

RECONNAISSANCE DES MALFORMATIONS LIÉES A LA THALIDOMIDE

R W Smithells, C G H Newman

J Med Genet 1992;29:716-23.

Copyright © Avec la permission de BMJ Publishing Group

Survol rapide de la thalidomide

La thalidomide (alpha-phthalimido-glutarimide) a été conçue par la compagnie pharmaceutique allemande Chemie Grunenthal qui voulait en faire un médicament anticonvulsif. Les premiers essais ont démontré que le produit ne répondait pas à cette fin, mais qu'il possédait par contre des propriétés sédatives. Il avait en outre une caractéristique remarquable, c'est-à-dire qu'une dose excessive n'entraînait pas la mort, mais un sommeil prolongé. La thalidomide fut d'abord mise en marché en Allemagne en 1957 sous le nom de Contergan, puis au Royaume-Uni en avril 1958 sous le nom de Distaval. Plus tard, on créa des composés en mélangeant la thalidomide à d'autres médicaments afin de traiter une grande quantité de problèmes de santé : Asmaval pour l'asthme, Tensival pour l'hypertension, Valgraine pour la migraine, et ainsi de suite. Dans la mise en marché de ces produits, on insistait beaucoup sur la propriété remarquable de la thalidomide, à savoir sa grande sécurité.

Les pédiatres et généticiens allemands virent alors apparaître des enfants dont les membres présentaient des malformations des plus inhabituelles. En octobre 1960, les docteurs Kosenow et Pfeiffer présentèrent deux cas au cours d'une assemblée pédiatrique, où les participants avouèrent que de telles malformations aux membres n'étaient pas chose courante. En 1961, Wiedemann décrivait le cas de 13 bébés affectés qu'il avait examinés au cours d'une période de 10 mois, ce qui l'amena à conclure à une épidémie. Il fit remarquer le nombre de malformations connexes chez ces enfants, y compris des affectations congénitales du cœur, la microphthalmie et le colobome (anomalies de l'œil), l'atrésie des intestins (développement incomplet ou oblitération), malformations rénales, pavillons de l'oreille anormaux et nævus faciaux (malformation congénitale de la peau, ayant la forme d'une tache ou d'une tumeur).

En novembre 1961, Lenz fit valoir que ces difformités étaient attribuables au fait que les mères des enfants concernés avaient ingéré de la thalidomide. Par une coïncidence remarquable, l'Australien McBride exprimait à peu près en même temps une opinion similaire. Beaucoup de pays confirmèrent rapidement ce point de vue, entre autres les îles Britanniques, le Kenya, le Japon, la Suède, la Belgique, la Suisse, le Liban, Israël, le Pérou, le Canada, le Brésil, les Pays-Bas et les États-Unis. Le médicament n'a été mis en marché aux États-Unis que pour procéder à des essais cliniques, en raison des préoccupations soulevées par des rapports européens selon lesquels la thalidomide avait pour effet secondaire irréversible la névrite périphérique. Par conséquent, on a relevé très peu de cas de malformations liées à la thalidomide dans ce pays. Par contraste, le produit était en vente libre en Allemagne, de sorte que le nombre d'enfants atteints a été supérieur à celui de tout autre endroit. Au Royaume-Uni, le médicament n'était

offert que sur ordonnance, mais on y a eu recours pour traiter beaucoup de cas, notamment les symptômes courants liés à la grossesse précoce.

Trente ans plus tard, des personnes continuent à sortir des rangs (bien qu'en moindre quantité) en faisant valoir qu'elles souffrent de malformations congénitales dues au fait que leur mère aurait ingéré de la thalidomide durant la grossesse précoce, et qu'elles devraient par conséquent être bénéficiaires de prestations d'aide financière sous une forme ou une autre. Le système d'aide financière du Royaume-Uni s'appelle le Thalidomide Trust.

La thalidomide est à l'origine d'un grand nombre de malformations congénitales, dont aucune n'est particulière à ce médicament. Néanmoins, la nature et le type de malformations sont, dans la plupart des cas, suffisamment caractéristiques pour qu'un œil averti puisse les reconnaître. En fait, bon nombre des bénéficiaires actuels du Trust ont été acceptés par suite de jugements cliniques, sans preuve directe d'une exposition à la thalidomide. Étant donné que le nombre de médecins ayant une vaste expérience du problème est restreint (on en compte peut-être trois au Royaume-Uni) et que ce nombre diminuera avec le temps, et compte tenu du fait qu'il se présente continuellement de nouvelles personnes qui prétendent être des victimes de la thalidomide, il semble opportun de consigner, de la façon la plus détaillée possible, les observations qui sous-tendent ces jugements cliniques.

En plus de décrire les malformations et schèmes liés à la thalidomide, il sera approprié de discuter de diagnostics différentiels, à savoir les difformités et syndromes reconnaissables qui, dans un degré plus ou moins grand, ressemblent aux malformations attribuables à la thalidomide. Dans certains cas, un œil expérimenté saura faire la différence, mais dans d'autres cas, la chose sera très difficile.

Au moment d'examiner une nouvelle demande de prestations, il faut évidemment prendre en considération la date de naissance de la personne concernée. Au Royaume-Uni, la thalidomide a été mise en marché pour la première fois en avril 1958 et ce, en très petites quantités pour commencer, de sorte qu'on ne doit pas s'attendre à ce que des enfants aient été touchés avant janvier 1959 (à moins que des approvisionnements aient été obtenus de l'Allemagne de l'Ouest). Les ventes au Royaume-Uni ont pris fin en novembre 1961. Si la consommation du médicament s'est arrêtée en même temps, aucun bébé thalidomidien ne devrait avoir vu le jour après août 1962. Cela dit, beaucoup de gens possédaient à la maison des comprimés contenant de la thalidomide, et soit qu'ils n'avaient pas entendu parler des dangers connexes, soit qu'ils ne réalisaient pas que ces comprimés contenaient la substance visée. En fait, des enfants ayant des malformations attribuables à la thalidomide (bien que les parents ne disposaient pas nécessairement d'une ordonnance prouvant la possession du produit) ont continué à voir le jour jusqu'en mai 1963 environ, et de façon très exceptionnelle après cette date.

Au moment d'établir une échelle de valeur ou un point de référence pour les malformations véritables de la thalidomide, il est nécessaire de commencer avec les cas pour lesquels on dispose de très bonnes preuves d'ingestion du médicament au moment de la grossesse précoce. Malheureusement, les enquêteurs n'ont jamais vu la mère enceinte avaler un comprimé. Par conséquent, il est impossible d'avoir une certitude absolue, et nous devons nous tourner vers une échelle de probabilité qui doit comporter les critères suivants :

1. Une ordonnance datée du médicament, la date en question se situant pendant ou avant (mais pas trop longtemps avant) la période de sensibilité embryonnaire au médicament (de 34 à 50 jours après le début de la dernière période de menstruations).
2. Une déclaration du docteur, de préférence sous serment, selon laquelle il a fourni une ordonnance de thalidomide au moment visé, sans en avoir conservé une copie.
3. Une déclaration de la mère (de préférence sous serment) selon laquelle elle a ingéré de la thalidomide durant la période visée, en indiquant la source (qui ne sera pas nécessairement une ordonnance).
4. La capacité de la mère à reconnaître le comprimé qu'elle a pris lorsqu'on lui montre une sélection de comprimés. Heureusement, tous les comprimés comprenant de la thalidomide sont facilement reconnaissables et pourraient être décrits par des personnes dotées d'un sens raisonnable de l'observation.

Il serait bon de mentionner tout de suite deux importants paradoxes.

Premièrement, bien que peu de mères puissent avoir faussement prétendu avoir pris de la thalidomide (croyant ainsi agir au mieux des intérêts de leur enfant), un nombre infiniment plus grand de mères d'enfants bénéficiaires du Trust ont affirmé ne pas se rappeler avoir pris ce médicament pendant leur grossesse. Environ la moitié des cas acceptés sont de ce genre.

Second paradoxe : si on tient compte du fait que de 2 à 3 % de tous les bébés sont nés avec d'importantes malformations et que la thalidomide a fait l'objet d'une grande consommation en 1960 et 1961, certaines mères qui ont indubitablement ingéré le médicament pendant leur grossesse (quoique probablement pas pendant la période la plus dangereuse pour le fœtus) ont donné naissance à des bébés avec des malformations qui ont peu à voir avec la thalidomide. Il est également possible qu'un bébé exposé à la thalidomide durant une période cruciale ait pu naître avec diverses malformations, dont certaines, mais pas toutes, sont reliées au médicament. Les autorités ont des opinions divergentes sur la possibilité qu'un fœtus exposé à la thalidomide durant la période cruciale ait pu naître sans malformations. La chose, si elle s'est produite, demeure un fait rare.

Le dernier point général à mentionner est le risque de perpétuer une erreur. Si un médecin reconnaît qu'une malformation découle de la thalidomide sans aucun document pour bien étayer son diagnostic, il sera plus prompt la fois suivante à accepter cette malformation. Après deux ou trois fois, il associe, dans son

répertoire personnel, la malformation à la thalidomide. Une telle situation souligne la nécessité de commencer avec les cas pour lesquels on dispose de solides preuves d'exposition au médicament.

Les observations suivantes reposent sur 148 cas ayant fait l'objet d'un examen personnel et étayé par de bonnes preuves d'exposition à la thalidomide au cours des premiers mois de grossesse. Il existe des documents d'appui dans 35 cas.

Les types de malformations de la thalidomide

Dans l'esprit du public, la thalidomide est associée aux malformations des membres, ce qui est vrai dans la plupart des cas. Toutefois, à peu près n'importe quel organe du corps a pu être affecté. Le deuxième grand groupe de malformations concerne les oreilles, les yeux et les tissus nerveux du visage, les muscles oculaires et les glandes lacrymales (larmes). Les problèmes internes courants touchent le cœur, les reins et les voies urinaires, le tube digestif et les voies génitales, et aucune de ces affections n'était particulière à la thalidomide. Le taux de mortalité parmi les bébés thalidomiens était d'environ 40 %, ce qui était largement attribuable à de graves malformations internes. Par conséquent, de tels problèmes sont beaucoup moins courants parmi les survivants qu'ils ne l'étaient parmi le groupe entier à la naissance.

La plupart des graves anomalies internes causaient des problèmes à la naissance ou peu après, ce qui nécessitait des traitements ou entraînait la mort. Certaines déficiences des reins et des voies génitales féminines, que seul des tests spéciaux peuvent démontrer, sont devenues visibles bien des années après la naissance. Il est possible que certains problèmes internes n'aient pas encore été détectés chez les thalidomiens âgés de 30 ans et plus, mais à mesure que le temps passe, il est de moins en moins probable que de tels problèmes cachés pouvaient causer d'importants problèmes. Par conséquent, ils joueront un rôle limité dans le diagnostic des dommages à venir chez ces gens.

Un groupe réduit, mais néanmoins important de problèmes liés à la thalidomide comprennent des troubles non présents à la naissance, mais qui se sont manifestés plus tard. On a diagnostiqué tôt les anomalies de la colonne, et celles des genoux beaucoup plus tard. D'autres os et articulations peuvent également être affectés. Il faut également s'attendre à ce que les thalidomiens soient enclins aux mêmes problèmes que ceux touchant le reste de la population. On établira un rapport fortuit avec la thalidomide si une maladie particulière est plus courante parmi le groupe de thalidomiens que parmi la population en général, ou si la maladie est survenue à un âge inhabituel ou de manière non courante.

Quelques caractéristiques générales des dommages causés par la thalidomide

À la naissance, bon nombre de bébés souffraient d'un nævus (difformité cutanée) facial au milieu du front (ce qui est courant parmi tous les bébés), sauf que la tache s'étendait jusqu'au nez et à la lèvre supérieure, et parfois un peu sur la lèvre inférieure, juste en dessous de la surface cutanée. Ces «taches de vin»

disparaissaient au cours des deux années suivantes et ne seront pas vues chez les bébés suivants, mais il peut exister des preuves historiques ou photographiques. Certains enfants présentaient des caractéristiques faciales mieux comprises en les comparant à des photos.

Outre la petitesse attribuable à des os courts dans les jambes, la petite stature elle-même est un élément courant et est considérée comme attribuable à la thalidomide.

SYMÉTRIE

Étant donné que les deux côtés d'un embryon se développent plus ou moins en parallèle et qu'il est difficile d'imaginer qu'un médicament puisse les atteindre via le circuit sanguin en n'affectant qu'un seul côté, on s'attendra à ce que des difformités dans les structures bilatérales causées par un médicament soient plus ou moins symétriques. De façon générale, c'est ce qu'on observe dans la pratique, pas seulement avec la thalidomide, mais aussi avec les autres médicaments tératogènes et dans les malformations de type génétique. Cela dit, l'étendue de la symétrie varie selon la nature de l'anomalie, à la fois dans la proximité et la ressemblance entre les affections aux organes droit et gauche, et dans la proportion des cas qui sont considérablement asymétriques. Nous discuterons de la symétrie en rapport avec chaque groupe d'anomalies.

MEMBRES SUPÉRIEURS

Les caractéristiques les plus courantes sont un raccourcissement des membres, ce qui est attribuable en partie ou en totalité à la perte d'un ou plusieurs os. Les os des membres supérieurs sont affectés de manière remarquablement régulière, à commencer par le pouce, suivi du radius, de l'humérus, du cubitus et, enfin, des doigts de la main du côté du cubitus (majeur, annulaire et auriculaire). Par conséquent, la déficience proche de l'absence complète du bras (amélie) consiste en un ou plusieurs doigts directement rattachés à l'épaule. Dans les cas un peu moins graves, il y a un morceau d'os entre l'épaule et les doigts. Il est impossible de déterminer l'origine de ce morceau d'os d'un point de vue anatomique. Enfin, dans les cas encore moins marqués, on pourra reconnaître de longs os individuels (humérus, cubitus).

On n'est pas surpris de constater que, là où il manque des parties importantes des os, les muscles qui y sont normalement rattachés sont hypoplastiques (atrophés) mais l'étendue de l'hypoplasie ne correspond pas toujours exactement à la perte de l'os. À titre d'exemple, les muscles de l'épaule et du bras peuvent être très hypoplastiques même si l'humérus est de longueur normale. Le degré de sous-développement de l'éminence thénar (la paume) ne témoigne pas toujours de la dimension des os du pouce.

Lorsque les os longs du bras sont touchés, on constate parfois une perturbation de leurs rapports les uns avec les autres. Le radius et le cubitus peuvent être partiellement ou entièrement soudés, ce qui limite la rotation de l'avant-bras. Il peut également y avoir une fusion huméro-cubitale, ce qui empêche le coude de bouger, et dans un tel cas, l'humérus et le cubitus sont habituellement courts.

Muscles du pouce et de la paume

Un examen attentif et une radiographie des pouces sont souvent extrêmement révélateurs. L'embryon humain, croit-on, est sensible à la thalidomide entre les 34e et 50e jours suivant le début des dernières menstruations de la mère, bien que des structures individuelles puissent n'être sensibles que durant une partie de cette période. Les pouces semblent être la première et la dernière partie du squelette à être affectée. S'il y a contact entre le médicament et le fœtus, dans les premiers jours de la période cruciale, des problèmes risquent de survenir au niveau de la figure (voir plus bas) ou des membres supérieurs; plus tard, ce sera une sténose (rétrécissement) ano-rectale.

On constate beaucoup plus souvent des pouces absents que des pouces difformes. L'autre problème le plus courant est l'atrophie du pouce et des muscles de la paume : ces petits et minces pouces sont communément soudés en partie à l'index.

Les pouces affectés par la thalidomide ne contiennent souvent que trois phalanges (visibles aux rayons X) et ressemblent davantage, par leur dimension et leur position, à un cinquième doigt qu'à un pouce, un problème qui nécessite souvent une opération pour le rendre plus pratique. Si le pouce a été exposé tôt et brièvement à la thalidomide, le radius pourra être intact. Par ailleurs, si l'exposition est survenue plus tard, le radius pourra n'avoir aucun dommage. Toutefois, conformément aux cas démontrant hors de tout doute une exposition à la thalidomide, il semble probable que le pouce n'est jamais complètement normal si le radius est anormal. Là où la malformation du radius est très légère, ce pourra être le cas également pour le pouce, mais la combinaison d'un radius très anormal ou absent avec un pouce normal suggère fortement que la thalidomide n'est pas en cause.

Radius

Les malformations du radius tendent à se manifester d'abord à l'extrémité distale pour s'étendre vers le coude. En plus d'être court, un radius endommagé par la thalidomide aura tendance à être courbé et plus épais que la normale. Parfois, il est partiellement soudé au cubitus. Si le radius est plus court que le cubitus, ce qui est courant, le poignet et la main sont déviés vers le radius (main bote radiale) au lieu d'être alignés de façon normale avec l'avant-bras.

Humérus

L'humérus tend également à être affecté depuis l'extrémité distale à proximale. Cependant, l'articulation de l'épaule est souvent faible et sujette à une dislocation récidivante, même si l'humérus est de longueur normale, en raison de l'atrophie des muscles entourant l'épaule. Par conséquent, on constate fréquemment une faiblesse de l'épaule même si la tête humérale et la cavité glénoïde sont toutes les deux présentes. L'extrémité humérale inférieure est parfois soudée à l'extrémité cubitale supérieure.

Cubitus

La forme caractéristique de l'extrémité proximale du cubitus est intacte dans les

malformations les moins graves. Dans les cas les plus importants, l'os perd sa forme, et on peut seulement prétendre, en regardant ce qui en reste sous les rayons X, que l'os est effectivement d'origine cubitale en raison de la séquence d'événements déjà décrits.

Doigts

Le pouce tout comme l'index (quoique de façon plus variable) se développent de concert avec le radius. Le majeur, l'annulaire et l'auriculaire se forment avec le cubitus. Par conséquent, si le radius est touché, ce sera également le cas pour le pouce et souvent pour l'index, mais les trois autres doigts sont habituellement présents si le cubitus l'est d'une quelconque façon. Ils peuvent être minces, repliés et faibles. Si le cubitus est absent, on pourra compter trois (exceptionnellement quatre), deux doigts ou aucun doigt rattachés à l'épaule.

Omoplate et clavicule

L'omoplate et la clavicule ne sont pas sujettes à des malformations comme c'est le cas pour les os du bras, mais si le bras est court ou absent et que les muscles sont, de ce fait, déficients, l'omoplate et la clavicule servent peu, sinon pas du tout, et risquent d'être plus petits que la normale. Plus particulièrement, l'omoplate peut être extrêmement sous-développée, et dans les cas où l'humérus est très déficient, la cavité glénoïde est sous-développée ou absente.

Les radiographies, souvent, montrent des os de forme curieuse qui ne ressemblent en rien aux trois os longs du bras. Ce peut être des agrégats dérivés de plus d'un os fibreux (radius + cubitus, humérus + cubitus).

Symétrie des anomalies dans les membres supérieurs

La symétrie bilatérale est davantage visible dans les malformations des membres supérieurs que dans le cas des membres inférieurs (ou de leur absence). Néanmoins, il existe presque invariablement une petite différence entre les deux côtés, souvent en ce qui concerne les doigts. Ainsi, on trouve couramment trois doigts d'un côté et quatre de l'autre, ou leur nombre sera égal, mais la dimension d'un doigt ou le degré de fusion entre des doigts adjacents sera variable. Il peut y avoir absence complète de doigts d'un côté, et un seul doigt de l'autre côté. On trouve peu souvent une différence de plus d'un doigt entre les deux membres (en ayant à l'esprit que certains pouces très rudimentaires étaient atteints de nécrose ou sont tombés d'eux-mêmes, ou ont été amputés par chirurgie peu après la naissance).

Lorsque les os longs du bras sont en cause, il y a habituellement une petite différence dans l'importance de la malformation. Plus la différence est grande entre les deux côtés, moins il est probable que les malformations seront attribuables au médicament ou soient d'origine génétique, mais on ne peut tirer des conclusions formelles. Si un membre est complètement absent d'un côté et de forme normale de l'autre côté, il est très peu probable qu'un médicament soit en cause.

MEMBRES INFÉRIEURS

La majorité des gens souffrant de déficiences attribuables à la thalidomide possèdent des membres inférieurs normaux. Une minorité a des anomalies dans tous les membres. Il n'est pas courant de trouver des malformations des membres inférieurs alors que les membres supérieurs sont normaux.

Le schéma des malformations des membres inférieurs varie davantage que dans le cas des membres supérieurs, et le degré de symétrie bilatérale est moins prononcé. On constate plus souvent une symétrie là où les déficiences sont les plus grandes. Les os longs sont les premiers touchés, quoique des cas de pieds bots et de luxation congénitale de la hanche puissent survenir sans malformations dues à des membres réduits. Il est rare de constater une absence complète du membre inférieur, particulièrement chez les survivants. Dans les cas les plus graves, les pieds (habituellement anormaux) sont rattachés à la hanche, souvent avec de petits morceaux osseux plus ou moins identifiables aux rayons X et se trouvant entre le pelvis et le pied. Les déficiences moins prononcées offrent des schémas beaucoup plus variables, tel que décrits ci-dessous.

Fémur

Le fémur est, dans bien des cas, le seul os long qui soit touché, bien que le tibia, ou le tibia + le péroné puissent l'être également, avec un fémur qui sera normal ou non. L'extrémité supérieure, visée en premier lieu, empêchera inévitablement la formation d'une articulation normale de la hanche. L'extrémité inférieure est habituellement la dernière partie préservée. Outre son raccourcissement, le fémur peut être courbé ou anguleux. S'il y a fracture à l'extrémité supérieure à la naissance, ce qui peut retarder l'ossification pendant plusieurs années, le fémur risque de se séparer en plusieurs parties ou de prendre une forme anguleuse à mi-chemin de l'enfance.

Tibia

Il arrive que le tibia soit le seul os long touché, mais la chose se produit souvent de concert avec le fémur. Si le tibia est beaucoup plus court que la normale, le péroné sera invariablement court ou plié. Contrairement au fémur, le tibia tend à être touché dans son extrémité inférieure, ce qui compromet l'intégrité de l'articulation de la cheville. À l'instar du fémur, il peut être courbé et court, de sorte que le péroné le sera également.

Péroné

Si un seul os long est visible aux rayons X (avec ou sans fragments osseux additionnels), il a tendance à être mince et rectiligne, avec des extrémités un peu plus larges, et il ressemble beaucoup plus à un péroné qu'à un fémur ou un tibia. On songe alors au cubitus des membres supérieurs, qui est également le dernier des os longs à disparaître.

Pieds et orteils

Un thalidomidien peut souffrir du pied bot sans autre malformation de la jambe. Bien entendu, c'est là une malformation congénitale très courante, mais la chose s'observe davantage chez les gens qui ont été exposés à la thalidomide dans le

foetus. Le pied bot est pratiquement toujours présent si le tibia ou le péroné, sinon les deux, sont touchés. La chose est également vraie si les trois os longs sont atteints. On constate aussi des pieds bots là où le fémur est atteint, mais où le tibia et le péroné sont normaux. S'il n'a pratiquement pas de structure entre les pieds et les hanches, les pieds ont inévitablement une forme anormale.

Contrairement aux doigts où la règle générale veut qu'on en trouve cinq ou moins, cette règle serait plutôt de cinq et plus pour les orteils. Les orteils surnuméraires ou bifides (fendus en deux) sont habituellement du côté du gros orteil. On peut compter jusqu'à huit orteils (parfois plus) à chaque pied, et le nombre diffère rarement de plus d'un orteil entre les deux pieds. Les orteils surnuméraires sont souvent amputés par chirurgie peu après la naissance.

Hanches, genoux et chevilles

Les hanches peuvent être disloquées ou instables à la naissance, ce qui peut donner prise plus tard à la maladie de Perthes. Les genoux peuvent souffrir d'instabilité à la naissance et favoriser ultérieurement le développement de l'arthrite. Il peut y avoir luxation récidivante de la rotule. Les chevilles peuvent être déformées ou instables.

COLONNE VERTÉBRALE

On considère rarement l'absence congénitale d'une partie du sacrum comme une manifestation des dommages causés par la thalidomide. Les changements ultérieurs dans la colonne vertébrale (perte de l'interligne articulaire, fusion antérieure du corps vertébral) affectent principalement la colonne thoracique et lombaire inférieure.

OREILLES, YEUX ET ANOMALIES CONNEXES

Le deuxième groupe de malformations les plus courantes, rassemblées ici en raison de leur tendance à survenir sous diverses combinaisons et permutations, comporte des anomalies de croissance de l'oreille et de l'œil, et des déficiences de l'innervation des muscles oculaires externes, des muscles faciaux et des glandes lacrymales. Parmi les autres malformations attribuables à la thalidomide dans cette région anatomique, mentionnons la fente palatine, la luvette dédoublée (qu'on peut assimiler, dans un moindre degré, à une fente palatine) et l'atrésie choanale. Les photos mieux que les mots savent illustrer de tels problèmes.

Oreilles

Les déficiences auriculaires tendent à être bilatérales et assez symétriques. Dans les cas les plus extrêmes, le pavillon de l'oreille est complètement absent, et le conduit auditif externe est un trou ligaturé. Une telle oreille est inévitablement très sourde. On trouve parfois des pavillons accessoires charnus à la place de l'oreille. La microtie est une affection moins grave, qui laisse paraître un semblant d'oreille. Là encore, on constate des pavillons accessoires charnus. S'il est souvent facile de décréter qu'un pavillon est plus petit que l'autre, il est plus ardu de décider si cette différence est supérieure à l'asymétrie normale des oreilles, et si une paire de pavillons de la même grosseur sont plus petits qu'ils ne devraient l'être. Si le pavillon est normal, les conduits auditifs

externes (habituellement des deux côtés) peuvent être étroits ou tortueux, ou les deux. De tels conduits sont vite obstrués par de la cire ou, moins communément, par un cholestéatome, menant à une surdité récidivante.

Paralysie faciale

La faiblesse des muscles faciaux (qui affecte habituellement toute la figure, mais seulement une partie à l'occasion) est beaucoup plus souvent unilatérale que bilatérale, et est quasi invariablement associée à une anotie ou microtie du même côté. De plus, elle est communément associée à d'autres anomalies de l'innervation décrite précédemment.

Yeux

Les anomalies oculaires les plus courantes sont le colobome de l'iris, avec ou sans le colobome de la rétine, et l'hypotrophie du globe, ce qui entraîne l'anophthalmie ou la microphthalmie. On associe plutôt souvent le colobome et la microphthalmie. Les deux anomalies sont surtout bilatérales.

Les kystes dermoïdes à la surface de l'œil sont moins courants et tendent à survenir en association avec l'anotie ou la microtie (ce qui peut donner lieu à des difficultés de diagnostic; voir «Diagnostic différentiel» ci-dessous). Pour des raisons évidentes, les yeux anormaux sont associés à une acuité visuelle médiocre, mais la vision peut également être faible dans des yeux de structure normale.

Les anomalies du mouvement oculaire sont liées aux anomalies auriculaires, et s'accompagnent souvent de faiblesse faciale. Elles tendent également à être bilatérales. Le plus souvent, il y a abduction oculaire limitée ou totalement inexistante, ce qu'on décrit parfois à tort comme une paralysie nerveuse de degré VI, alors que la faute est attribuable aux connexions du tronc cérébral et non aux neurones moteurs inférieurs. Le deuxième problème le plus courant est celui où l'abduction et l'adduction sont touchées. Dans de rares cas, les mouvements oculaires sont encore plus limités, ou des mouvements aberrants ont lieu (exemple : en regardant vers la droite, l'œil gauche dévie vers le haut). Les déficiences des mouvements oculaires amènent également des difficultés diagnostiques (voir «Diagnostic différentiel» ci-dessous).

Dans le syndrome des larmes de crocodile, il y a sécrétion des larmes plutôt que de la salive au moment de manger, et la production de larmes n'est pas nécessairement associée aux pleurs. Le tout découle de mauvaises connexions nerveuses, probablement dans le tronc cérébral. Le problème peut être bilatéral ou unilatéral. Les sujets atteints présentent habituellement des anomalies du mouvement oculaire et des déficiences auriculaires. Les larmes de crocodile ne sont pas une affection particulière à la thalidomide.

Strabisme

Il n'est pas surprenant de constater que le strabisme accompagne l'une ou l'autre des anomalies oculaires décrites ci-dessus, bien que, règle générale, ce ne soit pas le cas si une seule anomalie touche les mouvements oculaires. Le problème

semble également plus courant chez les enfants thalidomiens que dans la population dans son ensemble, quoique leur strabisme ne présente rien de particulier.

Les déficiences structurales des yeux et des oreilles sont plutôt visibles, tout comme la faiblesse faciale, à moins qu'elles ne soient très légères. Par opposition, les anomalies des mouvements oculaires, même très prononcées, peuvent facilement échapper au diagnostic si on ne procède pas à des tests complets. Dans un même ordre d'idées, on ne peut diagnostiquer des larmes de crocodile à moins de poser la bonne question.

Fissure labiale et palatine

Ces anomalies s'observent plus souvent chez des gens affectés par la thalidomide que dans la population en général. Elles ne semblent pas différer d'autres colobomes de la figure.

Sommaire des malformations externes liées à la thalidomide

Membres supérieurs

Épaule : hypoplasie (développement insuffisant) des muscles de l'épaule, de l'omoplate et de la clavicule.

Bras : absence totale, articulation acromio-claviculaire proéminente.

Bras supérieur : malformation de l'humérus raccourci (extrémité supérieure).

Coude : fusion huméro-cubitale, radio-cubitale.

Avant-bras : malformation radio-cubitale et membre raccourci.

Main : malformations habituellement reliées à celles de l'avant-bras (accentuation préaxiale, main bote radiale).

Doigts : absence de doigts, hypoplasie, difformité en flexion fixe, syndactylie (accentuation préaxiale).

Pouce : absence de pouce, hypoplasie, trois phalanges, position non opposée aux doigts.

Membres inférieurs

Hanche : luxation congénitale.

Haut de la cuisse : malformation du fémur raccourci (extrémité supérieure).

Genou : luxation de la rotule.

Bas de la jambe : malformation du tibia-péroné raccourci.

Pied : malformations habituellement reliées à celle de la jambe (exemple : pied bot).

Orteils : polydactylie, orteils bifides (accentuation préaxiale).

Anomalies craniofaciales

Faciès caractéristique dans certains cas.

Naevus facial central, qui s'estompe en l'espace de deux ans.

Yeux : anophthalmie, microphthalmie, colobome de l'iris/de la rétine, kyste dermoïde conjonctival.

Oreilles : anotie, microtie, pavillons accessoires; atrésie, sténose, tortuosité du conduit auditif externe.

Neurologie : paralysie faciale, mouvements oculaires restreints, syndrome des larmes de crocodile.

Taille

Souvent petite en raison d'une faible croissance/ostéochondrite de la colonne vertébrale/cyphose progressive.

Organes génitaux externes

Hypoplasie du scrotum/des lèvres avec graves déficiences des membres inférieurs.

PROBLÈMES FONCTIONNELS

Plusieurs personnes affectées par la thalidomide sont aux prises avec divers problèmes de développement neurologiques : handicap mental, dyslexie, autisme ou épilepsie. Ces problèmes semblent indiscernables des mêmes troubles éprouvés par les gens non affectés par la thalidomide, sauf qu'ils se produisent plus souvent que la moyenne et que, par conséquent, on a fini par attribuer au médicament lorsqu'ils sont associés à d'autres éléments plus caractéristiques.

Sommaire des malformations internes liées à la thalidomide

Coeur : Persistance du canal artériel, VSD, ASD et sténose pulmonaire chez les survivants. On a vu des lésions complexes, spécialement conotrunculaires, parmi les premiers qui sont décédés.

Voies urinaires : absence de voies urinaires, voies ectopiques, hypoplasiques, reins tournés, hydronéphrose, méga-urètre, urètre ectopique, reflux anormal d'urine vésicale vers les uretères, vessie inerte.

Voies génitales : cryptorchidie, testicules petits ou absents, kyste hydatique de Morgagni; atrésie vaginale, interruption des trompes utérines, utérus bicorne.

Tube digestif : atrésie duodénale, sténose du pylore, hernie inguinale, imperforation anale avec fistule, sténose ano-rectale, anus antérieurement déplacé (on a dénoté une absence d'appendice et de vésicule biliaire lors de l'autopsie).

Malformations facio-bucco-linguales : fente palatine, voûte palatine ogivale, paralysie palatine, atrésie choanale, petits mandibules, affections dermoïdes conjonctivales; dents absentes ou surnuméraires ou malocclusion.

Malformations squelettiques : agénésie sacrée, hémivertèbres, anomalies des côtes.

Problèmes neurologiques de développement : handicap mental, épilepsie, dyslexie, dysphasie réceptive, troubles du comportement (y compris l'autisme et l'instabilité) et les mouvements involontaires. Certaines de ces anomalies ont été enregistrées seulement une ou deux fois, et leur association avec la thalidomide peut être une coïncidence, mais la plupart des anomalies énumérées ont été

constatées plus fréquemment que ce à quoi on pourrait s'attendre selon les probabilités.

On a déjà constaté la présence de plusieurs maladies acquises (par exemple, la maladie coeliaque, le diabète, la sclérose en plaques), mais elles ne sont pas plus fréquentes que ce à quoi on peut s'attendre en fonction des probabilités. Une relation de cause à effet est peu probable.

Diagnostic différentiel

ANOMALIES DES MEMBRES

Certains des troubles qui ont engendré des problèmes dans le passé ne le feront pas dans l'avenir parce qu'ils sont associés à la mort périnatale ou infantile. On songe ici au nanisme micromélique, dont le diagnostic ne devrait pas poser de difficulté (exemple : nanisme achondroplasique, nanisme thanatophore, grave ostéogénèse imparfaite) et au syndrome de pseudo-thalidomide (syndrome de Robert, syndrome de SC) un trouble récessif autosomique qui comprend des malformations des membres raccourcis.

La durée de vie est plus variable s'il y a syndrome du TAR (thrombocytopenia-absent radius), un trouble récessif autosomique dans lequel la thrombopénie tend à s'améliorer et peut ne pas être évidente durant la période néonatale, et où l'absence de radius est associée à des pouces normaux, ainsi que dans la maladie de Cornélia de Lange, où les membres présentent des déficiences rares et asymétriques. D'autres caractéristiques permettent souvent d'établir le diagnostic à la naissance.

L'absence de radius est une caractéristique de la panmyelopathie de Fanconi, mais les modifications sanguines suggèrent le diagnostic à établir. Les antécédents familiaux peuvent indiquer une aplasie radiale autosomique dominante (et aucune nouvelle mutation, bien sûr). Les anomalies de l'oreille radiale et externe peuvent être associées à la surdité ainsi qu'à des anomalies oculaires, cardiaques et dentaires dans le syndrome lacrimo-auroculo-dento-digital. Les antécédents maternels aideront à reconnaître une embryopathie diabétique (qui ne ressemble pas du tout à l'embryopathie de la thalidomide).

Les lésions de la bride amiotique affectent le plus souvent un seul membre; elles sont rarement symétriques et ressemblent à des «amputations congénitales». On peut relever des constrictions annulaires dans un ou plusieurs membres.

L'anomalie de Poland est unilatérale, la difformité de la main étant associée à l'agénésie d'une partie du grand muscle pectoral. On peut trouver une déficience homolatérale de la poitrine, des mamelons ou des côtes.

Dans le syndrome fémur-péroné-cubitus, ces os sont principalement touchés, ce qui contraste avec la thalidomide qui atteint le radius et l'humérus avant le cubitus, et le tibia avant le péroné. Les malformations peuvent être très asymétriques.

Le syndrome de Holt-Oram est celui qui pose le plus de difficulté. C'est un trouble autosomique dominant qui affecte les mains et les avant-bras de façon symétrique et est associé dans presque tous les cas à une maladie cardiaque congénitale, principalement une communication interauriculaire. Les antécédents familiaux aident souvent à comprendre, mais peu de mutations surviennent.

YEUX, OREILLES, ETC.

Il faut examiner ici cinq syndromes, dont l'un cause beaucoup de problèmes. Le syndrome de Goldenhar (dysplasie oculo-auriculo-vertébrale), qui se combine avec la microsomie hémifaciale, se caractérise par la microtie, des pavillons accessoires, des épibulbaires dermoïdes et des anomalies de la colonne cervicale.

Le syndrome de Wildervanck (constaté surtout chez les filles) se caractérise par des oreilles difformes, la surdité et des malformations de la colonne cervicale. La thalidomide affecte rarement la colonne cervicale.

Le syndrome de Moebius peut se manifester sous forme de paralysie faciale/oculaire.

Le syndrome de Duane est un trouble des mouvements oculaires qui se caractérise par (1) une abduction décrue, (2) une adduction décrue, (3) une rétraction du globe lors de l'adduction, (4) un angle d'élévation ou d'abaissement oblique lors de l'adduction, (5) une fermeture partielle des paupières lors de l'adduction, (6) une convergence déficiente. Les troubles peuvent être bilatéraux ou unilatéraux. En 1918, on a relevé une combinaison de ce problème avec d'autres difformités, spécialement les mains et les oreilles. Une partie ou la totalité de ces caractéristiques, accompagnées du spasme de la mâchoire de Marcus Gunn, accompagne à l'occasion les anomalies faciales de la thalidomide.

Le syndrome de LADD a été abordé ci-dessus.

Pour compliquer le tableau davantage, d'autres publications médicales offrent des exemples d'enfants qui semblent afficher une combinaison de caractéristiques de plus d'un syndrome, comme le syndrome de Moebius et l'anomalie de Poland. Seules la spéculation et des recherches supplémentaires permettraient de déterminer si ces enfants souffrent de deux syndromes distincts, d'un syndrome entièrement différent ou d'une manifestation «intermédiaire» inhabituelle.

Bibliographie sommaire (par ordre chronologique)

Knapp K, Lenz W. *Die Formen der Thalidomid-Embryopathie*. Roentgen-Europ 1962; 5:105-27.

Lech I. M., Millar E. L. M. *Incidence of malformations since the introduction of Thalidomide*. BMJ 1962, ii:16-20.

Smithells R. W. *Thalidomide and malformations in Liverpool*. Lancet 1962; i:1270-3.

Taussig H. *A study of the German outbreak of phocomelia*, JAMA 1962;

180:1106-14.

von Weicker H. Bachmann K. D. Pfeiffer R. A. Gleiss J. *Thalidomid-Embryopathie*. Dtsch Med Wochenschr 1962; 87: 1597-607.

Lenz W. *Das Thalidomid Syndrom*. Fortschr Med 1963; 81:1 48-55.

Smithells R.W. Leck I. *The incidence of limb and ear defects since the withdrawal of Thalidomide*. Lancet 1963; i: 1095-7.

HMSO Deformities caused by Thalidomide. Reports on Public Health and Medical Subjects No.112. London: HMSO, 1964.

Kreipe U. *Missbildungen Innere Organe bei Thalidomid-Embryopathie*. Arch Kinderheilkd 1967; 176: 33-61.

Henkel L. Willert H. E. *Dysmelia: a classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs*. J Bone Joint Surgery (b) 1969; 51:399-414.

Kajii T. Kida M. Takahashi K. *The effect of Thalidomide intake during 113 human pregnancies*. Teratology 1973; 8: 163-6.

Smithells R. W. *Defects and disabilities of Thalidomide children*. BMJ 1973; i: 269-72.

Yang T, Shen Cheng C, Wang C. *A survey of Thalidomide embryopathy in Taiwan*. J. Formosan Med Assoc 1977; 76: 546-62.

Quibell E.P. *The Thalidomide embryopathy; an analysis from the UK*. Practitioner 1981; 225:721-6.

Smithells R W, Clark H. *Thalidomide children: how are they now?* In: Ferguson A, ed. Advanced medicine 20. London: Pitman, 1984: 184-90.

Newman CGH. *Teratogen update: clinical aspects of Thalidomide embryopathy - a continuing preoccupation*. Teratology 1985; 32:133-44.

Newman CGH. *The Thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations*. Clin Perinatol 1986; 13: 555-73.

Stromland K, Miller M, Cook C. *Ocular teratology*. Surv Ophthalmol 1991; 35: 429-46.

J Med Genet 1992;29:716-23.

Copyright © The BMJ Publishing Group. Reprinted with permission.