

LA THALIDOMIDE ENGENDRE-T-ELLE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION?

Drug Safety 1998 Nov; 19 (5): 339-341
0114-5916/98/0011-0339/S01-50/0

Adis International Limited possède les droits de cet article. Il nous a donné la permission de le reproduire dans ce format et d'en faire la traduction française. L'Association canadienne des victimes de la thalidomide en est très reconnaissante.

Dick Smithells

Département de la pédiatrie et de la santé des enfants, université de Leeds,
Leeds, Angleterre

Sommaire

L'association proposée entre la thalidomide et les malformations congénitales de seconde génération est une hypothèse improbable qui, jusqu'à présent, ne repose sur aucune base scientifique. Toutefois, les médias ont décidé de s'emparer de l'affaire. Tellement que même les scientifiques les plus réalistes commencent à s'interroger. Il n'existe aucune raison de supposer que des gens souffrant de malformations congénitales engendrées au stade embryonnaire par suite de l'exposition à la thalidomide aient plus ou moins de chance d'avoir à leur tour des enfants avec des malformations congénitales. Ça semble être le cas en pratique. On pourrait reformuler la question autrement : la thalidomide peut-elle être responsable d'anomalies identiques ou similaires chez deux générations de la même famille ?

Pour qu'un tel phénomène se produise, il faut définir un mécanisme pour l'expliquer, et il semble y avoir seulement deux possibilités. Premièrement, les déficiences chez le parent, qui ont pris naissance dans l'embryon, ont d'une façon ou d'une autre été transmises à la génération suivante. Deuxièmement, la thalidomide est à la fois un mutagène et un tératogène.

On peut exclure le premier mécanisme, puisque les scientifiques ont depuis longtemps abandonné le lamarckisme. Les hypothèses selon lesquelles la thalidomide est un mutagène et pourrait être responsable des malformations congénitales des enfants des victimes de la thalidomide ne sont étayées par aucune donnée scientifique. Il semble que les anomalies de naissance ne sont pas plus courantes parmi les enfants des thalidomidiens que dans la population en général. C'est important de rassurer les adultes thalidomidiens sur ce point. La plupart d'entre eux ont maintenant une progéniture, mais peuvent avoir des craintes concernant leurs petits-enfants.

Par conséquent, à moins de preuves supplémentaires provenant d'une source distincte et indépendante, la réponse à la question de savoir si la thalidomide peut-elle engendrer des malformations de deuxième génération est sans contredit : non !

Peut-être devrions-nous débiter en réfléchissant sur le fait que le rédacteur en chef d'un journal scientifique réputé a réclamé un examen approfondi de l'association proposée entre la thalidomide et les malformations congénitales de deuxième génération, une hypothèse résolument improbable qui, jusqu'à nouvel ordre, n'a été étayée sur aucune donnée scientifique. À mon avis, la raison en est que, bien que le milieu scientifique ait peu de temps pour se pencher sur cette question, les médias ont décidé de donner à l'affaire beaucoup de retentissement. Après une série de déclarations et d'allégations dans les articles de journaux et de magazines de même qu'à la radio et à la télévision, même les scientifiques les plus réalistes ont commencé à se poser des questions : «Se pourrait-il que la chose ait du vrai ?» La relation connue entre le diethylstilbestrol in utero et le carcinome vaginal¹ de deuxième génération tendait à donner un peu de crédibilité à l'idée.

Clarifions d'abord la question. Il n'existe aucune raison de supposer que les gens nés avec des déficiences causées au stade embryonnaire par suite de l'exposition à la thalidomide aient plus ou moins de chance d'avoir à leur tour des enfants avec des malformations congénitales. Ça semble être le cas en pratique. On pourrait reformuler la question autrement : la thalidomide peut-elle être responsable d'anomalies identiques ou similaires chez deux générations de la même famille ? Pour qu'un tel phénomène se produise, il faut définir un mécanisme pour l'expliquer, et il semble y avoir seulement deux possibilités. Premièrement, les déficiences chez le parent, qui ont pris naissance dans l'embryon, ont d'une façon ou d'une autre été transmises à la génération suivante. Deuxièmement, la thalidomide est à la fois un mutagène et un tératogène, de sorte qu'en provoquant des malformations des membres ou d'autres organes, il engendre des mutations dans les gonades embryonnaires qui, une génération plus tard, entraînent la naissance d'un enfant qui est une phénotypie du parent. Examinons le premier mécanisme.

La théorie de l'évolution par l'héritage biologique de caractères acquis a d'abord été proposée en 1809 par Jean-Baptiste Lamarck, un naturaliste français. Cette théorie est souvent définie sous le nom de «lamarckisme». L'idée qui la sous-tend est simple : les créatures vivantes s'adaptent à leur environnement, ce qui influence leur bagage génétique. Elles transmettent ensuite leurs adaptations aux générations suivantes. Lamarck a fait une suggestion extrême voulant que, si on enlevait l'oeil d'enfants à leur naissance et qu'on réalisait des croisements, une race de gens avec un seul oeil finirait par se développer. L'expérience n'a jamais été tentée, mais quelques années plus tard, Weismann, un professeur de géologie, a coupé la queue de 22 générations successives d'une famille de souris. Quelque 1592 souris plus tard, l'expérience n'avait pas permis d'engendrer une descendance de souris sans queue.

Il y a belle lurette que les scientifiques ont abandonné le lamarckisme. Mieux nous comprenons la génétique, plus la théorie de Lamarck devient impossible. On a scientifiquement démontré que les caractères acquis peuvent se transmettre chez les bactéries, mais que la chose ne peut se produire chez les

organismes supérieurs. Par conséquent, nous pouvons en toute confiance exclure le premier mécanisme théoriquement possible et examiner la possibilité que la thalidomide soit un tératogène humain. Ce faisant, il serait toutefois approprié de réviser les cas cliniques qui ont été rapportés comme étant des manifestations d'anomalies de deuxième génération attribuables à la thalidomide.

McBride² s'est penché sur deux familles au sein desquelles un parent et un enfant souffraient tous deux d'une malformation à un membre. Les parents affectés dans chacune des familles étaient reconnus à des fins légales comme victimes de la thalidomide. Dans la famille 1, le père était né en 1960 avec des anomalies aux mains et aux pieds. Les déficiences de sa fille apparaissent (pas en détail) sur une photo, et les radiographies des membres illustraient un léger raccourcissement avec incurvation des tibias et une croissance exagérée du péroné, qui entraînait probablement la dislocation de la cheville. On a pu constater une ossification dans un calcanéum légèrement hypertrophié, avec un centre d'ossification tarsien, un métatarsien et un doigt à trois phalanges. Les deux mains illustrent une certaine ectrodactylie avec deux doigts à trois phalanges associés à deux métacarpiens.

Dans la famille 2, le père souffrait de malformations bilatérales de l'avant-bras et de la main ainsi que d'une surdité du côté gauche. Sa fille avait également des malformations aux avant-bras et aux mains. C'étaient les seuls détails fournis, et la photo qui a été publiée n'en révélait pas beaucoup plus long.

Invité à faire une observation, Read³ a signalé que, si la thalidomide avait un effet mutagène distinct de ses effets tératogènes, il n'y aurait aucune raison pour laquelle les membres devraient être affectés. Il a ajouté que lui et WG McBride convenaient que les deux enfants atteints souffraient probablement d'un syndrome génétique. J'ai affirmé que les déficiences du père dans la famille 1 étaient tout à fait atypiques de la thalidomide.⁴ (À vrai dire, je l'ai examiné personnellement au cours de son enfance et en ai conclu que ses malformations ne ressemblaient en aucune façon à celles causées par la thalidomide.) J'ai également fait valoir qu'environ 350 enfants étaient nés de parents thalidomidiens au Royaume-Uni sans excès d'anomalies congénitales.⁴

Tenconi et al.⁵ ont fait un rapport sur un enfant né avec des membres difformes par suite d'une formation de brides amniotiques. Une photo illustre des amputations des orteils et des anneaux de constriction. Sa mère souffrait de déficiences bilatérales des membres supérieurs attribuables à la thalidomide. Sans aller jusqu'à suggérer des malformations de deuxième génération, les auteurs soulevaient la possibilité qu'il pouvait y avoir un certain lien entre les anomalies des membres dont souffraient le parent et l'enfant.

Il est important de souligner qu'il n'existe aucun test spécifique pour déterminer qu'une personne est thalidomidienne. Chaque cas est affaire de jugement clinique. Le fait que la mère ait manifestement ingéré de la thalidomide dans les premiers mois de sa grossesse est un argument de poids, sauf que (i) le moment

exact de l'ingestion est une chose difficile à déterminer rétrospectivement, et par opposition (ii) des rapports négatifs sont fournis dans 50 % des cas. En ce qui concerne les malformations congénitales, plus elles se rapprochent des schémas reconnus, plus on peut les attribuer avec assurance à la thalidomide.⁶ Dans certains cas, il peut être impossible d'établir une distinction entre les anomalies engendrées par la thalidomide et les syndromes génétiques, comme le syndrome de Holt-Oram et l'aplasie radiale isolée. Par opposition, quiconque ayant une bonne expérience pratique du problème ne pourrait attribuer à la thalidomide les anomalies du père dans la famille McBride (famille 1).

Quant à la tératogénicité possible de la thalidomide, Ashby et Tinwell⁷ ont examiné les documents existants et en ont déduit que le gros de la documentation ainsi que leurs propres ouvrages ne fournissaient aucune preuve du caractère mutagène du médicament. Ils ont attiré l'attention sur un article de MacKenzie paru dans le New Scientist, une publication scientifique populaire, où l'auteur affirmait, en s'appuyant sur un travail non publié, que la thalidomide est mutagène à la salmonelle et à la moelle osseuse des souris. Ashby et Tinwell ont répété l'expérience, avec des résultats négatifs (et non publiés).

En ce qui regarde le travail expérimental réalisé sur les animaux, Huang et McBride.^{8,9} ont publié deux documents. Dans le premier, ils entendaient démontrer que la thalidomide peut provoquer la modification de la structure secondaire de l'ADN embryonnaire du rat in vivo. Dans le second, ils entendaient démontrer la liaison de l'élément glutarimide de la molécule de la thalidomide à l'ADN embryonnaire du rat in vivo. Ces expériences ont fait l'objet de vives critiques de la part de Neubert¹⁰, selon qui ces documents contenaient tellement de données inadéquates qu'il était impossible de tirer des conclusions.

En résumé, l'hypothèse selon laquelle la thalidomide peut être responsable des malformations congénitales de la progéniture des thalidomidiens n'a aucun fondement scientifique. Les anomalies à la naissance ne semblent pas plus courantes parmi les enfants de parents thalidomidiens que dans la population en général. Il est important de rassurer fermement les adultes thalidomidiens sur ce point. La plupart d'entre eux ont maintenant des descendants, mais ils peuvent s'inquiéter de leurs petits-enfants. Il ne fait aucun doute que surviendront d'autres exemples de thalidomidiens qui auront des enfants affectés de problèmes similaires, mais la conclusion logique veut absolument qu'ils partagent un gène dominant. Les rapports cliniques et le travail expérimental qui sous-tend les allégations de déficiences de deuxième génération proviennent en fait d'un seul chercheur.^{2,8,9}

À moins de preuves supplémentaires provenant d'une source distincte et indépendante, la réponse à la question de savoir si la thalidomide peut engendrer des malformations de deuxième génération est sans contredit : non !

Reproduit avec la permission d'Adis International Limited. Tous droits réservés.

Drug Safety 1998 Nov. 19(5)

Ouvrages de Référence

- 1) Herbst A L, Ulfelder H, Poskanzer DC, *Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.* N Engl J Med 1971; 284: 878-81
- 2) McBride WG. *Thalidomide may be a mutagen (letter).* BMJ 1994; 308: 1635-6
- 3) Read AP. *Thalidomide may be a mutagen (letter).* BMJ 1994; 308: 1636
- 4) Smithells RW. *Thalidomide may be a mutagen (letter).* BMJ 1994; 309: 477
- 5) Tenconi R, Clementi M, Notari L, et al. *Amniotic band sequence in child of thalidomide victim (letter).* BMJ 1994; 309: 1442
- 6) Smithells RW, Newman CGH. [Recognition of thalidomide defects.](#) J Med Genet 1992; 29: 716-23
- 7) Ashby J, Tinwell H. *Is thalidomide teratogenic?* Nature 1995; 375: 453
- 8) Huang PHT, McBride WG. *Thalidomide induced alteration in secondary structure of rat embryonic DNA in vivo.* Teratog Carcinog Mutagen 1990; 10: 281-94
- 9) Huang PHT, McBride WG. *Interaction of [glutarimide-2-14-C]-thalidomide with rat embryonic DNA in vivo.* Teratog Carcinog Mutagen 1997; 17: 1-5
- 10) Neubert D. *Never-ending tales of the mode of the teratogenic action of thalidomide.* Teratog Carcinog Mutagen 1997; 17: i-ii