

Vitamin A et tératogénèse

Autor(en): **Giroud, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307577>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Vitamine A et tératogénèse

Par A. Giroud, Paris

L'influence de la carence A sur le développement a été observée depuis longtemps. *Hale*, le premier (1935), avait prouvé son rôle tératogène chez le porc; c'était la première démonstration de l'action tératogène d'une carence. *Warkany* (1948) a retrouvé ce fait chez le rat et nous-mêmes avec *Roux* et collab. (1962) l'avons étudié récemment.

Les malformations chez le fœtus de rat sont constituées par un ensemble bien différent de celui provoqué par d'autres carences, surtout si ces dernières résultent d'une simple privation de la vitamine dans le régime synthétique.

Il y a des malformations de l'appareil urinaire: les reins sont hypoplasiques, ectopiques et souvent soudés sur la ligne médiane. L'appareil génital est atteint aussi. Le testicule est ectopique et l'appareil externe ne subit pas son développement normal: une hypofonction corrélative du testicule peut être envisagée.

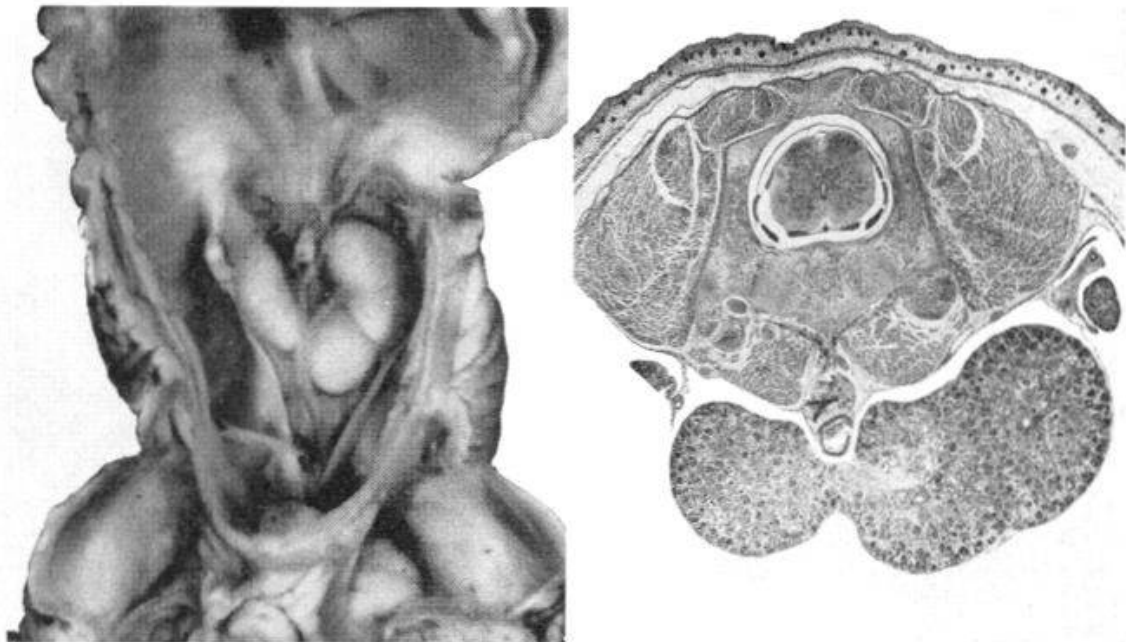


Fig. 1. Carence A chez le rat. Anomalies rénales: rein en fer à cheval.

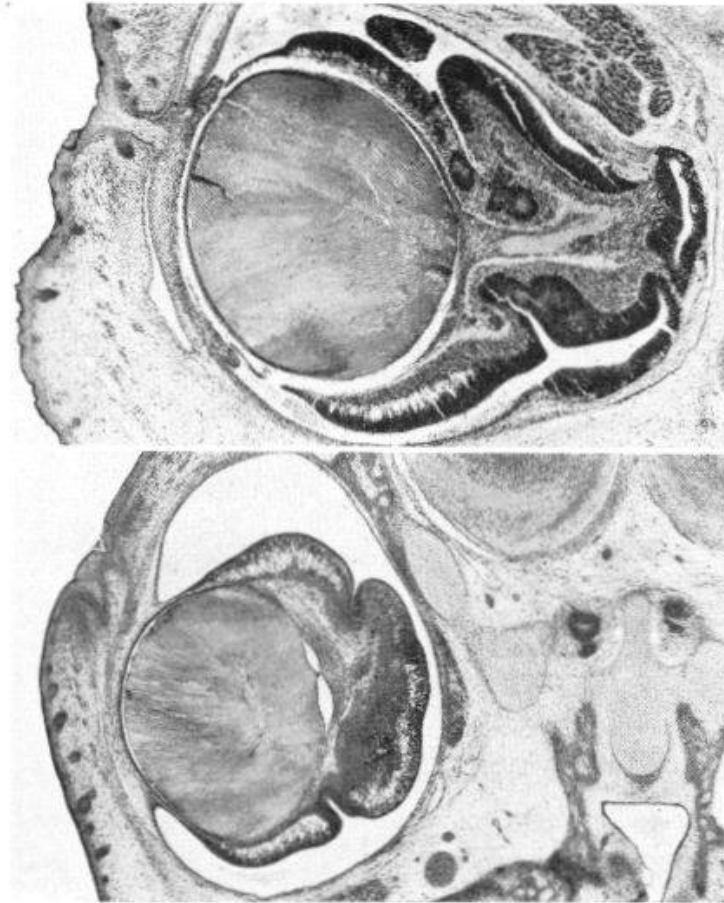


Fig. 2. Carence A. Malformations oculaires. En haut, colobome et plissement rétinien.
En bas, fusion du pôle antérieur de l'œil avec le tégument.

On peut constater des malformations cardiovasculaires (cloisonnement incomplet des ventricules, anomalies aortiques), mais personnellement nous n'en avons observé qu'exceptionnellement.

Par contre, nous avons noté nombre de hernies diaphragmatiques.

L'œil est très fréquemment atteint. Il y a des colobomes, des plissements rétiniens, le pôle antérieur de l'œil est mal différencié. Le fait le plus caractérisé est une fibrose du vitré: il s'agit d'une persistance du vitré vasculaire avec formation abondante de fibres de réticuline. Cette anomalie rappelle la fibrose rétrolentale observée chez les prématurés humains.

La légèreté de cette carence tératogène n'est pas évidente comme pour les autres carences vitaminiques. Dans les recherches de *Warkany* (1948), les rattes présentaient déjà des troubles révélateurs d'une carence assez prononcée. Les expériences de *Roux* et collab. (1962) ont été conduites de telle façon que les mères paraissaient normales; néanmoins il y avait nombre de malformations. Une carence A sans symptômes chez la ratte est donc tératogène, c'est aussi ce que l'on observe chez la vache et la truie.

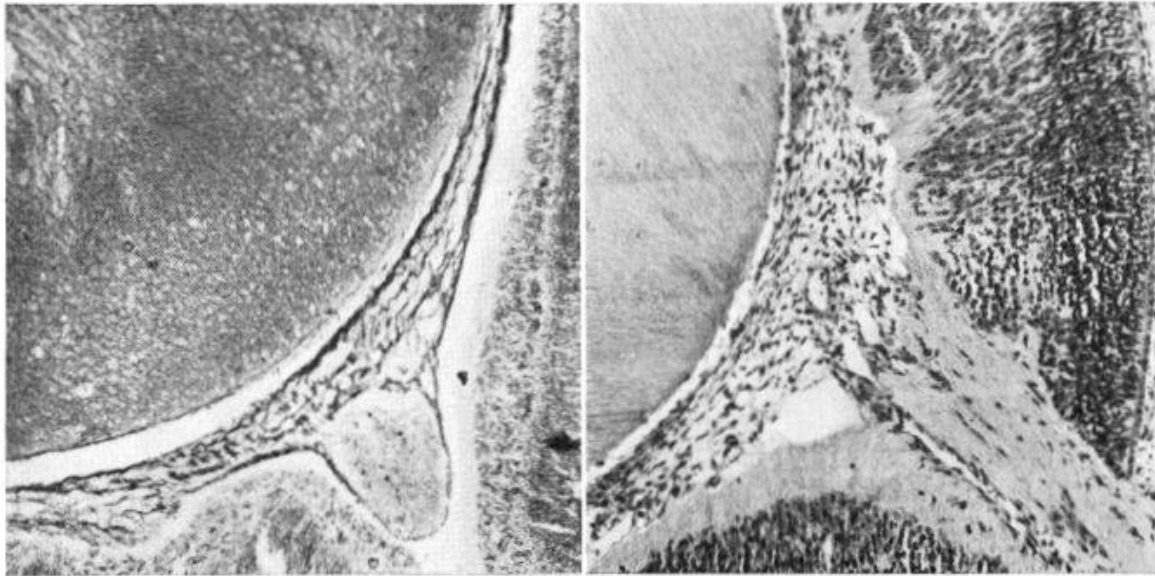


Fig. 3. Carence A. Fibrose du corps vitré (à gauche, coloration de la réticuline) chez le rat.

Des interférences avec les conditions génétiques s'observent dans cette carence comme dans nombre d'autres cas. C'est ainsi qu'*Andersen* (1949) avait vu le pourcentage des hernies diaphragmatiques passer de 2 à 10 % selon les souches de rat utilisées.

La carence A a été démontrée tératogène chez d'autres espèces que le rat, ainsi que nous y avons fait allusion. Elle l'est chez le bœuf et surtout chez le porc où l'ensemble des malformations est de même type que chez le rat. Chez le lapin, *Millen* et *Wollam* (1956) ont obtenu des hydrocéphalies. En ce qui concerne l'homme, l'action de cette carence est possible mais non démontrée. L'observation de *Sarma* (1959), portant sur un enfant atteint de microphthalmie et dont la mère souffrait d'avitaminose A, semble assez suggestive. Cependant *Venkatachalam* et collab. (1962) qui ont observé chez des mères de collectivités pauvres des taux faibles de vitamine A, et qui de plus diminuent pendant la gestation, ne signalent pas d'accidents.

Après l'action de la carence, celle d'un excès de vitamine A a été observée. C'est *Cohlan* (1953) qui a reconnu le premier l'action tératogène de l'hypervitaminose A. Nous avons aussi eu l'occasion d'étudier de près cette condition (1955-1963), car si elle est intéressante en elle-même, elle peut de plus servir de moyen d'étude pour de nombreux problèmes de tératogénèse.

La notion de stade tératogène précédé et suivi de périodes insensibles y est manifeste. Les fœtus de rattes traitées pendant toute la période tératogène montrent tout un ensemble de malformations. Si le traitement

est limité à certaines périodes, les malformations sont alors d'un type défini.

Au cours de la période tératogène, les premières malformations provoquées portent sur le système nerveux: anencéphalie, puis spina bifida. La fréquence des anencéphalies (50%) permet l'étude de la morphogénèse de cette anomalie à partir d'un tube encéphalique non fermé et de la sorte nous avons pu aussi reconnaître que l'encéphalocèle et le méningocèle sont des formes mineures de cette absence de fermeture.

Viennent ensuite les malformations des yeux allant de la microphthalmie à l'anophtalmie. Un peu plus tard, se produisent un très grand nombre de fissures du palais et nous avons pu voir qu'elles se produisent à deux stades très voisins, l'un portant sur la zone présomptive de l'ébauche palatine et la seconde sur cette ébauche elle-même.

Par ailleurs, on peut constater quelques malformations cardiovasculaires précoces et surtout urogénitales. Les plus manifestes de ces dernières sont des urohydronéphroses qui s'expliquent par des aplasies des voies urinaires inférieures mais simplement aussi par un retard de résorption de la membrane urétérale. Ce dernier fait donne l'interprétation des urohydronéphroses sans obstacles observées en clinique.

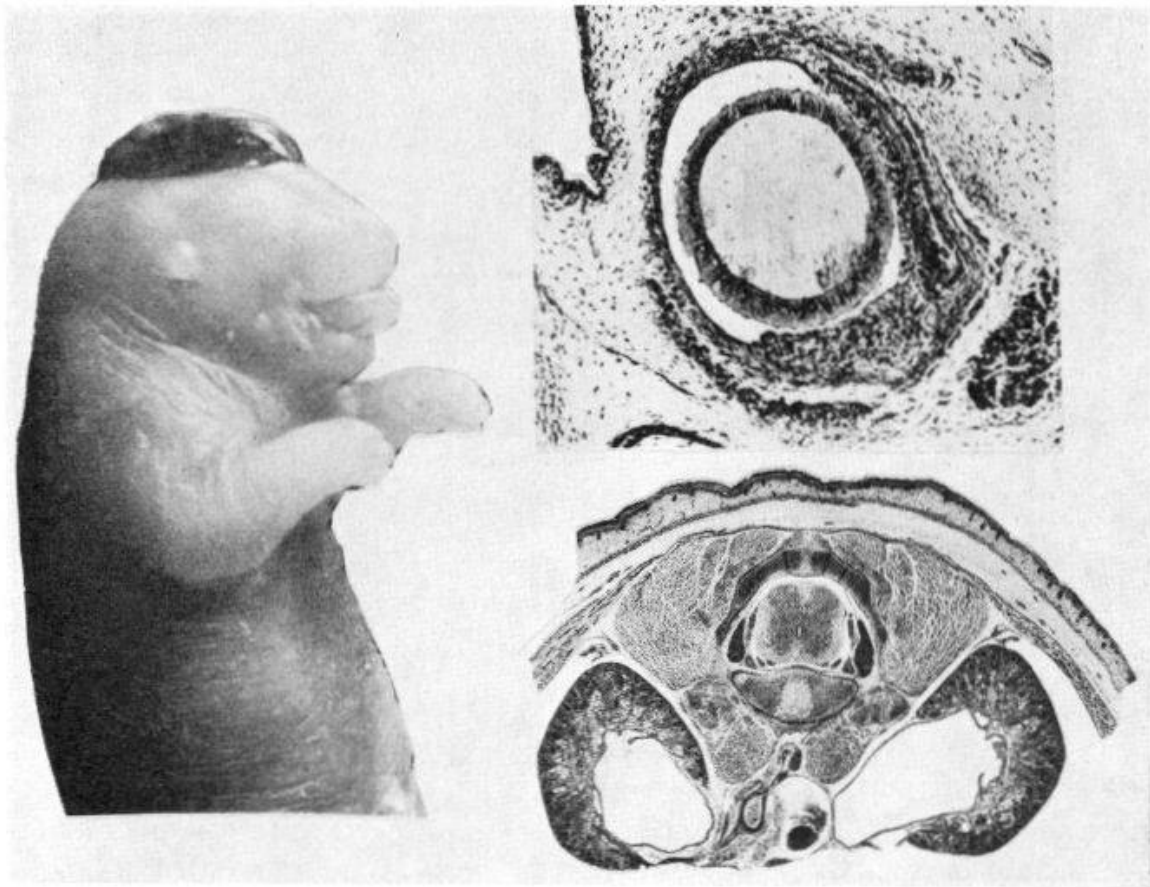


Fig. 4. Hypervitaminose A chez le rat. Anencéphalie, microphthalmie, urohydronéphrose.

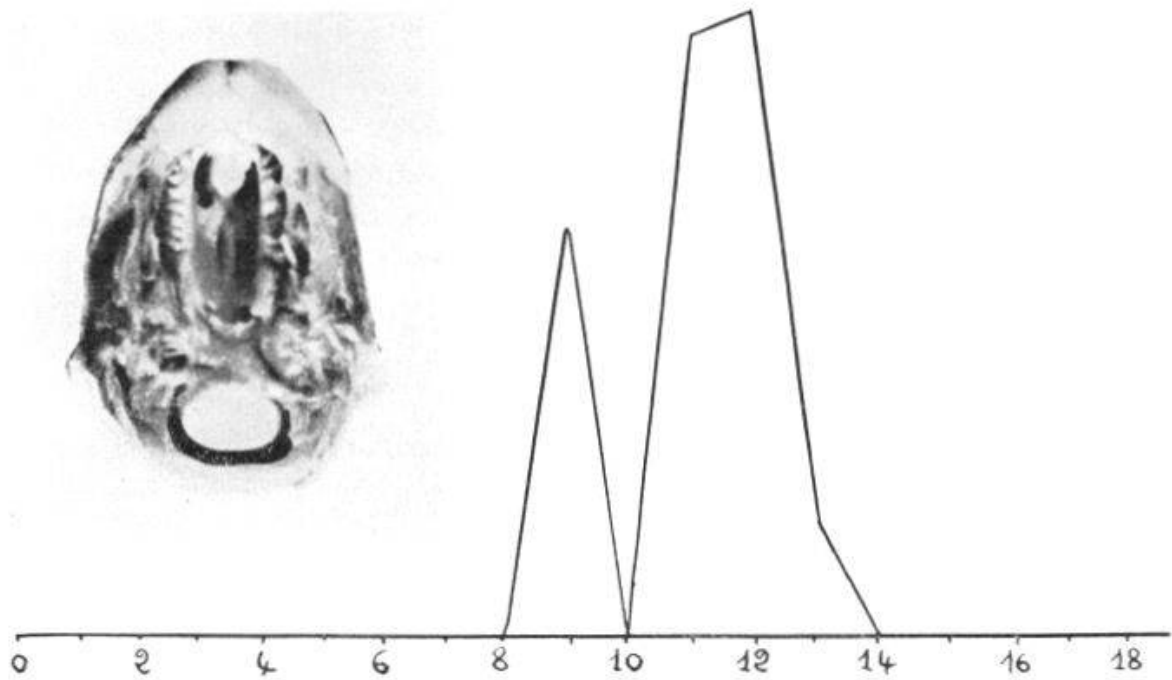


Fig. 5. Hypervitaminose A. Fissure palatine et les deux stades sensibles pour sa production.

Tardivement, certaines malformations de l'extrémité postérieure du corps ont été aussi obtenues. Elles coïncident avec des anomalies de la queue, c'est-à-dire de l'extrémité postérieure de la colonne vertébrale. Nous avons, dans ce cas, des anomalies de la moelle, des anomalies rénales, des fistules vésico-rectales et des aplasies rectales. Cet ensemble a son intérêt, car il reproduit le syndrome dit «de régression caudale» individualisé chez l'homme par *Duhamel* (1961).

In vitro, l'action de la vitamine A sur le développement de l'épiderme ou des ébauches squelettiques mérite d'être signalée; *Fell* et collab. (1957-1962) ont vu que chez l'embryon de poulet la différenciation épidermique peut être altérée et que des métaplasies muqueuses se produisent. Ce fait a été retrouvé chez le hamster par *Lawrence* et collab. (1960). Inversement, la carence même in vivo provoque des kératinisations d'épithéliums ne subissant pas normalement cette évolution, comme on l'a vu chez le poulet et aussi chez le rat. La vitamine A altère la chondrogénèse in vitro peut-être en libérant des protéases (*Fell* et *Lucy* 1961).

On sait que généralement, les agents tératogènes agissent à faible intensité. La légèreté de l'action tératogène de la vitamine A peut être discutée, car au début, nos expériences comme celles de *Cohlan* ont été réalisées avec des doses importantes de vitamine A (250 000 UI par kg 3 jours de suite chez le rat). On pouvait se demander alors si l'agent

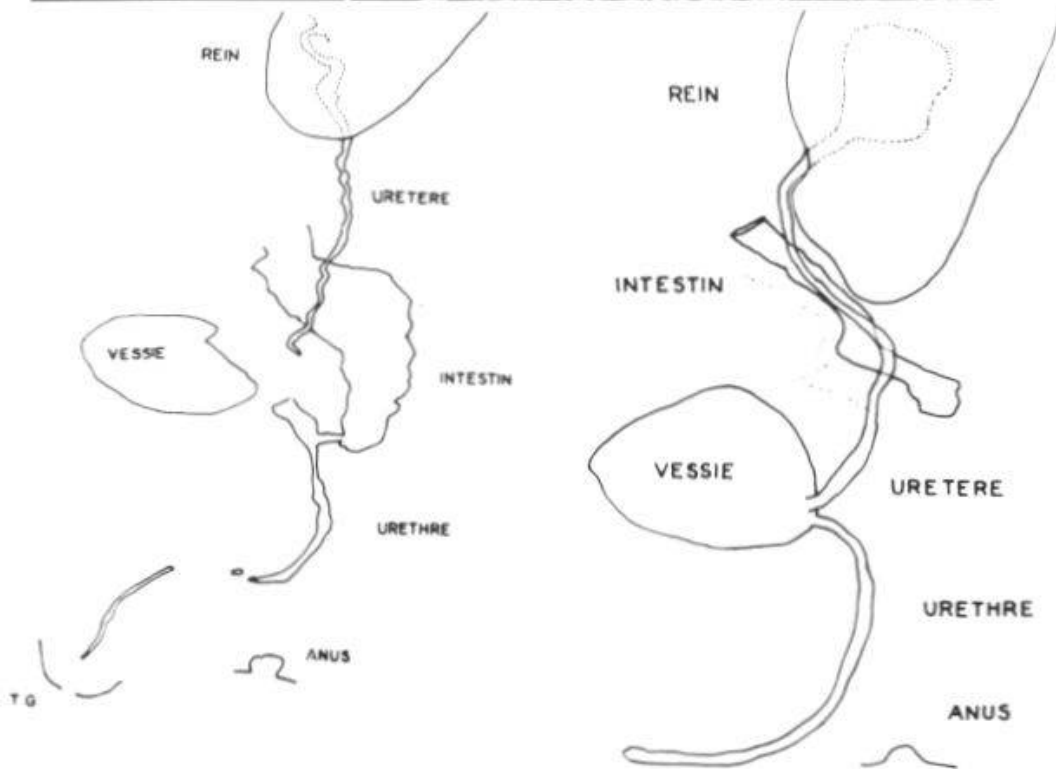
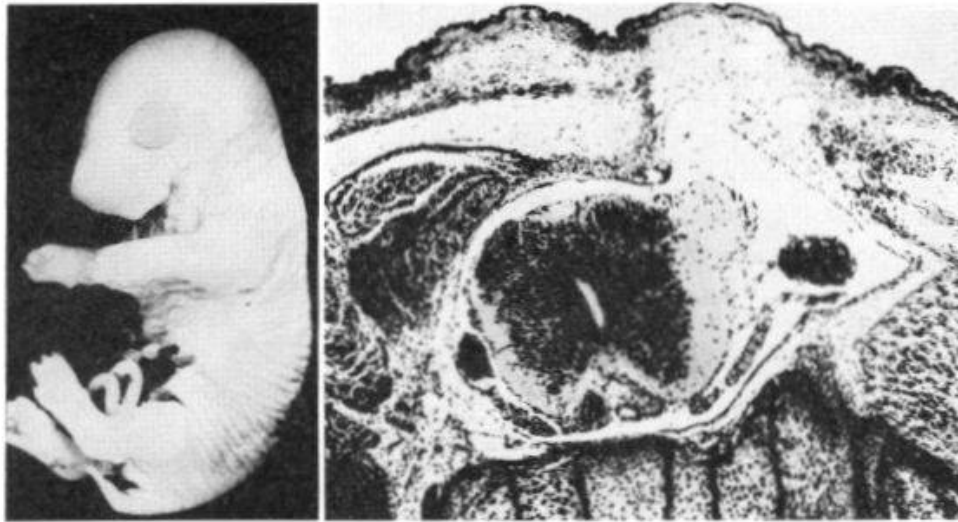


Fig. 6. Hypervitaminose A. Anomalies postérieures du type: syndrome de régression caudale. Queue réduite, anomalies de la partie inférieure de la moelle, aplasie du rectum et anomalies des voies urinaires.

tératogène n'était pas réellement de grande intensité, bien que chez les mères il n'y avait pas de symptômes pathologiques. Par des dosages effectués alors avec *Gounelle* (1957), nous avons montré cependant que chez le fœtus les taux n'étaient que doublés. Depuis, nous avons fait des expériences avec des doses beaucoup plus faibles, assez voisines de celles employées en thérapeutique, 6250 UI par kg, néanmoins, nous avons toujours observé un grand nombre de malformations. Il ne s'agit donc pas d'une action réellement intense et la vitamine A ne fait donc pas vraiment exception à la règle de la légèreté des causes tératogènes.

L'action tératogène de la vitamine A a été retrouvée chez diverses espèces. Chez la souris (*Giroud* 1960), les réactions sont semblables à celles observées chez le rat et aussi fréquentes. Chez ce même animal, *Kalter* et *Warkany* (1961) ont vu de plus un certain nombre de malformations intéressantes. Chez le lapin et le cobaye (*Giroud* et *Martinet* 1956), l'action tératogène peut se retrouver, mais elle est moins manifeste. En ce qui concerne l'homme, rien dans la littérature ne semble indiquer que la vitamine A ait une action tératogène, bien que certains auteurs l'aient utilisée à haute dose au début de gestations pour éviter des avortements. Chez le nourrisson, par contre, des cas d'hydrocéphalies temporaires ont été provoqués par la vitamine à haute dose (*Marie* et collab. 1955).

Ainsi le défaut ou l'excès de vitamine A peuvent avoir une action tératogène, c'est un fait de plus, qui étend à l'embryon l'importance de la notion d'équilibre déjà bien établie.

Des précisions dans ces doubles conditions mériteraient d'être données du fait de l'existence de plusieurs vitamines A qui n'ont pas toutes la même activité. Malheureusement, on sait encore peu de choses sur leur rôle dans le développement. Notons cependant que, selon *Sidman* (1961), la vitamine A aldéhyde (A₂) permet une certaine correction de la dystrophie rétinienne héréditaire alors que la vitamine A ordinaire (A₁) ne le peut pas.

Résumé

Les variations de la vitamine A ne sont pas sans répercussions sur le développement de l'embryon, qu'il s'agisse d'une déficience ou d'un excès.

La carence en vitamine A détermine un ensemble de malformations assez caractéristiques, surtout chez le rat. Les reins sont hypoplasiques, ectopiques ou soudés en fer à cheval. Le testicule est ectopique et son fonctionnement déficient entraîne l'arrêt de l'évolution mâle de l'appareil génital externe. Il y a souvent des hernies diaphragmatiques. L'œil est atteint de malformations; il est le siège de colobomes et d'anomalies du pôle antérieur et surtout d'une fibrose du vitré.

Chez le porc, l'avitaminose entraîne en outre diverses malformations faciales. Chez l'homme, son influence est possible mais non établie.

L'excès de vitamine A détermine une série de malformations portant sur le système nerveux (anencéphalie ou spina bifida), sur l'œil (anophthalmie et microphthalmie). La fissure palatine est très fréquente. Il y a des urohydronéphroses par suite d'anomalies anatomiques des voies urinaires, mais aussi par persistance trop prolongée de la membrane

urétérale: ce fait permet d'expliquer les hydronéphroses sans obstacle observées en clinique. Il y a aussi des malformations de l'extrémité postérieure avec anomalies du rectum et de l'appareil urinaire à rapprocher du syndrome de régression caudale connu chez l'homme.

Le type de malformations dépend nettement du stade du traitement. L'action tératogène est retrouvée chez plusieurs espèces bien qu'à des degrés différents, elle est très probablement absente chez l'homme.

Par ailleurs, l'hypervitaminose A constitue une bonne méthode de tératogénèse expérimentale permettant l'étude du développement morphologique de multiples anomalies.

Zusammenfassung

Die quantitativen Variationen des Vitamins A sind nicht ohne Rückwirkungen auf die Entwicklung des Embryos, handle es sich nun um einen Mangel oder um einen Überschuß.

Der Vitamin-A-Mangel bewirkt eine Gruppe von sehr charakteristischen Mißbildungen, vor allem bei der Ratte. Die Nieren sind hypoplastisch, ektopisch oder in Form eines Hufeisens verwachsen. Die Hoden sind ektopisch und ihre mangelhafte Funktion verhindert die Entwicklung des äußeren männlichen Genitalapparates. Es gibt häufig Zwerchfellbrüche. Das Auge ist von Mißbildungen erfaßt; es ist der Sitz von Kolobomen und Anomalien des vorderen Poles und vor allem einer Fibrose des Glaskörpers.

Beim Schwein hat die A-Avitaminose zudem verschiedene Mißbildungen des Gesichtes zur Folge. Beim Menschen ist ihr Einfluß möglich, jedoch nicht erwiesen.

Der Überschuß an Vitamin A bewirkt eine Reihe von Mißbildungen, die das Nervensystem (Anencephalie oder Spina bifida) und das Auge (Anophthalmie und Mikrophthalmie) betreffen. Gaumenspalten sind sehr häufig. Es entstehen Urohydronephrosen als Folgen anatomischer Anomalien der Harnwege, aber auch infolge verlängerter Persistenz der Harnleitermembran: diese Tatsache erlaubt, die in Kliniken beobachtete, nicht auf einem mechanischen Hindernis beruhende Hydronephrose zu erklären. Es gibt auch Mißbildungen der hinteren Extremitäten mit Anomalien des Rectum und des Harnapparates, die man mit der beim Menschen bekannten Caudalregression in Beziehung bringen kann.

Die Art der Mißbildung hängt eindeutig vom Behandlungsstadium ab. Die teratogene Wirkung findet man bei verschiedenen Arten, wenn auch in unterschiedlichem Grade; sie ist beim Menschen sehr wahrscheinlich nicht vorhanden.

Übrigens stellt die A-Hypervitaminose eine für die experimentelle Teratogenese gute Methode dar, welche das Studium der morphologischen Entwicklung multipler Anomalien erlaubt.

Riassunto

Le variazioni della vitamina A non sono senza ripercussioni sullo sviluppo dell'embrione, che si tratti di una deficienza o di un eccesso.

La carenza di vitamina A determina un insieme di malformazioni alquanto caratteristiche, specialmente nel topo. I reni sono ipoplasici, ectopici o saldati a ferro di cavallo. Il testicolo è ectopico ed il suo funzionamento deficiente provoca l'arresto dell'evoluzione maschia dell'apparato genitale esterno. Sovente esistono ernie diaframmatiche. L'occhio è colpito da malformazioni; è spesso sede di colobomi, di anomalie del polo anteriore e specialmente di una fibrosi del vitreo.

Nel maiale l'avitaminosi provoca inoltre diverse malformazioni facciali. La sua influenza sull'uomo è possibile ma non ancora stabilita.

L'eccesso di vitamina A determina una serie di malformazioni del sistema nervoso (anencefalia o spina bifida), dell'occhio (anoftalmia e microftalmia). La fessura palatina è molto frequente. Ci sono uroidronefrosi a seguito di anomalie anatomiche delle vie urinarie, ma pure a causa della persistenza troppo prolungata della membrana ureterale; questo permette di spiegare quelle idronefrosi senza ostacolo osservate in clinica. Vi sono pure malformazioni dell'estremità posteriore con anomalie del retto e dell'apparato urinario che si avvicinano al sindromo di regresso caudale conosciuto nell'uomo.

Il tipo di malformazioni dipende nettamente dallo stadio del trattamento. L'azione teratogena è riscontrata in diverse speci anche se a grado diverso, è invece probabilmente assente nell'uomo.

Daltronde l'ipervitaminosi A costituisce un buon metodo di teratogenesi sperimentale, che permette lo studio dello sviluppo morfologico di multiple anomalie.

Summary

Variations in vitamin A are not without repercussions upon the development of the embryo, whether it is a question of deficiency or of excess.

Lack of vitamin A produces a collection of malformations which are rather characteristic, especially in the rat. The kidneys are hypoplastic, ectopic or coalesced in a horse-shoe. The testicle is ectopic and its function is deficient, involving the cessation of the male evolution of the

external genital apparatus. There are often diaphragmatic hernia. The eye is attacked with malformations; it is the site of coloboma and anomalies of the anterior pole and above all fibrosis of the vitreous body.

In the pig, avitaminosis A involves, furthermore, diverse malformations of the face. In man, its influence is less well established.

Excess of vitamin A produces a series of malformations of the nervous system (anencephalia or spina bifida), of the eye (anophthalmia and microphthalmia). Palatine fissures are very frequent. There is some urohydronephrosis following upon anatomical anomalies of the urinary passages, but also due to too prolonged persistence of the urethral membrane: this fact explains cases of hydronephroses without obstacle seen in the clinic. There are also malformations of the posterior extremities with anomalies of the rectum and the urinary apparatus in agreement with the syndrome of caudal regression known in man.

The type of malformation depends distinctly upon the stage of treatment. The teratogenic action is found in many species but in different degrees; it is very probably absent in man.

Hypervitaminosis A constitutes a good method of experimental teratogenesis which allows the study of the morphological development of multiple anomalies.

Andersen D. H.: Effect of diet during pregnancy upon the incidence of congenital hereditary diaphragmatic hernia in the rat. *Amer. J. Path.* **25**, 163-185 (1949).

Cohlan S. Q.: Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* **117**, 535 (1953).

Duhamel B.: From the mermaid to anal imperforation: the syndrome of caudal regression. *Arch. Dis. Childh.* **36**, No. 186 (1961).

Fell H. B.: The effect of excess of vitamin A on cultures of embryonic chicken skin explanted at different stages of differentiation. *Proc. royal Soc. B* **146**, 242-256 (1957).

Fell H. B.: Some effects of environment on epidermal differentiation. *Brit. J. Derm.* **74**, 1-7 (1962).

Fell H. B., Lucy J. A. et Dingle J. T.: Studies on the mode of action of vitamin A. II. The release of a bound protease by the action of vitamin A. *Biochem. J.* **1961/I**, 78.

Giroud A. et Martinet M.: Malformations embryonnaires par hypervitaminose A. *Arch. franç. Pédiat.* **12**, 292-300 (1955).

Giroud A. et Martinet M.: Tératogénèse par hautes doses de vitamine A en fonction des stades du développement. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **45**, 77-98 (1956).

Giroud A. et Martinet M.: Morphogénèse de l'anencéphalie. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **46**, 247-264 (1957).

Giroud A. et Martinet M.: Tératogénèse par hypervitaminose A chez le rat, la souris, le cobaye et le lapin. *Arch. franç. Pédiat.* **16**, 971-975 (1959).

Giroud A. et Martinet M.: Action tératogène de l'hypervitaminose A chez la souris, en fonction du stade embryonnaire. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **154**, 1353-1355 (1960).

Giroud A., Gounelle H. et Martinet M.: Données quantitatives sur le taux de la vitamine A chez le rat lors d'expériences de tératogénèse par hypervitaminose A. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* **39**, 331-336 (1957).

- Hale F.*: The relation of vitamin A to anophthalmos in pigs. *Amer. J. Ophthal.* **18**, 1087 (1935).
- Kalter H.* et *Warkany J.*: Congenital malformations of the rectum and uro-genital system induced by maternal hypervitaminosis A in strains of inbred mice. *Anat. Rec.* **136**, 219 (1960).
- Lawrence D. J.*, *Bern H. A.* et *Steadman M. G.*: Vitamin A and keratinization. *Ann. Otol. (St. Louis)* **69**, 645-660 (1960).
- Marie J.*, *See G.* et *Sauvant R.*: Hypervitaminose A du nourrisson. *Sem. Hôp. Paris* **31**, 1 (1955).
- Millen J. W.* et *Woollam D. H. M.*: The effect of the duration of vitamin A deficiency in female rabbits upon the incidence of hydrocephalus in their young. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **19**, 17-20 (1956).
- Roux Ch.*, *Fournier P.*, *Dupuis Y.* et *Dupuis R.*: Carence tératogène en vitamine A. *Biol. Néonatal.* **4**, 371-378 (1962).
- Sarma V.*: Maternal vitamin A deficiency and fetal microcephaly and anophthalmia. *Obstet. and Gynec.* **13**, 299 (1959).
- Sidman R. L.*: Tissue culture studies of inherited retinal dystrophy. *Dis. nerv. Syst.* **22**, 14-20 (1961).
- Venkatachalam P. S.* et *Bhavani Belavady Gopalan C.*: Studies on vitamin A nutritional status of mothers and infants in poor communities of India. *J. Pediat.* **61**, 262-268 (1962).
- Warkany J.* et *Roth C. B.*: Congenital malformations induced in rats by maternal vitamin A deficiency. II. Effect of varying the preparatory diet upon the yield of abnormal young. *J. Nutr.* **35**, 1-12 (1948).