

Comment l'interniste pourrait-il dépister les accidents cliniques de la tératogénèse pharmacogène?

Autor(en): **Justin-Besançon, L. / Péquignot, H. / Roux, C.**

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-307582>

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.

Comment l'interniste pourrait-il dépister les accidents cliniques de la tératogénèse pharmacogène?

Par L. Justin-Besançon, H. Péquignot et Ch. Roux, Paris

Si l'on en juge d'après le bagage relativement restreint des travaux cliniques, tout au moins de ceux antérieurs à l'affaire de la thalidomide où ils ont joué le grand rôle, l'interniste ne semblait pas avoir apporté une large contribution au dépistage de la tératogénèse pharmacogène.

Mais si l'on en croit les embryologistes et les pharmacologues, qui ont fait de si belles recherches sur la tératogénèse, aucune expérience négative sur l'animal de laboratoire ne permet d'affirmer l'innocuité d'une drogue pour la femme enceinte. Seule l'observation clinique peut répondre [10]. Donc, le rôle du clinicien serait capital.

Il ne semble pas que l'interniste, suivant le vers classique, « ait jamais mérité, ni cet excès d'honneurs ni cette indignité ».

Mais le problème qu'on pose aujourd'hui au clinicien de médecine générale est d'une dimension nouvelle, du fait du développement considérable de la thérapeutique médicamenteuse. A la récente conférence sur les malformations congénitales (New-York, 15 juillet 1963), *F. Clarke Fraser* n'a-t-il pas présenté une liste de 17 médicaments très tératogènes qui sont pourtant d'usage clinique courant ?

Le dépistage qu'on sollicite maintenant de l'interniste est, en fait, un des aspects modernes du diagnostic clinique et nécessite une méthodologie particulière, tant dans l'enquête individuelle que collective.

Les bases cliniques du dépistage individuel et collectif

Voici donc le médecin de pratique générale qui se demande plus souvent qu'autrefois : « Suis-je en présence d'une malformation d'origine médicamenteuse ? ». Ce diagnostic positif de pathologie malformative, il doit le poser avant même que ne soient évoqués les diagnostics différentiels, puis étiologiques.

D'ordinaire, c'est à l'occasion de l'examen d'un *nouveau-né* [6]. Il en a été ainsi, dans le cas de la *thalidomide*, non sans hésitation d'ailleurs,

et parce qu'il s'agissait d'une malformation évidente, énorme et rare. On peut dire que la phocomélie thalidomidique réalisait un cas privilégié et c'est sans doute pourquoi le grand public s'est étonné qu'elle n'ait pas été rapportée plus précocement à sa cause [30].

Même facilité diagnostique, semble-t-il, dans le cas des malformations génitales dues aux stéroïdes employés comme progestatifs, anticonceptionnels ou anabolisants. Ici, la malformation est à la fois évidente et évocatrice (*Courrier et Jost; Merger [24]; Umdenstock [33]*).

Mais, à côté de ces cas frappants et flagrants auxquels chacun se réfère, combien d'autres malformations ont, chez le nouveau-né, un caractère banal: malformation de l'oreille, bec-de-lièvre, imperforation anale [18, 31] et tant d'autres.

Et surtout, comment avoir l'attention attirée par les malformations inapparentes? Les rares cas de surdité congénitale qui ont été attribués, à tort ou à raison, à une streptomycinothérapie intense de la mère pendant la grossesse, ne se sont révélés que plusieurs mois après la naissance.

Des modifications des organes hémopoïétiques, des altérations métaboliques latentes sont pratiquement indécélables chez le nouveau-né.

C'est dire que l'on n'a pas peut-être suffisamment réfléchi à la pathologie malformative qui pourrait être dépistée seulement à l'âge adulte, par l'examen clinique, radiologique, biologique, voire et surtout par l'autopsie. Enquête impossible, dira-t-on, si loin de l'intoxication médicamenteuse maternelle! Il n'en est rien. On sait que des enquêtes serrées en Allemagne, en Angleterre, au Canada, aux Etats-Unis, ont dressé un inventaire des enfants malformés issus de mères traitées par la thalidomide. Souhaitons qu'on garde avec autant de soin la liste des «enfants de la thalidomide», apparemment sains, pour savoir ce qu'ils deviendront dans les années futures. Il y a là un dossier exceptionnel, qu'il convient de suivre, en dotant chacun de ces «bien portants apparents» d'une fiche attirant l'attention de leurs médecins et, éventuellement, des pathologistes sur une singulière particularité de leur vie fœtale? C'est un genre de travail qui existe déjà, puisque, à Hiroshima, on tient un catalogue soigneux de l'évolution des «enfants de la bombe atomique». Or, pour la thalidomide, *Lenz [23]* signale des malformations qui seront aisément repérées à l'autopsie des adultes: absence de vésicule biliaire, d'appendice, utérus double, atrésie du duodénum.

Ainsi, l'examen du nouveau-né et, éventuellement, de l'adulte, peuvent conduire au diagnostic d'une tératogénèse pharmacogène.

Mais que dire de celle d'un fœtus? Qui oserait prétendre, qu'à notre époque, l'interniste, en clientèle ou à l'hôpital, procède à l'examen systématique des fœtus expulsés au cours des fausses-couches spontanées

ou autres ? La mise en œuvre de cette sémiologie fœtale ou embryonnaire systématique se montrerait sans doute riche d'enseignement pour le problème qui nous occupe. La recherche des lésions viscérales devrait surtout porter sur les appareils le plus fréquemment malformés : appareil cardiovasculaire, appareil uro-génital, système nerveux, tube digestif.

En fait, ces examens systématiques posent des problèmes : il s'agit souvent de fœtus morts depuis un certain temps et en mauvais état de conservation. Il est nécessaire de préciser le plus exactement possible l'âge du fœtus.

D'autre part, si pour les grands fœtus ces examens ne doivent guère poser de problèmes pratiques, pour les petits fœtus et, à plus forte raison pour les embryons, l'interprétation peut être beaucoup plus difficile. Dans certains cas, il serait nécessaire de recourir à des techniques proprement embryologiques.

Une série de questions importantes restent posées : les malformations sont-elles plus fréquentes au cours des avortements ? Dans quelle mesure les malformations (pharmacogènes ou autres) peuvent-elles être rendues responsables des avortements ?

La mortalité fœtale et la tératogénèse pharmacogène sont-elles liées, parallèles ou indépendantes ?

La réponse à ces trois questions n'est d'ailleurs peut-être pas univoque. L'expérimentation sur l'animal a montré que, dans certains cas, on obtient, avec diverses drogues, une mortalité et même une résorption fœtale très élevée sans observer de malformations. Dans d'autres cas, la mortalité semble liée à l'apparition de malformations majeures. Dans beaucoup d'expériences, la mortalité et la tératogénèse semblent parallèles, mais non forcément liées.

A certaines de ces questions de pathologie fœtale, l'interniste peut pourtant répondre sans difficulté. C'est notamment le cas des avortements provoqués par les cytostatiques utilisés dans le traitement des affections malignes et principalement des leucémies : antifoliques (aminoptérine, améthoptérine), antipurines (mercaptapurine), agents alcoylants (ypérite azotée, chlorambucil, busulfan) [3, 4, 5].

Dans les tentatives d'avortement par aminoptérine, qui n'ont pas empêché la grossesse d'évoluer, l'enfant s'est trouvé toujours multimalformé : hydrocéphalie, anencéphalie, méningo-encéphalocèle, anomalies squelettiques multiples.

Les observations cliniques montrent que l'effet tératogène varie selon que l'antimitotique a été administré précocement ou tardivement au cours de la grossesse. *Diamond* et collab. ont observé une femme enceinte atteinte de leucémie myéloïde, traitée alternativement par le purinéthol

et le busulfan, qui accoucha à terme d'un enfant pesant 1170 g et atteint de malformations multiples: division palatine, microphthalmie, hypoplasie viscérale. *Shotton* et *Monie* [26], sur le fœtus d'une femme traitée par chlorambucil pour maladie de Hodgkin pendant les premières semaines de sa grossesse, ont constaté l'absence unilatérale d'un rein. Cette malformation est reproduite expérimentalement chez la ratte traitée par chlorambucil au 10^e jour de la gestation.

Pour la thalidomide, l'interrogatoire mené par le clinicien a fourni des précisions d'un énorme intérêt pour l'embryologie humaine: les anomalies de l'oreille surviennent lorsque la drogue est prise entre le 34^e et le 38^e jour de la grossesse, l'absence de bras entre le 40^e et le 44^e jour, les malformations ou l'absence de jambes entre le 42^e et le 48^e jour, le triphalangisme des pouces et le rétrécissement du rectum vers le 50^e jour (*Lenz*).

Tels sont les renseignements que l'interniste sait tirer d'observations individuelles de tératogénèse pharmacogène.

Quand il aborde l'enquête collective, le clinicien se trouve aux prises avec des problèmes infiniment plus difficiles.

L'enquête rétrospective est toujours des plus délicates. Reconstituer l'histoire pathologique individuelle d'un enfant malformé est déjà une entreprise des plus aléatoires. Mais que de causes d'erreurs dans les enquêtes rétrospectives qui portent sur les collectivités! Pour éveiller l'attention des médecins, il faut que le médicament tératogène augmente d'un pourcentage frappant une malformation déterminée, univoque: la phocomélie par exemple. Il est très possible que quelques médicaments actuellement en usage fassent passer, de 2 à 5% par exemple, le taux de malformations banales. Dans ces conditions, l'enquête rétrospective est incapable d'emporter la conviction, d'autant qu'elle est loin de porter sur des séries homogènes.

Si l'on imagine un médicament qui multiplierait par 2 ou 3 le nombre des asthmes ou des migraines dans la progéniture, il aurait de grandes chances de n'être pas dépisté, parce qu'il s'agit de maladies banales et dont le clinicien apprécie mal l'augmentation ou la diminution de fréquence. De même, un médicament qui doublerait les porteurs d'une anomalie rare, du type absence de proconvertine ou agammaglobulinémie, aurait les plus grandes chances de n'être jamais incriminé par le clinicien.

Le diagnostic différentiel en matière de tératogénèse pharmacogène

Ainsi, le diagnostic positif d'une tératogénèse pharmacogène est loin d'être toujours évident. De surcroît, le diagnostic différentiel est hérissé de difficultés.

Nous venons de vivre, dans ces dernières années, une époque d'anxiété du public et même des médecins qui ont, sans doute, trop souvent suspecté l'origine médicamenteuse des malformations congénitales. Il est sage de rappeler qu'en présence d'une malformation, il convient d'évoquer bien d'autres facteurs avant d'accuser le médicament.

1. Malformations héréditaires et maladies génétiques

Chaque année, environ 600 000 nouveau-nés à travers le monde naissent malformés. Souvent, il s'agit de maladies héréditaires pour lesquelles l'enquête familiale est, suivant les cas, facile, difficile ou impossible – qu'il s'agisse de dystrophies osseuses, musculaires, d'affections nerveuses, graves ou simplement de ptosis, de strabisme, de nystagmus, sans compter tous les troubles sensoriels, vasomoteurs, cutanés, et les malformations diverses dont l'expérimentation nous montre qu'elles peuvent être aussi bien réalisées par des substances toxiques que par des croisements rapprochés.

Ce fut un grand mérite pour *Kosnow* et *Pfeiffer*, quand ils ont rapporté les premiers cas de phocomélie à la Réunion pédiatrique allemande de Kassel en 1960, de remarquer que ces malformations, qu'on ne devait attribuer qu'un an plus tard à la thalidomide, ne pouvaient être expliquées ni par un facteur héréditaire, ni par une anomalie chromosomique, ni par une incompatibilité sanguine.

2. Maladies métaboliques

Un autre piège est tendu au clinicien par les maladies métaboliques.

Voyez le diabète, pour lequel la thérapeutique médicamenteuse s'enrichit rapidement: après l'insuline, ce sont les sulfamides hypoglycémifiants, puis les biguanides. Le clinicien ne peut pas ignorer que les embryologistes ont établi expérimentalement le rôle tératogène de certains de ces médicaments. Ces beaux travaux de *Tuchmann-Duplessis* et *Mercier-Parot* [32], de *De Meyer* et *Mathey* ont aussitôt obligé les cliniciens à reprendre l'étude de la nocivité du diabète lui-même, traité ou non, au cours de la grossesse [7, 8, 16, 29]. Des travaux européens (*Hoet* et son école, *Dérot* et collab.) ont abordé la question sous plusieurs angles. *Sterne* et *Lavieuville* ont adressé un questionnaire détaillé à 1000 accoucheurs et maternités dans toute la France et fait porter leur enquête sur environ 100 000 grossesses. Cette enquête a permis d'établir que la fécondité de la femme diabétique est faible; pour les diabétiques traités aux sulfamides, il s'agit de femmes généralement âgées de plus de 40 ans; sur 70 jeunes diabétiques traitées par l'insuline, on observe un quart d'enfants morts à la naissance et 3 malformations sérieuses. Mais que

sur 34 observations de femmes diabétiques traitées par les antidiabétiques oraux, on observe 6 enfants morts, avant ou aux environs de la naissance, mais aucune malformation, qu'il s'agisse de sulfamides ou de biguanides. *Grasset* observe 1 cas de malformation sur 36 gestantes diabétiques traitées par les sulfamides, 1 sur 33 chez les diabétiques non traitées et 1 sur 45 lorsqu'elles sont traitées par l'insuline.

Dans les pays africains sous-développés où l'insulinothérapie est difficile, l'administration des antidiabétiques oraux ne semble pas avoir provoqué de malformations des nouveau-nés (*Jackson*, au Népal; *Ghamer*, en Egypte). L'observation de *Larsson* (enfant atteint de malformations multiples né de mère diabétique traitée par le tolbutamide) reste une intéressante exception.

Mais il est prématuré de conclure avant d'avoir obtenu des statistiques homogènes poursuivies pendant une période suffisamment prolongée.

3. *Les carences et les hypervitaminoses*

Mêmes difficultés en ce qui concerne les carences et les hypervitaminoses [13].

Si les pays sous-développés, où les populations souffrent des pires déséquilibres alimentaires, sont riches en enfants malformés, doit-on pour autant n'accuser que les carences, étant donné les innombrables autres causes de consanguinité, d'infections, de parasitisme qui favorisent la malformation? A fortiori, lorsque dans une telle population, une femme qui a suivi un traitement médicamenteux quelconque accouche d'un enfant malformé, doit-on accuser le médicament ou l'avitaminose, ou l'action du médicament sur un organisme carencé?

Quant aux hypervitaminoses, elles seraient loin d'être rares dans les pays où l'usage systématique des vitamines peut conduire à des abus [12].

4. *Les irradiations*

Le même problème de diagnostic différentiel est posé par les radiations ionisantes [21, 22].

Que faut-il penser des enfants malformés, nés de femmes enceintes qui ont reçu pour des raisons variées, des doses parfois considérables de rayons X (dont les effets s'additionnent) alors que, par ailleurs, on les a soumises à un traitement médicamenteux?

5. *Les maladies infectieuses et parasitaires*

Pour revenir à une pathologie plus courante, il n'est que d'évoquer les problèmes de diagnostic posés à l'interniste, notamment par l'hérédosyphilis et les maladies virales. Est-il toujours si facile de savoir si la

femme enceinte, qui a subi un traitement médicamenteux, n'a pas fait une rubéole, plus ou moins fruste ou même si elle a simplement été au contact d'un rubéoleux. Si, comme l'affirment certaines publications [9, 17] des plus sérieuses, le rôle des oreillons, de la grippe et de la varicelle n'est pas négligeable en matière de tératogénèse, si l'on se souvient qu'une varicelle peut avoir son potentiel lésionnel lourdement aggravé par un traitement cortisonique simultané, comment le praticien peut-il se retrouver au milieu de cette intrication de facteurs tératogènes ?

6. Les intoxications non médicamenteuses

Et à pousser jusqu'au bout la prudence, dans le diagnostic différentiel comment ne pas se souvenir que les populations modernes vivent au milieu d'une foule d'intoxications dont l'influence tératogène est encore loin d'être élucidée ? Les médecins du travail n'ont-ils pas accusé le plomb, le mercure et la nicotine ! Les hygiénistes n'ont-ils pas dénoncé le rôle éventuel des additifs dans l'alimentation et des pesticides variés ? Nous n'avons pas à savoir ici si leurs observations sont probantes, mais seulement à nous souvenir que, quand nous donnons un médicament à une femme enceinte, elle peut accoucher d'un enfant malformé du fait de beaucoup d'agressions exogènes, tout aussi bien que du fait du médicament.

De telle sorte que le diagnostic différentiel entre tératogénèse pharmacogène et non pharmacogène est loin d'être facile et que c'est parfois l'enquête étiologique qui ramène le clinicien vers la vérité.

Les données de l'enquête étiologique individuelle et collective

Il en a été ainsi dans le cas de la thalidomide. Après les premières observations quasi individuelles de *Kosenow* et *Pfeiffer*, ont paru les observations véritablement épidémiologiques de *Wiedemann*. C'est seulement en présence de cette éclosion explosive que *Lenz*, en Allemagne, bientôt suivi par les cliniciens d'Australie, de Grande-Bretagne et de Suède, a pu relier la phocomélie à l'intoxication médicamenteuse.

Dans cet effort de diagnostic étiologique, les organismes officiels et, bien entendu, le public semblent avoir surtout retenu l'aveuglement des cliniciens qui ont mis des mois et des années pour rapporter à leur cause des malformations singulières qui, sous l'influence d'une seule drogue, étaient passées de 3 pour 100 000 naissances à 5 pour 1000 dans certaines régions.

Il convient plutôt d'insister sur les difficultés cliniques de pareilles enquêtes étiologiques.

L'interrogatoire d'une femme qui vient d'accoucher d'un monstre est déjà rendu difficile par le choc mental qu'elle en a ressenti. C'est dans ce désarroi psychologique qu'il s'agit d'extirper de sa mémoire le souvenir d'un traitement qu'elle a suivi 7 à 8 mois auparavant, puisque la thalidomide s'est révélée surtout dangereuse lorsqu'elle était absorbée dans les débuts de la grossesse. Comme si la difficulté n'était pas suffisante, il faut, de surcroît lui faire se souvenir d'un traitement qui n'a pas été ordonné pour une maladie grave et bruyante, mais qu'elle a pris, spontanément le plus souvent, pour des troubles mineurs et tout comme sa voisine qui semble ne pas s'en être mal trouvée.

On connaît l'histoire de ce praticien anglais qui a fait revenir ses malades à plusieurs reprises, les a mis en présence d'une véritable petite pharmacie où il leur a montré les boîtes évocatrices de leurs médicaments et qui n'a réussi à ouvrir l'anamnèse de ses patientes que dans un nombre limité de cas.

De tous côtés, on a souligné la multiplicité des noms de fantaisie attribués à la même drogue, qui rend l'interrogatoire encore plus difficile. Et puis, une femme, même douée d'une parfaite mémoire et soucieuse de sa santé, peut parfaitement nier avec énergie avoir pris le moindre comprimé ou la moindre potion et ne pas avouer qu'elle s'est mis chaque soir des gouttes nasales ou des suppositoires.

Et que dire des progestines d'usage contraceptif ?

La femme a négligé quelque temps de prendre sa pilule et, devenue enceinte à son insu, a continué à prendre le médicament qui aurait dû la préserver d'une grossesse et qui va la faire accoucher d'un pseudo-hermaphrodite. Là, il ne s'agit plus d'évoquer seulement la prise du médicament, mais la période fatale où la femme ne l'a pas pris.

Et, en admettant que l'aveu de l'administration médicamenteuse ait été obtenu, avons-nous terminé notre enquête ? Nous sommes-nous assurés que la malade n'a pas un équipement enzymatique particulier qui lui fait mal supporter une drogue usuellement bien tolérée ? N'est-ce pas du côté de ce qu'on appelait jadis des idiosyncrasies médicamenteuses qu'il faut chercher l'explication de certaines tératogénèses par thalidomide provoquées plus facilement chez certaines femmes que chez d'autres ? Et comment ne pas évoquer le rôle favorisant possible d'autres thérapeutiques médicamenteuses associées ?

C'est seulement avec toutes ces restrictions de prudence que le praticien égrène le chapelet des questions, qui doivent éclairer son diagnostic étiologique, et que chacun connaît.

La mère a-t-elle pris des doses massives de quinine ou d'aminoptérine dans un but abortif ?

La femme a-t-elle reçu des traitements anticoagulants ? [1] A-t-elle absorbé des androgènes dans un but anabolique ou contraceptif ? A-t-elle reçu un traitement antithyroïdien, qu'il s'agisse d'antithyroïdiens de synthèse ou d'iode radioactif ?

N'a-t-elle pas troublé gravement son équilibre électrolytique ou vitaminique à la suite d'un traitement diurétique ou d'un régime aberrant ?

Il serait fastidieux d'allonger cette liste que le développement de la chimiothérapie de synthèse se chargera sûrement d'accroître au cours des prochaines années.

En raison des difficultés rencontrées par le diagnostic étiologique dans chaque cas individuel, les cliniciens se sont orientés vers les *enquêtes collectives*. Mais les résultats de celles-ci ont vite fait d'en révéler les difficultés et les incertitudes.

Toute enquête de ce genre comporte une *appréciation quantitative d'ordre statistique* et *qualitative d'ordre clinique*. Or, sur les deux chapitres, les difficultés sont énormes. Les enquêtes statistiques *rétrospectives* sont des plus délicates : témoin l'étude des effets du traitement hypoglycémiant chez les femmes enceintes diabétiques. Il est toujours difficile d'affirmer que, dans deux groupes étudiés, traités et témoins, la différence ne porte que sur la médication reçue. La méconnaissance de cette règle fondamentale : l'identité des échantillonnages ou des populations, conduit à des erreurs grossières.

C'est pourtant l'étude statistique qui, dans le cas de la thalidomide, a donné l'alerte et affirmé les convictions.

Mais ici ce qui donne toute sa valeur à l'enquête collective, c'est qu'on a pu suivre la *courbe de régression des accidents après la cessation de la médication*. *Smithells et Leck* [27], par exemple, ont observé 71 « enfants de la thalidomide » atteints de malformations des membres ou de l'oreille, nés à Birmingham et Liverpool, de 1960 à 1962. Le sommet de la courbe de fréquence se situe vers la fin de 1961. Puis, ils ont vu décroître le nombre des malformations dans les 9 mois qui ont suivi le retrait du médicament ; et ce nombre est retombé par la suite à son chiffre le plus bas. De surcroît, la courbe des ventes du médicament, ayant été beaucoup plus élevée à Liverpool qu'à Birmingham, les malformations ont été plus fréquentes à Liverpool.

En Allemagne, d'après *Lenz*, le nombre des malformations dues à la thalidomide s'est effondré brutalement huit mois après le retrait de la drogue.

Il faut bien l'avouer, des enquêtes rétrospectives d'un tel intérêt pour le clinicien sont absolument exceptionnelles.

C'est pourquoi l'interniste doit concentrer tous ses efforts sur les *enquêtes prospectives*.

En France, cette enquête est menée sous l'égide de la section pédiatrie de l'Institut National d'Hygiène (*Alison* et Mlle *Rouquette*) et de l'Unité de Recherche statistique (*Schwartz*).

Elle se déroule actuellement dans la région parisienne. Elle a commencé en janvier 1963 à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul et depuis juin dans cinq autres hôpitaux parisiens. Son objectif actuel est de suivre 5000 femmes par an pendant cinq ans.

Chaque femme est interrogée et examinée pendant le premier trimestre de la grossesse. L'interrogatoire s'efforce de faire préciser toute notion clinique anormale et la prise de médicament depuis une période de trois mois précédant le début de la gestation. En outre, il est procédé systématiquement à une prise de sang en vue de pratiquer différents sérodiagnostics. Des dosages de vitamines sont également pratiqués.

A la naissance, chaque enfant est examiné par un pédiatre. Le plus grand nombre possible d'enfants sera examiné à nouveau un an après la naissance.

Enfin, il est prévu un examen autopsique complet de tous les mort-nés et fœtus.

En Amérique, une enquête de même type est menée depuis quelques années. Elle a lieu dans de nombreux centres répartis sur le territoire de l'Union et est dirigée de Washington par un pédiatre. A l'heure actuelle, 30 000 femmes ont déjà été interrogées et examinées. Les enfants doivent être suivis pendant plusieurs années.

Au Danemark, une enquête de ce genre est également entreprise.

Il faudra attendre de longues années pour tirer les leçons d'une si vaste étude prospective, d'un intérêt capital pour la tératogénèse pharmacogène.

En face de cet ensemble de recherches réservées au clinicien, que deviennent les *investigations expérimentales*?

Leur valeur reste considérable, non pas seulement pour éveiller l'attention du clinicien ou apporter une confirmation, parfois d'ailleurs discutée, aux soupçons nés de l'enquête clinique, mais pour prévenir, si possible, la tératogénèse pharmacogène [2, 14, 15, 25, 28].

S'il est vrai qu'un résultat négatif chez l'animal ne met pas à l'abri d'une tératogénèse chez la femme, par contre, nul pharmacologue ne consentirait à l'heure actuelle à proposer au médecin une drogue qui se serait révélée hautement tératogène chez plusieurs espèces d'animaux. Tout au moins, ne manquerait-il pas de signaler au clinicien cette particularité dangereuse pour l'inviter à n'employer le médicament qu'en

connaissance de cause, dans des indications exceptionnelles, comme c'est le cas pour les médicaments antimitotiques chez les cancéreux et les leucémiques [19, 20, 34].

Conclusions

Ainsi, pour le clinicien comme pour le pharmacologue, la tératogénèse pharmacogène mérite de rester au rang des hautes préoccupations thérapeutiques, d'autant que le problème étant largement exposé devant l'opinion publique, on risque de voir se multiplier les accusations mal fondées et les méfiances abusives vis-à-vis de tous les médicaments. Le clinicien doit faire preuve de beaucoup de perspicacité pour savoir si la cause de l'accident est le médicament ou la maladie, ou bien encore un autre facteur exogène méconnu. Seule, l'observation épidémiologique de la totalité d'une population peut apporter une réponse satisfaisante, si elle s'appuie précisément sur des internistes alertés et éclairés. Ce service épidémiologique d'alerte mérite d'être organisé à titre d'infrastructure nécessaire à l'observation et à la recherche clinique, qui sont en l'espèce indissociables.

La population du monde de demain, atteinte d'innombrables maladies chroniques et bourrée de thérapeutiques, elles aussi chroniques, va offrir à l'interniste l'occasion de mieux déceler les malformations d'origine médicamenteuse, comme autrefois il a appris à mieux dépister les maladies pestilentielles. Mais le rôle du médecin sera surtout d'empêcher qu'on ne prive les malades de drogues efficaces pour des raisons de fausse prudence. L'innocence n'est-elle pas ce qu'il y a de plus difficile à affirmer et à démontrer ?

L'étude attentive du malade banal, et l'autopsie systématique du décès non moins banal, restent des méthodes irremplaçables pour le dépistage, par l'interniste, de la tératogénèse pharmacogène.

Mais il n'est pas exclu qu'un tel dépistage ne s'avère rentable que si l'on arrive à organiser, autour d'un dossier unique constitué depuis le début de la grossesse jusqu'à la fin de la vie de la progéniture, le travail en commun de praticiens qui suivent le groupe familial et d'un centre hospitalier bien organisé [11]. L'expérience de l'interniste isolé n'est plus à l'échelle de telles enquêtes pour lesquelles sans doute un fichier central d'enquêtes prospectives et d'études anatomo-cliniques, une collaboration intelligente entre les gouvernements et les industries responsables, et bien d'autres conditions difficiles à remplir, permettraient peut-être de calmer l'inquiétude des populations et de maintenir leur confiance à l'égard des traitements médicamenteux les plus légitimes.

Comment organiser de telles investigations ? Elles n'ont de sens que si elles se prolongent assez longtemps dans chaque cas particulier. Elles n'ont d'intérêt que si elles concernent la population la plus nombreuse possible. Il serait souhaitable qu'un protocole à minima d'un examen systématique soit appliqué dans le plus grand nombre possible de centres médicaux, certains de ceux-ci étant utilisés comme stations pilotes.

Il est surtout indispensable de considérer la pathologie malformative comme un tout et de l'envisager comme l'aspect clinique de l'embryologie pathologique.

Résumé

Le dépistage d'une tératogénèse pharmacogène par le praticien de médecine générale nécessite une méthodologie particulière, tant dans l'enquête individuelle que collective. L'interniste, dans cet effort diagnostique nouveau, doit faire preuve d'autant d'esprit d'observation que de prudence dans l'interprétation des faits observés.

Si l'examen d'un nouveau-né peut évoquer d'emblée un diagnostic de tératogénèse pharmacogène (phocomélie de la thalidomide, pseudo-hermaphrodisme des progestines androgènes), certaines malformations peuvent ne s'extérioriser cliniquement qu'après une longue latence. Il y a donc lieu, pour les enfants apparemment sains, issus de mère traitée par un médicament tératogène, de constituer un dossier clinique et anatomique poursuivi jusqu'à l'âge adulte. Quant aux malformations fœtales ou embryonnaires, leur étude systématique par les praticiens comporte les plus graves lacunes.

A côté des observations individuelles, l'enquête collective menée par les internistes serait souhaitable, si elle ne s'avérait pas des plus aléatoires.

Le diagnostic différentiel de la tératogénèse pharmacogène est hérissé de difficultés. En présence d'une malformation, il convient d'évoquer bien d'autres facteurs héréditaires et génétiques, métaboliques, carenciels, infectieux, parasitaires, etc., avant d'accuser le médicament.

Le diagnostic étiologique, même dans les cas les plus évocateurs, est semé d'embûches. Quant aux enquêtes collectives, elles comportent des difficultés portant sur l'appréciation quantitative, d'ordre statistique, et qualitative, d'ordre clinique. L'enquête rétrospective entraîne la conviction, quand on peut établir une courbe de régression des accidents après interdiction du médicament suspecté.

Les enquêtes prospectives, telles qu'elles sont en cours dans différents pays et notamment en France sous l'impulsion de l'Institut National d'Hygiène, sont prometteuses. Les femmes enceintes sont suivies depuis le début de leur grossesse, leur thérapeutique médicamenteuse est con-

signée et les examens de leur progéniture sont prolongés pendant un temps suffisant.

Ces enquêtes médico-sociales, comportant une collaboration entre les médecins de famille et des centres hospitaliers organisés, présentent un intérêt scientifique, mais également contribuent à maintenir la confiance des populations dans les traitements médicamenteux les plus légitimes.

Zusammenfassung

Das Auffinden einer pharmakogenen Teratogenese durch den praktischen, allgemeinen Arzt erfordert eine besondere Methode, und zwar für die individuelle wie auch für die kollektive Untersuchung. Der Internist muß bei diesen neuen diagnostischen Anforderungen eine ebenso gute Beobachtungsgabe wie große Vorsicht in der Interpretation der beobachteten Fälle beweisen.

Wenn die Untersuchung eines Neugeborenen gleich ohne weiteres eine Diagnose pharmakogener Teratogenese stellen läßt, so z. B. bei Phokomelie durch Thalidomid und bei Pseudohermaphroditismus durch androgenes Progesteron, so können doch gewisse Mißbildungen erst nach einer langen Latenzzeit klinisch in Erscheinung treten. Es ist deshalb nötig, für scheinbar gesunde Kinder, die von einer mit einem teratogenen Medikament behandelten Mutter stammen, ein klinisches und anatomisches Dossier anzulegen, das bis zum Erwachsenenalter fortgesetzt wird. Was die fetalen oder embryonalen Mißbildungen betrifft, so sind die systematischen Untersuchungen durch den Praktiker sehr lückenhaft.

Neben den individuellen Beobachtungen wäre eine Kollektivuntersuchung durch Internisten wünschbar, wenn sie sich nicht als allzusehr vom Zufall abhängig erwiese.

Die Differentialdiagnostik der pharmakogenen Teratogenese bereitet zahlreiche Schwierigkeiten. Beim Auftreten einer Mißbildung müssen – bevor man das Medikament beschuldigt – viele andere Faktoren in Berücksichtigung gezogen werden, so z. B. hereditäre, genetische, metabolische, infektiöse und parasitäre Faktoren, Mangelerscheinungen usw.

Die ätiologische Diagnostik ist sogar in den augenscheinlichsten Fällen schwierig. Bei Kollektivuntersuchungen bereitet, statistisch gesehen, die quantitative Schätzung und, vom klinischen Gesichtspunkt aus, die qualitative Bewertung Mühe. Bei der retrospektiven Untersuchung wirkt die Regression der Kurve der Mißbildungen nach dem Verbot des verdächtigten Medikamentes überzeugend.

Die prospektiven Untersuchungen, wie sie in verschiedenen Ländern

und namentlich in Frankreich auf Anregung des «Institut National d'Hygiène» angewandt werden, sind vielversprechend. Die schwangeren Frauen werden von Beginn ihrer Schwangerschaft an beobachtet, ihre medikamentöse Behandlung wird aufgezeichnet und die Untersuchungen ihrer Nachkommenschaft werden über einen genügenden Zeitraum ausgedehnt.

Diese sozialmedizinischen Untersuchungen, die auf der Zusammenarbeit zwischen den Hausärzten und den Klinikzentren aufgebaut sind, besitzen wissenschaftliches Interesse, steuern jedoch auch zur Aufrechterhaltung des Vertrauens der Bevölkerung in die berechtigten medikamentösen Behandlungsmethoden bei.

Riassunto

La ricerca di una teratogenesi farmacogena da parte del medico di medicina generale, necessita di una particolare metodica, sia nell'inchiesta individuale che collettiva. L'internista, in questo nuovo sforzo diagnostico, deve dar prova di altrettanto senso di osservazione e di prudenza nell'interpretazione dei fatti osservati. Se l'esame di un neonato può evocare a prima vista una diagnosi di teratogenesi farmacogena (focomelia del talidomide, pseudoermafroditismo delle progestine androgene) certe malformazioni possono non manifestarsi clinicamente che dopo una lunga latenza.

È dunque il caso di stabilire per i bambini apparentemente sani, nati da una madre trattata con un medicamento teratogeno, un dossier clinico e anatomico da seguirsi fino a che saranno adulti. In quanto alle malformazioni fetali o embrionali, il loro studio sistematico da parte dei medici pratici comporta le più gravi lacune.

A parte le osservazioni individuali, l'inchiesta collettiva condotta dagli internisti sarebbe desiderabile, se essa non si fosse rivelata delle più dubbiose.

La diagnosi differenziale della teratogenesi farmacogena è irta di difficoltà. In presenza di una malformazione, conviene evocare tanti altri fattori ereditari e genetici, metabolici, di carenza, infettivi, parassitari ecc. prima di accusare il medicamento.

La diagnosi etiologica, perfino nei casi i più evocanti, è disseminata di tranelli. In quanto alle inchieste collettive, esse comportano difficoltà di apprezzamento collettivo, di ordine statistico e collettivo e di ordine clinico. L'inchiesta retrospettiva ne dà la convinzione, quando è possibile stabilire una curva del regresso degli incidenti dopo proibizione del medicamento sospettato.

Le inchieste prospettive, tali ne sono in corso in diversi paesi e specialmente in Francia sotto l'impulso dell'Istituto Nazionale di Igiene, sono promettenti.

Le donne incinte sono sorvegliate dall'inizio della gravidanza, la loro terapia medicamentosa è sotto consegna, e gli esami della loro progenie sono prolungati durante un tempo sufficientemente lungo.

Queste inchieste medico-sociali, comportanti una collaborazione tra i medici di famiglia e i Centri Ospedalieri organizzati, presentano un interesse scientifico, ma contribuiscono pure a mantenere la fiducia delle popolazioni nelle cure mediche le più legittime.

Summary

The finding out of a pharmacogenic teratogenesis by the general practitioner requires a particular methodology, both for individual and collective investigations. The internist must show, in this new diagnostic effort, both an active spirit of observation and also much prudence in the interpretation of the observed facts.

If the examination of a newborn infant suggests the diagnosis of pharmacogenic teratogenesis (phocomelia of thalidomide, pseudo-hermaphroditism of androgen progestines), certain malformations can only be seen clinically after a long latent period. There is therefore reason, in infants which are apparently healthy but born of a mother treated with a teratogenic medicament, to establish a clinical and anatomical record to be followed up to the age of adulthood. As to the malformations of foetus or embryo, their systematic study by the practitioner presents very serious gaps.

Besides the individual observations, a collective enquiry made by the internists would be desirable if this were not too uncertain

Differential diagnosis of pharmacogenic teratogenesis bristles with difficulties. In the presence of a malformation, it is necessary to consider thoroughly other factors such as hereditary and genetic, metabolic, deficiency, infectious, parasitary, etc. before blaming the medicament.

Etiological diagnosis, even in the case of greatest provocation, is strewn with snares. As to collective enquiries, they present difficulties in connection with quantitative appreciation of statistical order and qualitative appreciation of clinical order. The retrospective enquiry involves the conviction that one can establish a chain of regression of accidents after the forbidding of the suspected medicament.

Prospective enquiries, such as are in progress in different countries and notably in France under the initiative of the National Institute of

Health, are promising. Pregnant women are followed up from the beginning of their pregnancy, their medicamentous therapy is registered and the examinations of their offspring are prolonged for a sufficient time.

These medico-social enquiries, based on a collaboration between the family doctor and the hospital centres, present a scientific interest and also contribute towards maintaining the confidence of the public in legitimate medicamentous treatment.

1. *Bocquet L.*: Les risques pour l'enfant des traitements anticoagulants au cours de la grossesse. *Thérapie* **16**, 567-578 (1961).
2. *Boissier J. R.*: A propos de la recherche des effets tératogènes des médicaments. *Presse méd.* **71**, 14, 737-738 (1963).
3. *Chassagne P.*: Des conséquences pour l'enfant de certaines thérapeutiques anté- ou périnatales. *Thérapie* **16**, 507-508 (1961).
4. *Chassagne P. et Lechat P.*: A propos de l'effet tératogène des médicaments. *Libre Pharm.* **175**, 13-23 (1962).
5. *Cohen Y.*: Le passage transplacentaire des médicaments. *Thérapie* **16**, 509-520 (1961).
6. *Cook R. E.*: Early detection minimizes effects of developmental anomalies. *J.A.M.A., Med. News (N.Y.)* **185/7**, 43, 1963 (Conference on congenital malformations, New-York, 15-19 juillet 1963).
7. *Derot M., Catellier C., Prunier P. et Tutin M.*: Sulfamides hypoglycémiantes et grossesse. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **5**, 426-431 (1962).
8. *Deuil R. et Durand A.*: Le traitement de la femme enceinte diabétique en fonction de ses conséquences pour l'enfant. *Thérapie* **16**, 544-560 (1961).
9. *Dumont M.*: Prophylaxie des malformations congénitales. *Rev. franç. Gynéc.* **5**, 319 (1960).
10. *Fraser C. F.*: Humans offer sole proof of drug teratogenicity. *J.A.M.A., Med. News (N.Y.)* **185/7**, 39, 1963 (Conference on congenital malformations, New York 15-19 juillet 1963).
11. *Friend D. G.*: Drug reaction committees in hospitals. *J. Amer. med. Ass.* **181**, 111 (1962).
12. *Giroud A., Martinet M. et Roux C.*: Malformations urinaires dans l'hypervitaminose A. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **102**, 18-21 (1957).
13. *Giroud A., Boisselot-Lefebvres J. et Dupuis R.*: Carence tératogène en acide panto-thénique. Légèreté de la carence. *Bull. Soc. Chim. biol.* **5/6**, 859-864 (1961).
14. *Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Influence de la thalidomide sur le développement fœtal. *Bull. Acad. nat. Méd. (Paris)* p. 343, séance du 8 mai 1962.
15. *Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Observations sur les répercussions tératogènes de la thalidomide chez la souris et le lapin. Vérification expérimentale d'une tératogénie humaine. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **156**, 5, 765, séance du 12 mai 1962.
16. *Grasset J. et Sarfati R.*: Hypoglycémiantes de synthèse et gravidité. *Presse méd.* **71**, No 41, 1905 (1963).
17. *Hirvensalo M. et Kinnunen O.*: Influenssa ja graviditeetti. *Duodecim (Helsinki)* **78**, 16, 740-747 (1962).
18. *Ives E. J.*: Thalidomide and anal abnormalities. *Canad. med. Ass. J.* **87**, 12, 670-672 (1962).

19. *Justin-Besançon L.*: Le drame de Liège et la législation thérapeutique. Cah. Laennec No 4 (1962).
20. *Laugier H.*: Thalidomide et recherche scientifique. Cah. méd. Auvergne No 3 (1963).
21. *Lejeune J. et Turpin R.*: Les effets génétiques des rayonnements ionisants. *Genetica* **3**, 183-198 (1961).
22. *Lejeune J. et Rethore M. O.*: Detection of segmentary heterochromia in foetus irradiated in utero. Chester Beatty Congress, Londres 1962.
23. *Lenz W.*: The danger of «Blind Experimenting» with human embryos J.A.M.A., *Med. News (N.Y.)* **185**, No 7, 39 (1963) (Conference on congenital malformations, New-York 15-19 juillet 1963).
24. *Merger R., Parent B. et Barrat J.*: Conséquences fœtales de l'administration à la femme enceinte d'hormones sexuelles. *Thérapie* **16**, 530-543 (1961).
25. *Roux Ch.*: Malformations urinaires expérimentales et interprétation des urétéro-hydronephroses congénitales sans obstacle anatomique. Thèse de médecine, Paris 1961.
26. *Shotton D. et Monie Ian W.*: Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. *J. Amer. med. Ass.* **186**, No 1, 74-77 (1963).
27. *Smithells R. W. et Leck I.*: Incidence of limb and ear defects since the withdrawal of thalidomide. *Lancet* **1963**/I, 1095.
28. *Stempel E.*: The impetus of thalidomide on drug legislation and regulation. *Amer. J. Pharm.* **134**, No 10, 355-364 (1962).
29. *Sterne J. et Lavieuville M.*: Recherches cliniques sur les effets des antidiabétiques oraux sur le fœtus. *Presse méd.* **71**, No 31, 1547-1548 (1963).
30. *Taussig Helen B.*: Evils of camouflage as illustrated by thalidomide. *New Engl. J. Med.* **269**, 92 (1963).
31. *Tuchmann-Duplessis H.*: Rôle des facteurs externes dans la production des malformations. *Maternité* **11**, No 3, 39-46 (1962).
32. *Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Production de malformations chez la souris et le lapin par administration d'un sulfamide hypoglycémiant, la carbutamide. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 22 juin 1963.
33. *Umdenstock R.*: Masculinisation d'un nouveau-né de sexe féminin par un traitement progestatif oral chez la mère. *Ouest méd.* **24**, 1607 (1962).
34. *Vaille Ch.*: L'effet tératogène des médicaments. *Libre Pharm.* **175**, 7 (1962).