

PROBLEMES POSES PAR LE RETENTISSEMENT DES MEDICAMENTS SUR LA PROGENITURE

H. TUCHMANN-DUPLESSIS

*Laboratoire d'Histologie-Embryologie (A),
Faculté de Médecine, Paris, France*

INTRODUCTION

Pendant des siècles, des contrées entières furent périodiquement décimées par des épidémies. La lutte contre l'infection fut un des grands objectifs des pharmacologues. En moins d'un siècle cette aspiration a été en grande partie réalisée, comme en témoignent quelques chiffres.

Jusqu'au milieu du 19^e siècle, un enfant sur quatre succombait avant la fin du deuxième mois de son existence. Aujourd'hui la mortalité infantile est tombée à deux pour cent. Sous Louis XIV la durée moyenne de vie était de 24 ans, elle est maintenant de 70 ans dans les pays occidentaux.

Les découvertes dans le domaine des anesthésiques et des neuroleptiques sont aussi spectaculaires. Elles ont ouvert de nouvelles possibilités à la chirurgie et ont permis d'obtenir des succès insoupçonnés dans le traitement des maladies nerveuses.

Après une très brillante période, l'essor thérapeutique se trouve actuellement menacé par des accidents qui ont vivement impressionné le corps médical. Raçon de leur efficacité, beaucoup de médicaments ont, à côté de leurs actions bénéfiques, des effets indésirables et insoupçonnés. Ces accidents qui intéressent le plus souvent la lignée sanguine, le foie, les reins ou le système nerveux ne sont pas révélés par l'expérimentation et apparaissent plusieurs mois, parfois même plusieurs années après la commercialisation du produit. Dans la majorité des cas il s'agit d'atteintes fugaces qui cessent avec l'arrêt du traitement.

Mais à côté de ces lésions temporaires, d'autres actions secondaires des médicaments, sont comme les effets tératogènes beaucoup plus graves car irréversibles.

Nous examinerons ce problème en analysant successivement les particularités de réaction de l'organisme en voie de développement, les techniques biologiques destinées à mettre en évidence l'activité tératogène des médicaments et la signification pratique des résultats expérimentaux.

PRINCIPES DE TERATOGENESE

L'influence des médicaments sur l'organisme en voie de développement est complexe. Les réactions fondamentales dépendent non seulement de la dose, de la distribution et de la vitesse d'excrétion du médicament administré, mais également de l'interaction entre l'embryon et l'organisme maternel.

Ces deux systèmes, mère et embryon, ont des caractéristiques biologiques distinctes. Tandis que chez l'adulte les activités fonctionnelles et les corrélations organiques prédominent, chez l'embryon ce sont les processus de multiplication, de migration et de différenciation cellulaire qui sont de beaucoup les plus importants. En conséquence on peut prévoir que l'action d'un médicament sur l'organisme en voie de développement dépendra non seulement de ses caractéristiques chimiques et pharmacologiques, mais également du stade de développement embryonnaire, de la sensibilité génétique et de l'état physio-pathologique de la mère.

Conditions embryonnaires

Les retentissements des médicaments sur les différentes phases de la reproduction fournissent un exemple démonstratif de l'importance du stade évolutif de l'embryon.

Gamétogenèse. Il est généralement admis que des actions médicamenteuses portant sur les gonades n'engendrent pas de malformations. Des médicaments très toxiques entraînent la stérilité, des substances moins nocives peuvent diminuer la fertilité sans devenir pour autant tératogènes.

Une restriction à cette conclusion doit être faite pour les médicaments qui auraient des effets mutagènes. Mais pareille éventualité bien connue pour les radiations et les corps radio-actifs, n'a pas été signalée pour des agents thérapeutiques y compris les antitumoraux du groupe des radiomimétiques, comme la moutarde à l'azote, le myleran et le chlorambucil.

Segmentation. La segmentation de l'oeuf correspond au stade d'embryotoxicité maxima. Des atteintes fortes tuent le blastocyste mais si l'action nocive n'est pas trop intense, le développement peut se poursuivre sans dommages notables, car les blastomères possèdent encore leur totipotentialité initiale. Ils peuvent réparer et remplacer les éléments détruits de sorte qu'aucune malformation n'en résulte.

Quelques observations isolées, qui demanderaient à être confirmées, vont à l'encontre de cette conclusion et suggèrent que des malformations pourraient être provoquées avant la constitution des feuillettes.

Embryogenèse. Après l'implantation et la mise en place des feuillettes, l'embryon passe par une période de morphogenèse rapide qui aboutit à l'édification de la majorité des organes. Ces transformations sont contrôlées par des mécanismes inducteurs complexes et fragiles qui peuvent être facilement perturbés. Des malformations importantes peuvent alors être produites; c'est la période de sensibilité tératogène maxima.

Les relations entre le stade de la gestation et les effets d'un médicament tératogène sont illustrées par les résultats obtenus avec l'actinomycine D. Lorsque cet antibiotique est administré immédiatement après la fécondation, on constate un fort pourcentage d'avortements mais aucune malformation. Par contre le même traitement institué après l'implantation, détermine à la fois des résorptions foetales et un pourcentage élevé de malformations qui atteignent plus de la moitié des foetus (*Figures 1-3*)¹².

Le stade évolutif de l'embryon durant lequel agit la substance tératogène, détermine aussi, dans une large mesure, le type morphologique de la malformation.

LE RETENTISSEMENT DES MEDICAMENTS SUR LA PROGENITURE

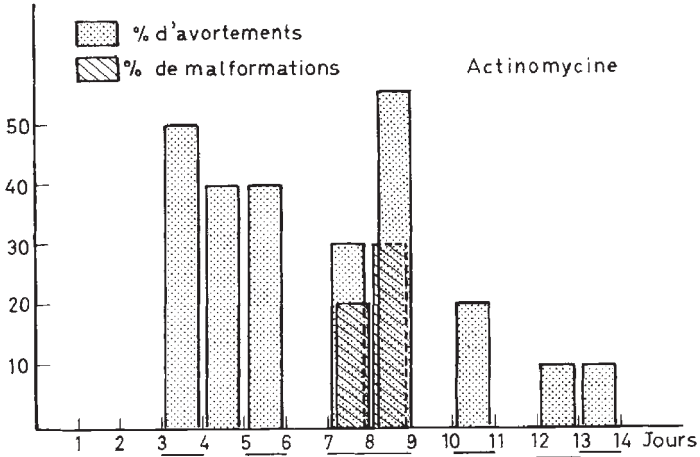


Figure 1. Influence de l'Actinomycine D sur le développement prénatal du rat. Des malformations sont provoquées seulement pendant la période de morphogenèse. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]



Figure 2. Exocardie chez un foetus de Rat provoquée par l'Actinomycine D. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

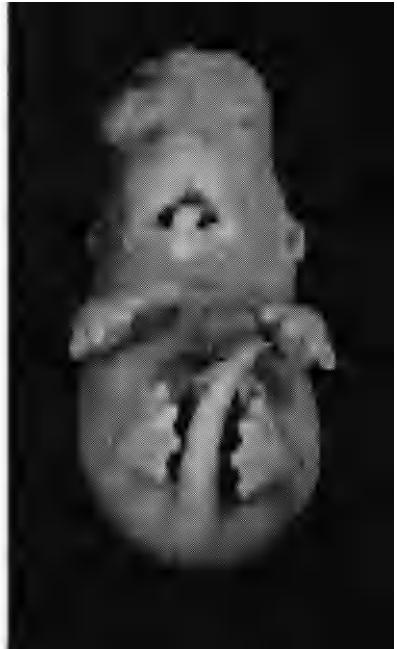


Figure 3. Anencéphalie et perturbations du squelette facial provoquées par l'Actinomycine D. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

Chaque organe, chaque système passe par une période critique. La 6-mercaptopurine par exemple détermine au début de la gestation des anomalies nerveuses et à partir du 12^e jour des malformations des membres (Tableau 1).

Chez l'embryon humain, le coeur présente une période de fragilité maxima entre le 20^e et le 40^e jour, le système nerveux central entre le 15^e et le 25^e jour et les membres entre le 24^e et le 36^e jour. (Figures 4 et 5)

Mais en plus de la dépendance chronologique, les agents tératogènes peuvent avoir des affinités préférentielles pour tel ou tel système organique.

Tableau 1. Influence de la date du traitement sur le type morphologique des anomalies—Action de la 6-mercaptopurine chez la ratte

Doses (mg/kg)	Dates du traitement	d'avortements (%)	Nbre moyen de foetus par portée	d'anomalies (%)	Type morphologique des anomalies
Témoin	—	0	10,2	0	
50	7 ^e au 9 ^e j.	100	—	—	
1,25	7 ^e au 9 ^e j.	100	—	—	
0,75	7 ^e au 9 ^e j.	80	8,0	12	Anomalies du syst. nerv. et anomalies oculaires
0,50	7 ^e au 9 ^e j.	20	5,5	14	
1	11 ^e j.	0	9,2	0	
1	12 ^e j.	0	10,0	0	
1	13 ^e j.	0	8,9	0	
10	11 ^e + 12 ^e j.	50	3,5	0	
10	12 ^e + 13 ^e j.	20	10,0	0	
50	12 ^e j.	15	10,0	5,5	Anomalies exclusives des membres
50	13 ^e j.	5	10,0	46,7	
50	14 ^e j.	0	8,5	0	

(d'après L. Mercier-Parot et H. Tuchmann-Duplessis, 1967)

Ainsi, la thalidomide affecte chez l'embryon humain surtout le squelette et les membres, les rayons x provoquent principalement des malformations nerveuses ou oculaires et la rubéole induit des atteintes cardiaques, des cataractes et des surdités. Sur le plan expérimental la même prédilection d'action se retrouve.

Période foetale. C'est une phase de maturation et de perfectionnement des organes édifiés pendant l'embryogenèse. Seul l'appareil génital poursuit sa différenciation pendant le 3^e mois. Le foetus bien que moins sensible aux médicaments que l'embryon, peut également être perturbé dans son développement. En plus des anomalies morphologiques du tractus génital, des agents externes peuvent déterminer des troubles de l'histogenèse de divers organes, en particulier du système nerveux et engendrer alors diverses encéphalopathies (Figure 6).

Constitution génétique. La faculté de réagir aux sollicitations exogènes dépend dans une large mesure de la constitution génétique de l'embryon.

Selon les espèces on observe des différences de réaction considérables à l'égard d'un même agent tératogène.

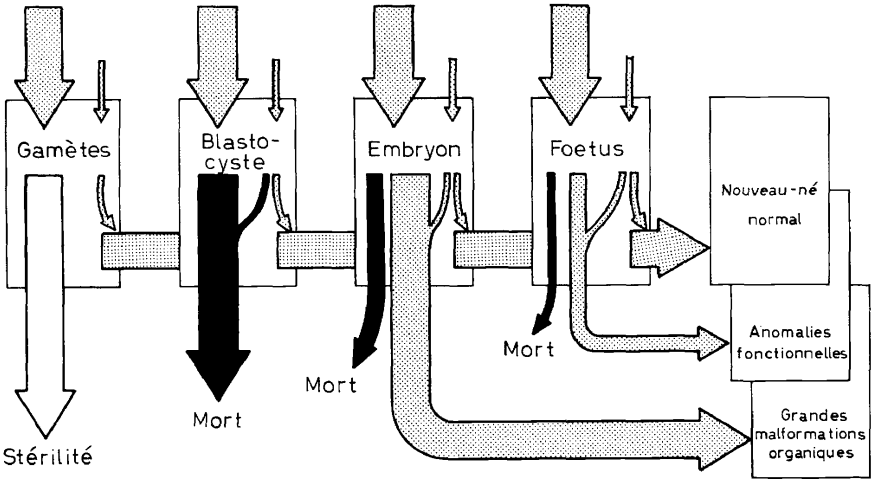


Figure 4. Influence des agents tératogènes à différentes périodes de la reproduction. [Schéma réalisé par le Docteur Haegel]

La thalidomide qui provoque un fort pourcentage de malformations chez le Lapin n'est pas tératogène pour le rat. Il en est de même pour un médicament antitumoral l'azathioprine. Mais des variations de réactions importantes peuvent aussi s'observer au sein d'une espèce, selon les lignées considérées. Un des exemples les plus significatifs est celui de la cortisone qui provoque 18 pour cent de malformations chez des Souris de la lignée C 57 BL et 100 pour cent dans les lignées A et B (Fraser *et al.*⁴). Avec la carbutamide la fréquence des anomalies varie chez le Rat de 7 à 25 pour cent selon les lignées utilisées¹¹.

Les raisons des différences de réaction selon les espèces considérées restent encore obscures. Toutefois, Burns (1964)² a suggéré qu'il pourrait s'agir soit d'une différence dans la vitesse de désintégration métabolique entre les

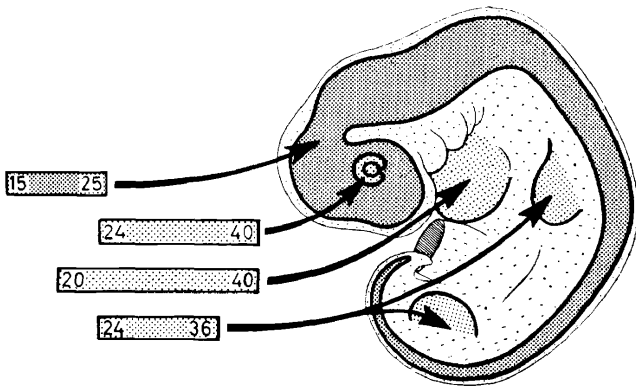


Figure 5. Les périodes critiques de la morphogénèse chez l'Homme. [Schéma réalisé par le Docteur Haegel]

espèces soumises au même médicament, soit de variations qualitatives des processus métaboliques.

Des observations pharmacologiques fournissent de nombreux exemples de telles différences métaboliques: la phénylbutazone qui est métabolisée très lentement chez l'homme—la survie moyenne est d'environ 3 jours—est très rapidement désintégrée en 3 à 4 heures—chez plusieurs espèces animales, singe, chien, lapin, rat.

Par ailleurs, un des principaux métabolites de la phénylbutazone, l'oxyphénobutazone, disparaît du plasma après 3 jours chez l'homme, alors que chez le Chien sa durée de survie est seulement de 30 minutes.

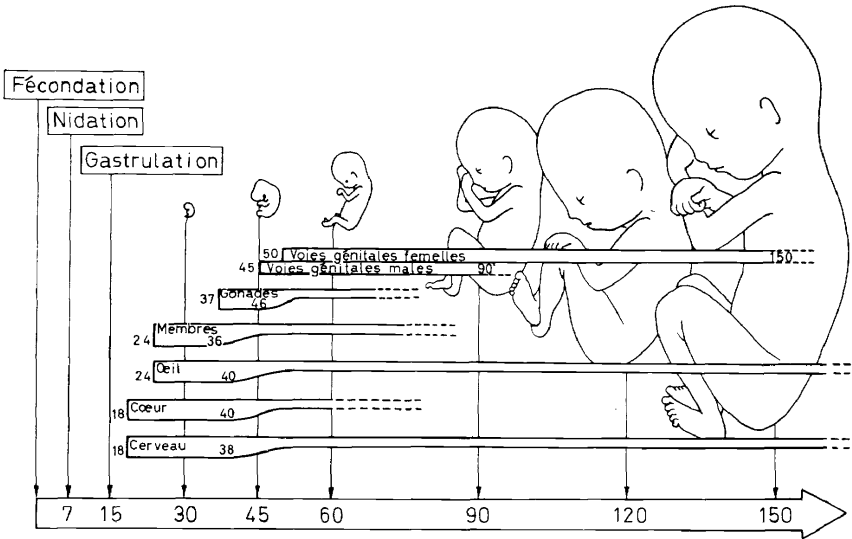


Figure 6. Principales étapes des développements embryonnaire et foetal. Les organes s'édifient pendant la période embryonnaire qui s'étend jusqu'au 60^e jour dans l'espèce humaine. L'appareil génital reste sensible aux facteurs tératogènes pendant une partie de la période foetale. [Schéma réalisé par le Docteur Haegel]

Une situation différente existe pour les substances anticoagulantes du groupe des coumarines. Chez l'homme, le médicament est métabolisé en 2 heures, alors que chez le chien a dégradation est si lente que son action anticoagulante se manifeste à peine².

Un autre facteur peut également influencer l'action d'un médicament sur l'embryon, c'est la nature du métabolite formé. Ce métabolite peut être toxique chez une espèce alors que chez une autre il est dépourvu de toute nocivité.

Il est certain que dans l'espèce humaine des différences de sensibilité à l'égard des facteurs tératogènes doivent exister. Ainsi parmi les femmes qui avaient absorbé la Thalidomide pendant les périodes critiques de l'organogénèse, 25 pour cent à peine, ont donné naissance à des enfants malformés.

De très faibles modifications génétiques sont donc capables d'influer d'une façon très importante sur la sensibilité de l'embryon à l'égard de médicaments. Sur le plan expérimental, il est fréquent de trouver dans une

même portée, des foetus normaux, des foetus en voie de résorption et des foetus malformés.

Sensibilité de l'embryon. Généralement l'embryon est beaucoup plus sensible que l'adulte à l'action des médicaments. Une des principales raisons de sa fragilité est due à l'immaturité de ses systèmes enzymatiques chargés de la détoxification des substances chimiques ainsi qu'au développement insuffisant du rein.

Chez les Rongeurs nouveau-nés, les systèmes enzymatiques des microsomes hépatiques, chargés de l'oxydation des médicaments font défaut. Ils commencent à se développer à la naissance et atteignent leur maturité seulement après plusieurs semaines. Il en est de même de l'activité des enzymes chargés de la glucurono-conjugaison. Des animaux nouveau-nés sont incapables d'effectuer la sulpho-conjugaison, de sorte que des médicaments qui sont désintégrés selon ces processus peuvent devenir toxiques.

Les recherches de Vest et Rossier (1963)¹⁹ fournissent de nombreux exemples de la lenteur des transformations métaboliques des médicaments chez le nouveau-né et de l'accélération progressive des processus après le 2^e et le 3^e mois. C'est le cas pour l'acétanilide, l'acéthyl-aminophénol et le chloramphénicol. En raison de l'insuffisance des systèmes enzymatiques les médicaments atteignent chez le foetus une forte concentration dans le sang et les tissus.

En fait, le problème du métabolisme des médicaments est plus complexe chez le foetus car ses systèmes enzymatiques bien qu'immatures peuvent être stimulés par l'administration à la mère de certains barbituriques, comme le phénobarbital. Cette substance augmente l'activité des systèmes d'oxydation du foie tandis que le 3-4 benzoxyrène stimule la production de la glucuronyl-transferase. La chloroquine et la chlorocyclizine ont des effets analogues.

L'insuffisance des systèmes enzymatiques, les multiples actions d'inhibition ou de stimulation que différents médicaments exercent sur eux, joints à l'immaturité fonctionnelle du rein qui limite l'élimination du métabolite toxique, expliquent en grande partie la vulnérabilité et la sensibilité accrue du foetus aux effets nocifs des médicaments.

Facteurs maternels

L'état physiologique ou pathologique de la mère intervient aussi dans la réaction du foetus aux médicaments mais à un moindre degré.

Conditions physiologiques. Parmi les facteurs physiologiques, l'âge de la mère, la nutrition et l'équilibre hormonal jouent le rôle le plus important. Des observations expérimentales étayées par des données cliniques montrent que les risques de malformations et de mortalité périnatale sont plus grands chez les sujets très jeunes et plus encore chez les sujets âgés.

En ce qui concerne l'état nutritionnel, ce sont surtout les déficiences en vitamines, en substances minérales et en acides aminés essentiels qui se sont avérées capables de perturber la reproduction chez différentes espèces.

Le problème de l'alimentation est plus complexe qu'on ne le supposait, puisque le même régime peut avoir des effets différents selon les espèces considérées. Par exemple la même dose de cortisone détermine 72 pour cent

de fentes du palais chez des souris de lignée Ajax soumises à un régime A et 26 pour cent seulement lorsqu'elles sont soumises à un régime B. Mais dans une autre lignée la C 57 BL/6 ces deux régimes ont une action opposée: 6 pour cent de fentes du palais avec le régime A et 52 pour cent avec le régime B. (Warburton *et al.*, 1962)²⁰.

Conditions pathologiques. Différentes maladies en particulier les affections chroniques et les maladies métaboliques, diabète, obésité, hypertension, semblent favoriser l'apparition de malformations congénitales. Ainsi chez les femmes diabétiques et prédiabétiques la fréquence des avortements, des



Figure 7. Anencéphalies produites chez le Rat par le Triton WR 1339. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

accouchements prématurés et des malformations congénitales serait 2 à 3 fois plus importante que dans la population générale.

Le coexistence fréquente entre le diabète et l'obésité conduit également à penser que les troubles du métabolisme des lipides pourraient être impliqués dans ces accidents. Sur le plan expérimental nous avons vu qu'un agent hyperlipémiant et hypercholestérolémiant le Triton WR 1339 a effectivement une influence nocive sur la reproduction; il est embryotoxique et tératogène chez le rat, la souris et le lapin¹⁵⁻¹⁷ (Figures 7 et 8).

On ne connaît pas les raisons précises de l'influence nocive des troubles nutritionnels et métaboliques de la mère mais on sait qu'ils s'accompagnent souvent de modifications enzymatiques. Le jeûne, perturbe l'activité enzymatique oxydative et détermine un ralentissement de l'oxydation de certains médicaments comme les barbituriques et les phénothiazines.

Chez l'animal des insuffisances hépatiques sont souvent associées à une diminution de l'activité enzymatique des microsomes. Il en résulte un ralentissement dans la détoxification médicamenteuse.

Toutefois nos observations faites sur des rats préalablement intoxiqués par le tétrachlorure de carbone ne nous ont pas révélé une augmentation



Figure 8. Portées de Souris avec malformations nerveuses produites par le Triton WR 1339. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

de l'embryotoxicité ou de l'action tératogène du Triton WR 1339 (Roussel, Mercier-Parot et Tuchmann-Duplessis⁹).

LES TESTS TERATOGENES

L'expérience acquise au cours des dernières années conduit à utiliser surtout des Mammifères pour la détection des effets tératogènes des médicaments.

La majorité des connaissances en tératologie ont été acquises par des observations faites sur le rat. Aussi cette espèce est-elle généralement considérée comme la plus indiquée pour des tests tératogènes. Les principaux avantages du Rat résident dans sa résistance, sa fertilité élevée et sa grande stabilité génétique. Les malformations spontanées sont très rares.

Mais le rat présente une sensibilité relativement faible à certains agents tératogènes. Des médicaments qui s'avèrent tératogènes comme la thalidomide, la cortisone et l'azathioprine pour d'autres espèces ne déterminent aucune anomalie chez le rat.

La souris qui partage avec le rat plusieurs qualités: telles que taux de fertilité élevé, courte durée de gestation et facilité d'élevage, a une moindre stabilité génétique que le rat. Les malformations spontanées sont assez fréquentes, ce qui nécessite la constitution de groupes témoins importants. En revanche la souris présente à l'égard des agents tératogènes une sensibilité nettement plus marquée que le rat. Le lapin offre à peu près les mêmes

avantages de sensibilité que la souris et une plus grande stabilité génétique. C'est sur cette espèce que nous avons pu apporter la preuve de l'action tératogène de la thalidomide (*Figures 9 et 10*)⁵⁻⁷ et démontrer aussi les effets malformatifs de l'Azathioprine¹⁵⁻¹⁷. Les malformations obtenues après administration de cet antitumoral intéressent surtout le squelette et

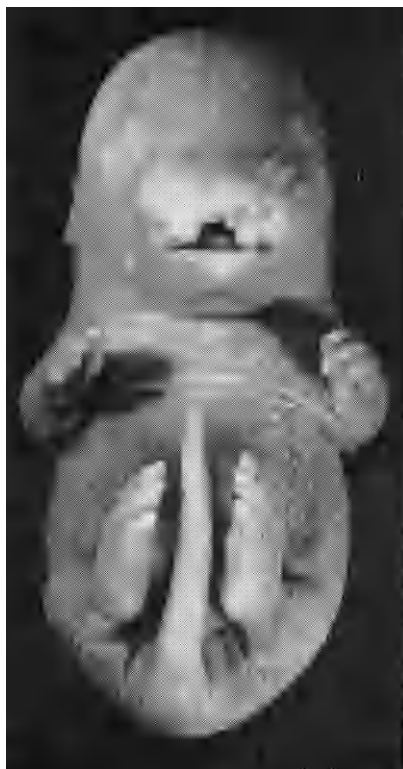


Figure 9. Bec-de-lièvre chez une Souris après traitement par la thalidomide. [D'après A. Giroud, H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]



Figure 10. Anencéphalic chez un foetus de Lapin après traitement par la thalidomide. [D'après A. Giroud, H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

en particulier les membres (*Figures 11, 12 et 13*). Par leur diversité et par leur gravité ces malformations ressemblent à celles observées en clinique sous l'effet de la thalidomide.

En plus des Rongeurs qui restent les espèces les plus employées, on a également recommandé d'autres animaux, tels que porc, chat, chien et primates. Malheureusement l'utilisation courante de ces espèces se heurte à des difficultés matérielles.

Dans la plupart des centres les contrôles de routine sont habituellement faits sur trois espèces; le rat, la souris et le lapin. Lorsque les résultats

LE RETENTISSEMENT DES MEDICAMENTS SUR LA PROGENITURE

obtenus sur ces trois espèces sont inconstants ou contradictoires il est indiqué d'étendre les observations à d'autres animaux et si possible aux primates dont les réactions semblent assez proches de celles de l'embryon humain.

Les modalités techniques; nombre d'animaux, voie d'administration, période de traitement et doses à utiliser ont été récemment indiquées par l'O.M.S. (1967). Il y a lieu de remarquer que le traitement doit couvrir la



Figure 11. Syndactylie des membres supérieurs chez un foetus de lapin après traitement par l'Azathioprine. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

période de morphogenèse active et que trois doses au moins doivent être utilisées sur un nombre suffisamment élevé de femelles gravides. En raison de la complexité des actions tératogènes il est souhaitable que toutes les expériences se déroulent sous la direction d'un spécialiste confirmé.

SIGNIFICATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Comme la plupart des tests biologiques, ceux utilisés en tératologie ne permettent pas de tirer des déductions absolues. Ils fournissent seulement une indication sur le sens des réactions susceptibles d'être observées chez d'autres espèces. La valeur et le degré de précision des tests tératologiques dépendent de la rigueur du protocole expérimental.



Figure 12. Malformations graves des membres supérieurs et inférieurs chez des foetus de lapin après traitement par l'azathioprine. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

Chez l'animal des malformations ont pu être produites par des substances aussi différentes que des stéroïdes androgènes, des antimétabolites, des sulfamides et des neuroleptiques du groupe des glutarimides. Tandis que la thalidomide est tératogène chez plusieurs espèces animales, deux médicaments chimiquement voisins (*Figure 13b*) le doridaène et l'aturbane s'avèrent dépourvus d'action nocive pour l'embryon¹⁵⁻¹⁷.

Après quatre années de recherches dans les centres scientifiques les plus importants du monde, il est encore impossible de dire pourquoi la thalidomide et certains de ses métabolites sont tératogènes alors que d'autres glutarimides sont inoffensifs.

Les observations pharmacologiques montrent par ailleurs qu'il n'existe pas de relation entre les propriétés pharmacologiques et les effets tératogènes des médicaments. Parmi les différents sulfamides hypoglycémiant, qui provoquent sensiblement les mêmes effets sur le métabolisme des hydrates de carbone, certains comme la carbutamide sont tératogènes pour tous les rongeurs testés, d'autres comme la chlorpropamide ne déterminent pas d'anomalies (*Tableau 2*)¹³.



Figure 13(a). Destruction partielle de la rétine. Cataracte et hémorragies diffuses. Coupe frontale d'un foetus de Lapin après traitement par l'azathioprine. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

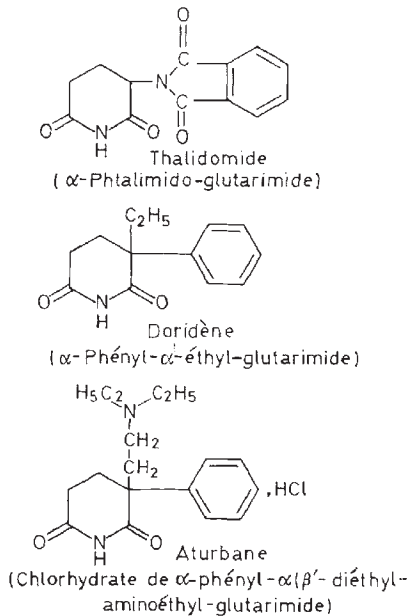


Figure 13(b). Formule chimique de 3 glutarimides

H. TUCHMANN-DUPLESSIS

Tableau 2. Action des hypoglycémisants sur le développement prénatal du rat

<i>Traitement</i>	<i>Pourcentage d'avortements</i>	<i>Nombre moyen de foetus par portée</i>	<i>Pourcentage d'anomalies</i>
Témoin	2	9,4	0
Carbutamide	38	4,4	23
2259 RP	33	9	0
Tolbutamide	36	8	2
Chlorpropamide	10	6,8	0
Dibiguamide	17	7,5	0,5

(d'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot)

Des observations faites avec la carbutamide montrent par ailleurs que le type morphologique des malformations qu'elle produit diffère selon l'espèce considérée. Chez le rat on observe presque exclusivement des microphthalmies et des anophthalmies alors que chez le Lapin ce sont des fentes du palais, des raccourcissements de la mandibule et des coelosomies que l'on obtient (*Figures 14, 15 et 16*)¹⁴.

Des discordances analogues entre propriétés pharmacologiques et actions tératogènes ont été également observées pour des antiémétiques et de nombreuses substances antitumorales. Expérimentant avec 2 antipurines qui ont des propriétés antitumorales et immunosuppressives, la 6 mercaptopurine et l'azathioprine, nous avons constaté que la première est tératogène chez trois espèces, alors que l'azathioprine est seulement ocive chez le Lapin (*Tableau 3*) (*Figures 17 et 18*).



Figure 14. Malformations des yeux chez des foetus de rats sous l'action de la Carbutamide.
[D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

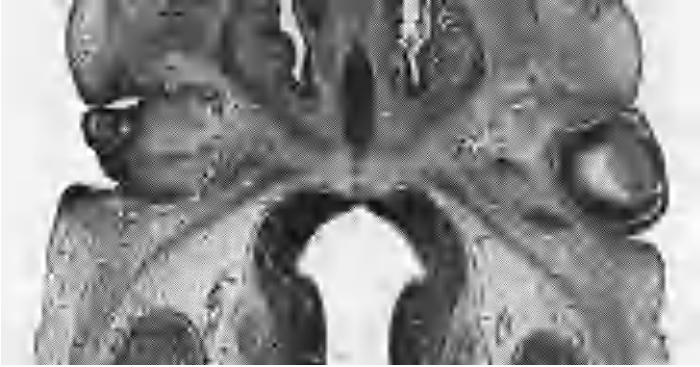


Figure 15. Coupe frontale de la tête d'un foetus de rat traité par la carbutamide: à droite, microphthalmie. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

Dans l'état actuel de nos connaissances, ni la structure chimique, ni les propriétés pharmacologiques d'une substance permettent de prévoir son action sur le produit de conception. Seule l'étude sur l'animal gravide permet d'avoir une indication sur l'action éventuelle d'un médicament sur la progéniture.

Les tests biologiques ont été souvent critiqués et on a affirmé que les résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, ne permettent guère de prévoir les effets chez l'Homme. On s'est aussi étonné de constater que malgré des contrôles importants, des médicaments dangereux étaient parfois commercialisés. Pour répondre à ces critiques il faut envisager la tératogénèse

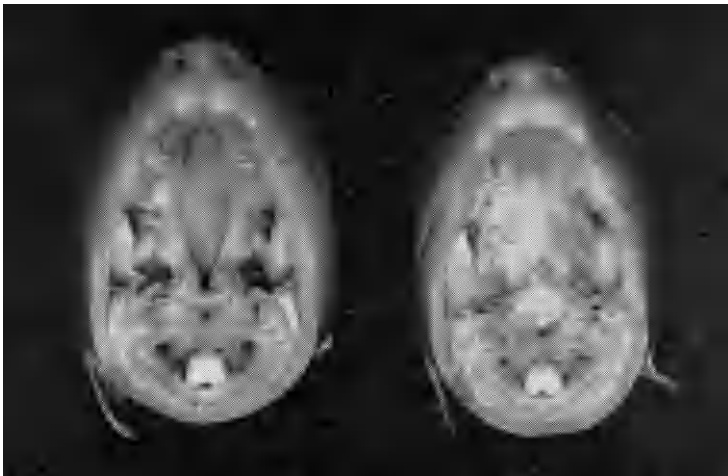


Figure 16. Vue de la voûte palatine. A gauche, fente du palais chez un foetus de lapin après traitement par la carbutamide. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

H. TUCHMANN-DUPLESSIS

Tableau 3. Action comparative de deux antipurines chimiquement voisines

MERCAPTOPURINE				AZATHIOPRINE		
	<i>Doses (mg/kg)</i>	<i>Durée du traitement</i>	<i>d'anomalies (%)</i>	<i>Doses (mg/kg)</i>	<i>Durée du traitement</i>	<i>d'anomalies (%)</i>
Souris	0,50	6 ^e -8 ^e j.	2,7	10	6 ^e -12 ^e j.	0
	1	6 ^e -8 ^e j.	1,7	15	4 ^e -12 ^e j.	0
	60	11 ^e j.	42	15	6 ^e -12 ^e j.	0
	60	12 ^e j.	3	20	6 ^e -12 ^e j.	0
Rat	0,50	7 ^e -9 ^e j.	14	2,5	6 ^e -12 ^e j.	0
	0,75	7 ^e -9 ^e j.	12	5	6 ^e -9 ^e j.	0
	50	12 ^e j.	5,5	60	12 ^e j.	0
	50	13 ^e j.	46,7	80	12 ^e j.	0
Lapin	1	6 ^e -8 ^e j.	20	5	6 ^e -14 ^e j.	44
	1	6 ^e -9 ^e j.	69	10	6 ^e -14 ^e j.	43
	1	10 ^e -14 ^e j.	47	10	8 ^e -14 ^e j.	57
	1	11 ^e -14 ^e j.	59	15	8 ^e -10 ^e j.	52
	1	12 ^e -16 ^e j.	56			

(d'après H. Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot)



Figure 17. Malformations graves des membres chez des foetus de rats après traitement par la 6-mercaptapurine. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

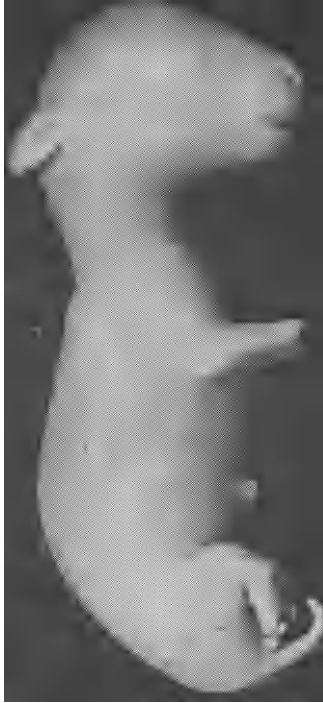


Figure 18. Malformations des membres supérieurs et inférieurs chez un foetus de Lapin après traitement par la 6-mercaptopurine. [D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot]

médicamenteuse dans le contexte général des effets secondaires des médicaments, puisque l'action tératogène représente un des aspects des effets imprévisibles des médicaments.

Chez l'adulte, malgré la rigueur des tests expérimentaux et la sévérité de la sélection, environ 3 pour cent des nouveaux médicaments provoquent des actions nocives. L'existence de tels accidents montre que les méthodes pharmacologiques les plus perfectionnées ne permettent pas de déceler toutes les propriétés d'une nouvelle substance.

On ne peut espérer que les techniques toutes récentes de la tératologie puissent fournir au clinicien une garantie absolue de l'inocuité d'un médicament pour la progéniture. Les essais tératologiques permettent probablement de découvrir la plupart des substances tératogènes mais il est certain qu'ils n'atteignent pas le même degré de précision que les techniques pharmacologiques.

Dans l'état actuel de nos connaissances les tests tératogènes constituent le moyen le plus sûr pour juger du danger éventuel d'un nouveau médicament chez l'embryon humain. Il n'existe pas de différences fondamentales entre les réactions de l'embryon humain et celui des rongeurs. En effet tous les médicaments tératogènes chez l'homme le sont aussi chez les rongeurs.

Cette analogie de réaction n'indique pas que les résultats obtenus au laboratoire s'appliquent forcément à l'Homme. Les tests expérimentaux fournissent seulement des indications. Des résultats négatifs sont rassurants mais ne permettent pas d'éliminer tout risque en clinique. De même, il serait hasardeux d'affirmer qu'une substance qui provoque des malformations chez l'animal aura les mêmes effets sur l'embryon humain où les conditions de traitement sont différentes: courtes durées et doses plus faibles.

Pour évaluer le risque potentiel d'un médicament, il y a lieu de tenir compte de la fréquence des malformations qu'il provoque, de la constance de l'effet tératogène au cours d'expériences successives, de la dose à laquelle l'action nocive est obtenue et du nombre d'espèces animales qui réagissent d'une façon analogue.

La production de malformations chez plusieurs espèces avec des doses proches de celles préconisées en thérapeutique, constitue une forte présomption de leur action nocive en clinique.

Par ailleurs les récentes observations faites sur des Primates laissent espérer qu'une plus grande précision pourra être obtenue en utilisant plus fréquemment cette espèce. Wilson²¹ (1966) et Courtney³ (1967) ont noté une remarquable analogie de réaction entre l'embryon de macaque et l'embryon humain. L'action tératogène est obtenue même avec de faibles doses et les malformations sont semblables à celles observées en clinique. La thalidomide provoque des anomalies des membres, la rubéole des cataractes et les stéroïdes sexuels, différents degrés de pseudohermaphroditisme.

Si l'efficacité des méthodes expérimentales peut être améliorée par la multiplication des espèces utilisées, des progrès réels seront réalisés lorsque nos connaissances de la physiologie et de pharmacologie foetale seront plus étendues.

Un autre problème soulevé par les résultats expérimentaux est celui de la discordance entre le nombre considérable des médicaments tératogènes chez l'animal et la rareté des cas où l'étiologie médicamenteuse d'une malformation a été établie en clinique.

Les antitumoraux fournissent un exemple particulièrement significatif des difficultés rencontrées dans la transposition à l'homme des résultats expérimentaux. Bien que l'on possède plusieurs centaines d'observations de femmes enceintes soumises à une chimiothérapie anticancéreuse, la nocivité pour l'embryon humain des antitumoraux a seulement été démontrée pour l'aminoptérine, le chlorambucil, le myleran et la cyclophosphamide. Cela tient au fait que l'action tératogène d'une substance est très difficile à saisir car elle ne se manifeste, comme nous l'avons indiqué, que dans des conditions bien déterminées assez rarement réalisées.

Un très grand nombre d'observations ou des circonstances particulières sont donc nécessaires pour apporter la preuve de l'action tératogène d'un médicament. De telles conditions exceptionnelles se sont trouvées réunies lorsque Thiersch¹⁰ (1952), utilisa l'aminoptérine pour des avortements thérapeutiques et lors des accidents de la thalidomide qui attirèrent l'attention des pédiatres en raison de la rareté du type d'anomalies induites par ce somnifère.

L'identification du myleran et de la cyclophosphamide fut également aisée car ces deux substances lésent électivement la lignée germinale.

Lorsqu'une malformation somatique est associée à une lésion des gonades chez un enfant dont la mère a été traitée par ces antitumoraux, un diagnostic étiologique peut être établi.

CONCLUSIONS

Après une période très brillante, marquée par la découverte des antibiotiques, des neuroleptiques et de quelques unes des hormones les plus puissantes, l'essor thérapeutique est freiné. Les accidents produits par certains médicaments posent des nouveaux problèmes aux pharmacologues et les incitent à concentrer leurs efforts sur la détection des effets secondaires des agents thérapeutiques qu'ils découvrent.

Parmi les effets secondaires, un des plus redoutables est celui qui concerne le produit de conception. Le risque thérapeutique pour l'embryon est certainement plus grand que pour l'adulte car les actions tératogènes sont irréversibles.

Dans l'état actuel de nos connaissances, les réactions de l'embryon à l'égard des médicaments absorbés par la mère sont imprévisibles. Elles dépendent autant du stade de développement et de la sensibilité génétique de l'embryon que de l'état physio-pathologique de l'organisme maternel. Ni les propriétés pharmacologiques, ni la structure chimique, ni la toxicologie ne permettent de prévoir l'action qu'un médicament exercera sur la progéniture. L'expérimentation fournit de nombreux exemples de substances chimiquement voisines ou douées de propriétés pharmacologiques semblables, qui déterminent des actions nettement distinctes sur l'embryon. Les activités tératogènes ne peuvent être révélées que par des observations sur des animaux gravides.

La valeur des tests utilisés en tératologie reste encore discutée car les réactions de l'organisme en voie de développement fort complexes sont susceptibles de varier d'une façon considérable selon les espèces animales. Il en résulte de grandes difficultés dans la transposition des résultats expérimentaux à l'Homme.

Longtemps méconnu le danger des médicaments pour la progéniture a été exagéré après les accidents de la thalidomide au point de conduire certains à proscrire toute thérapeutique chez des femmes susceptibles d'être enceintes. Pareille attitude qui priverait des femmes pendant 30 années de leur existence du bénéfice des médicaments modernes, est excessive. Toute thérapeutique efficace comporte des risques et des accidents imprévisibles quelles que soient les précautions prises. Elle implique aussi comme l'écrit Bour¹ des "risques acceptés" que le médecin doit savoir prendre en toute connaissance de cause et en toute conscience pour combattre et triompher d'une maladie. Dans le duel que se livrent l'homme et la maladie remarque Bour¹ (1967) il y a des "abstentions coupables"; le risque par "action" doit toujours être mis en balance avec le risque par "omission".

Le nihilisme thérapeutique ne résoudra pas le problème de la tératogénèse médicamenteuse. Cette question devra être abordée, comme certaines autres posées aux pharmacologues, par des moyens scientifiques qui ont fait la preuve de leur efficacité. Les efforts principaux devront porter sur l'amélioration des tests tératogènes, sur l'intensification des recherches fondamentales

en embryologie et en pharmacologie prénatale et sur la généralisation des enquêtes épidémiologiques. Un tel programme exige des moyens matériels accrus et plus encore, une étroite coordination entre biologistes, biochimistes et cliniciens.

L'énorme travail de routine que la recherche des propriétés tératogènes des médicaments entraîne actuellement, freine le progrès thérapeutique. Ce travail ne pourra être évité, que si les connaissances des mécanismes du développement et de la physiologie prénatale progressent. Mais en attendant la réalisation de ces objectifs, biologistes et cliniciens, doivent harmoniser leurs efforts et créer un système d'information rapide pour éviter la prescription aux femmes enceintes de médicaments jugés potentiellement dangereux.

References

- ¹ H. Bour. *Rev. Praticien* **15**, 771 (1967).
- ² J. J. Burns et A. H. Conney. *Seminars in Hematology* **1**, 4, 375 (1964).
- ³ K. D. Courtney et D. A. Valerio. *The teratology Society, 7è Annual Meeting* 21 (1967).
- ⁴ F. C. Fraser, H. Kalter, B. E. Walker et T. D. Fainstat. *J. Cell Comp. Physiol. U.S.A. Suppl.* **43** 237 (1954).
- ⁵ A. Giroud, H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *C.R. Acad. Sci., Paris* **255**, 1646 (1962).
- ⁶ A. Giroud, H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *C.R. Soc. Biol.* **156**, 765 (1962).
- ⁷ A. Giroud, H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *Lancet* **II**, 298 (1962).
- ⁸ L. Mercier-Parot et H. Tuchmann-Duplessis. *C.R. Soc. Biol.* **161**, 762 (1967); *Org. Mond. Santé Séra Ralph. Tech.* 364 (1964).
- ⁹ G. Roussel, L. Mercier-Parot et H. Tuchmann-Duplessis. *C.R. Soc. Biol.* **161**, 758 (1967).
- ¹⁰ J. B. Thiersch. *Am. J. Obstet. Gynec.* **63**, 1298 (1952).
- ¹¹ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *C.R. Acad. Sci., Paris* **246**, 156 (1958).
- ¹² H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. Symposium sur les antimétabolites—Colloques internationaux du C.N.R.S. Montpellier (1959).
- ¹³ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *Journées Diabét.* 141 (1962).
- ¹⁴ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *C.R. Soc. Biol.* **157**, 1193 (1963).
- ¹⁵ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *Bull. Acad. Nat. Med.* **148**, 392 (1964).
- ¹⁶ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *C.R. Acad. Sci., Paris* **259**, 3648 (1964).
- ¹⁷ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *Ac. Suisse des Sci. Med.* **20**, 490 (1964).
- ¹⁸ H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot. *C.R. Soc. Biol.* **160**, 501 (1966).
- ¹⁹ M. F. Vest et R. Rossier. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **111**, 97 (1963).
- ²⁰ D. Warburton, D. G. Trasler, A. Naylor, J. R. Miller et F. C. Fraser. *Lancet* **II**, 1116 (1962).
- ²¹ J. G. Wilson. *Harper Hospital Bull.* **24**, 109 (1966).