

# Désordres hormonaux et tératogénèse

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

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

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

PDF erstellt am: **18.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307579>

## **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.

Laboratoire de Physiologie comparée – Faculté des Sciences de Paris

## Désordres hormonaux et tératogénèse

Par A. Jost, Paris

Les hormones jouent un rôle fondamental dans l'homéostasie de l'individu et dans la reproduction de l'espèce. A ce double titre, l'équilibre hormonal de la grossesse est l'un des garants du développement normal du fœtus et un désordre hormonal peut avoir de graves conséquences.

Cependant l'analyse expérimentale du problème est relativement compliquée par suite de la diversité des sources hormonales et des points d'impact de leur action. Il y a lieu, en effet, de considérer les hormones d'origine maternelle, placentaire et fœtale (fig. 1).

Les hormones maternelles peuvent intervenir à plusieurs niveaux: métabolisme de la mère et apport nutritif au fœtus, utérus et son accommodation à la grossesse, placenta ou fœtus (après traversée placentaire). Les hormones placentaires se partagent entre la circulation maternelle et fœtale, elles peuvent de plus avoir une action locale sur l'utérus.

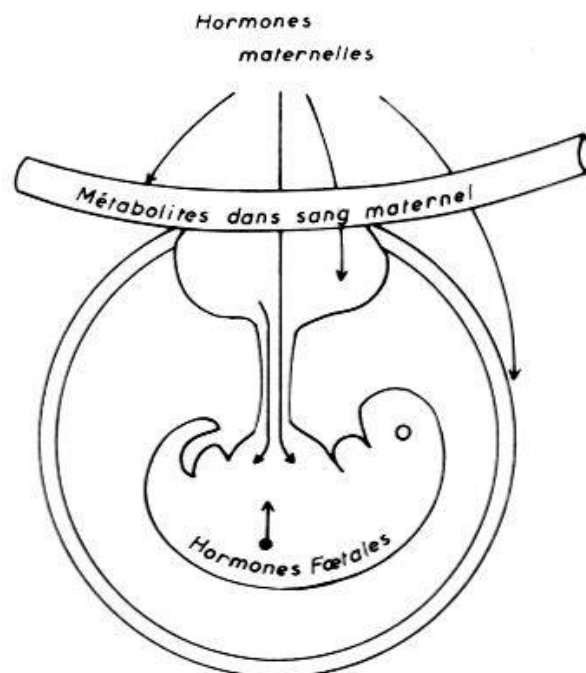


Fig. 1. Schéma montrant les multiples sources et lieux d'action des hormones pendant la grossesse.

Enfin les hormones produites par les glandes fœtales semblent manifester leur activité surtout au sein du fœtus lui-même.

Pour clarifier cet exposé, on ne discutera pas les faits encore trop peu élucidés concernant les hormones placentaires ou l'action des hormones maternelles ou fœtales sur le placenta. La question est certainement importante, mais elle demande des recherches nouvelles.

D'autre part, au point de vue de la simplicité des interprétations, il est commode d'examiner tout d'abord les hormones dont on est sûr qu'elles agissent au sein du fœtus lui-même, avant de discuter de situations plus complexes.

### 1. Hormones fœtales

Les recherches de ces dernières années ont bien montré le rôle de certaines hormones dans l'organogénèse ou la maturation fonctionnelle de divers organes (Jost 1961).

On peut citer tout spécialement les testicules pour le contrôle de la différenciation du sexe, ou la thyroïde pour la maturation du système nerveux.

a) Un *fonctionnement déficient* de ces glandes entraîne des anomalies graves.

Un premier exemple est constitué par la déficience thyroïdienne prénatale, avec ses séquelles pratiquement irréversibles pour le développement mental.

Les hormones du testicule fœtal constituent un autre exemple. On sait que le testicule fœtal joue un rôle prédominant dans la différenciation sexuelle masculine (Jost 1947). Chez le lapin, on réalise aisément une déficience testiculaire en décapitant le fœtus; le résultat est un pseudohermaphrodisme masculin, avec organes génitaux externes complètement féminisés (Jost 1948, 1951).

Diverses observations ont suggéré que le testicule fœtal pourrait, en fait, gouverner la différenciation sexuelle grâce à deux hormones différentes: une hormone inhibitrice, provoquant la régression des canaux de Müller et une hormone stimulante, responsable du développement des caractères sexuels masculins (Jost 1953a). Récemment encore, une telle distinction était suggérée par une comparaison faite entre les free-martins chez les bovidés (femelles ayant subi *in utero* l'influence testiculaire d'un jumeau mâle) et des fœtus femelles de veau dont la mère a reçu des injections d'androgènes: chez les premiers, les ovaires et les canaux de Müller sont très inhibés, mais le reste de l'appareil génital est peu modifié. Chez les fœtus femelles soumis aux stéroïdes masculinisants, les ovaires et les canaux de Müller sont au contraire

normaux, alors que le reste des voies génitales, en particulier les organes génitaux externes sont profondément masculinisés (fig. 2) (Jost, Chodkiewicz et Mauléon 1963), mais l'action inhibitrice fait défaut.

Si le testicule produisait effectivement deux sortes d'hormones différentes, il est évident que la déficience testiculaire fœtale pourrait revêtir plusieurs aspects: déficience de l'une ou de l'autre hormone, ou des deux à la fois. Ce genre d'hypothèse de travail permet une bonne interpréta-

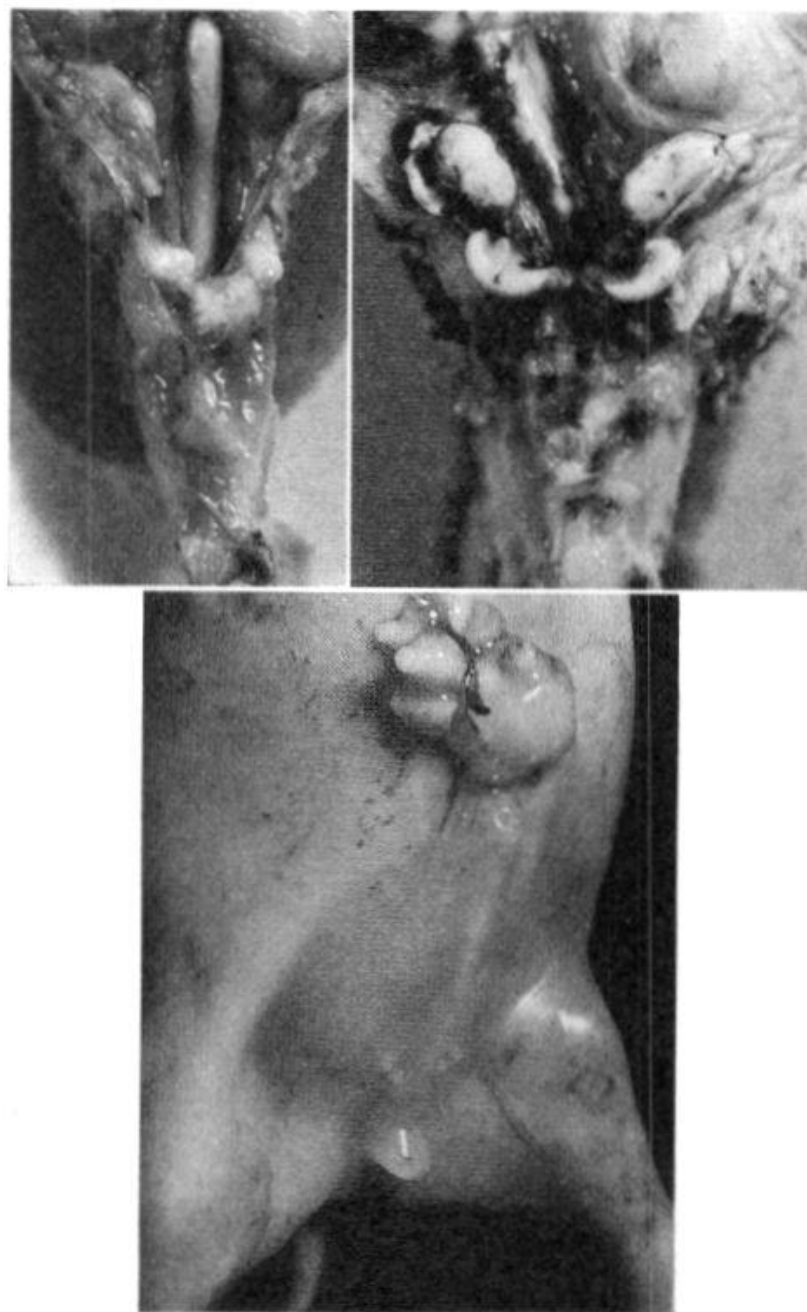


Fig. 2. Expériences sur le fœtus de veau: a) dissection de free-martin de 16,5 cm: les ovaires et les cornes utérines sont très atrophiés; b) fœtus femelle de 20 cm dont la mère a été injectée de 9  $\alpha$  fluoro-11  $\beta$ hydroxy-17 méthyltestostérone. On voit les ovaires, l'utérus et l'épididyme. Les canaux déférents sont trop fins pour être vus; c) vue externe d'un fœtus femelle masculinisé: on remarque le scrotum et le pénis débouchant sous l'ombilic.

tion de nombreux cas d'anomalies sexuelles en clinique humaine. Il serait trop long de développer la question en détail ici.

En ce qui concerne le veau, nous avons trouvé récemment un veau pourvu de testicules, dont le pénis, les canaux déférents, les vésicules séminales et la prostate étaient complètement développés, mais qui gardait en outre ses cornes utérines et ses oviductes au complet. Les voies génitales de ce mâle étaient identiques à celles des petites femelles soumises aux androgènes (sauf que ces dernières ont des ovaires); il est possible que, dans les deux cas, l'hormone masculinisante ait été présente (produite par le testicule ou injectée à la mère), mais que l'hormone inhibitrice ait été absente (sécrétion déficiente du testicule du veau mâle anormal, absence de cette hormone chez les petites femelles soumises aux androgènes) (*Jost inédit*).

Les anomalies résultant de la déficience de la thyroïde ou des glandes génitales, bien que ne constituant pas des «monstruosités» au sens classique de la tératogénèse, sont cependant assez graves pour mériter d'être retenues et soulignées dans une discussion comme celle qui nous occupe.

b) Une *production hormonale anormale* est à l'origine du syndrome adrénogénital (origine possible de certains «hermaphrodites» de l'antiquité).

c) Enfin, il est possible, mais non encore démontré, qu'une *production excessive ou trop précoce* de certaines hormones par les glandes fœtales puisse avoir des effets tératogènes.

L'injection dans le fœtus de lapin ou de rat de vasopressine ou d'adrénaline à certains stades provoque de graves lésions dégénératives des extrémités (hémorragies, nécroses), entraînant des amputations congénitales ou des malformations des extrémités (*Jost 1950b, 1953b, c*). Des recherches en cours sur une race de lapins présentant des anomalies héréditaires du même type (gène *br*) suggèrent que, dans cette race, il pourrait y avoir une production anticipée et excessive d'adrénaline par les surrénales fœtales (*Jost, Roffi et Courtat 1963*).

d) *En conclusion*, il est sûr que, parmi les médicaments donnés à la mère, ceux qui pourraient interférer avec le fonctionnement des glandes fœtales pourraient être dangereux. Un exemple est fourni par la radiothyroïdectomie du fœtus par injection de radio-iode à la mère (*Russel, Rose et Starr 1957*). Mais dans ce domaine, beaucoup reste à découvrir.

## 2. Hormones maternelles agissant sur des récepteurs déterminés du fœtus

L'exemple le mieux connu de tels faits concerne l'action des hormones sexuelles sur les structures sexuelles du fœtus, ou celle des corticoïdes maternels sur le foie fœtal (*Jacquot 1959*).

En ce qui concerne les hormones sexuelles, les recherches sur les animaux avaient permis de prévoir et de prédire les accidents provoqués dans l'espèce humaine par des androgènes doués de propriétés progestatives (*Courrier et Jost 1942; Jost 1950 a*). On sait, qu'à côté de la thalidomide, les «progestatifs de synthèse» ont été les médicaments dont l'emploi a causé le plus de drames ces dernières années.

Lorsqu'on discute de l'action sur le fœtus d'autres hormones données à la mère, on se heurte au problème encore mal résolu de la traversée placentaire des hormones; d'autre part, un désordre hormonal maternel peut retentir sur le fœtus autrement que par une action directe de ces hormones sur les tissus du fœtus. Deux exemples seront examinés dans la dernière partie de cet exposé.

### 3. Déséquilibres hormonaux maternels et tératogénèse

Sans discuter ici la question si importante des états prédiabétiques de la mère, on examinera deux autres exemples.

En 1939, *Courrier et Jost* observaient sur un petit nombre d'animaux que des anomalies fœtales graves (spina bifida, exencéphalie, exomphalie, etc.) peuvent survenir chez des lapines castrées pendant la gestation et dont la grossesse était maintenue par des doses inadéquates d'hormones ovariennes. D'autres observations éparses ont été faites sur le rat; récemment Mlle *Carpent* (1963) a réétudié la question en détail dans un important travail.

Il semble que l'on puisse interpréter les effets sur le fœtus de ces désordres endocriniens maternels, comme résultant des altérations de l'utérus gravide. Il n'est pas impossible que des perturbations circulatoires dans l'utérus ou dans le placenta puissent être en cause, peut-être en créant une certaine anoxie du fœtus (les effets de l'anoxie sont assez comparables, cf. *Ingalls et collab.*), mais il ne s'agit là que d'une spéculation que l'on pourra éventuellement envisager comme hypothèse de travail pour l'avenir.

D'autres recherches classiques concernent les malformations fœtales provoquées par l'injection de cortisone à la mère (*Fraser et collab.*). On a surtout étudié les fissures palatines, mais celles-ci sont loin d'être les seules malformations en cause. Les fissures palatines peuvent être provoquées dans certaines lignées de souris (100% dans les A × A), alors que d'autres combinaisons héréditaires sont résistantes (4% chez les C<sub>57</sub> BL × A) (*Fraser, Walker et Trasler 1957*). On les observe aussi chez le lapin (*Fainstad 1954*), mais pas chez le rat (*Gunberg 1957; Jost inédit*).

Chez le cobaye, selon *Hoar* (1962), on voit apparaître les mêmes ano-

malies fœtales (en particulier des fissures palatines) soit qu'on injecte de l'hydrocortisone à la mère, soit qu'on surrénalectomise celle-ci en début de grossesse.

Dans l'explication même de l'origine des fissures palatines provoquées par les corticoïdes, on a songé soit à des actions mécaniques (par exemple place de la langue) pouvant éventuellement résulter d'une compression par l'utérus, soit à une action spécifique de la cortisone sur le mésenchyme fœtal (dans ce cas le corticoïde doit parvenir au fœtus et franchir la barrière placentaire). Le mode d'action exact de la cortisone dans la production des fissures palatines n'est pas encore connu dans le détail.

Si l'on en revient au cas du rat, il est curieux de constater que les corticoïdes donnés à la mère ne produisent pas de fissure palatine chez les fœtus, alors que ces fissures sont si fréquentes à la suite de divers autres traitements: avitaminose (*Warkany et Schraffenberger 1944; Giroud 1947*), hypervitaminose A (*Giroud et Martinet 1945*), anoxie (*Ingalls et collab. 1950*), moutarde à l'azote (*Haskin 1948*); il suffit de ponctionner les annexes à travers l'utérus au stade du 15e ou 16e jour (*Jost inédit*) comme l'avaient déjà montré *Trasler et collab. (1956)* pour la souris.

Nous avons repris l'étude de l'action des corticoïdes injectés à la mère, en nous demandant si ces hormones franchissent le placenta et sont ainsi à même d'agir sur le fœtus au stade où peuvent être provoquées les fissures palatines (16e jour). On sait qu'en fin de gestation la cortisone

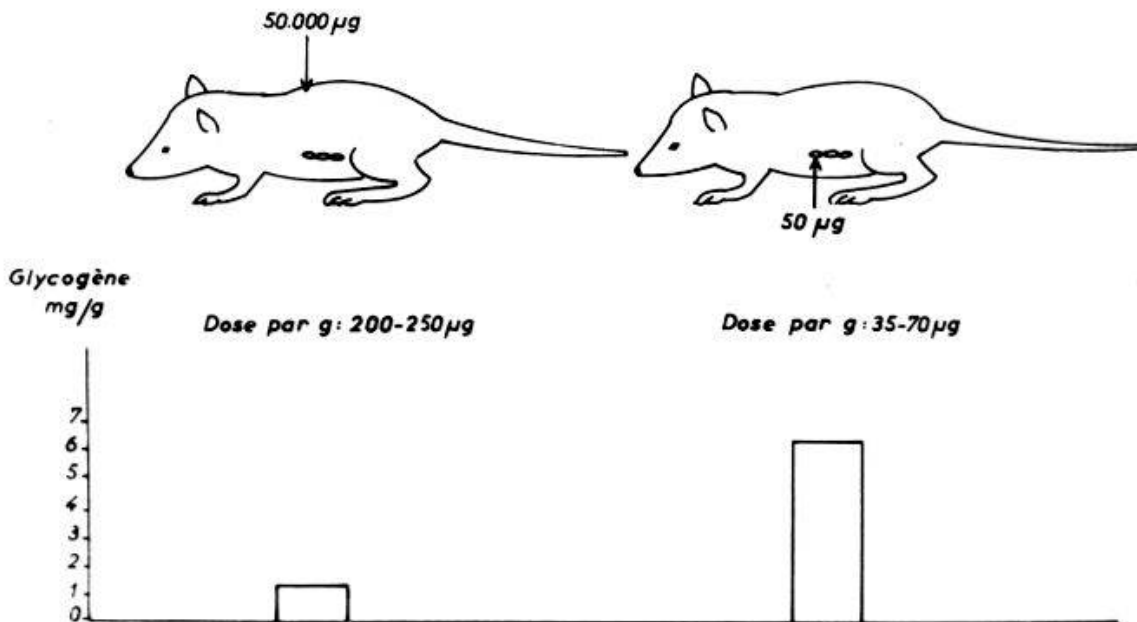


Fig. 3. Schéma indiquant les effets sur le glycogène hépatique du fœtus de rat de 17 1/2 jours (en bas): 1. de 50 mg d'acétate d'hydrocortisone injectés à la mère en 2 doses durant les 2 jours précédents (à gauche), 2. de 50 µg du même produit injectés directement dans le fœtus à 16 1/2 jours (à droite).

franchit le placenta puisqu'elle agit sur la teneur de foie fœtal en glycogène (*Jacquot 1959*); nous avons examiné s'il en est déjà ainsi à 17 jours.

Les expériences ont été faites sur des rats Sherman: on injecte de l'acétate d'hydrocortisone pendant 2 ou 3 jours à la mère (dose totale 50 mg) ou l'on injecte la même hormone directement dans le fœtus (dose 25-50 $\mu$ g) la veille du sacrifice (à 17 jours). Dans le premier cas, la dose par gramme d'animal (mère+fœtus) est beaucoup plus élevée que dans le second (fœtus), cependant une augmentation de la teneur du foie en glycogène ne survient que chez les fœtus injectés directement (fig. 3). Il semble donc que l'acétate d'hydrocortisone ne franchisse guère la barrière placentaire au stade où les fissures palatines se développent (*Jost inédit*). Si l'action locale du corticoïde sur les ébauches du fœtus est nécessaire à la réalisation de la fissure palatine, on comprendrait alors pourquoi, chez le rat, il n'y a pas de fissure palatine quand on donne l'hormone à la mère.

### *Conclusion*

Si la tératogénèse a souvent bénéficié des découvertes du hasard, il est certain que c'est l'analyse des phénomènes fondamentaux du développement et des facteurs qui peuvent le perturber, qui en font une science. Or, l'analyse détaillée des processus hormonaux nécessaires à la formation d'un nouveau-né normal demande encore beaucoup de recherches.

Dans leur état actuel, nos connaissances sont cependant suffisantes pour inciter à la prudence dans l'emploi chez la femme enceinte, de médicaments susceptibles de perturber l'équilibre hormonal maternel ou fœtal.

### *Résumé*

Les troubles hormonaux susceptibles d'entraîner des malformations du fœtus peuvent être maternels, fœtaux ou probablement aussi placentaires.

En ce qui concerne les hormones produites par les glandes fœtales, des perturbations du développement peuvent résulter:

- d'une déficience hormonale: hypothyroïdisme; déficience testiculaire, dont les manifestations sont variables s'il y a bien deux hormones testiculaires fœtales;
- d'une production hormonale anormale (syndrome adréno-génital);
- d'une production hormonale excessive ou trop précoce (cas de certaines amputations congénitales?).



Les hormones maternelles peuvent agir sur des récepteurs déterminés du fœtus après traversée placentaire. Des désordres hormonaux maternels peuvent aussi perturber le développement par suite de troubles de l'accommodation utérine.

Le problème des fissures palatines provoquées par la cortisone est discuté à l'aide d'expériences effectuées sur le rat.

### *Zusammenfassung*

Die hormonalen Störungen, die Mißbildungen erzeugen, können mütterlichen, fetalen oder wahrscheinlich auch placentaren Ursprungs sein.

Was die durch fetale Drüsen produzierten Hormone anbetrifft, so können Entwicklungsstörungen entstehen infolge

1. Hormonmangels: Hypothyreoidismus und testikuläre Insuffizienz. Letztere kann sich auf verschiedene Weise zeigen, falls es wirklich 2 fetale Testikelhormone gibt.

2. abnormaler Hormonproduktion: das adrenogenitale Syndrom.

3. überschüssiger oder vorzeitiger Hormonproduktion (Fälle von gewissen kongenitalen Amputationen?).

Die mütterlichen Hormone vermögen nach der Durchdringung der Placenta auf bestimmte Rezeptoren des Fetus einzuwirken. Abweichungen vom mütterlichen hormonalen Gleichgewicht können zu Störungen der uterinen Anpassung führen und damit auf die Entwicklung des Embryos ungünstig einwirken.

Das Problem der durch Cortison hervorgerufenen Gaumenspalten wird anhand von Versuchen an Ratten besprochen.

### *Riassunto*

I disturbi ormonali capaci di originare malformazioni del feto possono essere materni, fetali o probabilmente anche placentari.

Per quanto concerne gli ormoni prodotti dalle glandole fetali, ne possono risultare disturbi dello sviluppo:

1. da una deficienza ormonale: ipotiroidismo; deficienza testicolare, le cui manifestazioni sono variabili a seconda che ci siano due ormoni testicolari fetali;

2. da una produzione ormonale anormale (sindromo adrenogenitale);

3. da una produzione ormonale eccessiva o troppo precoce (casi di certe amputazioni congenite?).

Gli ormoni materni possono agire su determinati ricettori del feto dopo la traversata placentare.

Disordini ormonali materni possono anch'essi perturbare lo sviluppo a seguito di disturbi di accomodazione uterina.

Il problema delle fessure palatine provocate dal cortisone è discusso a mezzo esperienze effettuate sul topo.

### *Summary*

The hormonal disorders which may be responsible for foetal malformations can be maternal, foetal or probably also placental.

As regards the hormones produced by the foetal glands, disturbances of development may result from:

1. hormonal deficiency: hypothyroidism; testicular deficiency, the manifestations of which are variable if two foetal testicular hormones actually exist.
2. anormal hormonal production (adreno-genital syndrome).
3. excessive or too precocious hormonal production (certain cases of congenital amputation?).

The maternal hormones can act upon determined receptors of the foetus after passing the placenta. Some hormonal disorders of the mother can also disturb development as a result of an impairment of uterine accommodation.

The problem of cleft palates caused by cortisone is discussed on the basis of experimental results obtained on the rat.

*Carpent G.:* Le déséquilibre hormonal gravidique et ses répercussions sur la morphologie du fœtus chez le rat. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **51**, 459-540 (1963).

*Courrier R. et Jost A.:* Sur l'analyse quantitative de l'endocrinologie de la gestation chez la lapine. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **130**, 726 (1939).

*Courrier R. et Jost A.:* Intersexualité fœtale provoquée par la prégnéninolone au cours de la grossesse. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **136**, 395 (1942).

*Fainstat T.:* Cortisone induced congenital cleft palate in rabbits. *Endocrinology* **55**, 502-508 (1954).

*Fraser F. C., Walker B. E. et Trasler D. G.:* Experimental production of congenital cleft palate: genetic and environmental factors. *Pediatrics* **19**, 782-787 (1957).

*Giroud A. et Martinet M.:* Malformations embryonnaires par hypervitaminose A. *Arch. franç. Pédiat.* **12**, No 3 (1955).

*Gunberg D. L.:* Some effects of exogenous hydrocortisone on pregnancy in the rat. *Anat. Rec.* **129**, 133-153 (1957).

*Haskin D.:* Some effects of nitrogen mustard on the development of external body form in the foetal rat. *Anat. Rec.* **102**, 493 (1948).

*Hoar R. M.:* Similarity of congenital malformations produced by hydrocortisone to those produced by adrenalectomy in Guinea-pigs. *Anat. Rec.* **144**, 155-158 (1962).

- Ingalls T. H., Curley F. J. et Prindle R. A.*: Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse. *Amer. J. Dis. Child.* **80**, 34 (1950).
- Jacquot R.*: Recherches sur le contrôle endocrinien de l'accumulation de glycogène dans le foie chez le fœtus de rat. *J. Physiol. (Paris)* **51**, 655-721 (1959).
- Jost A.*: Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Rôle des gonades fœtales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **36**, 271-315 (1947).
- Jost A.*: Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de lapin. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **142**, 273-275 (1948).
- Jost A.*: Recherches sur le contrôle hormonal de l'organogenèse sexuelle du lapin et remarques sur certaines malformations congénitales de l'appareil génital humain. *Gynéc. et Obstét.* **49**, 44-60 (1950a).
- Jost A.*: Dégénérescence des extrémités du fœtus de rat sous l'action de certaines préparations hypophysaires. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **144**, 1324-1327 (1950b).
- Jost A.*: Recherches sur la différenciation sexuelle du fœtus de lapin. IV. Organogenèse sexuelle masculine après décapitation du fœtus. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **40**, 247-281 (1951).
- Jost A.*: Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* **8**, 379-418 (1953a).
- Jost A.*: Dégénérescence des extrémités du fœtus de rat provoquée par l'adrénaline. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **236**, 1510-1512 (1953b).
- Jost A.*: La dégénérescence des extrémités du fœtus de rat sous des actions hormonales (acroblapsie expérimentale) et la théorie des bulles myélocéphaliques de Bonnevie. *Arch. franç. Pédiat.* **10**, 855-860 (1953c).
- Jost A.*: The role of fetal hormones in prenatal development. *Harvey Lect. series* **55**, 201-226 (1961).
- Jost A., Chodkiewicz M. et Mauléon P.*: Intersexualité du fœtus de veau produite par des androgènes. Comparaison entre l'hormone fœtale responsable du free-martinisme et l'hormone testiculaire adulte. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **256**, 274-276 (1963).
- Jost A., Roffi J. et Courtat M.*: Comparison of congenital amputations determined by the br gene or induced by an adrenaline injection in the rabbit foetus. - Conference on Limb Abnormalities, The Hague 1963, organized by the Association for the Aid of Crippled Children.
- Russel K. P., Rose H. et Starr P.*: The effects of radioactive iodine on maternal and fetal thyroid function during pregnancy. *Surg. Gynec. Obstet.* **104**, 560-564 (1957).
- Trasler D. G., Walker B. E. et Fraser F. C.*: Congenital malformations produced by amniotic-sac puncture. *Science* **124**, 439 (1956).
- Warkany J. et Schraffenberger E.*: Congenital malformations induced in the rat by maternal nutritional deficiency; preventive factor. *J. Nutr.* **27**, 477 (1944).