<i>Formazioni supplementari</i>
1	Talidomide + Diossano + acqua distillata (stadi 17-20)	27	16	5	0	2	4		
2	Talidomide in polvere (stadi 16-21)	25	15	2	0	0	2	3	3
3	Talidomide + acqua distillata Dissoluzione a caldo (stadi 10-15)	12	9	1	0	1	0	1	
4	Sale sodico Talidomide SMIT (stadi 13-20)	23	14	2	2	1	4		
	Totale	87	54	10	2	4	10	4	3

CONCLUSIONS

L'ensemble de ces recherches met en évidence l'action tératogène de la thalidomide. Les membres sont atteints mais dans la plupart des cas, ces malformations sont associées à d'autres anomalies, telles que coelosomie, anourie, œdème. L'effet obtenu avec la thalidomide est moins électif que celui qu'on observe après traitement des embryons par une autre substance agissant sur les membres, l'ypérite azotée. La proportion d'embryons malformés est également moins élevée que dans le cas de l'ypérite. Si on considère l'ensemble des résultats, on constate que 32 % des embryons survivant après le 5^e jour d'incubation présentent des malformations variées. Parmi eux, 19% des survivants ont des pattes anormales. Dans les séries 1, 2 et 4, le pourcentage d'embryons malformés est de même ordre de grandeur. Il est d'environ 30 à 36 % compte tenu de l'action tératogène du dioxane. Les actions sur les membres sont voisines dans les 4 séries, quel que soit le solvant utilisé et la dose administrée; la proportion varie entre 15 et 22%. On retrouve aussi dans chaque série les mêmes types de malformations de membres. Le type micromèle domine dans tous les cas (54 cas sur 87), suivi de la phocomélie, malformation observée dans 10 cas sur 87. On constate que dans les différentes séries (Tableau 1) la toxicité est faible, et dans la plupart des cas, la proportion d'embryons morts 2 jours après le traitement n'est pas plus élevée que chez les témoins (à l'exception du sel sodique, qui a été utilisé à des concentrations très élevées, non physiologiques). Selon le solvant utilisé, la thalidomide agit à diverses concentrations. Dans les séries 1 (thalidomide en suspension dans le dioxane et l'eau distillée) et 3 (thalidomide en solution dans l'eau distillée à chaud), les doses se situent entre 4 et 100 /mg. par œuf. Au contraire, le sel sodique de la thalidomide, lyophilisé est peu actif. Des concentrations très élevées, non physiologiques, ont dû être utilisées pour produire un effet tératogène. Une dose inférieure à 6 mg. s'est révélée inapte à provoquer des malformations. Nos expériences et celles d'autres auteurs montrent que l'embryon de Poulet, à l'inverse d'autres espèces animales, est sensible à la thalidomide. Il faut noter que les jeunes embryons (stades 8 à 15 de Hamburger et Hamilton; 26 hr. à 55 hr.) sont sensibles à de nombreux facteurs physiques et chimiques. Il convient donc de tenir compte à ces stades des effets tératogènes que peuvent provoquer les solvants ou le mode d'application de la substance éprouvée. Le dépôt d'une ou de 2 gouttes d'eau distillée (1/100 à 3/100 de ml.) directement sur l'embryon, mis à nu, ne nous a pas donné

CONCLUSIONI

L'insieme di queste ricerche mette in evidenza l'azione teratogena della talidomide. Sono coinvolti gli arti, ma nella maggior parte dei casi, le malformazioni sono associate ad altre anomalie quali celosomia, anuria, edema. L'effetto ottenuto con la talidomide è meno elettivo rispetto a quello che si osserva post trattamento degli embrioni con un'altra sostanza che agisce sugli arti, l'azoiprite. Inoltre, la percentuale degli embrioni deformi è meno elevata rispetto ai casi trattati con iprite. Considerando l'insieme dei risultati, si può constatare che il 32% degli embrioni che sopravvivono al 5 giorno di incubazione presenta malformazioni di vario tipo. Tra loro, il 19% presenta delle zampe anormali. Nelle tranches 1, 2 e 4, la percentuale di embrioni deformi è la stessa. Può variare dal 30 al 36%, tenendo conto dell'azione teratogena del diossano. Gli effetti sugli arti sono simili nelle 4 serie, qualsiasi siano il solvente utilizzato e la dose somministrata; la percentuale oscilla tra il 15 e il 22%. In ogni tranche si riscontrano gli stessi tipi di malformazione agli arti: la micromelia domina in tutti i casi (54 casi su 87), seguita dalla focomelia (osservata in 10 casi su 87). Si riscontra che nelle varie tranches (Tavola 1), il grado di tossicità è basso, e nella maggior parte dei casi, la percentuale degli embrioni deceduti 2 giorni dopo il trattamento non è più alta rispetto a quella dei campioni (fatta eccezione per il sale sodico, che è stato utilizzato a concentrazioni molto elevate, non fisiologiche). In base al solvente utilizzato, la talidomide agisce a diverse concentrazioni: nelle tranches 1 (talidomide in sospensione con diossano e acqua distillata) e 3 (talidomide in soluzione in acqua distillata a caldo), le dosi variano da 4 a 100 µg. per uovo. Al contrario, il sale sodico della talidomide, liofilizzato, è poco attivo. Sono dovute esser state utilizzate concentrazioni molto alte per produrre un effetto teratogeno. Una dose inferiore a 6 mg. si è rivelata inadatta affinché si provocassero malformazioni. Le nostre ricerche, come quelle di altri scienziati, dimostrano che l'embrione di pollo, al contrario di altre specie animali, è sensibile alla talidomide. Bisogna notare che gli embrioni giovani (stadi 8-15 di Hamburger e Hamilton; dalle 26 alle 55 h.) sono sensibili a numerosi fattori chimici e fisici. Dunque, a questi stadi, conviene tener conto degli effetti teratogeni che possono provocare i vari solventi o i modi di applicazione della sostanza testata. Il deposito di una o due gocce di acqua distillata (da 1/100 a 3/100 ml.), direttamente sull'embrione, messo a nudo, non ha provocato

de sujets monstrueux. Ancel (1956) signale, néanmoins, une augmentation de l'effet létal et de l'effet tératogène après traitement des embryons par l'eau distillée. Déposant 1/20 de ml. d'eau distillée sur le germe vers la 20^e heure de l'incubation, Ancel obtient 2,4 % de malformations des membres. Conti et Milio (1964) reprenant récemment de telles expériences, n'ont pas obtenu d'effets tératogènes après administration d'eau distillée en faibles quantités (1/10^e ou 1/20 de ml.) Par contre, une poudre, telle que le noir animal ou des coquilles d'œufs broyées, placée sur le jeune embryon dépourvu de membrane vitelline, provoque des effets tératogènes nets; le développement des ébauches est nettement perturbé. Des sujets anoures, strophosomes, coelosomiens apparaissent. Les malformations de membres sont fréquentes.

Nos résultats concordent avec ceux de Mitolo (1963) qui a obtenu des malformations en traitant le jeune embryon de Poulet de 8 à 12 somites (stades 9 à 11 de Hamburger et Hamilton) avec différentes substances inertes.

Nous devons souligner le fait que nous sommes mis à l'abri de telles causes d'erreurs en éliminant de nos statistiques toutes les expériences de dépôt de thalidomide en poudre effectuées avant le stade 16. Nous avons démontré qu'à partir de ce stade, les agents mécaniques, les substances inertes, aux doses utilisées, n'ont plus aucun effet tératogène sur les membres. À ce sujet, soulignons qu'au cours de recherches antérieures (Salzgeber et Salaiin, 1963), nous avons obtenu une forte proportion d'embryons malformés après traitement des embryons aux jeunes stades de 8 à 15 de Hamburger et Hamilton. Cette proportion élevée représente la somme de deux facteurs: l'effet thalidomide et l'effet mécanique de la poudre.

Il reste que la thalidomide exerce une action tératogène sur les membres. On ne peut parler d'un effet spécifique, puisque les malformations de membres s'accompagnent souvent d'autres malformations, telles que la coelosomie, l'anourie, des torsions de la colonne vertébrale. Les malformations de membres (micromélie, phocomélie, ectromélie, hémimélie) représentent dans nos conditions expérimentales l'effet tératogène principal de cette substance, les autres anomalies constituent les malformations secondaires, en accord avec les conceptions développées par Ancel (1950).

anormalità nei soggetti. Tuttavia, Ancel (1956) sottolinea un aumento dell'effetto letale e della teratogenicità negli embrioni post trattamento con acqua distillata. Depositando 1/20 ml di acqua distillata sul germe, verso la 20° ora di incubazione, Ancel ottiene il 2,4% di casi di malformazioni agli arti. Conti e Milio (1964), che hanno recentemente ripreso questi esperimenti, non hanno ottenuto effetti teratogeni post somministrazione di acqua distillata in quantità scarse (1/10° o 1/20 ml.). Al contrario, una polvere, quale il nero d'ossa o i gusci d'uovo tritati, depositata sull'embrione giovane privato della membrana vitellina, provoca effetti teratogeni netti; lo sviluppo degli abbozzi di arti è decisamente compromesso. Si sviluppano soggetti affetti da anuria, strofosomia e celosomia. Le malformazioni degli arti sono frequenti.

I nostri risultati combaciano con quelli di Mitolo (1963), il quale ha ottenuto malformazioni trattando l'embrione giovane di pollo tra 8 e 12 somiti (stadi 9-11 di Hamburger e Hamilton), con diverse sostanze inerti.

Dobbiamo sottolineare il fatto che ci allontaniamo da qualsiasi margine di errore avendo eliminato dalle nostre statistiche tutti gli esperimenti che prevedevano deposito di talidomide in polvere, condotti prima dello stadio 16. Abbiamo dimostrato che, a partire da questo stadio, gli agenti meccanici, le sostanze inerti, e anche le dosi somministrate non hanno più alcun effetto teratogeno sugli arti. A tal proposito, sottolineiamo che nel corso di ricerche antecedenti (Salzgeber e Salaün, 1963*b*), abbiamo ottenuto una percentuale alta di embrioni deformati a seguito del trattamento tra gli stadi 8-15 di Hamburger e Hamilton. Questo risultato rappresenta la somma di due fattori: l'effetto della talidomide e l'effetto meccanico della polvere.

Resta il fatto che la talidomide esercita un'azione teratogena sugli arti. Non si può parlare di un effetto specifico, poiché le malformazioni sono spesso associate ad altre, quali la celosomia, l'anuria, torsioni della colonna vertebrale. Le malformazioni agli arti (micromelia, focomelia, ectromelia, emimelia) rappresentano, nelle nostre ricerche, l'effetto teratogeno principale di questa sostanza, mentre le altre costituiscono le malformazioni secondarie, in accordo con le teorie sviluppate da Ancel (1950).

RÉSUMÉ

1. La thalidomide a été éprouvée sur l'embryon de Poulet à différents stades de son développement variant entre 30 hr. et 3 jours et demi (stades 8 à 21 de Hamburger et Hamilton).

2. La thalidomide est administrée à l'embryon sous différentes formes: en suspension dans l'eau distillée, dans le dioxane dilué à l'eau distillée, en poudre. L'action d'un sel sodique, soluble dans l'eau a également été étudiée. Dans le cas des expériences effectuées avec la thalidomide en poudre, seuls les embryons âgés de plus de 50 hr. (stade 16 de H. et H.) ont été retenus. Différentes poudres: noir animal, débris de coquilles d'œufs, appliquées à un stade précoce, exercent aussi un effet tératogène.

3. Dans les 4 séries d'expériences, on observe des embryons malformés. La proportion de monstres est sensiblement identique dans chaque série : 20 à 35% de malformés, parmi lesquels 15 à 22 % présentent des malformations de membres.

4. Les malformations de membres apparues au cours de ces expériences sont, par ordre d'importance: la micromélie, la phocomélie, l'hémimélie et l'ectromélie. Elles sont presque toujours associées à la coelosomie ou à l'anourie. La thalidomide, peu toxique, exerce une action tératogène sur les membres, mais cette action est moins élective et moins constante que celle qu'on obtient avec l'ypérite à l'azote (Salzgeber, 1963).

SUMMARY

The action of thalidomide on the fowl embryo

1. The effects of thalidomide on fowl embryos of different developmental ages (30 hr. to $3\frac{1}{2}$ days, stages 8-21 of Hamburger & Hamilton) have been studied.

2. The thalidomide was administered in different forms; as a suspension in distilled water, in dioxane diluted with distilled water, as a powder, and as a sodium salt soluble in water. Since other powders, e.g. animal charcoal or egg-shell debris, are teratogenic when applied at an early stage, the results with thalidomide powder were only considered for embryos older than 50 hr. (stage 16) at the time of treatment.

RIASSUNTO

1. La talidomide è stata testata sull'embrione di pollo, a diversi stadi dello sviluppo, variando tra 30 h. e 3 giorni e mezzo (stadi 8-21 di Hamburger e Hamilton).
2. La talidomide viene somministrata all'embrione in diverse forme: in sospensione con acqua distillata, nel diossano diluito con acqua distillata, in polvere. Allo stesso modo, è stata studiata l'azione di un sale sodico, solubile in acqua. Nel caso degli esperimenti condotti con la talidomide in polvere, sono stati considerati solo gli embrioni con più di 50 h. di vita (stadio 16 di H. e H.). Polveri diverse: nero d'ossa, detriti di gusci d'uovo; applicate in uno stadio precoce, scatenano anch'esse un effetto teratogeno.
3. Nelle 4 tranche sperimentali, si osservano embrioni deformi. La percentuale di mostri è pressoché identica in ogni tranche: da 20 a 35% deformi, tra cui da 15 a 22% affetti da malformazioni degli arti.
4. Le malformazioni degli arti, comparse nel corso di questi esperimenti, sono, in ordine di gravità: micromelia, focomelia, emimelia e ectromelia. Sono quasi sempre associate a celosomia o anuria. La talidomide, poco tossica, esercita un'azione teratogena sugli arti; ma quest'azione è meno elettiva e costante rispetto a quella ottenuta con l'azoprite (Salzgeber, 1963).

SUMMARY

The action of thalidomide on the fowl embryo

1. The effects of thalidomide on the fowl embryos of different developmental ages (30 hr. to $3\frac{1}{2}$ days, stages 8-21 of Hamburger and Hamilton) have been studied.
2. The thalidomide was administered in different forms; as a suspension in distilled water, in dioxane diluted with distilled water, as a powder, and as a sodium salt soluble in water. Since other powders, e.g. animal charcoal or egg-shell debris, are teratogenic when applied at an early stage, the results with thalidomide powder were only considered for embryos older than 50 hr. (stage 16) at the time of treatment.

3. In all four experimental series malformed embryos were found with similar frequencies, i.e. between 20 and 30 per cent. From 15 to 22 per cent, showed malformations of the limbs.

4. The limb malformations occurred with the following order of incidence: micromelia, phocomelia, hemimelia, ectromelia. They were nearly always associated with coelosomy or anuria. Thalidomide, though not very toxic, does, therefore, have a teratogenic effect upon the limbs, but this effect is less specific and less consistent than the effect obtained with nitrogen mustard (Salzgeber, 1963).

REFERENCES

- ANCEL, P. (1950). *La Chimiotérogénèse chez les Vertèbres* (ed. Doin), p. 393.
- ANCEL, P. (1956). Recherche sur les effets tératogènes de l'ouverture de l'œuf de Poule au cours des trente-quatre premières heures de l'incubation. *Arch. Anat. micro Morph. exp.* 45, 203-16.
- DE BOCK, C. A. & PETERS, A. (1963). Effect of thalidomide on the development of the chick embryo. *Nature, Lond.* 199, 1204-6.
- BOYLEN, J. B., HORNE, H. H. & JOHNSON, W. J. (1963). Teratogenic effects of thalidomide and related substances. *Lancet*, 1, 552.
- CONTI & MILIO (1964). Action de la piqure et de l'eau distillée sur le développement de l'embryon de Poulet. *Experientia*, 20, 110-12.
- EHMANN, B. (1964). Zur Einwirkung von Thalidomid auf den Hühnerembryo. *Klin. Wschr.* 42, 295.
- FELISATI, D. & NODARI, R. (1963). Effets toxiques et tératogéniques de la Thalidomide sur les fœtus de lapin. *Schweiz. med. Wschr.* 93, 1559-62.
- GIROUD, A., TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER PAROT, L. (1962). Observations sur les répercussions tératogènes de la Thalidomide chez la Souris et le Lapin. *C.R. Soc. Biol., Paris*, 156, 765-8.
- KEMPER, F. (1962). Thalidomid und Entwicklung von Hühnerembryonen. *Arzneimittel-Forsch.* 6, 640-1.
- LEONE, V. G. (1963). Contributo allo studio degli effetti della talidomide sullo sviluppo embrionale del polio. Istituto Lombardo (Rend. Sci.) B 97, 366-72.
- MTTOLO, V. (1963). Teratogenous effects of the application of various laminar materials upon the chick blastoderm. *Ada Embryol. Morph. exp.* 6, 109-30.
- SALZGEBER, B. (1963). Production électorale de la phocomélie sous l'influence d'ypérite azotée. *J. Embryol exp. Morph.* 11, 413-29.

3. In all four experimental series malformed embryos were found with similar frequencies, i.e. between 20 and 30 per cent. From 15 to 22 per cent. showed malformations of the limbs.

4. The limb malformations occurred with the following order of incidence: micromelia, phocomelia, hemimelia, ectromelia. They were nearly always associated with coelosomy or anuria. Thalidomide, though not very toxic, does, therefore, have a teratogenic effect upon the limbs, but this effect is less specific and less consistent than the effect obtained with nitrogen mustard (Salzgeber, 1963).

BIBLIOGRAFIA

- ANCEL, P. (1950). *La chimiotérogénèse chez les Vertébrés* (ed. Doin), p393.
- ANCEL, P. (1956). Recherche sur les effets tératogènes de l'ouverture de l'œuf de Poule au cours des trente-quatre premières heures de l'incubation. *Arch. Anat. micro Morph. exp.* **45**, 203-16.
- DE BOCK, C. A. & PETERS, A. (1963). Effect of thalidomide on the development of the chick embryo. *Nature, Lond.* **199**, 1204-6.
- BOYLEN, J. B., HORNE, H. H. & JOHNSON, W. J. (1963). Teratogenic effects of thalidomide and related substances. *Lancet*, **1**, 552.
- CONTI & MILIO (1964). Action de la piqûre et de l'eau distillée sur le développement de l'embryon de Poulet. *Experientia*, **20**, 110-12.
- EHMANN, B. (1964). Zur Einwirkung von Thalidomid auf den Hühnerembryo. *Klin. Wschr.*, **42**, 295.
- FELISATI, D. & NODARI, R. (1963). Effets toxiques et tératogéniques de la Thalidomide sur les fœtus de lapin. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 1559-62.
- GIROUD, A., TOUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER PAROT, L. (1962). Observations sur les répercussions tératogènes de la Thalidomide chez la Souris et le Lapin. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **156**, 765-8.
- KEMPER, F. (1962). Thalidomid und Entwicklung von Hühner-Embryonen. *Arzneimittelforsch.* **6**, 640-1.
- LEONE, V. G. (1963). Contributo allo studio degli effetti della talidomide sullo sviluppo embrionale del pollo. Istituto Lombardo (Rend. Sci.) **B 97**, 366-72.
- MITOLO, V. (1963). Teratogenous effects of the application of various laminar materials upon the chick blastoderm. *Acta Embryol. Morph. exp.* **6**, 109-30.
- SALZGEBER, B. (1963). Production élective de la phocomélie sous l'influence d'ypérite azotée. *J. Embryol. exp. Morph.* **11**, 413-29.

- SALZGEBER, B. & SALAUN, J. (1963a). Malformations de membres obtenues chez l'embryon de Poulet après traitement par la thalidomide. *C.R. Acad. Sci., Paris*, **256**, 2719-22.
- SALZGEBER, B. & SALAUN, J. (1963b). Action tératogène de la thalidomide sur l'embryon de Poulet à différents stades du développement. *C.R. Acad. Sci., Paris*, **257**, 273-5.
- SOMERS, G. F. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, **1**, 912—13.
- WILLIAMSON, A. P., BLATTNER, R. Y. & LUTZ, H. R. (1963). Abnormalities in chick embryos following thalidomide and other insoluble compounds in the amniotic cavity. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* **112**, 1022-5.
- YANG TSU-YU, YANG TZU-SZU & LIANG HSU-MU (1962). Induction of limb deformities in chicken embryos by thalidomide. *Bull. Inst. Zool. Academia Sinica*, **1**, 107-12.

(Manuscrit reçu le 8 Octobre 1964)

- SALZGEBER, B. & SALAÜN, J., (1963a). Malformations de membres obtenues chez l'embryon de Poulet après traitement par la thalidomide. *C.R. Acad. Sci., Paris*, **256**, 2719-22.
- SALZGEBER, B. & SALAÜN, J., (1963b). Action tératogène de la thalidomide sur l'embryon de Poulet à différents stades du développement. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **257**, 273-5.
- SOMERS, G. F. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, **1**, 912-13.
- WILLIAMSON, A. P., BLATTNER, R. Y. & LUTZ, H. R. (1963). Abnormalities in chick embryos following thalidomide and other insoluble compounds in the amniotic cavity. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.*, **112**, 1022-5.
- YANG TSU-YU, YANG TZU-SZU & LIANG HSU-MU (1962). Induction of limb deformities in chicken embryos by thalidomide. *Bull. Inst. Zool. Academia Sinica*, **1**, 107-12.

(Ricevuto in data 8 Ottobre 1964)

L'impression 3D : porte d'entrée dans l'industrie du 21^{ème} siècle

Texte et traduction en regard

L'IMPRESSION 3D : PORTE D'ENTRÉE DANS L'INDUSTRIE DU 21^{ÈME} SIÈCLE



Avec le concours de l'Institut Boostzone



Chambre de commerce et d'industrie de région
Paris Île-de-France
27, avenue de Friedland F
- 75382 Paris Cedex 8
www.cci-paris-idf.fr/etudes
Registre de transparence de l'Union
européenne N° 93699614732-82

Joël ROSENBERG, Conseil général de l'Armement
Pascal MORAND, CCI Paris Ile-de-France
Dominique TURCQ, Institut Boostzone

STAMPA 3D : ALLE PORTE DELL'INDUSTRIA DEL 21° SECOLO



Con la partecipazione dell'Istituto Boostzone



Camera di Commercio e dell'Industria, regione di
Parigi, Ile-de-France
27, avenue de Friedland F
-75382 Paris Cedex 8
www.cci-paris-idf.fr/etudes
Registro di trasparenza dell'Unione europea N°
93699614732-82

Joël ROSENBERG, Stato Maggiore dell'Esercito
Pascal MORAND, CCI Paris Ile-de-France
Dominique TURCQ, Istituto Boostzone

II - MÉDECINE & SANTÉ

A. INTRODUCTION

L'impression 3D connaît un véritable essor dans le champ de la santé. Cette technologie semble prometteuse, tant pour le patient que pour le professionnel de santé. La plupart des acteurs pharmaceutiques et hospitaliers ont compris l'importance de leur positionnement sur ce marché stratégique : la production de prothèses et d'implants sur mesure, en se basant sur des données sources issues de scanner et d'IRM, la production de membres robotisés. Mais ce sont les applications aux matériaux vivants, ou bio-impression, qui paraissent potentiellement les plus spectaculaires puisqu'elles permettent de générer des tissus vivants et sans doute à terme des organes. Les techniques d'impression elles-mêmes sont relativement simples et assez similaires à celles de l'impression 3D classique. L'essentiel des enjeux se situe dans l'ingénierie tissulaire : biomatériaux (encres), matériaux support, ingénierie cellulaire, etc.

La fabrication additive apporte un certain nombre d'avantages par rapport à des méthodes plus classiques de fabrication :

- La réalisation d'implants sur mesure permet d'envisager des interventions jusque-là très complexes ou d'en raccourcir d'autres en simplifiant l'adaptation ;
- De nouveaux matériaux peuvent être envisagés, mieux assimilables par l'organisme ;
- Une fois le processus maîtrisé, l'impression 3D peut être une mise en œuvre relativement simple. Il est ainsi possible d'envisager que certains implants ou prothèses soient réalisés sur le site même de l'opération.
- La bio-impression permet d'envisager des progrès essentiels en matière de greffes, notamment en apportant une solution aux problèmes de rejet.

Si les applications relatives aux implants sont d'ores et déjà une réalité, il existe encore, pour la bio-impression, de nombreuses limites technologiques.

La France est relativement peu impliquée dans le domaine de la bio-impression. À ce jour l'essentiel des développements dans ce domaine est fait aux États-Unis. Le programme AFIRM¹

¹ <http://www.afirm.mil/index.cfm?pageid=home>. [174]

II-MEDICINA & SANITÀ

A. INTRODUZIONE

La stampa 3D sta conoscendo un vero e proprio sviluppo nel settore sanitario. Questa tecnologia sembra promettente tanto per il paziente, quanto per il medico professionista. La maggior parte delle aziende farmaceutiche e ospedaliere ha compreso l'importanza della sua posizione occupata in questo mercato strategico: la produzione di protesi e impianti su misura, basandosi su dati estrapolati da scanner e radiografie, e la produzione di arti artificiali. Ma sono le applicazioni costruite con materiali organici, o bio-stampa, che si presentano come le innovazioni più spettacolari, poiché permettono di creare tessuti viventi e, indubbiamente, anche organi, in futuro. Le stesse tecniche di stampa sono relativamente semplici e molto simili a quelle utilizzate dalla classica stampa tridimensionale. Al centro di tutto si trova l'ingegneria tissutale: biomateriali (inchiostri), strumenti di supporto, ingegneria cellulare, ecc.

La produzione additiva implica un certo numero di vantaggi rispetto ai metodi di produzione più consueti:

- La realizzazione di impianti su misura permette di prendere in considerazione anche quegli interventi ritenuti sino a quel momento più complessi, o di accorciarne altri, semplificando l'adattamento;
- Possono essere considerati nuovi materiali, più facilmente assimilabili dall'organismo;
- Una volta padroneggiata la tecnica, la stampa 3D è molto semplice da praticare. È anche possibile che impianti o protesi possano essere realizzate direttamente in loco dell'operazione;
- La bio-stampa permette di considerare notevoli progressi, essenziali per i trapianti, soprattutto offrendo una soluzione ai problemi di rigetto.

Nonostante le applicazioni relative agli impianti siano già una realtà consolidata, esistono ancora molti limiti tecnologici.

La Francia è poco coinvolta nel settore. Oggigiorno, la maggior parte dei progressi si compie negli Stati Uniti: in particolare, il programma AFIRM¹ (Armed Forces Tissue Injury Regenerative Medicine) ha permesso che si creasse un vero slancio nazionale, con la realizzazione di una collaborazione tra università, centri di ricerca, aziende, ospedali, ecc.,

¹ <http://www.afirm.mil/index.cfm?pageid=home>. [174]

(Armed Forces Tissue Injury Regenerative Medicine) a, en particulier, permis de créer un véritable élan national, générant un réseau cohérent d'universités, centres de recherche, entreprises, hôpitaux, etc. grâce à un financement public d'environ 300 M€ depuis 2008 (une deuxième phase de 75M€ doit démarrer en 2015). La Chine paraît aussi très active dans ce domaine.

D'une façon générale, il est clair que ce secteur est prometteur. L'industrie médicale française qui a souvent été en pointe par le passé, a perdu du terrain au cours des 20 dernières années (hors industrie pharmaceutique). Il y a là une opportunité de lui donner une nouvelle impulsion. Les dépenses de santé ayant vocation à augmenter, autant qu'elles soient aussi une source de revenu économique pour le pays. Il s'agirait donc à proprement parler d'un investissement.

L'exemple des États- Unis montre à quel point le secteur militaire est légitime pour porter ce type d'investissement, et sa capacité à organiser le secteur au plan national. Il pourrait être judicieux de s'en inspirer.

Mais au-delà de simples considérations économiques, la bio-impression est porteuse d'enjeux éthiques fondamentaux. Il est certain que si les Etats ne portent pas les financements nécessaires leur permettant d'exercer une certaine régulation, le secteur trouvera de toute façon son financement auprès d'entreprises privées dont certaines ont des moyens colossaux. L'exemple de Google, dont la philosophie des fondateurs est ouvertement transhumaniste, est de ce point de vue à méditer.

B. DES APPLICATIONS MULTIPLES POUR LA SANTÉ

1. Les prothèses, orthèses et implants

La réalisation de prothèses sur mesure, sur la base de l'image d'un scanner ou d'une IRM est l'une des applications cliniques de l'impression 3D les plus répandues aujourd'hui. Dès 2011, une prothèse en titane de mâchoire a été implantée sur un patient. Depuis, plusieurs autres prothèses ont été implantées sur des patients, comme une trachée sur un nouveau-né, ou la majeure partie d'un crâne d'un patient américain¹. Récemment, aux Pays-

¹ <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-imprime-3d-implant-remplace-75-crane-americain-45142/>. [175]

grazie a un finanziamento pubblico di circa 300 M€, dal 2008 (un secondo finanziamento di 75 M€ dovrebbe partire nel 2015). Anche la Cina sembra essere attiva nel settore.

In generale, è abbastanza chiaro che questo ambito è promettente. L'industria medica francese, che in passato è sempre stata considerata all'avanguardia, ha perso campo negli ultimi 20 anni (fatta eccezione per l'industria farmaceutica). Dunque, adesso, ci sarebbe l'opportunità per farle riprendere importanza. I costi sanitari probabilmente aumenteranno, come è anche vero che saranno una fonte di vantaggi economici per il paese. Sarebbe più proprio parlare di investimento.

L'esempio degli Stati Uniti dimostra fino a che punto l'ambito militare è legittimato a sfruttare un simile investimento, e la sua capacità di organizzare il settore a livello nazionale. Potrebbe essere saggio trovarvi ispirazione.

Ma al di là di mere considerazioni economiche, la bio-stampa comprende anche questioni di natura etica fondamentali. È ovvio che se gli Stati Uniti non finanziassero il necessario da permettere loro un certo controllo, il settore troverebbe comunque un finanziamento da parte di aziende private, tra cui alcune che dispongono di mezzi colossali. Da questo punto di vista, l'esempio di Google, i cui ideatori adottano una filosofia esplicitamente transumanista, fa riflettere.

B. DIVERSE REALIZZAZIONI PER LA SANITÀ

1. Protesi, ortesi e impianti

Oggi giorno, la realizzazione di protesi su misura, sulla base di un'immagine scannerizzata o di una scansione radiografica, è una tra le applicazioni cliniche della stampa 3D più diffuse. Nel 2011, una protesi della mascella in titanio è stata installata su un paziente, a cui sono seguite altre installazioni di altre protesi, come a esempio una trachea su un neonato, o una notevole sezione del cranio su un paziente americano.¹ Di recente, in Olanda, a una paziente, affetta da una malattia che comportava l'ispessimento delle ossa, è stato inserito un cranio nuovo, in plexiglas, la più grande protesi stampata mai installata.

¹ <http://www.futura-science.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-imprime-3d-implant-remplace-75-crane-americaïn-45142>. [175]

Bas, une patiente souffrant d'une maladie conduisant à l'épaississement de ses os a reçu un nouveau crâne en plexiglas, le plus grand implant imprimé jamais posé.

La possibilité de réaliser des objets sur mesure semble a priori un avantage important dans un domaine où la diversité est évidente, tous les individus étant différents.

De même, la capacité de passer rapidement d'une modélisation numérique à l'objet trouve un débouché évident dans le domaine de la santé. En effet, les techniques d'imagerie modernes, telles que Scanner ou IRM, ne sont rien d'autre que des scanners numériques générant une image numérique du corps dont on fait l'exploration. Les tissus étant différenciés, il est tout à fait possible d'en isoler une partie et d'utiliser le fichier obtenu pour en générer une « copie » dans la matière souhaitée.

Dès lors, l'implant réalisé étant en tout point conforme à la partie à remplacer, sa mise en place est beaucoup plus simple et élimine une grande partie du « façonnage » in situ réalisé par le chirurgien.

Le procédé d'impression 3D est d'ores et déjà très largement utilisé dans la fabrication des implants dentaires, où beaucoup de prothésistes sont équipés de machines leur permettant de réaliser des couronnes et des implants plus rapidement. Outre le fait que plusieurs étapes sont raccourcies, la possibilité d'imprimer en même temps plusieurs implants différents constitue un gain supplémentaire.

Concernant la modélisation, le développement des scanners spécialisés permettent de prendre en quelque sorte une « photo en 3D » de la bouche du patient. Cette image est directement exploitable par les prothésistes, éliminant ainsi la fastidieuse étape de la prise d'empreinte.



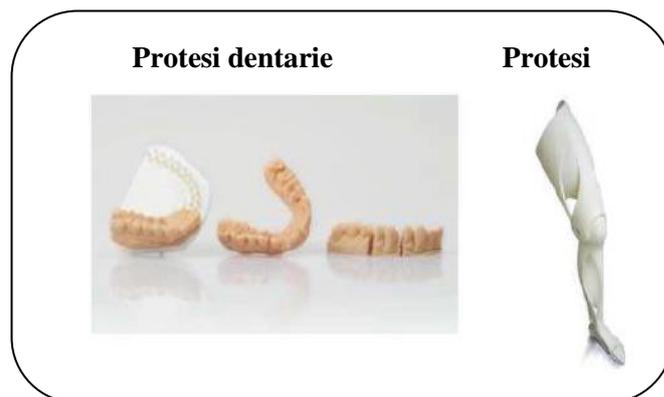
A priori, la possibilità di realizzare oggetti su misura sembra rappresentare un grande vantaggio in un settore in cui la diversità è evidente, essendo ognuno di noi diverso dall'altro.

Allo stesso modo, la capacità di poter passare velocemente dal modello numerico all'oggetto trova uno sbocco importante nel settore sanitario: in effetti, le tecniche di diagnostica per immagini, quali Scanner o RM, non sono altro che scannerizzazioni numeriche che producono un'immagine numerica del corpo esplorato. Essendo i tessuti diversi tra loro, è del tutto possibile isolarne una sezione e utilizzare il file ottenuto per crearne una "copia" nel materiale desiderato.

Quindi, essendo il dispositivo conforme in tutto e per tutto alla sezione da sostituire, la sua realizzazione è molto più semplice e sostituisce gran parte della "lavorazione" in situ del medico.

La tecnica di stampa 3D è già ampiamente diffusa nella fabbricazione di protesi dentarie, in cui molti protesisti sono equipaggiati con macchinari specifici per la realizzazione molto più rapida di corone e innesti. Oltre al restringimento di diverse tappe, la possibilità di stampare allo stesso tempo più dispositivi rappresenta un guadagno aggiuntivo.

Per quanto riguarda la modellazione, lo sviluppo di scanner specializzati permette di scattare, in un certo senso, una "foto tridimensionale" della bocca del paziente, che potrà essere sfruttata dai protesisti, evitando così la tappa fastidiosa della rilevazione delle impronte.



Les implants osseux constituent aussi une cible pour l'impression 3D. En effet, il est aujourd'hui possible de réaliser des implants dans des matériaux céramiques très proches de l'os (Hydroxyapatithe ou Phosphate tricalcite). Ces matériaux minéraux ont l'avantage d'être reconnu comme de l'os par l'organisme, et surtout présentent des caractéristiques mécaniques proches de celle de l'os, ce qui limite les gradients et contraintes aux interfaces des implants.

L'utilisation de l'impression 3D, outre la possibilité de réaliser des formes complexes et sur mesure, permet de réaliser des implants poreux (canaux de 300 à 800 microns). Cette porosité permet à la matière vivante de l'organisme de coloniser l'implant. On peut aussi envisager, dans une phase ultérieure, que les implants soient déjà « ensemencés » de matériel biologique (cellules souches par exemple) avant l'intervention. S'agissant de produits médicaux combinés, le temps de mise sur le marché de tels objets sera néanmoins très long, contrairement à l'implant nu, qui est considéré comme « medical device ».

La contrainte principale de l'impression 3D pour des implants céramiques réside dans la nécessité de passer l'objet imprimé au four. Cette opération de frittage conduit à un rétreint d'environ 20-25% particulièrement difficile à maîtriser, ce qui nécessite plusieurs essais avant d'aboutir à l'implant définitif. Cela rend l'opération longue et coûteuse pour un implant unique. La société française Osséomatrix a cependant réussi à contourner cette difficulté en développant un procédé d'impression directe avec laser permettant d'aboutir à une pièce finie. Dès lors la fabrication d'implants de cette nature sur mesure pourrait être rentable. Osséomatrix envisage la commercialisation de ses produits à une échéance de 2 ans.

Le marché mondial des implants sur mesure est estimé à 700 m \$, à l'intérieur d'un marché d'implants orthopédiques estimé à 30 milliards de dollars. Ce dernier ne semble pas dans l'immédiat une cible pour les implants céramiques. En effet, les implants standards en titane permettent de traiter tous les cas avec un nombre restreint de modèles.

En revanche, la mise en œuvre de matériaux nouveaux par fabrication additive pourrait permettre des avancées notables dans le domaine des prothèses métalliques. Notamment la possibilité de panacher plusieurs matériaux pourrait à terme résoudre certains problèmes. La résistance nécessaire à la prothèse elle-même peut par exemple s'opposer à la souplesse souhaitable de son interface avec le squelette du patient.

I dispositivi ossei rappresentano un obiettivo per la stampa 3D: in effetti, oggi, è possibile realizzare dispositivi con materiali ceramici molto simili all'osso (Idrossiapatite o Fosfato tricalcico). Queste sostanze minerali hanno il vantaggio di essere riconosciute dall'organismo come struttura ossea, poiché presentano caratteristiche strutturali molto simili, ciò che in genere vincola i gradienti alle interfacce dei dispositivi.

L'utilizzo della stampa 3D, oltre alla possibilità di realizzazione di strutture complesse e su misura, permette di creare dispositivi porosi (canali da 300 a 800 micron): la porosità consente alla materia organica di colonizzare il dispositivo stesso. Possiamo anche prospettarci, in una fase successiva, che i dispositivi siano già "coltivati" con materiale biologico (cellule staminali, a esempio) prima dell'intervento. Trattandosi di prodotti medici combinati, il tempo di immissione sul mercato di tali dispositivi sarà abbastanza lungo, contrariamente al dispositivo originale, considerato "medical device".

Il principale vincolo della stampa tridimensionale, per dispositivi in ceramica, consiste nella necessità di dover passare l'oggetto stampato in forno: quest'operazione di sinterizzazione provoca un assottigliamento del 20-25% circa, particolarmente difficile da controllare, dunque sono necessari più tentativi per arrivare al dispositivo definitivo. Ciò rende l'operazione lunga e costosa per ognuno di essi. Tuttavia, la società francese Osséomatrix è riuscita ad aggirare questa difficoltà sviluppando un metodo di stampaggio diretto con laser, ottenendo così un dispositivo ultimato: la fabbricazione di dispositivi su misura di questo tipo, dunque, potrà essere più redditizia. Osséomatrix prospetta la commercializzazione dei suoi prodotti a una scadenza di due anni.

Il mercato mondiale dei dispositivi su misura è stimato a circa 700 milioni di dollari, circoscrivendosi all'interno di un mercato di dispositivi ortopedici, stimato a circa 30 miliardi di dollari: quest'ultimo, momentaneamente, non sembra rientrare negli obiettivi dei dispositivi in ceramica, dato che i dispositivi standard in titanio sono applicabili in qualsiasi caso, utilizzando un numero ristretto di modelli.

In compenso, la realizzazione con materiali nuovi, nella fabbricazione additiva, potrebbe permettere notevoli progressi nel settore delle protesi in metallo: soprattutto, la possibilità di mischiare più materiali potrebbe risolvere a termine certe problematiche. A esempio, la resistenza necessaria della stessa protesi può opporsi alla desiderabile flessibilità delle sua interfaccia con lo scheletro del paziente. Dunque, l'utilizzo di materiali

L'utilisation de matériaux aux caractéristiques différentes, par une transition progressive ou autre, permettrait un bon compromis.

Pour ce qui est des orthèses, on notera que les aides auditives sont dès à présent très largement réalisées par fabrication additive.

D'une façon générale, tous les types de prothèses pourraient bénéficier, par une fabrication additive, d'une meilleure adaptation morphologique, et, lorsque celles-ci sont amenées à être renouvelées, d'une reproductibilité simplifiée. Les « procédés additifs » permettent le sur-mesure à des prix très concurrentiels, la fabrication étant automatisée.

1. La bio-impression

Au-delà du domaine des implants « sur-mesure » qui ont déjà fait l'objet d'interventions cliniques (crâne, mâchoire, vertèbre), les progrès prévisibles au cours de la décennie à venir permettent d'envisager la fabrication de tissus complexes vivants tels que des organes ou des parties d'organes, Ce qui constituerait une révolution pour toutes les affections nécessitant une greffe. Cette nouvelle technologie pourrait répondre à de très importants besoins médicaux et sociétaux en permettant de fabriquer à la demande des tissus humains. La bio-impression constitue un espoir pour la médecine régénérative, mais aussi pour le test de médicaments.

La bio-impression consiste à utiliser des procédés numériques de même nature que la fabrication additive, non plus en empilant des matériaux inertes, mais en utilisant des constituants de tissus biologiques, en particulier des cellules pour produire des éléments « vivants » pouvant être utilisés comme greffons, ou modèles physiologiques dans le domaine de la recherche ou de l'industrie.

La discipline est encore dans une phase très amont, relevant essentiellement du domaine de la recherche. La réalisation de tissus complexes, voire d'organes, n'est pas envisageable à brève échéance, en dépit de quelques présentations médiatisées exagérées et trompeuses. Néanmoins, la capacité de produire des tissus composites en petite quantité trouve d'ores et déjà des applications comme support de tests pour l'industrie pharmaceutique ou l'industrie cosmétique. Il s'agit par exemple d'échantillons de peau.

Ces applications offrent donc dès aujourd'hui des débouchés commerciaux potentiels pour les start-up du secteur. À l'horizon d'une quinzaine

dalle caratteristiche diverse, per transizione graduale o altro, rappresenterebbe un buon compromesso.

Per quanto riguarda le ortesi, si noterà che i supporti auricolari sono, tutt'oggi, quasi del tutto realizzati dalla fabbricazione additiva.

Più generalmente, tutti i tipi di protesi, grazie alla fabbricazione additiva, potrebbero beneficiare di un miglior adattamento morfologico e, quando devono essere rinnovate, di una riproducibilità semplificata. Trattandosi di fabbricazione automatizzata, i “metodi additivi” permettono il “su misura” a prezzi molto concorrenziali.

1. La bio-stampa

Al di là dei dispositivi “su misura”, già utilizzati in interventi clinici (cranio, mandibola, vertebre), i progressi prevedibili del decennio a venire permettono di considerare la realizzazione di tessuti organici complessi, quali organi o sezioni di essi, andando così a rappresentare una rivoluzione per tutte quelle malattie che richiedono la necessità di un trapianto. Questa nuova tecnologia permetterebbe di rispondere a particolari esigenze mediche e sociali, consentendo la fabbricazione su richiesta di tessuto umano. La bio-stampa rappresenta una speranza per la medicina rigenerativa, ma anche per la sperimentazione farmacologica.

La bio-stampa consiste nell'utilizzo di procedimenti numerici, come quelli utilizzati dalla fabbricazione additiva, non ammassando più materiali inerti, ma utilizzando costituenti di tessuti biologici, in particolare cellule, per produrre dispositivi “vivi”, da utilizzare come innesti o modelli fisiologici, nella ricerca o nell'industria.

La disciplina non è del tutto consolidata, circoscrivendosi ancora nell'ambito della ricerca. La realizzazione di tessuti complessi, come organi, non è possibile a breve termine, nonostante qualche modello mediatizzato, sopravvalutato e impreciso. Tuttavia, la capacità di produrre tessuti compositi in piccola quantità trova già varie applicazioni, per le verifiche dei test, nell'industria farmaceutica o cosmetica: a esempio, i campioni di pelle.

A partire da oggi, quindi, queste applicazioni offrono potenziali sbocchi commerciali per le start-up del settore. Entro una quindicina d'anni, le

d'années, certaines projections estiment le marché de la bio-impression à environ 3 milliards de dollars¹.

► DESCRIPTION TECHNIQUE DE LA BIO-IMPRESSON

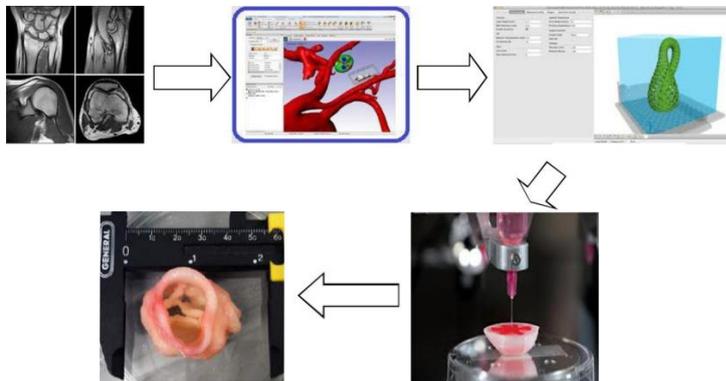
Le processus est globalement comparable à l'impression 3D classique ; il comporte néanmoins quelques spécificités :

- La phase de scannage, qui utilise les outils d'imagerie médicale classique, n'a pour objet que de déterminer la forme de l'organe. Elle ne permet pas de modéliser l'objet à réaliser ;

- La phase de CAO permet de concevoir l'objet à imprimer, consistant à un arrangement particulier de cellules et produits associés. On voit qu'il s'agit d'une préfiguration de ce qui pourra devenir un tissu biologique, mais qui à ce stade n'est qu'un amas de cellules ;

- Les phases de tranchage et d'impression sont comparables à l'impression 3D ;

- Durant la phase de maturation à l'exception de la phase de maturation, les cellules se lient entre elles et s'organisent. En matière de bio-impression, le temps entre en ligne de compte, ce qui permet en réalité de parler d'impression 4D.



¹ Rapport IDTechEx : “Applications of 3D Printing 2014-2024: Forecasts, Markets, Players”, juin 2014. [176]

previsioni stimano la crescita del mercato della bio-stampa a circa 3 miliardi di dollari.¹

► DESCRIZIONE TECNICA DELLA BIO-STAMPA

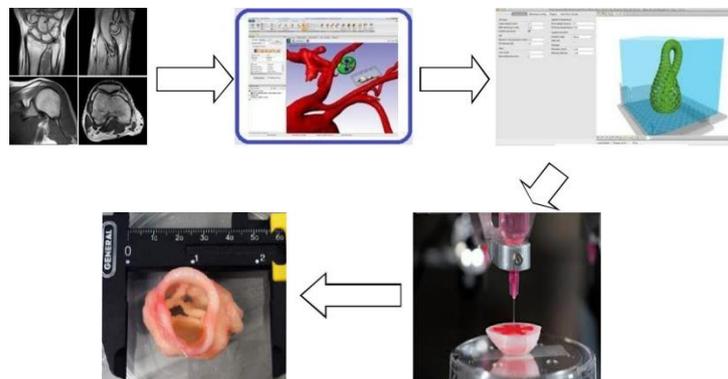
Complessivamente, il processo è comparabile a quello della classica stampa tridimensionale; tuttavia, implica alcune specificità:

- La fase di scannerizzazione, che si serve della strumentazione della classica stampa medica, si limita a determinare la forma dell'organo e non permette di modellare l'oggetto da realizzare;

- La fase di CAD permette di concepire l'oggetto da stampare e consiste in una sistemazione particolare di cellule e prodotti associati. Si tratta dunque di una prefigurazione di ciò che potrà rappresentare un tessuto biologico, ma che in questa fase, non è altro che un ammasso di cellule.

- Le fasi di taglio e di stampa sono simili a quelle della stampa tridimensionale.

- Nella fase di maturazione, ad eccezione della maturazione vera e propria, le cellule si legano le une alle altre e si organizzano. Nell'ambito della bio-stampa, anche il tempo deve essere considerato, ed è ciò che permette di parlare di stampa 4D.



¹ Rapporto IDTechEx: “Applications of 3D Printing 2014-2024: Forecasts, Markets, Players”, giugno 2014. [176]

► LES TECHNIQUES DE BIO-IMPRESSION

À l'instar de l'impression 3D classique, la bio-impression consiste à accumuler des couches de matières successives, à l'aide d'une tête d'impression qui vient déposer les constituants biologique sur l'objet. Les constituants se présentent sous forme liquide ou pâteuse et sont appelés « encres », par analogie avec l'impression 2D.

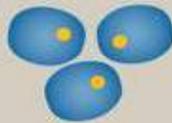
► LE TECNICHE DI BIO-STAMPA

Come nella classica stampa tridimensionale, la bio-stampa consiste nell'accumulare strati successivi di materie, con l'aiuto di una testina di stampa che va a depositare i costituenti biologici sull'oggetto: questi ultimi si presentano sotto forma liquida, o pastosa, e sono chiamati "inchiostri", analogamente alla stampa bidimensionale.

Imprimer des biotissus en 3D : comment ça marche?

Contrairement à l'impression de prothèses (fragments osseux), l'impression de biotissus en est encore au stade expérimental.

1 Composants principaux



Cellules



Hydrogel



Imprimante de biotissus

2 Création de l'encre biologique

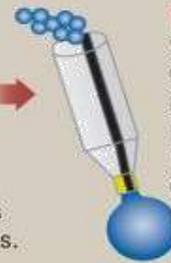
Les cellules

Elles sont prélevées chez les patients (cellules souches ou biopsies) et élevées jusqu'à maturation selon les méthodes standards.



Culture de cellules

Les cellules sont multipliées dans des cultures de cellules.



Encre biologique

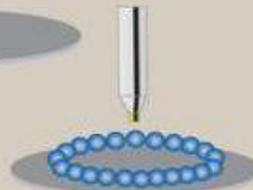
Quand il y a assez de cellules, elles sont rassemblées pour créer l'encre. Elles sont regroupées en sphères et enfermées dans des cartouches.

3 Processus d'impression

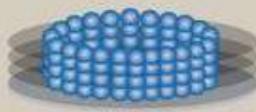
Impression d'une couche d'hydrogel qui fonctionnera comme support de l'encre biologique.



Dépôt de l'encre biologique sur la couche d'hydrogel.



Répétition du processus complet pour former différentes couches de tissus.



Superposées, les différentes couches fusionnent naturellement.



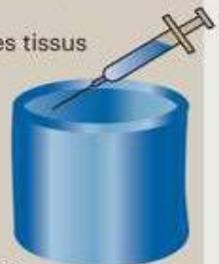
4 Maturation

Les tissus imprimés sont laissés plusieurs semaines dans un milieu approprié pour grandir et arriver à maturation. Pendant ce temps, l'hydrogel est retiré.



5 Utilisation

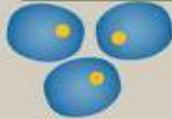
- Tester de nouveaux médicaments
- Remplacer des tissus endommagés
- Faire de la recherche sur des maladies dont les processus d'évolution sont mal connus.



STAMPA DI TESSUTI BIOLOGICI IN 3D: COME FUNZIONA?

Contrariamente alla stampa di protesi (frammenti ossei), la realizzazione di tessuti biologici è ancora in fase di sperimentazione.

1 Componenti principali



Cellule



Idrogel



Stampante di tessuti biologici

2 Creazione dell'inchiostro biologico

Le cellule:
vengono prelevate



dai pazienti (cellule staminali o campioni biotici) e coltivate sino alla maturazione, secondo la metodologia standard

Coltivazioni di cellule: Le cellule, tramite coltivazione, vengono moltiplicate.

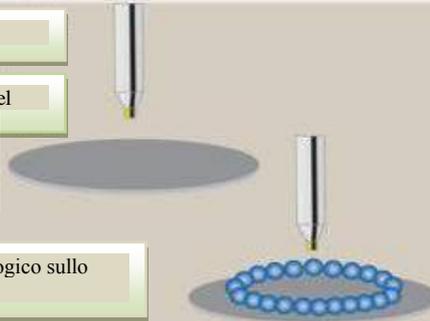


Inchiostro biologico:
Quando viene ottenuto un numero sufficiente di cellule, esse vengono riunite per creare l'inchiostro. Vengono raggruppate in sfere

successivamente racchiuse in cartucce da inchiostro

3 Processo di stampa

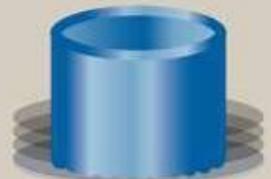
Stampa di uno strato di idrogel che funzionerà da supporto per l'inchiostro biologico.



Deposito dell'inchiostro biologico sullo strato di idrogel.

Ripetizione della procedura completa per creare diversi strati di tessuto.

Sovrapposti, i diversi strati si fondono naturalmente.



4 Maturazione

I tessuti stampati vengono lasciati, per più settimane, in un luogo apposito per crescere e maturare.



In questo periodo, l'idrogel si ritira.

5 Impieghi

- Testare nuovi medicinali;

- Sostituire tessuti danneggiati;
- Promuovere la ricerca su malattie i cui processi evolutivi sono poco conosciuti;



Contrairement à l'impression de matériaux solides où la machine doit faire fondre la matière pour la « souder » à la couche précédente, la bio-impression nécessite un bon maintien en position d'une couche, ou tout au moins un certain degré de solidification, avant de pouvoir déposer la suivante. Quant à la « soudure », pour poursuivre la comparaison, elle est de nature biologique. Les cellules la réalisent d'elles-mêmes durant la phase de maturation.

Il existe à ce jour trois techniques distinctes de bio-impression :

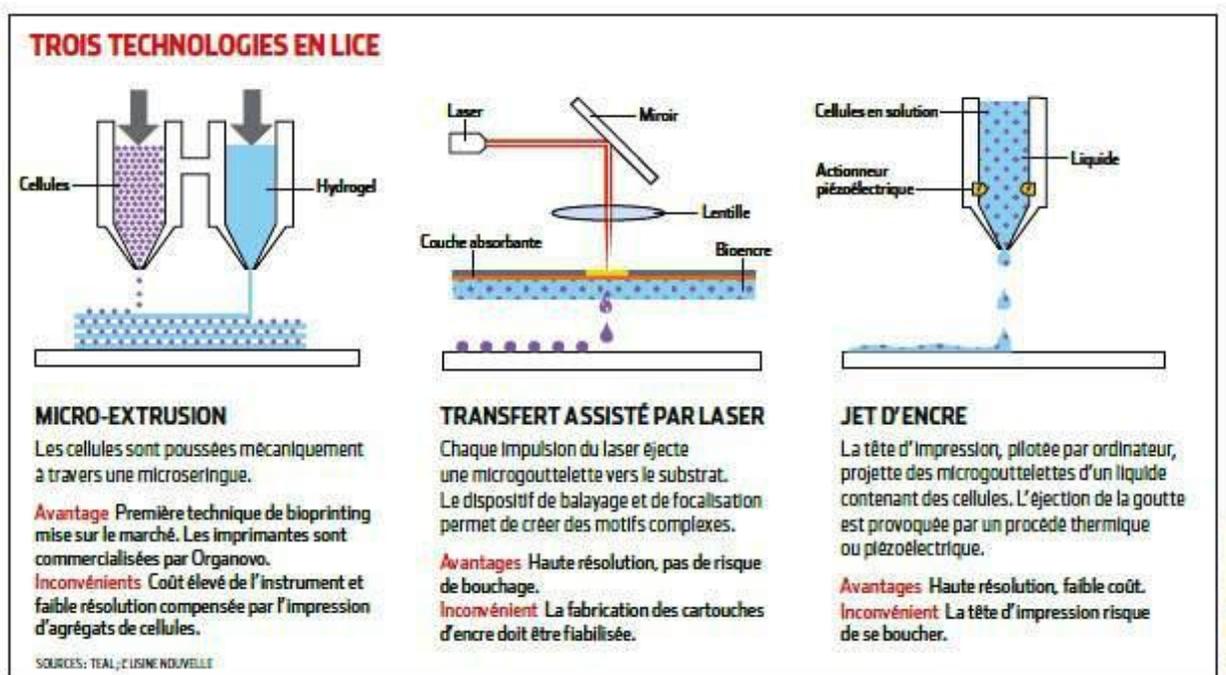
- Le **jet d'encre** est un procédé directement dérivé des imprimantes 2D de bureau, qui ont été dans un premier temps modifiées pour réaliser cette technique. Le principe consiste à projeter des microgouttelettes d'encre générées par un procédé thermique ou piézo-électrique. L'encre est ici remplacée par une solution contenant les éléments biologiques à imprimer. Basées sur un principe largement éprouvé et diffusé, le faible coût de ces machines est leur principal avantage. Leur inconvénient principal est l'obligation d'utiliser des encres très fluides et donc peu concentrées en matière organique, pour ne pas obstruer les têtes d'impression. Le passage de l'encre dans la tête d'impression, de très faible taille, est aussi une source de « traumatisme » pour les cellules (cisaillement), ce qui constitue un autre inconvénient.
- La **micro-extrusion** est un procédé qui peut être comparé au procédé FDM (fil fondu) et fonctionne comme une seringue. L'encre est poussée mécaniquement au travers d'une buse. De même que le FDM est la technique la plus simple de fabrication additive, la bio-extrusion est la technique la plus simple et la plus ancienne dans le domaine biologique. Elle a aussi l'avantage de pouvoir utiliser des encres plus concentrées que le jet d'encre. Son principal inconvénient, cependant, est sa faible résolution qui ne permet pas d'obtenir des niveaux d'organisation des composants aussi précis.
- Le **transfert assisté par laser** ou « **Laser Assisted Bioprinting** ». Dans ce procédé, une impulsion laser vient frapper le composant et génère une microgouttelette qui est projetée sur l'objet imprimé. Les encres, dans ce cas, ne sont pas dans un réservoir, mais déposées en couche sur une plaque en verre transparente au Laser. Cette technique, en combinant la haute résolution du Laser et des

Contrariamente alla stampa con materiali solidi, in cui la macchina deve far fondere il materiale per “saldarlo” al precedente strato, la bio-stampa necessita di un buon mantenimento in posizione di uno strato, o, tutt’al più, un certo grado di solidificazione, prima di poter depositare lo strato successivo. Per quanto riguarda la “saldatura”, per seguire la comparazione, si tratta di una saldatura biologica, cioè viene realizzata dalle stesse cellule nella fase di maturazione.

Oggi, esistono tre tecniche distinte di bio-stampa:

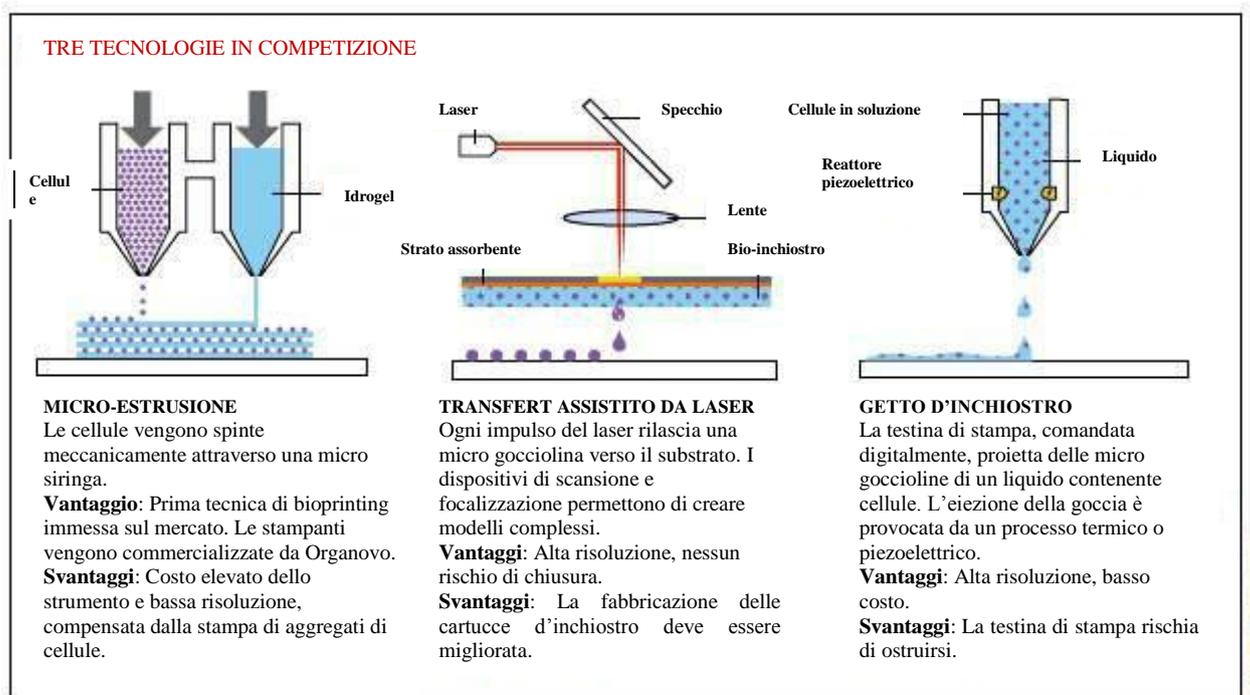
- Il **getto di inchiostro** è un procedimento che deriva direttamente dalle stampanti 2D d’ufficio, le quali, in un primo momento, sono state modificate per rendere possibile questa tecnica. Alla base del procedimento vi è la progettazione di micro goccioline di inchiostro, create tramite un procedimento termico o piezoelettrico: l’inchiostro viene quindi sostituito da una soluzione contenente gli elementi biologici da stampare. Basate su un principio ampiamente testato e diffuso, il basso costo di queste stampanti rappresenta il loro vantaggio principale, mentre lo svantaggio più grande è rappresentato dall’obbligo di dover utilizzare inchiostri molto fluidi, e quindi con una bassa concentrazione di sostanza organica, per non ostruire le testine di stampa. Anche il passaggio dell’inchiostro nella testina di stampa, di taglia molto piccola, è fonte di “trauma” per le cellule (cesura); ciò rappresenta un altro inconveniente.
- La **micro-estrusione** è un procedimento che può essere comparato al FDM (“filo fuso”) e funziona come una siringa: l’inchiostro viene meccanicamente spinto attraverso un condotto. Come l’FDM rappresenta la tecnica più semplice della fabbricazione additiva, la bio-estrusione è la tecnica più semplice e più antica della biologia. Comporta anche il vantaggio di poter utilizzare inchiostri più concentrati rispetto al procedimento precedente. Tuttavia, il suo principale inconveniente è rappresentato dalla sua scarsa risoluzione, che non permette di ottenere livelli di organizzazione dei vari componenti tanto precisi.
- Il **transfert assistito da laser**, o “**Laser Assisted Bioprinting**”. In questo procedimento, un impulso laser va a colpire il componente, creando così una micro gocciolina che viene progettata sull’oggetto stampato. In questo caso, gli inchiostri non si trovano in un

dispositifs de balayage optique, permet d'obtenir une excellente résolution (5 à 10 cellules par goutte) et des motifs d'impression complexes. Par ailleurs, l'absence de passage au travers d'un orifice assure un bien meilleure viabilité aux cellules (97% après 6 heures). Il s'agit cependant d'une technique pour l'instant peu répandue bien qu'elle ait l'avantage de combiner à la fois haute résolution et haut débit de fabrication. Elle a été développée depuis 2005 dans un laboratoire de l'INSERM à Bordeaux, à partir duquel s'est créée récemment la start-up française Poietis.



L'**impression in vivo**, bien que n'étant pas à proprement parler un procédé spécifique de dépôt, mérite d'être mentionnée car le support est totalement différent. En l'occurrence, l'impression in vivo consiste à déposer les encres biologiques directement sur l'organisme vivant. Des expériences ont déjà été conduites sur des animaux (institut Wake Forest aux USA ; société Poietis en France).

serbatoio, ma vengono disposti a strati su un vetrino trasparente al Laser. Questa tecnica, combinando l'alta risoluzione del Laser con i dispositivi di scansione ottica, permette di ottenere un'ottima risoluzione (da 5 a 10 cellule per goccia) e dei modelli di stampa complessi. D'altra parte, il mancato passaggio attraverso un orifizio assicura una migliore viabilità alle cellule (97% dopo 6 ore). Tuttavia, si tratta di una tecnica al momento poco diffusa, nonostante comporti il vantaggio di combinare, contemporaneamente, alta risoluzione e grandi possibilità di fabbricazione. È stata sviluppata nel 2005 da un laboratorio INSERM, a Bordeaux, da cui, recentemente, è stata creata la start-up francese Poietis.



La **stampa in vivo**, nonostante non comporti un vero e proprio procedimento specifico di deposito, merita di essere menzionata, dato il supporto del tutto diverso. Nella fattispecie, la stampa in vivo consiste nel depositare gli inchiostri biologici direttamente sull'organismo vivente. Sono già stati condotti esperimenti su animali (istituto Wake Forest, USA; società Poietis, Francia).

► LES COMPOSANTS (ENCRES)

Le composant de base de la bio-impression est la cellule. Il est facile d'obtenir des cellules par prélèvement et de les multiplier par culture. L'utilisation de cellules souches (non différenciées) ouvre clairement beaucoup plus de possibilités. Elles sont cependant plus compliquées à obtenir. Les cellules souches embryonnaires posent un problème éthique et leur utilisation est réglementée par la loi. Le corps adulte en contient (cellules souches mésenchymateuses par exemple), mais elles sont en petite quantité.

La découverte récente des cellules IPS (Induced Pluripotent Cells) constitue de ce point de vue une avancée majeure. Cette découverte, récompensée par un prix Nobel en 2012, a mis en évidence un procédé permettant de déprogrammer des cellules différenciées pour les transformer en cellules souches, ce qui était considéré comme inenvisageable auparavant. Cela permet potentiellement de générer des cellules souches en grand nombre. On en conçoit l'intérêt en particulier dans les applications de greffes : le greffon sera fabriqué à partir de cellules souches issues de cellules différenciées prélevées simplement sur le patient à traiter. Cela réduira considérablement les problèmes de rejet.

Cette découverte étant récente, les cellules IPS font l'objet de nombreuses études, notamment pour vérifier leur innocuité et l'absence de d'évolutions pathogènes (mutations cancéreuses, etc.). Leur utilisation clinique n'est donc pas envisageable avant plusieurs années.

D'autre part, les encres ne se présentent pas sous la forme d'un produit purement constitué de cellules. Celles-ci sont incluses dans un substrat plus ou moins liquide dont les constituants peuvent avoir plusieurs fonctions. Les cellules doivent en effet être combinées avec des éléments qui vont constituer le support « solide » du tissu imprimé. Ces produits (scaffolds = échafaudages) constituent une matrice à l'intérieur duquel les cellules seront incluses.

Enfin, un certain nombre de constituants (protéines) sont nécessaires à la maturation du tissu imprimé, tels que les facteurs de croissance ou de différenciation cellulaire. Les encres sont donc une combinaison de cellules, de matrice et de protéines. Les combinaisons sont multiples et constituent un très large champ de recherche pour les années à venir.

► I COMPONENTI (INCHIOSTRI)

La cellula è l'elemento base della bio-stampa: è abbastanza facile ottenerne tramite prelievo e moltiplicarle coltivandole. Chiaramente, l'utilizzo di cellule staminali (non differenziate) concede molte più possibilità. Tuttavia, è anche più difficile ottenerle: le cellule staminali embrionarie pongono un problema di natura etica e il loro utilizzo è vincolato dalla legge. Il corpo di un adulto ne contiene (a esempio, cellule staminali mesenchimali), ma in piccola quantità.

La recente scoperta di cellule IPS (Induced Pluripotent Cells), sotto questo aspetto, rappresenta uno sviluppo maggiore: questa scoperta, che ha ricevuto un premio Nobel nel 2012, ha sviluppato un procedimento che permette di deprogrammare cellule differenziate per poi trasformarle in cellule staminali, ciò che prima di allora era inimmaginabile. Potenzialmente, questo procedimento permette di creare cellule staminali in gran quantità. In particolare, si può comprenderne l'interesse nell'ambito dei trapianti: il frammento di tessuto verrà costruito sulla base di cellule staminali, create da cellule differenziate, prelevate direttamente dal paziente, permettendo una considerevole riduzione dei problemi di rigetto.

Dato che questa scoperta è comunque recente, le cellule IPS sono oggetto di molti studi, soprattutto per quanto riguarda la verifica della loro innocuità e dell'assenza di devoluzioni patogene (mutazioni cancerogene, ecc.). Quindi, il loro utilizzo clinico sarà possibile soltanto dopo anni di sperimentazione.

Del resto, gli inchiostri non si presentano sottoforma di un prodotto interamente costituito di cellule: queste sono incluse in un substrato, più o meno liquido, i cui costituenti possono svolgere più funzioni. In effetti, le cellule devono combinarsi con elementi che andranno a costituire il supporto "solido" del tessuto stampato. Questi prodotti (scaffolds = cumuli) costituiscono una matrice, in cui verranno inglobate le cellule.

Infine, alcuni costituenti, quali le proteine, sono necessari ai fini della maturazione del tessuto stampato, ovvero i fattori di crescita o di differenziazione cellulare: dunque, gli inchiostri sono combinazioni di cellule, di matrice e proteine. Molteplici sono le combinazioni, rappresentando un vasto campo di indagine per gli anni a venire.

► LES APPORTS DE LA BIO-IMPRESSION

La culture cellulaire existe depuis de très nombreuses années. Des cellules, placées dans un environnement adéquat se reproduisent et génèrent ainsi un tissu biologique. Mais il s'agit, en général de cellules de même type. Il n'était pas possible jusqu'alors de reproduire des tissus complexes.

L'utilisation de cellules souches pour générer des tissus spécialisés ne reproduit pas non plus nécessairement le processus embryonnaire. On peut prendre, à titre d'exemple le cas des mélanocytes de la peau. Ces cellules, qui donnent à la peau sa coloration sont naturellement réparties régulièrement dans le tissu. Or spontanément, en culture, ces cellules auront tendance à se développer au même endroit (comme un grain de beauté).

Le processus de différenciation cellulaire et de croissance d'un tissu, laissé à lui-même peut évoluer de différentes manières. Il doit être « guidé ». La bio-impression est un moyen de descendre à un niveau précis de l'architecture des tissus et donc de guider le développement dans le sens souhaité. Ce sont ces processus qui font aujourd'hui l'objet de recherche fondamentale, qui permettra d'établir jusqu'à quel degré de détail il est nécessaire d'aller avant de laisser la nature « prendre le relais ».

La bio-impression ouvre donc les opportunités suivantes :

- ORGANISATION SPATIALE
L'organisation spatiale des constituants étant réalisée au niveau cellulaire, il est possible d'envisager la fabrication de tissus complexes.
- REPRODUCTIBILITÉ
La fabrication étant pilotée par des automates pilotés eux-mêmes par des fichiers numériques, chaque impression reproduira la même architecture cellulaire.
- PERSONNALISATION
Les tissus peuvent être conçus « sur-mesure » en fonction de leur utilisation, notamment en termes de forme et de composition. En thérapeutique, le tissu sera adapté à la personne à qui il est destiné. En recherche les échantillons pourront être optimisés pour l'objet des expériences, etc.

► I CONTRIBUTI DELLA BIO-STAMPA

La coltura delle cellule esiste da molti anni: inserite in un ambiente adatto, si riproducono, generando così un tessuto biologico; ma, in generale, si tratta di cellule dello stesso tipo. Prima non era possibile la riproduzione di tessuti complessi.

L'utilizzo di cellule staminali per creare tessuti specifici non riprende necessariamente il processo embrionale. Come esempio, si può prendere il caso dei melanociti della pelle: queste cellule, che le attribuiscono colore, sono naturalmente e regolarmente suddivise nel tessuto, ma in fase di coltura, tenderanno a svilupparsi nello stesso luogo, come un neo.

Il processo di differenziazione cellulare e di crescita di un tessuto, senza che sia manipolato, può evolvere in diversi modi; invece, deve essere "guidato". La bio-stampa è un mezzo che permette di scendere a un livello preciso dell'architettura cellulare, guidandone così lo sviluppo nella direzione voluta. Oggi, sono proprio questi processi al centro della ricerca, la quale permetterà di stabilire fino a che punto di precisione è necessario arrivare, prima che la natura faccia il suo normale decorso.

La bio-stampa, quindi, rende possibili le seguenti opportunità:

- ORGANIZZAZIONE SPAZIALE
Dato che l'organizzazione spaziale dei costituenti avviene a livello cellulare, è possibile prendere in considerazione anche la realizzazione di tessuti complessi.
- RIPRODUCIBILITÀ
Dato che la realizzazione è guidata da automi, a loro volta pilotati da file digitali, qualsiasi stampa riprodurrà la stessa architettura cellulare.
- PERSONALIZZAZIONE
I tessuti possono essere progettati "su misura", in funzione del loro utilizzo, soprattutto in termini di composizione e forma. In terapia, il tessuto sarà adatto alla persona a cui è destinato. In ricerca, i campioni potranno essere ottimizzati per la sperimentazione, ecc.

► UN SCÉNARIO PROSPECTIF DE DISRUPTION DE LA SANTÉ

Le défi de la bio-impression est de produire des tissus fonctionnels :

- APPLICATIONS ACTUELLES

Il est d'ores et déjà possible de générer par bio-impression des tissus viables. En 2014 la société Organovo a par exemple produit un tissu hépatique. La société Poietis a quant à elle produit des tissus de corne. À ce jour, on peut considérer qu'un très grand nombre de tissus humains font l'objet d'études. Ces tissus peuvent être utilisés comme modèles physiologiques dans les domaines pharmaceutique ou cosmétique en vue de tester les formules mises au point. On notera à cet égard que la bio-impression permet de générer une très grande variété de « composition » des tissus testés, en premier lieu des tissus sains aussi bien que des tissus pathologiques.

- APPLICATIONS À COURT TERME (3 À 5 ANS)

L'étape suivante consistera à personnaliser les échantillons de tissu. On pourra alors tester et développer in vitro des traitements adaptés au patient lui-même. Il est en effet acquis que la personnalisation des traitements est, dans le cas du cancer, une source importante d'amélioration de l'efficacité des traitements.

- APPLICATIONS FUTURES (5 À 10 ANS)

L'objectif principal de la bio-impression est d'arriver à générer des tissus utilisables en médecine régénérative. La possibilité de générer des organes ou des parties d'organes à partir des cellules d'un patient est un enjeu médical, social et économique d'envergure.

Malgré les présentations ambitieuses, voire prématurées, des réalisations actuelles, il n'est pas possible aujourd'hui de réaliser des organes fonctionnels. Il suffit de réaliser qu'un organe doit être vascularisé pour être viable, et d'imaginer la complexité d'un réseau de vascularisation, pour comprendre la difficulté de cet objectif. Les progrès n'en demeurent pas moins tangibles et la progression se fait de manière incrémentale. Chaque progrès réalisé fait apparaître un nouveau verrou scientifique. À l'enthousiasme généré par certains essais prometteurs succède en général une désillusion modérant les attentes (certains organes ont par exemple pu être

► UNO SCENARIO PROMETTENTE PER I RITARDI DELLA SANITÀ

La sfida della bio-stampa riguarda la realizzazione di tessuti funzionali:

▪ REALIZZAZIONE ATTUALI

È già possibile la realizzazione di tessuti viventi: a esempio, nel 2014, la società Organovo ha prodotto un tessuto epatico, mentre la società Poietis ha realizzato tessuti cornei. Oggi, si può dire che molti tessuti umani, che possono essere utilizzati come modelli fisiologici nel settore farmaceutico o cosmetico in vista della verifica delle formule combinate, sono oggetto di ricerche. Sotto questo aspetto, la bio-stampa rende possibile una grande varietà di composizione di tessuti sperimentati, soprattutto di tessuti sani, come anche di tessuti patologici.

▪ REALIZZAZIONE PROSSIME (DAI 3 AI 5 ANNI)

La tappa successiva consisterà nella personalizzazione dei prototipi di tessuto, da poter così testare e sviluppare in vitro trattamenti adattati sullo stesso paziente. In effetti, è risaputo che la personalizzazione dei trattamenti, nel caso del cancro, costituisce una fonte importante di miglioramento dell'efficacia dei trattamenti stessi.

▪ REALIZZAZIONI FUTURE

L'obiettivo principale della bio-stampa è riuscire ad arrivare alla realizzazione di tessuti utilizzabili in medicina rigenerativa: la possibilità di creare organi, o parti di essi, a partire da cellule di un paziente è un obiettivo medico, sociale ed economico di grande portata.

Nonostante l'ambizione, o meglio la prematurità, delle creazioni attuali, oggi, non è possibile la realizzazione di organi funzionali. Basterebbe capire che un organo deve essere vascolarizzato per renderlo vivo, e immaginare la complessità di una rete di vascolarizzazione per comprendere la difficoltà di questo obiettivo. Sono ottenuti sempre più progressi, in modo incrementale. Ma ogni successo realizzatosi comporta un nuovo ostacolo scientifico: a un entusiasmo dovuto da alcuni test promettenti, si crea una disillusione generale che sminuisce le aspettative (a esempio, alcuni organi sono stati realizzati con successo su animali di piccola taglia, ma l'applicazione dello stesso processo su quelli di grossa taglia non ha funzionato, senza saperne il perché); fino a che

produits avec succès sur de petits animaux, mais l'application du procédé à des animaux de grande taille n'a pas fonctionné, sans que l'on sache pourquoi ; jusqu'à ce que la nouvelle difficulté soit elle-même surmontée. La rapidité des développements sera donc bien évidemment proportionnelle au nombre de laboratoires, privés et publics, travaillant sur le sujet.

▪ LE CAS DU DOMAINE MILITAIRE

De longue date le secteur militaire a été une source de progrès dans le domaine médical, notamment dans les domaines des interventions d'urgence et de la chirurgie réparatrice.

Il apparaît clairement que la bio-impression est susceptible d'induire une véritable révolution dans la médecine de guerre. Elle devrait offrir la possibilité de fabriquer rapidement, au plus près du terrain d'opérations, des solutions de « réparation » sur mesure, adaptées au traumatisme subi par le blessé. Les réparations osseuses pourront être envisagées à une échéance assez courte.

Mais à terme, on peut envisager la fabrication de tissus vivants pour soigner les traumatismes, y compris par dépôt direct sur le blessé. On a vu en effet que des expériences de bio-impression in vivo ont d'ores et déjà été conduites sur des animaux avec de la peau.

En 2008, le département de la défense US a lancé le programme TIRM PMO (Tissue Regenerative Medicine Project Management Office) au sein de l'organisme AFIRM (Armed Forces Institute for Regenerative Medicine).

De 2008 à 2014, ce sont environ \$300M qui ont été financés dans ce domaine. Ce financement sans précédent a permis de créer un consortium national d'universités, de centres de recherche, d'hôpitaux civils et militaires et de plus de 40 sociétés spécialisées. A titre d'exemple, l'université Wake Forest a reçu de l'ordre de \$22M pour conduire ses projets.

Le programme entre dans sa deuxième phase (AFIRM-II) avec un financement prévu à hauteur de \$75M.

la nuova difficoltà non sarà affrontata. Ovvio è che la rapidità degli sviluppi sarà quindi in proporzione al numero di laboratori, privati e non, che lavorano al caso.

▪ L'AMBITO MILITARE

Da tempo, questo settore è stato fonte di progresso in medicina, soprattutto per quanto riguarda la medicina d'urgenza e la chirurgia.

Sembra chiaro che la bio-stampa sia suscettibile di scatenare una vera e propria rivoluzione nella medicina di guerra: dovrebbe offrire la possibilità di fabbricare rapidamente, il più vicino al luogo degli interventi, soluzioni di "riparazione" su misura, adattate in base al trauma subito dal ferito. Le riparazioni ossee potranno essere realizzate nel giro di pochi anni.

Ma al momento, possiamo solo immaginarci la fabbricazione di tessuti viventi per curare i traumi, comprendendo anche l'installazione diretta sul ferito. In effetti, sono già stati condotti esperimenti di bio-stampa di pelle in vivo su animali.

Nel 2008, il dipartimento della difesa statunitense ha lanciato il programma TIRM PRO (Tissue Regenerative Medicine Project Management Office), all'interno dell'organo AFIRM (Armed Forces Institute for Regenerative Medicine).

Dal 2008 al 2014, sono stati finanziati circa 300 milioni in questo settore; tutto ciò ha permesso che si creasse un consorzio nazionale di università, centri di ricerca, ospedali civili e militari e più di 40 società specializzate.

A esempio, per l'università Wake Forest sono stati stanziati circa 22 milioni di dollari per la sperimentazione. L'organo entra così nella sua seconda fase (AFIRM II), con un finanziamento previsto di circa 75 milioni di dollari.

3. Le marché de la bio-impression

Les estimations du marché de l'impression 3D en général sont fluctuantes. Il en va de même pour la bio-impression. L'incertitude est ici probablement encore plus importante, s'agissant d'applications totalement nouvelles relevant toujours largement du domaine de la recherche.

Il faut probablement plus le considérer comme un « sous-marché » de l'ingénierie tissulaire, estimée en 2014 à 15 Md\$ (MedMarket Diligence). Selon certaines estimations, il représenterait aujourd'hui quelques pour-cent du marché global de l'impression 3D, et on peut estimer qu'il s'agit pour l'instant essentiellement de la vente de machines servant à conduire les activités de recherche.

Si l'on considère que le marché global de la 3D était en 2014 d'environ 1,5 Md\$, le marché de la bio-impression est estimé à environ 3 M\$. Certaines projections le placent à un ordre de grandeur de 5,5Md\$ en 2018 (Canalys), d'autres plus conservatrices à 7Md\$ en 2025.

De fait, beaucoup de facteurs, difficiles à prévoir à ce jour, peuvent fortement influencer le développement de ce marché, notamment les questions d'éthique qui pourraient y mettre un frein. Toutefois, il est clair que si les avancées en matière de médecine régénérative sont au rendez-vous, il y aura forcément un intérêt économique et donc un marché pour ces applications. Sur les seules pathologies rénales, un nombre très limité de patients peuvent subir une greffe de rein. Le plus grand nombre est astreint à des dialyses régulières dont on estime le coût à 25 000 € par an et par patient. Compte tenu du nombre très élevé de patients souffrant de ces pathologies, le coût mondial est considérable. On conçoit que la bio-impression pourra trouver assez facilement son marché sur cette application.

► LES ENTREPRISES

Il faut distinguer les compagnies proposant des machines de celles actives dans l'ingénierie tissulaire. Certaines, ayant développé des imprimantes dans le cadre de leur recherche, proposent leur machine à la vente et sont donc sur les deux marchés.

Le leader actuel est la société Organovo (USA). Fondée en 2007, elle jouit d'une antériorité et d'une notoriété importante. C'est une société cotée. Son

3. *Il mercato della bio-stampa*

In generale, le stime del mercato della stampa 3D sono fluttuanti, come allo stesso modo quelle della bio-stampa, in cui l'incertezza, probabilmente, è ancora più elevata, trattandosi di installazioni del tutto nuove e che ancora sono in fase di sperimentazione.

Probabilmente bisogna considerarla più come un sottomercato dell'ingegneria tissulare, stimata a 15 miliardi di dollari (MedMarket Diligence), nel 2014. Secondo alcune valutazioni, oggi rappresenterebbe solo una piccola percentuale dell'intero mercato della stampa tridimensionale e, al momento, possiamo stimare che si tratti della vendita di macchinari, utili alla sperimentazione.

Se si considera che, nel 2014, l'intero mercato della stampa 3D ammontava a circa 1,5 miliardi di dollari, quello della bio-stampa, invece, ammonta a solo 3 milioni. Alcune valutazioni stimano che possa arrivare a circa 5,5 miliardi di dollari nel 2018 (Canalys), mentre altre, più conservatrici, lo stimano a 7,5 miliardi nel 2025.

Difatti, molti fattori, oggi difficili da prevedere, possono influenzare notevolmente lo sviluppo di questo mercato, in particolare l'etica, che potrebbe mettervi un freno. Tuttavia, è ovvio che se i progressi della medicina rigenerativa saranno tangibili, si creerà anche un interesse economico, e conseguentemente un mercato. Per quanto riguarda le patologie renali, un numero limitato di pazienti può essere sottoposto a un trapianto di reni, mentre la maggior parte di loro è sottoposta a regolari dialisi, del valore di 25000€, all'anno e a paziente. Tenendo conto anche dell'elevata percentuale di pazienti affetti da queste patologie, il costo mondiale è notevole. Si può dedurre che la bio-stampa potrà facilmente sviluppare un mercato in questo ambito.

► LE AZIENDE

Bisogna distinguere le imprese che propongono macchinari da quelle già attive nell'ingegneria tissulare: alcune, avendo già sviluppato delle stampanti atte per le loro ricerche, le mettono in vendita, piazzandosi così su entrambi i mercati.

chiffre d'affaires était néanmoins très inférieur à 1M\$ en 2012. Elle est active dans la recherche tissulaire (mise au point de tissus hépatique viable en 2014).

L'attuale leader è la società Organovo (USA): fondata nel 2007, gode di un passato, di una grande notorietà ed è una società quotata. Nel 2012, comunque, il suo volume d'affari era notevolmente inferiore a 1 milione. È attiva nella ricerca tissulare (realizzazione di tessuto epatico vivente, 2014).

PARMI LES AUTRES SOCIÉTÉS ÉMERGENTES DANS CE DOMAINE :

Amériques :

TeVido Biodevices (USA) : fondée en 2011. Active sur les tissus mammaires.

Aspect Biosystem (Canada) : fondée en 2013. Production de tissus à la demande pour la R&D pharmaceutique.

Tissue Regeneration Systems (USA) : fondée en 2008. Spécialisée dans la fabrication d'implants de reconstruction osseuse. En 2013, la FDA a approuvé le premier implant osseux bio-imprimé réalisé par cette compagnie.

Rainbow Biosciences (USA) : société cotée. A développé un système d'impression par lévitation magnétique. Propose des tissus pour l'industrie pharmaceutique.

nScript Inc (USA) : fondée en 2002. Commercialise des produits pour l'ingénierie tissulaire et en particulier la bio-impression (équipements informatisés et biomatériaux).

Digilab Inc(USA) : Société commercialisant des produits biologiques en général. A mis au point une bio-imprimante à jet d'encre qu'elle commercialise.

MicorFab Technologies Inc (USA) : Commercialise la plateforme d'impression JetLab.

3D Systems (USA) : société leader dans l'impression 3D en général. Propose des machines spécifiques pour la bio-impression.

Europe :

RegenHU (Suisse) : fondée en 2007. Commercialise la bio-imprimante BiFactory et les produits de matrice BioInk.

Gesim (Allemagne) : Spécialisée dans les machines automatiques délivrant des microquantités de fluides. A développé la plateforme BioScaffolder 2.1 permettant l'impression de matrices de support pour l'ingénierie tissulaire (matrices colonisées).

TRA LE ALTRE SOCIETÀ EMERGENTI DEL SETTORE :

Le due americhe:

TeVido Biodevices (USA): fondata nel 2011, attiva nella realizzazione di tessuti mammari.

Aspect Biosystem Canada): fondata nel 2013, produce tessuti su richiesta della casa farmaceutica R&D.

Tissue Regeneration System (USA): fondata nel 2008, specializzata nella produzione di impianti di ricostruzione ossea. Nel 2013, la FDA ha approvato il primo impianto osseo stampato, realizzato dalla compagnia.

Rainbow Biosciences (USA): società quotata, ha sviluppato un metodo di stampa sulla base della levitazione magnetica e propone tessuti per l'industria farmaceutica.

nScript Inc (USA): fondata nel 2012, commercializza prodotti per l'ingegneria tissulare e, in particolare, per la bio-stampa (strumentazioni digitali e biomateriali).

Digilab Inc (USA): società che commercializza generalmente prodotti biologici; ha realizzato una stampante a getto d'inchiostro da vendere.

MicorFab Technologies Inc (USA): commercializza la piattaforma di stampa JetLab.

3D Systems (USA): in generale, società pilota nella stampa 3D, propone macchinari specifici per la bio-stampa.

Europa:

RegenHU (Svizzera): fondata nel 2007, commercializza la bio-stampante BiFactory e i prodotti di matrice Biolnk.

Gesim (Germania): specializzata nella realizzazione di macchinari automatici che rilasciano micro quantità di fluidi. Ha sviluppato la piattaforma BioScaffolder 2.1, permettendo così la stampa di matrici di supporto per l'ingegneria tissulare (matrici colonizzate)

Poïetis (France) : crée fin 2014. Spin-off de l'INSERM de Bordeaux. A développé la technique d'impression par laser. Propose des tissus pour les industries pharmaceutique et cosmétique. Conduit des recherches dans la génération de tissus de différentes natures (cornée et peau notamment).

OxSyBio (UK) : crée en 2014. Spin-off de l'université d'Oxford.

Osséomatrix (France) : A développé un procédé d'impression directe de matériaux céramiques permettant la production rapide d'implants osseux. Etudie l'impact de la structure de l'implant (porosité, canaux, etc.) sur la colonisation par les cellules vivantes.

Asie :

Cyfuse (Japon) : fondée en 2010. Produit l'imprimante Regenova. Travaille sur différents tissus à destination de l'industrie pharmaceutique et la médecine régénérative.

Regenovo biotechnology (Chine) : fondée en 2013. Commercialise l'imprimante Regenovo.

Osteopore International (Singapour) : Propose des matrices pour la régénération osseuse (produits : Osteoplug et Osteomesh).

Bio 3D (Singapour) : fondée en 2013. Fabrique l'imprimante Life-Printer X.

Next 21 (Japon) : Impression d'implants osseux.

4. Les points clés de la bio-impression

► LES BRIQUES SCIENTIFIQUES À DÉVELOPPER

▪ L'INGÉNIERIE TISSULAIRE

La bio-impression est, nous l'avons vu, dans une phase de recherche. Elle est incluse dans l'ingénierie tissulaire au sens large. Elle bénéficie donc potentiellement de toutes les avancées de la recherche dans cette discipline, qu'il s'agisse de cellules, cellules souches, ou des composants permettant de favoriser le développement ou la différenciation cellulaire.

Poietis (Francia): creata a fine 2014, spin-off dell'INSERM di Bordeaux, ha sviluppato la tecnica di stampa laser, propone tessuti per l'industria farmaceutica e cosmetica. Conduce studi sulla generazione di tessuti di diversa natura, soprattutto cornea e epidurale.

OxSyBio (UK): fondata nel 2014, spin-off dell'università di Oxford.

Osséomatrix (Francia): ha sviluppato una tecnica di stampa diretta di materiali ceramici, permettendo la formazione rapida di strutture ossee. Studia l'impatto dell'installazione (porosità, canali, ecc.) sulla colonizzazione delle cellule viventi.

Asia:

Cyfuse (Giappone): fondata nel 2010, fabbrica la stampante Regenova e lavora su diversi tessuti, destinati all'industria farmaceutica e alla medicina rigenerativa.

Regenovo Biotechnology (Cina): fondata nel 2013, commercializza la stampante Regenovo.

Osteopore International (Singapore): propone matrici per la rigenerazione ossea (prodotti: Osteoplug e Osteomesh).

Bio 3D (Singapore): fondata nel 2013, fabbrica la stampante Life-Printer X.

Next21 (Giappone): stampa di impianti ossei.

4. I punti fondamentali della bio-stampa

► I SETTORI SCIENTIFICI DA SVILUPPARE

▪ L'INGEGNERIA TISSULARE

Come abbiamo visto, la stampa si trova in fase di ricerca. In senso lato, si circoscrive nell'ambito dell'ingegneria tissulare, quindi, potenzialmente, beneficia di tutti i progressi nella ricerca di questa disciplina, sia che si tratti di cellule, cellule staminali, sia di componenti che permettono di favorire lo sviluppo o la differenziazione cellulare.

- LES COMPOSANTS DE SUPPORT (SCAFFOLD)

Là encore, il semble exister un certain nombre de composés organiques susceptibles de jouer ce rôle. Diverses solutions et configurations sont testées par les organismes spécialisés en bio-impression. Le développement de produits ad hoc ne paraît pas être, à ce jour, un point bloquant.

- LA MODÉLISATION

Il s'agit là d'un domaine spécifique à la bio-impression. Comme nous l'avons vu, le tissu obtenu lors de la phase de maturation peut, par exemple, dépendre de la façon dont les éléments constitutifs sont répartis lors de l'impression. La détermination de ces comportements et de la sensibilité à différents facteurs peut permettre de mettre au point des modèles prédictifs utilisables dans des outils de conception assistée par ordinateur (CAO).

Ceci est sans doute un domaine primordial pour une utilisation productive de la bio-impression, notamment en simplifiant la mise au point de tissus correspondant à une demande spécifique des donneurs d'ordre (industrie pharmaceutique ou cosmétique par exemple).

► LES ENJEUX ÉTHIQUES

Comme toute discipline touchant au vivant, la bio-impression se heurtera très certainement à des questions d'éthique. Certains prédisent même qu'elles pourraient engendrer des limitations suffisamment importantes entravant ainsi le développement de la discipline, en particulier pour ses applications cliniques.

L'éventualité, à terme, d'une fabrication d'organes pose nécessairement la question du commerce du corps humain. Les greffes sont aujourd'hui réalisées à partir d'organes prélevés sur des donneurs (souvent décédés), et ne font pas l'objet de transactions commerciales (tout au moins légalement dans la majeure partie des pays). Les greffons ne sont pas considérés comme une marchandise.

Des greffons pouvant être fabriqués par des sociétés spécialisées qui devront être rémunérées pour cette prestation deviendront de facto des marchandises. Cela contreviendra potentiellement à l'interdiction du commerce d'organes. On notera néanmoins que l'interdiction du commerce

- I COMPONENTI DI SUPPORTO (SCAFFOLD)

Sembra esistere un certo numero di composti organici, atti per giocare questo ruolo: da organi specializzati nella bio-stampa vengono testate diverse soluzioni e configurazioni. Lo sviluppo di prodotti ad hoc non sembra rappresentare, oggi, un ostacolo.

- LA MODELLIZZAZIONE

Si tratta di un settore proprio della bio-stampa. Come riscontrato, il tessuto ottenuto in fase di maturazione, a esempio, può dipendere dal modo in cui gli elementi costitutivi sono ripartiti al momento della stampa. La determinazione di questi comportamenti e della sensibilità condizionata da diversi fattori possono permettere la realizzazione di modelli predittivi, utilizzabili nella strumentazione di Computer-Aided Design (CAD).

Quest'ultimo è senza dubbio un settore primordiale per un'utilizzazione produttiva della bio-stampa, soprattutto semplificando il processo di creazione di tessuti corrispondenti a una domanda specifica di richiedenti (industrie farmaceutiche o cosmetiche, a esempio).

► PROBLEMI ETICI

Come qualsiasi disciplina concernente gli esseri viventi, la bio-stampa farà fronte sicuramente a questioni di natura etica. Alcuni predicono che potrebbero comportare limitazioni sufficientemente importanti, ostacolando così lo sviluppo della disciplina, soprattutto per quanto riguarda le sue realizzazioni chimiche.

L'eventualità, a termine, della produzione di organi solleva conseguentemente la questione della commercializzazione di corpi umani. Oggi, gli interventi sono realizzati a partire da organi prelevati da donatori (spesso deceduti), e non sono oggetto di transazioni commerciali (o comunque, legalmente nella maggior parte dei paesi). I frammenti di tessuti non sono considerati una merce.

Ma dei frammenti di tessuti, potendo essere realizzati da società specializzate, che dovranno essere remunerate per il servizio offerto, diventeranno, de facto, merce, potendo così portare al divieto di commercializzazione di organi. Comunque, è da notare che il divieto di commercializzazione di organi è intimamente legato al rispetto della

d'organes était intimement liée à des notions de respect de la personne humaine (sous ses différentes formes telles que l'indisponibilité ou la non-patrimonialité du corps humain par exemple), puisque par nature un organe était forcément issu du corps d'une personne.

On pourra s'interroger sur la nature d'organes fabriqués in-vitro et donc qui ne seraient pas extraits du corps d'une personne, mais qui pourtant seraient issus de cellules d'un individu et contiendraient son patrimoine génétique.

Dans la mesure où cette question serait contournée, d'autres difficultés pourraient se poser, telles que la qualité des organes fabriqués. Ceux-ci étant fabriqués à partir de matériel vivant, ayant sa propre spécificité et son propre patrimoine génétique et sa propre « histoire », il semble extrêmement difficile pour l'entreprise fabricante, d'en garantir intégralement la qualité, la performance et la fiabilité dans le temps. Dès lors quels pourraient être les critères de qualité imputables à l'entreprise productrice, et lesquels resteraient imputables « à la nature » (dont le moins que l'on puisse dire est que l'on s'en éloigne) ?

Plus généralement, la possibilité de réparation du corps humain à partir de « composants neufs » réalisés in-vitro à partir de ses propres cellules introduit potentiellement une évolution radicale sur la notion de durée vie. La notion même de mortalité pourrait être remise en question. De nombreux articles ont récemment été publiés émettant l'hypothèse que, compte tenu de progrès potentiels, « l'homme de 400 ans » est sans doute déjà né. Le mouvement international du « Transhumanisme » quitte ainsi le domaine de l'utopie.

À l'instar des questions de propriétés liées à l'impression 3D en général, la dématérialisation numérique pose aussi des questions d'ordre éthique. À partir du moment où un organe a été scanné, puis qu'à partir d'outils de CAO, un fichier a été généré pour reproduire par bio-impression cet organe, on réalise qu'il se crée une dualité flagrante entre l'objet et le fichier numérique à partir duquel on peut le reproduire à l'envi. Dès lors se poseront de nombreuses questions. S'agit-il d'une dématérialisation du corps humain, et donc faudra-t-il le considérer comme une forme nouvelle du corps humain ?

De même, pourraient se poser des questions de propriété pour ces fichiers. Pour les objets, il existe des droits de propriété artistique ou industrielle opposables. Elles ne sont pas du tout transposables dans le cas présent. En

persona (sotto le sue varie forme, quali l'indisponibilità o la non-patrimonialità del corpo, a esempio), poiché, per natura, un organo viene estratto dal corpo di una persona.

Potremo interrogarci sulla natura degli organi creati in vitro, e quindi non estratti dal corpo di una persona, ma che tuttavia sarebbero generati dalle cellule di individuo, contenenti il suo patrimonio genetico.

Al di là del modo in cui la problematica sarà affrontata, potrebbero comunque insorgere altre difficoltà, quali la qualità degli organi fabbricati: essendo realizzati sulla base di materiale vivente, dotato di caratteristiche, patrimonio genetico e "storia" propri, sembra estremamente difficile per l'industria produttrice garantirne la qualità, la performance e l'affidabilità nel corso del tempo. E quindi, quali potrebbero essere i criteri di qualità, imputabili all'azienda produttrice? E di quali, invece, la natura sarà la diretta responsabile (da cui, come minimo, ci allontaneremo)?

Più genericamente, la possibilità di riparazione del corpo umano a partire da componenti "nuovi", realizzati in vitro e sulla base delle sue stesse cellule, può comportare un'evoluzione radicale della nozione di durata della vita, potendo così rimettere, anche, in discussione quella di mortalità. Recentemente, sono stati pubblicati molti articoli che divulgavano l'ipotesi secondo cui "l'uomo di 400 anni" fosse sicuramente nato, tenendo conto dei potenziali progressi. Il movimento internazionale del "Transumanesimo" abbandona il mondo utopico.

In generale, oltre alle questioni sulle proprietà inerenti la stampa 3D, anche la smaterializzazione numerica comporta dei problemi di natura etica. Sulla base della strumentazione del CAD e della seguente scannerizzazione di un organo, quest'ultimo verrà riprodotto dalla bio-stampa grazie alla creazione di un file, andando così a costituirsi un evidente dualismo tra l'oggetto, che potrà essere riprodotto all'infinito, e il file numerico, ciò che rende possibile tale riproduzione. E si porranno comunque numerosi quesiti: si tratta di una smaterializzazione del corpo umano? Bisognerà considerarlo come una sua forma nuova?

Allo stesso modo, per quanto riguarda i file, potrebbero porsi questioni di diritti. Sugli oggetti creati, esiste un'opposizione tra diritti di proprietà artistica e industriale, anche se non riguardano il presente caso. In effetti, la

effet, la loi est fondée (presque universellement) sur la non patrimonialité du corps humain¹, qui fait qu'un individu n'est pas propriétaire de son propre corps, et ne peut d'ailleurs pas en disposer à sa guise. Paradoxalement, alors qu'il peut revendiquer la propriété de sa propre image (au travers de son droit à l'image), un individu ne peut pas revendiquer la propriété des avatars numériques de son propre corps. La question est aussi de savoir si d'autres le peuvent, notamment ceux qui ont créé le fichier.

Enfin, au-delà des applications thérapeutiques, on peut tout à fait concevoir que la bio-impression puisse trouver des applications en matière esthétique. On peut en effet envisager d'imprimer, avec ses propres cellules, la « forme » d'une autre personne contenue dans un fichier numérique. On voit là que tout un commerce peut voir le jour autour de ces possibilités.

¹ *L'impression tridimensionnelle et le corps humain* (F.Defferrard, Directeur de l'Institut d'études judiciaires). [177]

legge si basa quasi universalmente sul principio di non patrimonialità del corpo umano¹, cioè un individuo non è proprietario del proprio corpo e non può farne ciò che vuole: paradossalmente, nonostante possa rivendicare la proprietà della propria immagine (grazie al diritto all'immagine), non può, però, rivendicare la proprietà esclusiva degli avatar numerici del proprio corpo. Il quesito riguarda anche la possibilità da parte di terzi di poterlo fare, soprattutto coloro che hanno ideato il file.

In conclusione, al di là della sua vocazione terapeutica, la bio-stampa può essere applicata anche in estetica. Difatti, possiamo osare immaginarci di stampare con le nostre cellule la “forma” di un'altra persona contenuta in un file numerico. È del tutto probabile che possa crearsi un vero e proprio business, sulla base di queste possibilità.

¹ *L'impression tridimensionnelle et le corps humain* (F. Defferrard, Direttore dell'Istituto di studi giuridici). [177]

PRINCIPALES RÉFÉRENCES :

1 - Impression 3D Laser du vivant : quelles avancées pour demain ? (INSERM)

2 - 3D bioprinting of human transplant organs – a patent landscape (Coller IP : M.Alvi ; M.Duckett ; R.Gleave)

3 - Wake Forest Institute advancing bioprinter tech for wound care (MissouriCures: B.Tansey)

4 - L'impression tridimensionnelle et le corps humain (F.Defferrard, Directeur de l'Institut d'études judiciaires)

5 - Rapport IDTechEx : “Applications of 3D Printing 2014-2024: Forecasts, Markets, Players”, juin 2014

L'impression 3D semble en voie de s'imposer comme pilier de la médecine de demain. Cette industrialisation entraînera une réduction des coûts avant de s'ouvrir, dans un avenir proche, vers un tout nouveau marché.

RIFERIMENTI PRINCIPALI

- 1- Impression 3D Laser du vivant : quelles avancées pour demain ? (INSERM)
- 2- 3D bioprinting of human transplant organs – a patent landscape (Coller IP: M. Alvi; M. Duckett; R. Gleave.
- 3- Wake Forest Institute advancing bioprinter tech for wound care (MissouriCures: B. Tansey)
- 4- L'impression tridimensionnelle et le corps humain (F. Defferrard, Directeur de l'Institut d'études judiciaires)
- 5- Rapport ID TechEx : « Applications of 3D Printing 2014-2024 : Forecasts, Markets, Players”, giugno 2014

La stampa 3D sembra imporsi come pilastro della medicina del futuro: la sua industrializzazione porterà a una riduzione dei costi ancor prima della sua attualizzazione, in un futuro prossimo, verso un business del tutto nuovo.

Conclusions

La conclusion suivante porte sur la réflexion du traducteur concernant les aspects principaux de l'élaboration de cette étude qui s'inscrivent dans plusieurs domaines, à savoir la linguistique terminologique, la médecine et la traductologie.

Au sein d'une tâche traductologique, ce mémoire offre donc aux lecteurs un parcours d'analyse attentive et spécifique de tous facteurs qui jouent un rôle fondamental, premièrement, dans l'approche et la compréhension du domaine technico-scientifique abordé et, deuxièmement, dans l'approche à la méthode souhaitée et employée pour accomplir sa tâche. Autrement dit, le candidat traduisant illustre le parcours qu'il a suivi afin de proposer ses traductions, en passant entre différentes étapes : la terminologie, l'analyse terminologique-lexicale du domaine choisi et la création d'une propre « banque de donnée » grâce aux outils et aux supports exploités.

La terminologie, au-delà des réflexions et des théories qui la considèrent comme une discipline autonome ou pas, représente un véritable point de départ de la traduction et son encadrement dans une discipline comme la médecine, dans ce cas, contribue aussi à lui donner un caractère de « spécificité ». C'est pourquoi l'étude terminologique menée par le traducteur commence par l'identification et la description de l'instrument principal au moyen duquel la terminologie prend corps : la langue de spécialité. La langue spécialisée est une langue en situation professionnelle, au service d'une fonction majeure, c'est-à-dire la transmission des connaissances ; deuxièmement, la technicité dans la formulation est fort variable selon les besoins de la communication et enfin, les connaissances spécialisées sont dénommées linguistiquement par des termes, qui sont principalement des mots et des groupes de mots, sujets à des définitions conventionnelles. Mais c'est justement la dimension graphique qui constitue le recentrage principal de tout domaine technique : en effet, la première spécificité des langues de spécialité relève d'une linguistique de l'écrit, y compris les indices numériques et les symboles, vu que les textes scientifiques comportent régulièrement des signes autres que linguistiques au sein même de leurs énoncés. Bien que les textes spécialisés appellent des études de style, dans une large mesure, au niveau du groupe de mots plutôt que du terme seul, la terminologie est le moyen qui permet de structurer la pensée des spécialistes et qui favorise un échange des connaissances sur un

domaine essayant d'organiser les informations par les biais des textes. C'est pourquoi les langues de spécialité sont l'instrument de base de la communication spécialisée, qui diffère de la communication générale par l'utilisation d'une terminologie spécifique et le type des textes, tant écrits qu'oraux, qu'elle élabore : le produit terminologique final constitue lui-même un document, puisque le travail terminologique va créer toute une série d'ouvrages de références tels que dictionnaires, glossaires et vocabulaires, qui sont partie intégrante d'une base documentaire.

Mais la tâche principale du traducteur n'est pas seulement de comprendre le message du texte de départ grâce aux sources terminologiques, mais aussi de savoir le transmettre dans la langue cible. En étudiant les rapports entre le texte de départ et le texte d'arrivée, on peut constater, le plus souvent, des différences de *concentration*³⁴⁸, à savoir des différences quant aux dimensions des séquences et des textes équivalents. Dans la pratique traduisante, les changements de nature quantitative (ajout et suppression des termes), visibles au niveau des signifiants mais qui affectent également le niveau de signifié, sont un phénomène courant. On peut y ajouter aussi des changements, qui consistent dans des substitutions de termes, qui portent essentiellement sur les signifiés, affectant la quantité d'information par ajout ou suppression des sèmes. Le processus de mise en équivalence permet donc un procédé traductionnel complémentaire qui se place dans le domaine des équivalences indirectes, évoquées par les termes *explicitation*, d'une part, et *implicitation*, de l'autre. L'*explicitation* consiste à introduire dans le texte d'arrivée des éléments dont le correspondant n'est pas présent dans le texte de départ : il s'agit donc d'une amplification au niveau formel du signifiant, portant sur les termes des unités de travail, soit d'un ajout de sèmes, au niveau du signifié, réalisé par une simple substitution des termes. Cette opération produit donc un enrichissement informationnel du texte d'arrivée par rapport au texte de départ, permettant l'expression plus précise et complète. Au contraire, l'*implicitation* est le procédé inverse : il supprime dans le texte cible certains éléments du texte source, au niveau tant du signifiant que du signifié. Ce type d'opération aboutit donc à une expression plus concise et simplifiée, supprimant certaines redondances qui pourraient être *gênantes*³⁴⁹ dans le texte cible. Cependant, il est possible d'avoir recours à une paraphrase en langue cible, permettant d'explicitier tout ce qui est rendu implicite.

³⁴⁸ TENCHEA M., *Explicitation et implicitation dans l'opération traduisante*, Timisoara, Roumanie, Université de l'Ouest, dans BALLARD M. et EL KALADI A., *op. cit.*, pp. 109-111.

³⁴⁹ *Ivi*, p. 112.

Sur la base de ces « postulats », l'analyse linguistique de la langue médicale s'est focalisée principalement sur le niveau lexical, se reliant à l'étude accomplie dans la première section, à l'égard de la terminologie. Le traducteur a donc montré la spécificité de la langue médicale autour de la notion de *technicisme*, le trait le plus représentatif de la discipline. Les technicistes intéressés par l'étude concernent tout type de contrainte traductive à laquelle le traducteur a dû faire face pour accomplir sa tâche, en passant, premièrement des caractéristiques de la langue médicale en général, des différents technicistes et des leurs techniques d'identification, jusqu'à l'analyse des *technicistes collatéraux* et des *technicistes collatéraux lexicaux*. Le parallèle entre la langue source et la langue cible a été établi sur la base des occurrences des technicistes au sein des textes à traduire choisis, en portant sur la correspondance de leur usage et sur les techniques de leur construction s'appuyant, dans les deux cas, sur les mêmes éléments dérivationnels et de composition, d'origine exclusivement savante.

Pour conclure, la dernière considération porte sur le rapport entre le domaine de la traduction et celui de l'informatique. La création d'un espace numérique, plus précisément d'un Wiki, a permis la réalisation, la modification et l'illustration collaboratives des pages à l'intérieur d'un site, en l'exploitant comme outil de gestion, modifiable en suivant les exigences du traducteur. Le Wiki a été surtout outil pour le stockage d'informations documentaires et terminologiques dont le traducteur s'est servi : en effet, il contient tout document, référence, image, etc., qui a été utilisé dans le processus de traduction. Il contient aussi les deux instruments principaux de l'analyse terminologique accomplie : la fiche traductologique, conçue comme étant le modèle de représentation de données qui regroupe en divers champs tous les renseignements disponibles relatifs à un concept spécialisé, et le concordancier, à savoir le répertoire terminologique, exploitable par le traducteur, qui constitue une véritable source et joue un rôle prépondérant dans l'assurance de qualité.

Le mémoire a été élaboré en suivant la volonté du traducteur de se mettre en jeu dans un domaine spécialisé et de montrer que, malgré les contraintes imposées par la technicité des corpus choisis, ce qui rend possible et convaincant le « résultat » est une bonne méthodologie de travail. Le sujet principal abordé par les textes à traduire correspond, bien entendu, à l'exigence du traducteur ci-dessus citée autant qu'à la volonté de donner la voix à nouveau à une des thématiques les plus oubliées dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique, en y fournissant l'occasion d'une réflexion personnelle.

Bibliographie

ARCAINI E., 2000, *Réflexions sur la traduction. Proposition pour un modèle intégré*, dans BALLARD M. et EL KALADI A., 2003, *Traductologie, linguistique et traduction*, Arras, Artois Presses Université.

BALLARD M. et EL KALADI A., 2003, *Traductologie, linguistique et traduction*, Arras, Artois Presses Université.

CABRÉ M.T., 1998, *La Terminologie. Théorie, méthode et applications*, Ottawa, Les Presses de l'Université d'Ottawa.

CHEBOUTI K., 2014, *Le vocabulaire médical du point de vue de trois fonctions primaires*, Paris, Université Paris-Nord.

CORTELAZZO M., 1994, *Le lingue speciali, la dimensione verticale*, 2^e edizione, Padova, UNIPRESS.

GOUADEC D., 1994, *Données et Informations terminologiques et terminographiques*, Paris, La Maison du Dictionnaire.

GOUADEC D., 2002, *Profession : traducteur*, Paris, La Maison du Dictionnaire.

GOUADEC D., 1997, *Terminologie et Phraséologie pour Traduire, le Concordancier du Traducteur*, Paris, La Maison du Dictionnaire.

JANICKI J., 2009, *Le drame de la thalidomide, un médicament sans frontières*, Paris, L'Harmattan.

JOLY A, *Linguistique et traduction : de la grammaire du texte à la grammaire du contexte*, Université de Paris IV – Sorbonne, dans BALLARD M. et EL KALADI A., 2003, *Traductologie, linguistique et traduction*, Arras, Artois Presses Université.

LERAT P., 1995, *Les Langues spécialisées*, 1^e édition, Paris, Presses Universitaires de France.

MAGRIS M., 1992, *La traduzione del linguaggio medico*, Udine, Campanotto Editore.

PAVEL S. et NOLET D., 2002, *Précis de terminologie*, Ottawa, Travaux publics et Services gouvernementaux.

RIEGEL M., PELLAT JC., RIOUL R., 2016, *Grammaire méthodique du français*, 6^e édition, Paris, Presses Universitaires de France.

ROULEAU M, 1995, « La langue médicale : une langue de spécialité à emprunter le temps d'une traduction », *TTR : traduction, terminologie, rédaction*, Volume 8, n°2.

SAGER JUAN C., 1990, *A practical course in terminology processing*, Philadelphia, Benjamin, vol. XI.

SCARPA F., 2001, *La traduzione specializzata. Lingue speciali e mediazione linguistica*, Milano, Ulrico Hoepli Editore S.p.A.

SERIANNI L., 2005, *Un treno di sinonimi*, Milano, Garzanti Libri S.p.A.

SINCLAIR J., 2003, *Reading concordances. An Introduction*, London, Longman.

TENCHEA M., *Explicitation et implicitation dans l'opération traduisante*, Timisoara, Roumanie, Université de l'Ouest, dans BALLARD M. et EL KALADI A., 2003, *Traductologie, linguistique et traduction*, Arras, Artois Presses Université.

VINAY J-P et DARBELNET J., 1958, *Stylistique comparée du français et de l'anglais*, Paris, Marcel Didier, dans TOMASZKIEWICZ T., *Textologie contrastive et traductologie*, Pologne, Université Adam Mickiewicz Poznań.

WÜSTER E., 1976, *La théorie générale de la terminologie – un domaine interdisciplinaire impliquant la linguistique, la logique, l'ontologie, l'informatique et les sciences des objets, Essai de définition de la terminologie. Actes du colloque international de terminologie, Manoir du Lac Delage du 5 au 8 octobre 1975*. Québec, L'Editeur officiel du Québec.

Sitographie

Le deuxième texte à traduire en format PDF : SALZGEBER B. et SALAÛN J, 1965, *Action de la thalidomide sur l'embryon de poulet*, France, Institut d'Embryologie expérimentale du C.N.R.S : <http://paperity.org/p/45348273/action-de-la-thalidomide-sur-lembrion-de-poulet>.

Le troisième texte à traduire en format PDF : ROSENBERG J., MORAND P. et TURCQ D., 2014, *L'impression 3D : porte d'entrée dans l'industrie du 21^{ème} siècle*, Paris, CCI Paris Ile-de-France : <http://www.cci-paris-idf.fr/sites/default/files/etudes/pdf/documents/impression-3d-etude-1509.pdf>.

Pour les informations sur les langues de spécialité : CHARNOCK R., *Les langues de spécialité et le langage technique : considérations didactiques* : <http://asp.revues.org/2566#authors>.

Pour la définition de « terminologie » et de « normalisation terminologique », norme ISO 1087 : http://www.term-minator.it/corso/doc/mod3_normaISO.pdf.

Pour les informations sur la notion de « terme » et la notion de « analyse sémique » : RASTIER F., *Le terme : entre ontologie et linguistique* dans *La banque des mots*, 1995, n°7 : http://www.revue-texto.net/Inedits/Rastier/Rastier_Terme.html#I.C.

Pour les informations additionnelles sur la normalisation terminologique : GORMEZANO N. et PERALDI S., 2012, *Terminologies et nouvelles technologies*, Numéro 1, Les Presses de l'Université de Montréal : <http://id.erudit.org/iderudit/1012752ar>.

Pour la définition de « technique » : <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/visusel.exe?14;s=618345930;r=1;nat=;sol=5>.

Pour la définition de « science » : <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/visusel.exe?59;s=618345930;r=2;nat=;sol=2>.

Pour les informations sur l'étymologie du terme « névrite » : <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/visusel.exe?28;s=3793597515;r=2;nat=;sol=2>.

Pour la liste des affixes et des racines de la langue médicale : *Terminologie médicale : tableau des préfixes, suffixes et racines* : <https://unemietteinfirmiere.wordpress.com/2012/03/09/terminologie-medicale-tableau-des-suffixes-prefixes-et-racines/>.

Pour les informations sur l'étymologie du terme « cryptorichidie » : <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?8;s=3726738045>.

Pour les informations sur l'étymologie du terme « overdose » : <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?698;s=1921862070>.

Pour les informations sur l'étymologie du terme « scanner » : <http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?723;s=1921862070>.

Pour les informations et l'étymologie du terme « cellule IPS » : https://en.wikipedia.org/wiki/Induced_pluripotent_stem_cell.

Pour la définition de « langage de balisage » : <http://www.dicodunet.com/definitions/normes/langage-de-balisage.htm>.

Pour les informations sur la fiche terminologique : GOUADEC D., 1990, *Terminologie : constitution des données*, Paris, AFNOR : http://www.gouadec.net/publications/Terminologie_ConstitutionDonnees.pdf.

Pour la notion de « domaine » : POIBEAU T., *Parcours interprétatifs et terminologie*, Paris, Laboratoire d'Informatique de Paris-Nord : <https://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjP1Mu7tabUAhVsK8AKHeu9DWMQFghfMAk&url=https://www.archivesouvertes.fr/file/index/docid/315632/filename/Termino.doc&usq=AFQjCNHLCxe8uynNTVAnt87p8ZhPpc31KQ>.

Pour la définition et les informations sur les notions de « collocation » et « colligation » : LEGALLOIS D., 2012, *La colligation : autre nom de la collocation grammaticale ou autre logique de la relation mutuelle entre syntaxe et sémantique ?*, Corpus : <https://corpus.revues.org/2202>.

Pour la définition de « phocomélie » : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=phocom%C3%A9lie>.

Les sources (dictionnaires et banques de données) de la langue française :

- <http://atilf.atilf.fr/>
- <http://www.cnrtl.fr/portail/>
- <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- https://fr.wiktionary.org/wiki/Wiktionnaire:Page_d%E2%80%99accueil
- <http://sante.journaldesfemmes.com/>
- <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>
- <http://www.larousse.fr/archives/medical>
- <http://dictionnaire.doctissimo.fr/>
- <http://www.vulgaris-medical.com/>

Les sources (dictionnaires et banques de données) de la langue italienne :

- <http://www.treccani.it/vocabolario/>
- <http://www.treccani.it/enciclopedia/>
- https://it.wikipedia.org/wiki/Pagina_principale
- <http://www.sapere.it/>
- <http://dizionari.corriere.it/>
- <http://www.gavazzeni.it/enciclopedia-medica>
- <http://www.sanihelp.it/enciclopedia/>

Riassunto

Il presente elaborato si circoscrive nell'ambito della traduttologia tecnico-scientifica, concentrandosi, soprattutto, sulla dimensione terminologica di un corpus di testi appartenenti a un dominio di conoscenze tecnico.

Lo studio condotto trova, prima di tutto, la sua ispirazione in una motivazione personale: mio padre è un cosiddetto "talidomidico", affetto da focomelia distale con aplasia, ovvero una malformazione congenita causata da un farmaco, che comporta l'assenza di sviluppo di uno o più arti, siano essi superiori o inferiori. In questo caso, dell'arto destro inferiore, in cui il piede è attaccato direttamente al tronco; per quanto riguarda l'arto inferiore sinistro, si tratta della stessa malformazione congenita, ma a un livello di gravità superiore, che prevede la quasi totale assenza di qualsiasi sezione dell'arto stesso. Inoltre, l'ispirazione ha combaciato con la volontà personale di mettersi alla prova tramite la scelta di testi appartenenti a settori di cui ero privo di conoscenze tecniche, o comunque in parte, ma che, tuttavia, hanno sempre destato un particolare interesse nei miei confronti, al di là dei risvolti personali. I testi oggetto di studio appartengono all'ambito medico, in generale, e nel particolare a quello medico-divulgativo, chimico-farmaceutico e biomedico. Il testo a impronta medico-divulgativa concerne l'approfondimento, a scopo informativo, ma anche di denuncia, condotto da un dottore in Storia delle Scienze, di una delle peggiori catastrofi della storia della medicina e della farmacia a livello mondiale: la talidomide, appunto. Il testo a impronta chimico-farmaceutica, invece, concerne la descrizione di uno studio di laboratorio, condotto nell'aprile 1964 dall'Istituto di Embriologia sperimentale del *Centre national de la recherche scientifique*, sugli effetti della sostanza (la talidomide) sugli embrioni animali: in particolare, sull'embrione di pollo. Lo studio si concentra soprattutto sui vari tipi di malformazioni possibili indotte dalla talidomide in base alla ragione anatomica embrionaria in cui essa viene depositata e alle diverse combinazioni di soluzioni tra la sostanza e altri reagenti chimici. Infine, il terzo e ultimo testo, a impronta biomedica, concerne il frutto della collaborazione tra la *CCI Paris Ile-de-France*, il *Conseil Général de l'armement* e l'*Institut Bootszone*: si tratta di un dossier sulla stampa 3D, circoscritta in un'ottica di applicazione industriale per la creazione di protesi e ortesi in diversi settori, tra cui, appunto, quello medico. La ricerca propone le nuove tecniche di realizzazione di protesi sia a livello di materiali da utilizzare per la

creazione delle stesse, sia a livello di macchinari e stampe laser di ultima generazione, affinché sia garantita sempre più stabilità, mobilità ed efficienza alle installazioni del futuro.

Il presente elaborato si suddivide in tre sezioni principali, ognuna delle quali è dedicata alla descrizione, all'approfondimento e all'elaborazione del percorso traduttivo da me intrapreso.

Il primo capitolo vuole innanzitutto offrire ai lettori una panoramica sulla comunicazione specializzata e, in particolare, sulla nozione di lingua specializzata. Esistono più teorie a riguardo, dalle quali possono essere estrapolate diverse definizioni, ma quella ritenuta più pregnante è stata proposta da Cortelazzo, secondo cui, per "lingua speciale", si intende comunemente una varietà funzionale di una lingua naturale, dipendente da un settore di conoscenze o da una sfera di attività specialistici, utilizzata, nella sua interezza, da un gruppo di parlanti più ristretto della totalità dei parlanti la lingua di cui quella speciale è una varietà, per soddisfare i bisogni comunicativi di quel settore specialistico; [...]. La suddetta "lingua speciale" viene quindi analizzata nella sua interezza al fine di estrapolarne le caratteristiche principali, che saranno utili al successivo studio analitico da me condotto sul linguaggio medico in particolare: l'analisi prevede una rassegna dei vari aspetti della lingua, concentrandosi principalmente sulla dimensione lessicale, e dunque il vocabolario tipico e proprio a una lingua speciale, la morfologia, la sintassi e la semantica. Ogni livello di analisi è accompagnato da una prova tangibile e concreta estratta dai testi selezionati tradotti, offrendo così al lettore un'anticipazione del settore specializzato affrontato. Una volta preso atto, quindi, delle peculiarità di una lingua speciale, lo studio si è proposto di individuare in quali circostanze e, soprattutto, sotto quale aspetto tale lingua prende forma: i cosiddetti "documenti specializzati" che, a loro volta, esigono un apprendimento specifico delle regole di redazione, concernenti la forma testuale, fraseologica, sintattica e lessicale.

Nonostante la documentazione specializzata richieda un vero e proprio studio di stile, dunque uno studio indirizzato sui "gruppi di parole" piuttosto che sulla parola singola, è la terminologia a configurarsi come strumento principale di strutturazione del pensiero specializzato, favorendo, quindi, un vero e proprio scambio di conoscenze di un settore e organizzando il transfert di informazioni su una dimensione testuale. È proprio la scelta di una terminologia specifica che distanzia le lingue speciali dalla lingua comune: difatti, il prodotto terminologico finale rappresenta un documento, poiché realizza una serie di testi referenziali, come dizionari e vocabolari, che costruiscono, ovviamente, le fondamenta

della consultazione e, conseguentemente, di una scelta terminologica in traduzione. La terminologia, per l'appunto, in quanto disciplina, viene definita dalla norma ISO 1087 come un insieme di termini che rappresentano un sistema concettuale di un dominio particolare, come è anche vero che la terminologia, in quanto disciplina autonoma e indipendente, non è riconosciuta da tutti gli specialisti del settore. L'interpretazione proposta all'interno del presente elaborato è affine alla *théorie générale de la terminologie* proposta da Wüster, secondo cui la terminologia è concepita nella sua totale autonomia e come strumento di definizione dei rapporti tra le cosiddette *sciences des choses* e gli altri campi di indagine: in particolare, Wüster individua i vari rapporti della terminologia con altre discipline a lei affini quali la linguistica, la logica, l'ontologia e l'informatica, legandosi inscindibilmente ai settori tecnico-scientifici di cui si occupa. Ai fini dello studio condotto, è utile precisare anche che la terminologia, fondata sul principio secondo cui i termini costituiscono un sotto-insieme del lessico di una lingua, ricava il suo carattere di specificità dal bisogno di attingere da tutte le discipline che la costituiscono, operando una selezione in base ai propri obiettivi: dunque, definendosi come un settore interdisciplinare, in cui le parole tecniche della lingua comune rappresentano l'oggetto di studio principale. Ma su quali criteri la terminologia "crea" il suo materiale? In riferimento alla definizione di *termine* proposta da Rastier, secondo cui una parola diventa un termine *quand il n'a plus de passé*, ovvero quando gli viene attribuito un significato indipendente da qualsiasi accezione o contesto di utilizzo, vengono successivamente elencate le operazioni di costruzione dei termini, che rispettino i principi di identità a se stessi, indipendenza da variazioni diacroniche, diatopiche e diafasiche, previste dalla normazione terminologica, ovvero: normazione, lemmatizzazione, decontestualizzazione e denotazione. Le operazioni ivi citate sono utili ai fini della creazione di una terminologia "pulita", priva di ambiguità, poiché la comunicazione specializzata richiede che a ogni termine corrisponda un'unica nozione, e viceversa. Proprio per rispondere a questa esigenza, la designazione di un termine deve sottomettersi al processo di normazione terminologica, che prevede come ultima tappa la sua ufficializzazione da parte di un organismo autorevole in materia (norma ISO 1087). Tuttavia, le denominazioni terminologiche hanno un carattere convenzionale, dato che gli stessi termini sono soggetti alla stessa instabilità delle norme: è necessario, quindi, attribuire loro una funzione referenziale effettiva, una definizione sulla base di condizioni ritenute sufficienti e pertinenti e una formulazione lessicale sottomessa al giudizio di esperti. A tal proposito, la creazione di banche dati terminologiche è stata ovviamente utile e

necessaria per soddisfare i bisogni di sicurezza e qualità linguistica, ai quali devono rispondere soprattutto i traduttori, poiché anche questi ultimi devono essere considerati come fruitori principali di termini. Difatti, in traduzione, configuratasi come il veicolo di un contenuto, è la conoscenza delle unità terminologiche della lingua di partenza che permette di comprendere a pieno il testo: nel caso della traduzione tecnico-scientifica, il traduttore deve innanzitutto possedere un certo grado di conoscenze del contenuto da veicolare, specializzandosi nel settore interessato e alle volte agire come terminologista per risolvere problemi posti da alcune unità terminologiche, non configurate nei dizionari o in alcuna banca dati. L'equivalenza terminologica è sì la chiave della terminologia multilingue, ma per essere sicuro dell'uso corretto dei termini, il traduttore necessita dei loro contesti di utilizzo, informazioni sulla loro combinatoria e informazioni fattuali sui concetti. In poche parole, necessita di uno studio approfondito sul linguaggio, e conseguentemente sulla terminologia pertinente, del settore scientifico interessato: nel nostro caso, sul linguaggio medico, oggetto di analisi del secondo capitolo.

Il secondo capitolo, dunque, introduce una panoramica generale sulla disciplina della traduzione, sui criteri di valutazione in termini di efficacia del testo tradotto e sulla sua articolazione attraverso i vari settori tecnico-scientifici del sapere. Sulla base di una riflessione personale, viene successivamente proposto un modello schematico di raffigurazione, una sorta di diagramma, presentante le varie categorie e sotto-categorie in cui la disciplina, generalmente, si articola. Il diagramma presentato segue una costruzione gerarchica, secondo un criterio di inclusione. La riflessione inizia con la divisione generica del sapere, che combacia con la divisione principale tra un approccio umanista alla traduzione e uno tecnico-scientifico. In seguito, ciascuna delle due macrosezioni individuate si articola nelle rispettive micro sezioni: per quanto riguarda la "traduzione umanista", le sottocategorie principali individuate concernono la traduzione letteraria, editoriale e teatrale; per quanto riguarda la "traduzione tecnico-specializzata", invece, le sottocategorie principali individuate concernono la "traduzione tecnica" e la "traduzione tecnico-scientifica". La sezione umanista, pur articolandosi in vari ambiti, dotati di caratteristiche linguistiche proprie ed esigenze di analisi diverse, fa leva sul loro punto di contatto, cioè sull'importanza attribuita alle parole, che grazie alla loro combinatoria, permettono un ventaglio di produzioni sia scritte che orali ampio, attribuendogli una funzione empatica. Al contrario, la sezione tecnico-specializzata, subisce un'ulteriore suddivisione tra la *tecnicità* e la *tecnico-scientificità*. Appartiene alla traduzione tecnica qualsiasi testo che

richieda un determinato grado di tecnicità enunciativa specifica, senza però iscriversi nel campo d'azione di saperi storicamente e culturalmente riconosciuti (a esempio, una ricetta); la traduzione tecnico-scientifica, invece, focalizzandosi sulla definizione di *science*, ovvero “scienza”, racchiude le tre discipline principali, frutto della rielaborazione del candidato di varie teorie e interpretazioni: la medicina, l'economia e la giurisprudenza. A loro volta, le seguenti possono essere oggetto di un'ulteriore sottocategorizzazione che voglia individuare i sotto-domini relativi a ciascuna di esse. Ed è proprio uno di questi domini della traduzione l'oggetto di interesse principale dell'intero elaborato: la traduzione medica.

Nel caso della traduzione medica, e secondo quanto riportato pocanzi, il traduttore deve conoscere la lingua utilizzata dai medici, studiandola. Lo stesso vale per la terminologia, ovviamente. Per definizione, un termine è un'etichetta, utile alla designazione della realtà, facente parte del codice linguistico; ma ne è soltanto un elemento, non l'unico: non basta conoscere e comprendere le etichette, inserendole nella lingua comune. Il traduttore deve saperle concatenare con coerenza, riflettendone l'uso nel settore, poiché conoscere e padroneggiare il loro utilizzo significa conoscere le caratteristiche del linguaggio medico. Tuttavia, il traduttore deve essere consapevole del fatto che, data la varietà tipologica di testi di tale settore, devono essere considerati anche fattori extralessicali, contribuenti alla specificità della lingua. L'elaborato, dunque, si propone di studiare la strutturazione della lingua medica passando per diversi livelli di analisi, in generale, per poi arrivare all'approfondimento di particolari tratti lessicali, ovvero i tecnicismi, punto di contatto, inoltre, delle tre diverse tipologie di testo tradotte. Rispetto alle altre discipline, una tra le caratteristiche più salienti della lingua medica è la proliferazione terminologica: le principali esigenze di tale proliferazione riflettono il ricorso a processi derivazionali e compositivi neoclassici, coniazione di neologismi, sindromi a cui è stato attribuito il nome del loro scopritore e, più in generale, alla complessità dell'anatomia e della patologia, che richiedono numerose nomenclature. La classificazione dei tecnicismi medici può realizzarsi secondo diverse modalità: quella più semplice prevede una classificazione basata sulla provenienza linguistica del termine, a esempio; inoltre, è possibile adottare un criterio semantico-formale, e quindi il raggruppamento dei vari tecnicismi riguardanti più aree del dominio (tecnicismi dell'anatomia, della patologia, della fisiologia, etc.), oppure un criterio sociolinguistico, basato sulla non-opacità del termine ai fini della comprensione da parte dei profani. Nel dettaglio, il secondo criterio d'analisi presenta tre tipologie

principali di tecnicismi: *tecnicismi semplici non analizzabili*, costituiti da un'unica parola tuttavia non chiara al destinatario poiché non in grado di individuarne l'etimologia; *tecnicismi complessi analizzabili*, costituiti da due o più parole, o morfemi, frutto di un processo di derivazione che ha modificato il significato della testa dell'unità, ma semanticamente chiari; *tecnicismi composti*, costituiti da una serie di termini non frazionabili, monoreferenziali. Da sottolineare, comunque, l'esistenza di composti più o meno "aperti", che possono arricchirsi di altre determinazioni mano a mano che la loro descrizione si articola sempre più. Tuttavia, una lingua speciale come quella medica non si riduce esclusivamente a termini esprimenti le nozioni tipiche del settore: essa è dotata anche di parole, del tutto pertinenti, che rispondono alla volontà di adottare uno "stile sostenuto", distanziandosi maggiormente dalla lingua comune: i tecnicismi collaterali. Questo tipo di tecnicismi rappresenta, dunque, la parte terminologica a basso tasso di tecnicità, spesso insolita alla lingua standard, che contribuisce all'omogeneità del codice linguistico medico. Ovviamente, i tecnicismi collaterali possono facilmente trovare le loro forme corrispondenti, una sorta di parafrasi, nella lingua comune e potrebbero essere altrettanto facilmente sostituiti senza che la pertinenza scientifica ne risenta; piuttosto, sono connessi a esigenze di stile. Non si riferiscono soltanto al lessico, ma interessano tutta la struttura e l'organizzazione della frase, come a esempio il ricorso frequente ad aggettivi di relazione, la nominalizzazione fraseologica, preposizioni e locuzioni prepositive. Il presente studio, comunque, si è concentrato principalmente sui tecnicismi collaterali lessicali, proponendo un parallelo tra le due lingue veicolo delle traduzioni, riscontrandone affinità e differenze.

Il parallelo tra lingua francese e lingua italiana si estende anche all'ultima sezione del capitolo, proponendo lo studio del processo di costruzione di tecnicismi medici secondo le regole di affissazione e composizione. L'affissazione prevede la creazione di termini derivati mediante aggiunta di un affisso, appunto: gli affissi si definiscono *prefissi*, se anteposti alla testa dell'unità; *suffissi*, se post-posti. Il prefisso apporta modifiche al significato della parola base, limitandosi all'aggiunta di semi, senza modificarne la flessione, né la categoria grammaticale. I suffissi, invece, modificano sia la categoria, sia il significato. A questo punto, lo studio illustra mediante due tavole i prefissi e i suffissi più riscontrati, offrendone etimologia, significato ed esempio estratto dai testi da tradurre. Le parole composte, invece, sono costituite da lessemi liberi: la composizione non vincola sull'unione di due termini soltanto, ma può interessare più lessemi, legati l'uno all'altro mediante tratti di unione,

“sutura grafica” (composizione “propriamente detta”), oppure seguendo le regole della combinatoria dei prestiti dalle lingue antiche, in particolare al greco e al latino (composizione neoclassica). L’ultimo livello di analisi comprende lo studio dei prestiti della lingua medica: generalmente, per una lingua, il prestito lessicale è il procedimento che permette l’adozione di un termine appartenente a un’altra lingua nel proprio lessico. Il prestito non attinge soltanto alle lingue moderne, ma anche, e soprattutto alle lingue antiche. A tal proposito, è necessario distinguere due tipi di prestiti: parole neoclassiche dal latino, in quanto matrice linguistica e lingua di prestito, che rappresentano un *allotropo*; prestiti di alcuni elementi del latino o del greco ai fini di una costruzione terminologica per composizione o derivazione, il cui radicale si presenta in quanto termine neoclassico. Anche in questo caso, viene offerta una tabella illustrativa di esempi di prestiti, estratti dai testi da tradurre, indicante la radice linguistica e la specificazione della relativa lingua neoclassica prestante. Infine, viene presentato qualche esempio di prestito dalle lingue moderne, principalmente dalla lingua inglese.

Il terzo e ultimo capitolo, infine, a seguito dall’analisi condotta nelle due precedenti sezioni, si propone di presentare la strategia traduttiva e i vari strumenti di analisi di cui mi sono servito per la realizzazione delle traduzioni. Genericamente, il capitolo può essere a sua volta suddiviso in quattro sezioni, ognuna delle quali dedicata rispettivamente a: metodologia traduttiva, descrizione della creazione della piattaforma di supporto utilizzata, analisi delle schede terminologiche, della loro struttura e applicazione, e infine del *concordancier*. Il capitolo si apre, dunque, illustrando sinteticamente l’organizzazione del lavoro in cinque fasi principali, per poi ampliarne la descrizione, delimitando l’intero processo traduttivo in ulteriori dieci fasi, ognuna di esse relativa alla corrispondente tappa di pre-transfert, transfert e post-transfert. Una volta selezionato/i il/i testo/i da tradurre, questo/i ultimo/i è stato oggetto di una revisione e di un’attenta analisi contenutistica. Già da una panoramica analitica del materiale da tradurre, è possibile l’individuazione di problemi traduttologici a cui dover far fronte, permettendo comunque di evidenziare dove sarà richiesta un’analisi documentaristica più approfondita. Prima di passare al vero e proprio atto del tradurre, il traduttore ha dovuto innanzitutto padroneggiare, o quantomeno studiare approfonditamente, i contenuti di ciò che è stato successivamente tradotto: dato che quest’ultimo concerne discipline specifiche, è stato necessario ricorrere a qualsiasi mezzo che permettesse di comprendere l’integralità dei testi, sfruttando le diverse risorse online, studiando la documentazione adeguata, seguendo percorsi

(logici) tematici e appellandosi anche a esperti del settore, per eventuali dubbi o incertezze. La tappa successiva ha previsto l'identificazione della terminologia specifica, della fraseologia e dei diversi modelli di strutturazione del settore medico: la preparazione degli strumenti richiesti si è configurata come necessità assoluta, in vista della creazione di un corpus di schede terminologiche che hanno permesso l'identificazione di concordanze tra termini, frasi ed espressioni. Anche il ricorso alle risorse grafiche offerte da Internet, enciclopedie e riviste ha contribuito alla verifica dei candidati traduttori proposti. Il processo traduttivo corrisponde successivamente alla ricostituzione del materiale della lingua di partenza, i cui contenuti sono stati adattati alle esigenze della lingua d'arrivo: una volta portato a termine il processo, il traduttore ha verificato che tutto ciò che doveva essere tradotto, lo fosse effettivamente stato e che il risultato fosse conforme alle regole della strutturazione della lingua d'arrivo e al principio di convergenza tra i testi di partenza e le traduzioni compiute. Infine, l'ultima tappa del processo, ovvero quella della correzione, si è sviluppata in più fasi: rilettura da parte del traduttore stesso, lettura da parte di specialisti del settore ed eventuali modifiche apportate dal traduttore stesso, essendo il responsabile ultimo del "prodotto".

La seconda sezione riguarda la piattaforma di supporto: la piattaforma di supporto utilizzata è una piattaforma online, realizzata dal traduttore stesso gratuitamente sul sito Pbworks.com: la piattaforma è un'applicazione web che permette la creazione, la modifica e l'illustrazione collaborativa delle varie pagine che la costituiscono. Si configura come strumento di gestione, la cui struttura è modificabile a seconda delle esigenze del suo amministratore, permettendo un lavoro interattivo e di condivisione di conoscenze terminologiche e documentaristiche. La piattaforma creata dal traduttore, *traductionmédicale*, è strutturata in quattro unità didattiche, ciascuna di esse dedicata a una funzione precisa: l'unità didattica 0 (UD0) introduce l'oggetto di analisi, introducendo alla traduzione medica in termini generici e all'argomento delle traduzioni; l'unità didattica 1 (UD1) raccoglie il cosiddetto *Glossario*, costruito dal traduttore stesso, contenente le schede terminologiche dei termini tecnici da lui analizzati nel dettaglio; l'unità didattica 2 (UD2) raccoglie il concordancier, creato sulla base del lavoro terminologico condotto sulle fiche; l'unità didattica 3 (UD3), invece, presenta la lista di tutte le risorse digitali e non di cui il traduttore si è servito per l'intero lavoro.

La terza sezione concerne la creazione e l'applicazione delle schede terminologiche: la scheda terminologica viene definita come un modello di presentazione dei dati che raggruppa in diversi campi tutte le informazioni

disponibili, relative a un concetto specializzato, ed è dotata di una duplice funzione in quanto, innanzitutto, assicura l'esatta comprensione del concetto che ne ha fatto l'oggetto; in secondo luogo, favorisce l'utilizzo corretto del/i termine/i che designano tale concetto. Per quanto riguarda la struttura, la scheda terminologica è suddivisa in due sezioni, ciascuna delle quali riservata rispettivamente alle informazioni relative al termine in lingua di partenza (sezione sinistra) e a quelle relative al termine in lingua d'arrivo (sezione destra). Seguendone una lettura orizzontale, entrambe le sezioni sono provviste degli stessi criteri di analisi: *caratteristiche formali, definizione, contesto/i estrapolato/i dal/i testo/i da tradurre, contesti estrapolati da documentazione specializzata, collocazione-fraseologia e bibliografia*. Seguendone una lettura verticale, invece, sia la sezione, in questo caso, francese che quella italiana sono provviste di quattro colonne, ognuna delle quali dedicata a: identificazione del termine (per la lingua di partenza) e proposizione del candidato traduttore (per la lingua d'arrivo), indicazione della bibliografia, registro d'uso e dominio.

La quarta e ultima sezione descrive la creazione del concordancier del traduttore, ovvero il repertorio terminologico, garante di qualità. Il concordancier racchiude tutti i termini che saranno utili alla traduzione: le concordanze terminologiche ivi contenute sono vere e proprie equivalenze terminologiche tra la terminologia ricavata dal materiale in lingua di partenza e la terminologia che è stata usata nelle traduzioni in lingua d'arrivo. Esistono vari modelli di redazione del concordancier: in breve, quello utilizzato dal candidato, prevede una dualità di lettura, essendo il concordancier stesso ripartito in due sezioni, ovvero l'*Inventario*, che riguarda i dati dei termini in lingua di partenza e la *Concordanza*, che riguarda i dati dei termini in lingua d'arrivo. Inoltre, il concordancier si articola in dieci rubriche, che possono a loro volta essere sintetizzate nelle seguenti cinque: due rubriche per il termine di partenza (designazione e filtro/dominio), due per il termine traduttore (concordanza, statuto) e un gruppo di rubriche di gestione (nel caso: risorsa bibliografica, categoria grammaticale e note, per eventuali appunti del traduttore). La decima e ultima rubrica, *Visa*, è riservata alla contrassegna da parte del revisore che ne indica la visualizzazione, l'approvazione o meno del ragionamento seguito e, conseguentemente, della traduzione. Una volta intervenuto il responsabile dell'omologazione, le concordanze visualizzate e approvate sono omologate e, quindi, devono essere utilizzate *sistematicamente ed esclusivamente*.

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier et adresser toute ma gratitude à la directrice de ce mémoire, Geneviève Henrot, pour sa collaboration, mais surtout pour sa disponibilité tout au long de ma démarche. Je désire également la remercier pour ses conseils précieux au cours de ces dernières années et d'avoir toujours eu confiance en mes capacités et de m'avoir toujours poussé à mieux faire.

Je tiens également à remercier ma famille, pour son amour qui m'a apporté un support moral inconditionnel.

Enfin, je remercie tous mes amis pour avoir toujours cru en moi, en accueillant toutes mes idées avec confiance et parfois en m'inspirant chemin faisant.