

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

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 20 (1964)

**Artikel:** Répercussion des neuroleptiques et des antitumoraux sur le développement prénatal

**Autor:** Tuchmann-Duplessis, H. / Marcier-Parot, L.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307581>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## **Répercussions des neuroleptiques et des antitumoraux sur le développement prénatal**

*Par H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot, Paris*

L'étude des répercussions sur le développement embryonnaire des neuroleptiques et des antitumoraux présente un intérêt particulier en raison de leur utilisation thérapeutique de plus en plus importante. Deux chiffres donnent une idée de la progression de la consommation des neuroleptiques. En 1958, 450 tonnes de tranquillisants et 350 tonnes de barbituriques ont été vendues aux Etats-Unis. Depuis cette date, la production de ces médicaments a quadruplé (*Quevauviller* 1963).

L'essor thérapeutique auquel nous assistons a eu des effets très heureux, puisque le pronostic de la plupart des maladies se trouve considérablement amélioré. Mais à côté des résultats positifs, les nouveaux médicaments ont aussi certaines conséquences indésirables.

Les accidents de la Thalidomide constituent un tragique exemple des effets insoupçonnés des médicaments. Ils nous ont révélé qu'une substance bien tolérée par l'adulte, pouvait avoir des répercussions très graves sur la progéniture et provoquer des monstruosité.

Ainsi se trouve posé le problème de la tératogénèse médicamenteuse. Tous ceux, biologistes et cliniciens qui ont la responsabilité d'améliorer les moyens thérapeutiques, doivent désormais tenir compte du risque que peuvent présenter pour l'embryon certains médicaments.

### **I. Neuroleptiques**

La majorité des tranquillisants sont peu toxiques pour l'adulte. Cependant l'un des plus anodins, la Thalidomide, dont la toxicité générale n'a jamais pu être établie, a eu les répercussions les plus graves sur le fœtus humain.

#### *Thalidomide*

Au cours des derniers mois, les accidents de la Thalidomide ont été si souvent évoqués qu'il paraît superflu de rappeler comment les clini-

ciens allemands ont été amenés à incriminer ce médicament dans l'étiologie des malformations des membres.

Lorsque les doutes se précisèrent, les expérimentateurs essayèrent de reproduire les malformations attribuées à la Thalidomide, mais les tentatives faites sur le rat échouèrent.

Avec *A. Giroud* et *L. Mercier-Parot*, nous avons fait porter nos observations sur trois espèces: rat, souris et lapin.

Comme le montre le tableau 1 qui résume nos résultats, l'action de la Thalidomide varie considérablement d'une espèce à l'autre. Chez le rat, des doses quotidiennes de 250 à 500 mg/kg, administrées avant l'accouplement ou seulement après, provoquent des résorptions mais jamais de malformations.

Le rat considéré souvent comme l'animal de choix pour de telles recherches, ne semble pas sensible à l'action tératogène de la Thalidomide, c'est du moins la conclusion à laquelle se rallie la majorité des auteurs.

Chez la souris au contraire, on note non seulement des résorptions mais également des malformations.

Tableau 1  
Influence de la Thalidomide sur la gestation

Espèce	Dose mg/kg	Date du traitement	% de résorptions totales	% de malformations apparentes
Rat	500	6e au 14e jour	40	0
	250	6e au 14e jour	32	0
	250	1er au 14e jour	58	0
	250	10 jours avant l'accouplement et du 1er au 14e jour	14	0
Souris	500	1er au 14e jour	90	10,5
	500	6e au 14e jour	40	9,2
	250	1er au 14e jour	60	5
	125	1er au 14e jour	50	6
	75	1er au 14e jour	45	17
	50	1er au 14e jour	40	30
Lapin	250	6e au 14e jour	50	24
	125	6e au 14e jour	40	36

Avec de fortes doses, les résorptions sont très fréquentes et 10% des fœtus présentent des anomalies. C'est avec de faibles doses, 50 et 75 mg/kg, que nous avons observé le pourcentage le plus élevé de malformations.

Dans la majorité des cas, il s'agit de malformations de la face: fentes

du palais et becs de lièvre unis et bilatéraux (fig. 1 et 2). Plus rarement, on observe des cataractes ou des atteintes du système nerveux mais pas d'anomalies des membres.

Le lapin s'avère assez sensible à l'action tératogène de la Thalidomide, puisque 30 % des fœtus sont anormaux. Nous avons observé surtout des malformations du système nerveux, accessoirement des membres (fig. 3). Celles-ci n'ont jamais la gravité qu'elles revêtent en clinique. Il s'agit presque toujours de torsions ou de luxations. *Somers* (1962) et *Loustalot* (1963) ont obtenu des résultats semblables chez le lapin.

Il est intéressant de noter que les tentatives faites pour reproduire sur d'autres mammifères les anomalies des membres ont échoué. Par ailleurs, chez le singe rhésus, la Thalidomide (*Lucey et collab.* 1963) détermine seulement des avortements mais pas de malformations.

*Mode d'action.* Les difficultés rencontrées dans l'étude expérimentale soulèvent le problème du mode d'action de la Thalidomide. Sa faible

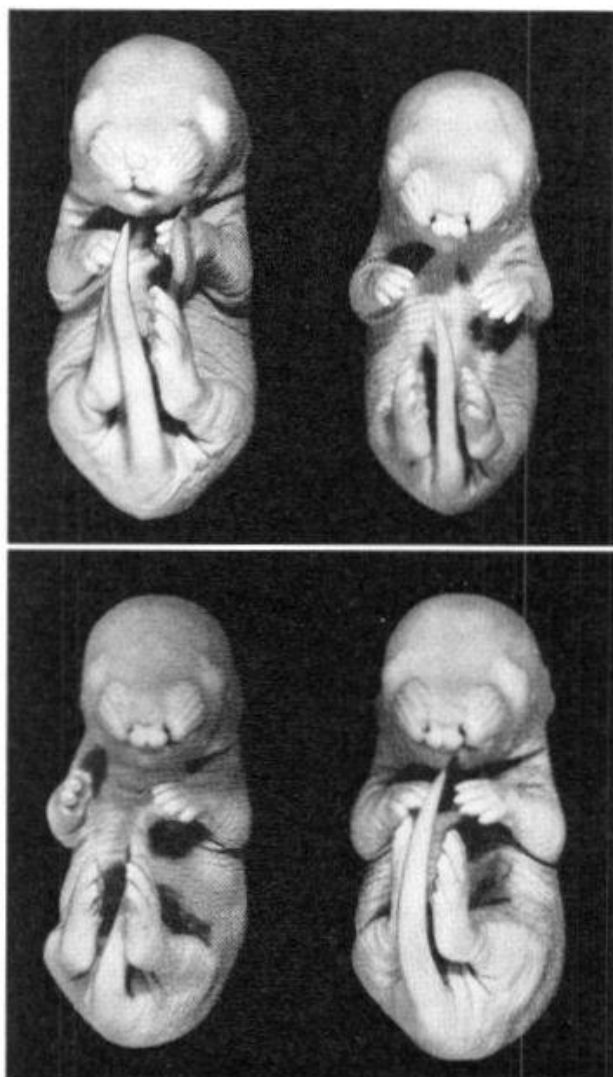


Fig. 1. Malformations faciales, bec de lièvre simple et double, chez la souris, produites par la Thalidomide.

toxicité pour l'adulte, contrastant avec sa nocivité pour l'embryon, suggère que c'est par l'intermédiaire d'un de ses métabolites que ce somnifère exercerait ses effets tératogènes.



Fig. 2. Coupes frontales chez des fœtus de souris. En bas, fente du palais, après traitement par la Thalidomide. En haut, témoin.

Lorsque des biochimistes suisses (*Faigle, Keberle et collab. 1962*) montrèrent que les principaux métabolites de la Thalidomide étaient l'acide phtalique et l'acide glutamique, on rapprocha cette constatation des résultats obtenus quelques années auparavant avec des antagonistes de la glutamine. Certains, comme l'Azaserine et la Norleucine, s'avèrent capables de produire des malformations chez l'animal. On attribua l'action tératogène de la Thalidomide à l'intervention d'un de ses métabolites se comportant comme un antagoniste de l'acide folique ou de l'acide glutamique.

Toutefois, les expériences entreprises pour vérifier cette hypothèse n'ont pas donné de résultats convaincants. Malgré de très importantes

recherches biochimiques, la raison de l'action nocive de la Thalidomide pour l'embryon reste encore obscure.

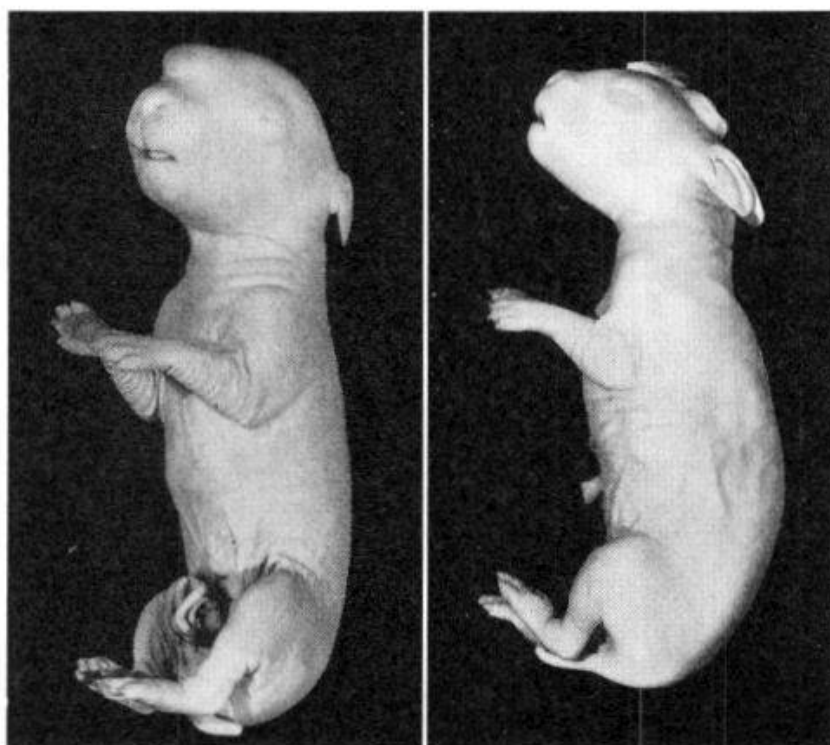


Fig. 3. Malformations nerveuses chez le lapin, produites par la Thalidomide. — A gauche, encéphalocèle; à droite, anencéphalie.

### *Glutéthimide*

Lorsque le rôle de la Thalidomide dans l'étiologie des malformations des membres se précisa, des soupçons se manifestèrent également à l'égard d'autres tranquillisants.

Le Glutéthimide ou  $\alpha$ -phényl  $\alpha$ -éthyl-glutarimide qui présente certaines analogies chimiques avec la Thalidomide fut aussi incriminé. Parlant du drame de la Thalidomide devant le Sénat américain, *H. Taussig* (1962) avait exprimé ses craintes à l'égard du Glutéthimide.

Bien que les arguments avancés en faveur d'une action tératogène possible de ce somnifère, commercialisé depuis 1955 sous le nom de Doridène, aient été peu convaincants, les discussions avaient fait naître des soupçons.

Il nous a donc paru utile d'examiner les retentissements sur la gestation et le développement prénatal de ce médicament, en utilisant le même protocole expérimental que pour la Thalidomide.

Comme l'indiquent les tableaux qui résument les résultats, des doses croissantes de 50 à 500 mg/kg furent administrées au rat (tableau 2) et à la souris (tableau 3), soit dès le début de la gestation, soit seulement



après l'implantation. Les lapins furent traités seulement à partir du 6e jour après l'accouplement à des doses variant de 100 à 400 mg/kg par jour.

Tableau 2  
Influence de doses croissantes de Glutéthimide chez la ratte gestante

Doses mg/kg	Durée	Nombre de femelles	Pour- centage d'avor- tements	Nombre moyen de fœtus par portée	Nombre d'anomalies apparentes
Témoins	—	15	0	9,3	0
50 .....	6e au 14e jour	16	0	8,7	0
100 .....	6e au 14e jour	10	20	9,0	0
250 .....	6e au 14e jour	18	50	9,1	0*
250 .....	1er au 14e jour	20	55	8,5	0
500 .....	6e au 14e jour	12	41	8,8	0*
500 .....	1er au 14e jour	14	71	7,3	0

\* Existence d'accidents mineurs: œdèmes, hémorragies, léger retard de développement

Chez ces trois espèces, on observe des résorptions fœtales. Celles-ci sont proportionnelles aux doses employées: elles atteignent chez le rat et la souris 60 à 70 % avec des doses de 550 mg/kg et 75 à 85 % chez le lapin avec des doses de 400 mg/kg (tableau 4).

Tableau 3  
Influence de doses croissantes de Glutéthimide chez la souris gestante

Doses mg/kg	Durée	Nombre de femelles	Pour- centage d'avor- tements	Nombre moyen de fœtus par portée	Nombre d'anomalies apparentes
Témoins	—	15	7	10,1	0
50 .....	6e au 14e jour	20	20	9,3	0
100 .....	6e au 14e jour	13	23	8,6	0
250 .....	6e au 14e jour	18	50	7,2	0*
500 .....	6e au 14e jour	18	61	7,5	0*

\* Existence d'accidents mineurs: œdèmes, hémorragies, léger retard de développement

Si les résorptions sont fréquentes avec des doses représentant environ 30 à 50 fois celles préconisées en thérapeutique, les fœtus survivants sont cependant normaux.

Ainsi malgré certaines analogies chimiques avec la Thalidomide, le Doridène peut détruire les embryons, lorsqu'il est donné à doses suffisamment élevées, mais il n'est pas tératogène.

Les raisons de cette différence d'action sur l'embryon ne sont pas

**Tableau 4**  
**Influence de doses croissantes de Glutéthimide chez la lapine gestante**

Doses mg/kg	Durée	Nombre de femelles	Pour- centage d'avor- tements	Nombre moyen de fœtus par portée	Nombre d'anomalies apparentes
Témoins	—	8	0	10,8	0
100 .....	6e au 12e jour	8	25	9,9	0
100 .....	8e au 14e jour	8	15	10,1	0
150 .....	6e au 12e jour	8	25	9,4	0
150 .....	8e au 14e jour	8	15	9,8	0
200 .....	6e au 12e jour	8	50	12	0
250 .....	6e au 12e jour	8	40	8	0
400 .....	6e au 12e jour	8	85	5	0
400 .....	8e au 14e jour	8	75	8,5	0

élucidées. Certains travaux biochimiques suggèrent que les particularités des processus de dégradation de ces deux substances, oxydation dans le cas du Doridène, hydrolyse dans le cas de la Thalidomide, pourraient être responsables de leurs effets particuliers sur l'embryon. Malheureusement, il a été impossible d'apporter des arguments démonstratifs en faveur de cette hypothèse.

### *Aturbane*

Ce sont également les incertitudes biochimiques qui nous ont conduits à examiner les effets d'un autre dérivé glutarimique, le Chlorhydrate de

**Tableau 5**  
**Influence de l'Aturbane sur la gestation et le développement prénatal**

Espèces	Dose mg/kg	Dates du traitement	% de résorptions totales	% de malformations apparentes
Rat	Témoins	—	0	0
	10	6e au 12e jour	5	0
	10	1er au 12e jour	0	0
	20	6e au 12e jour	5	0
	20	1er au 12e jour	9	0
	40	6e au 12e jour	6,5	0
	40	1er au 12e jour	13	0
	60	1er au 12e jour	6,5	0
Souris	Témoins	—	5	0
	10	1er au 12e jour	5	0
	30	6e au 12e jour	15	0
	30	1er au 12e jour	20	0
	50	6e au 12e jour	20	0
	50	1er au 12e jour	15	0



$\alpha$ -phényl- $\alpha$ -( $\beta'$ diéthylamino-éthyl)-glutarimide, commercialisé sous le nom d'Aturbane.

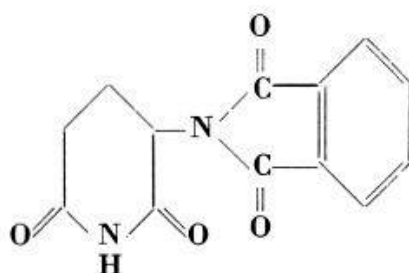
Ce corps est un puissant antispasmodique doué de propriétés anticholinergiques. En raison de sa bonne tolérance, nous avons pu administrer l'Aturbane à de très fortes doses 10 à 60 mg/kg, ce qui s'échelonne entre 40 et 250 fois la dose thérapeutique.

Quelle que soit la date de l'institution du traitement, dès l'accouplement ou 6 jours après, la gestation évolue normalement chez le rat dans 90 à 95 % des cas.

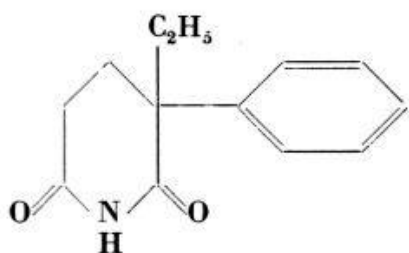
Les fœtus sont tous normaux (tableau 5).

Il en a été de même chez la souris. Le pourcentage des résorptions est un peu plus fort que chez le rat, il varie de 5 à 20 % selon les doses, mais les fœtus sont sans anomalie.

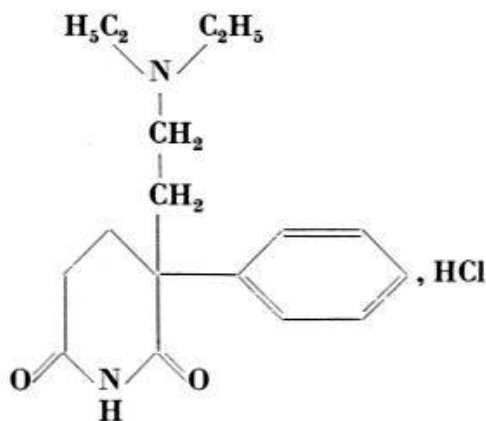
Les résultats obtenus avec ces trois neuroleptiques appartenant au groupe des glutarimides fournissent une illustration des différences qui peuvent exister entre les effets embryotoxique et tératogène d'agents externes.



*Thalidomide* ( $\alpha$ -phthalimido-glutarimide)



*Doridène* ( $\alpha$ -phényl- $\alpha$ -éthyl-glutarimide)



*Aturbane* (Chlorhydrate de  $\alpha$ -phényl- $\alpha$ -[ $\beta'$ diéthylamino-éthyl]-glutarimide)

Souvent, il a été soutenu que toutes les substances chimiques, à condition qu'elles soient données à doses suffisamment élevées, étaient capables de produire des malformations congénitales.

Nous pensons, au contraire, que l'effet tératogène d'une substance est une propriété particulière qui n'est pas obligatoirement liée à sa toxicité générale. L'expérience montre que les substances les moins toxiques pour la mère sont souvent les plus nocives pour l'embryon. Ainsi la Thalidomide fournit l'exemple d'une substance possédant les deux propriétés : une dose déterminée détruit un certain nombre d'embryons et provoque chez d'autres des malformations. Le Glutéthimide et l'Aturbane au contraire sont seulement embryotoxiques. Lorsqu'ils sont donnés à des doses très élevées, ils peuvent provoquer jusqu'à 90 % de résorptions, mais les fœtus survivants sont tous normaux.

### *Phénothiazines*

Les médicaments appartenant à ce groupe sont probablement les plus utilisés en clinique. Si l'action de certains dérivés, en particulier de la chlorpromazine, sur la sphère génitale a fait l'objet de nombreuses recherches, l'étude expérimentale des retentissements embryonnaires des phénothiazines reste à faire.

Citons quelques observations faites chez le rat avec la Prochlorpémazine, la Chlorpromazine et la Lévomépromazine. Avec ces trois substances, Roux (1959) a observé un petit nombre de malformations. Il faudra toutefois disposer d'un plus grand nombre de résultats avant de pouvoir tirer des conclusions de ces expériences.

Chez des souris de lignée C57 BL10 traitées pendant toute la gestation par la Chlorpromazine, Ordy et collab. (1963) observent une diminution de la fertilité. Le nombre des petits par portée est diminué, leur poids est légèrement inférieur à la normale mais aucun ne présente de malformations.

Récemment, Robson et Sullivan (1963), expérimentant chez le lapin ont obtenu des anomalies avec l'Imipramine (Tofranil). Sur 12 lapines traitées, 7 fœtus anormaux dont 3 gravement atteints furent observés. Il s'agit pour l'instant de résultats fragmentaires qui mériteraient d'être étayés par des observations plus étendues car sur le plan clinique il semble qu'aucun accident n'ait été signalé.

### *Barbituriques*

La vaste expérience médicale que l'on possède de ces substances employées comme sédatifs, hypnotiques et narcotiques, conduit à penser qu'elles ne sont pas dangereuses pour le fœtus humain. Même des doses

massives absorbées au cours de tentatives de suicide ne paraissent avoir provoqué ni avortement, ni malformation.

Le Phénobarbital, dont l'activité antimitotique a été récemment mise en évidence par *Setala, Lindros* et collab. (1963), mériterait d'être étudié, car il pourrait être dangereux pour l'embryon.

*Stimulants du système nerveux.* Les médicaments appartenant à ce groupe, employés comme psycholeptiques ou comme anorexiques, n'ont pratiquement pas été examinés sur le plan expérimental.

Avec *Mercier-Parot* (1961, 1963), nous avons fait un petit nombre d'observations chez le rat avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase, le Niamide, qui est un stimulant du système nerveux. Des doses correspondant à celles utilisées en clinique déterminent des résorptions mais pas de malformations.

Lorsque des rats des deux sexes sont soumis à des traitements chroniques de 12 à 15 mois on constate une forte diminution de la fertilité. Les nouveau-nés sont normaux, leur croissance somatique est semblable à celle des témoins mais le comportement sexuel se trouve perturbé. Cela a été très net chez un groupe de jeunes femelles qui reçurent aussi après leur sevrage du Niamide. Elles refusaient le mâle et pratiquaient des simulacres d'accouplement entre elles. Ce comportement dura pendant 2 mois environ (fig. 4).

Sur le plan clinique, un anorexique, la Préludine ou Phénométrazine, a été incriminé dans l'étiologie de malformations (*Powell et Johnstone* 1962).

Nous avons également eu connaissance d'un cas de malformations multiples chez un enfant dont la mère avait absorbé dès le début de la grossesse un psycholeptique, le Dominal (chlorhydrate de N[3-diméthyl-amino-propyl]thiophényl-pyridylamine). Si ce cas isolé mérite d'être signalé, il ne saurait être question d'en tirer pour l'instant la moindre déduction.

## II. Antitumoraux

Un nombre considérable de substances chimiques ont été essayées dans le traitement des tumeurs malignes. Leur action inhibitrice sur la division des cellules néoplasiques toutefois n'est pas spécifique. Elle semble seulement due à une différence de l'effet mitoclasique qu'elles exercent sur les tissus normaux et tumoraux. *Meier, Loustalot et Desaulles* (1957), *Loustalot* et collab. (1958) ont bien mis en évidence ce fait, en montrant que les mêmes doses de Démécolcine ou de Triéthylèneméla-mine, qui s'opposent à la croissance tumorale, inhibent aussi le granu-lome expérimental.

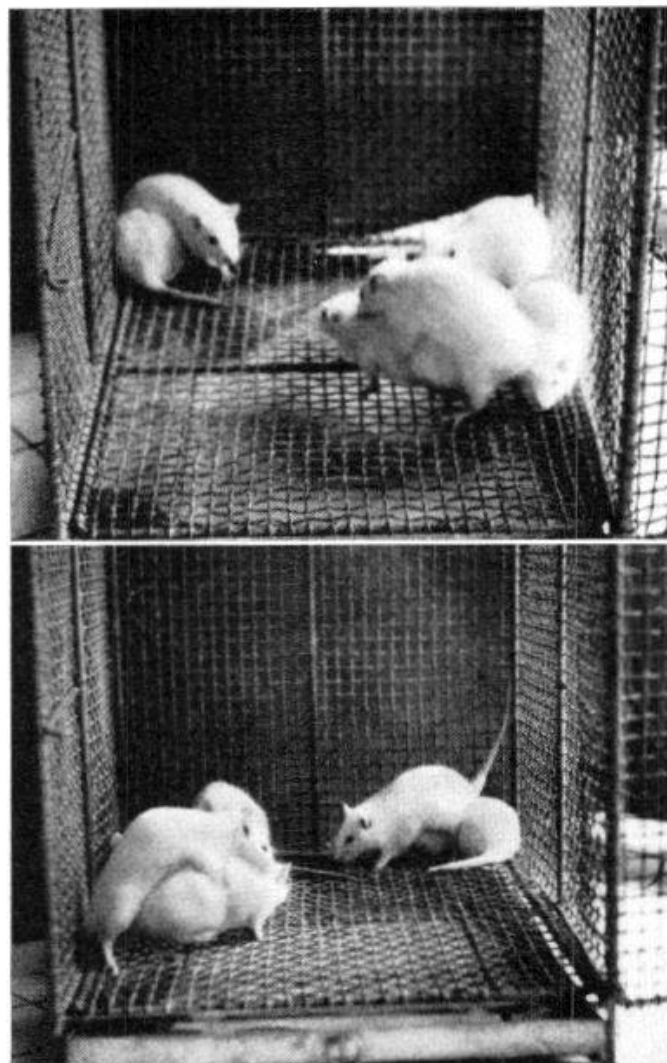


Fig. 4. Effet du Niamide sur le comportement sexuel de jeunes rattes. Réflexes d'accouplement entre femelles.

Il n'est donc pas surprenant que les antitumoraux puissent également agir sur d'autres phénomènes de croissance rapide, en particulier sur ceux qui caractérisent le développement embryonnaire.

Du point de vue chimique, les antitumoraux constituent un ensemble hétérogène difficile à classer. Cependant en tenant compte de leur mode d'action ou du moins du caractère prédominant de leur action, on peut distinguer trois grands groupes: les alkylants qui provoquent une dénaturation des nucléoprotéines comme par exemple la chloréthazine ou moutarde à l'azote, les antimitotiques qui empêchent la formation du fuseau, comme la colchicine et les antimétabolites qui arrêtent les divisions cellulaires en s'opposant à la synthèse d'un métabolite essentiel de la cellule.

Dans ce dernier groupe, on trouve un grand nombre de substances très intéressantes pour l'embryologiste, notamment l'aminoptérine, l'acide x-méthylfolique et la 6-mercaptopurine.

Les premières recherches sur l'embryon des mammifères semblent avoir été faites par *Haskin* (1948) à l'aide de la moutarde à l'azote. Par la suite, *Thiersch* et collab. (1950), *Nelson* (1952), *Murphy* (1956), *Nishimura* (1958) et nous-mêmes (*Tuchmann-Duplessis* et *Mercier-Parot* (1957-1960) fûmes conduits à faire des observations plus étendues avec divers antitumoraux.

### *Alkylants*

Les agents alkylants réagissent avec certains groupements protéiques et provoqueraient de ce fait une dénaturation et une précipitation de l'acide désoxyribonucléique assez semblable à celle produite par les radiations. On les désigne souvent aussi sous le terme de «substances radiomimétiques». Elles provoquent comme les radiations des atteintes graves des cellules non tumorales se traduisant par une inhibition de l'hématopoïèse, l'involution des formations lymphoïdes et l'apparition de lésions ulcéreuses de la muqueuse intestinale (tableau 6).

Tableau 6

Antitumoraux capables de perturber le développement prénatal des mammifères

#### 1. *Agents alkylants* – Action sur les nucléoprotéines

Méthyl-bis ( $\beta$ chloréthyl) amine hydrochloride ( $\text{HN}_2$ ) ou moutarde à l'azote

Triéthylènemélatamine (TEM)

N N'N'' triéthylèneposphoramide

C.B. 1348 «chloraminophène» ou chlorambucil

1,4 Diméthane-sulfonyl-oxybutane ou Myleran

La *Chloréthazine* ou moutarde à l'azote produit surtout des malformations des membres (*Haskin* 1948; *Danforth* 1954). La gravité et le type morphologique des anomalies sont en rapport avec la date du traitement. *Murphy* (1960), d'autre part, constate qu'un tiers de la dose létale maternelle ( $\text{DL}_{50}$ ) détruit 50% des embryons et que l'action tératogène se manifeste déjà pour des doses beaucoup plus faibles.

Bien que les effets tératogènes de la moutarde à l'azote se retrouvent aussi chez d'autres espèces animales, il ne semble pas que des accidents cliniques aient été rapportés. Dans leur revue très documentée sur l'action des antitumoraux dans le traitement des hémopathies malignes, *Chassagne* et *Georges-Janet* (1962) signalent que trois femmes traitées pendant leur grossesse par la moutarde à l'azote, eurent des enfants normaux.

Le *Triéthylènemélatamine* ou TEM est une substance très toxique. Elle est surtout abortive, son action tératogène est assez limitée et s'ob-



serve mieux lorsque le traitement est institué 2 à 3 jours après l'implantation. Après des traitements précoces, on a observé chez le rat une destruction presque complète des embryons.

Nous avons fait des constatations analogues (*Tuchmann-Duplessis* et *Mercier-Parot* [1960]). Toutefois, en diminuant les doses et en commençant le traitement après le 6<sup>e</sup> jour, nous avons observé seulement 50–75 % de résorptions. Les fœtus survivants présentent une hypotrophie accentuée; de plus, 5–10 % d'entre eux sont porteurs de malformations apparentes.

Chez la souris, *Jurand* (1959) a également constaté que le TEM était plus abortif que tératogène. Il existe une relation constante entre les doses administrées et la fréquence des résorptions fœtales. Les survivants sont plus petits et présentent souvent des malformations de type hétérogène.

Le système nerveux, l'œil et le squelette sont le plus souvent intéressés.

En clinique, il ne semble pas que des malformations aient été signalées. *Chassagne* et *Georges-Janet* citent trois observations de femmes atteintes de maladie de Hodgkin traitées à des dates variables de leur grossesse par le TEM. Elles donnèrent naissance à des enfants normaux.

Deux substances sont à rapprocher du TEM, le *Triéthylènegphosphoramide* et le *Thiotriéthylènegphosphoramide*. Elles sont très toxiques pour la mère et le fœtus.

La première détermine 100 % de résorptions fœtales chez le rat lorsque le traitement est institué à partir du 7<sup>e</sup> jour. Des traitements plus tardifs ne détruisent que la moitié des fœtus mais la majorité des survivants présente de graves anomalies du système nerveux, des viscères et du squelette facial (*Thiersch* 1960). Avec le *Thiotriéthylènegphosphoramide*, *Murphy* (1960) a obtenu un fort pourcentage de résorptions et des malformations apparentes chez la majorité des fœtus survivants.

*Le Chloraminophène* ou *Chlorambucil* est probablement le corps le plus tératogène parmi les agents alkylants. Selon *Murphy* (1960), la dose tératogène chez le rat se situe entre la moitié et le quart de la  $DL_{50}$  maternelle. Des injections faites au 12<sup>e</sup> jour de la gestation déterminent jusqu'à 90 % de malformations: torsions de la queue, réduction du nombre des côtes, raccourcissement des os longs, fentes du palais et syndactylies.

En commençant le traitement plus tôt, à partir du 6<sup>e</sup> ou du 7<sup>e</sup> jour, nous avons observé 30–50 % de résorptions et 7–25 % de malformations (tableau 7).

Dans la majorité des cas, il s'agit d'anomalies du système nerveux: anencéphalies et spina bifida, de l'œil: microphthalmies et anophthalmies et plus rarement des malformations viscérales et cardiaques (fig. 5, 6, 7).



Tableau 7  
Influence du Chlorambucil sur la gestation et le développement fœtal du rat

Doses mg/kg	Dates du traitement	Résultats	
		% de résorptions totales	% de malformations
2	6e, 7e, 8e jour	43	7
2	7e, 8e, 9e jour	30	7
2	7e, 8e jour	0	0
3	8e, 9e jour	50	12
4	7e, 8e, 9e jour	21	25

Nous avons observé surtout des malformations nerveuses et oculaires alors que *Murphy* avait obtenu des anomalies squelettiques, ce fait est dû à la différence des dates de traitement. On constate ainsi que la

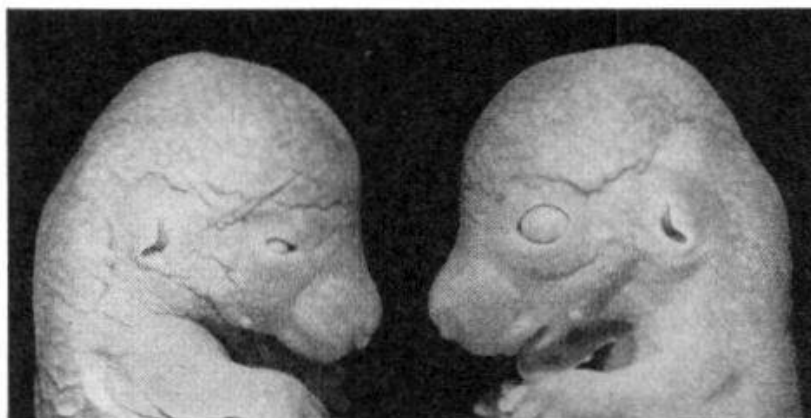


Fig. 5. Microphthalmie chez un fœtus de rat après traitement par le Chlorambucil.  
A droite, témoin.



Fig. 6. Micrognathie chez un fœtus de rat après traitement par le Chlorambucil.

nature de la malformation dépend avant tout du moment auquel l'agent tératogène agit.

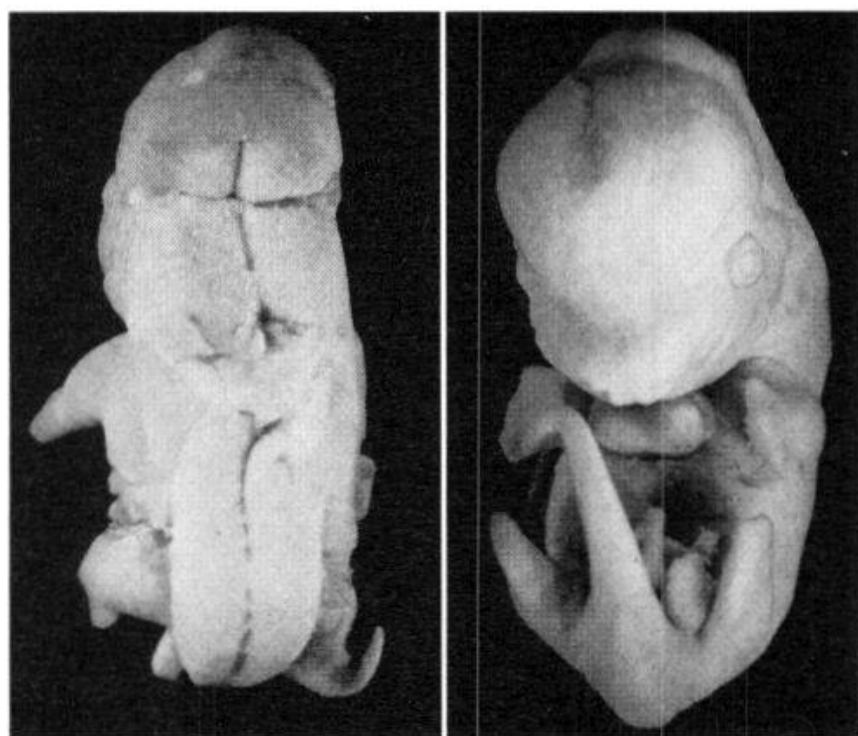


Fig. 7. Malformations produites par le Chlorambucil. — A gauche, craniorachischisis; à droite, exocardie.

La souris est aussi très sensible à l'action du Chlorambucil. *Didcock* et collab. (1956) constatent une destruction totale de la portée avec des traitements institués avant la nidation, après le 10<sup>e</sup> jour le taux de résorptions reste important. Les fœtus survivants sont tous hypotrophiques et un nombre élevé présente des malformations squelettiques et viscérales.

Le *Diméthanesulfonyl-oxybutane*, plus souvent désigné par *Myleran* ou *Busulfan*, est un antitumoral très utilisé en thérapeutique. Comme les autres agents alkylants il a des propriétés embryotoxiques et tératogènes. Il détermine sensiblement le même type de malformations que le Chlorambucil. De plus, il possède aussi une action inhibitrice sur la lignée germinale mâle de l'adulte et serait capable de provoquer la stérilité de la descendance (*Bollag* 1953).

Cette action assez exceptionnelle confère une grande signification à une observation clinique rapportée par *Diamond* et collab. (1960). Les auteurs eurent l'occasion d'examiner un enfant hypotrophique, atteint de malformations multiples, dont la mère avait été traitée pendant sa grossesse par le Myleran et la 6-mercaptopurine. Or cet enfant présentait à côté d'anomalies banales, une forte hypoplasie de l'ovaire

et de la thyroïde. L'existence de ces lésions est en faveur de l'action tératogène du Myleran pour le fœtus humain.

Le Myleran qui en plus de ses effets embryotoxiques et tératogènes semble capable de stériliser la descendance, est actuellement le seul agent alkylant pour lequel des doutes cliniques sérieux existent.

### *Antimitotiques*

Parmi les substances de ce groupe, la Colchicine est la mieux étudiée du point de vue cytologique. Depuis les travaux classiques de *Dustin*, on sait qu'elle inhibe la division cellulaire en la bloquant au stade de la métaphase; c'est un dépolarisant du fuseau (tableau 8).

Tableau 8

Antitumoraux capables de perturber le développement prénatal des mammifères

#### 2. Agents antimitotiques – Action sur le fuseau

Colchicine

Désacétyl-méthyl-colchicine ou colcémide

Désacétylthiocolchicine

Podophylline

Uréthane

Actinomycine D

La *Colchicine* a surtout des effets abortifs (*Didcock* 1956). Lorsqu'elle est administrée chez la souris et le lapin même après l'implantation, elle provoque un très fort pourcentage de résorptions, pouvant aller dans certains cas jusqu'à la destruction de toute la portée. Cependant aucune malformation ne semble avoir été observée sous l'effet de la Colchicine.

Les dérivés de la Colchicine, la *désacétylméthyl-colchicine* ou *colcémide*, et la *désacétyl-thiocolchicine* tout en étant moins toxiques que la Colchicine sont seulement abortifs mais ne semblent pas tératogènes.

Lorsque la Colcémide est administrée à des rattes à raison de 0,5 mg du 7<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour de la gestation, toute la portée se trouve détruite. Avec des doses de 0,2 mg le taux de résorptions est de 40 à 50 %, les fœtus survivants ne présentent pas de malformations apparentes (*Tuchmann-Duplessis, Mercier-Parot* 1960). *Thiersch* (1958) a obtenu des résultats analogues avec la thiocolchicine.

La destruction de la portée semble pouvoir être obtenue chez la ratte même à des stades avancés de la gestation. En effet, les dérivés de la Colchicine affectent non seulement le développement embryonnaire par une action cytotoxique mais modifient aussi la mobilité utérine. *Thiersch*

(1958) a noté que pendant la seconde partie de la gestation la thio-colchicine augmente tellement la contractibilité utérine, que les fœtus se trouvent pour ainsi dire écrasés in utero.

Chez la chienne, cette hyperexcitabilité utérine détermine l'expulsion des fœtus 48 heures après l'institution du traitement.

Les rares observations cliniques que l'on possède sur les effets de la colchicine et de la colcémide font penser qu'aux doses thérapeutiques ces antimitotiques ne déterminent pas de malformations.

La *podophylline* est un médicament ancien qui rentre dans la composition de nombreux laxatifs.

Elle possède en plus de ses propriétés antimitotiques, une action stimulante sur la mobilité utérine.

*Thiersch* (1963) a récemment examiné les effets de la podophylline et de la podophyllotoxine chez le rat. Des doses de 0,5 mg données une ou deux fois pendant la première moitié de la gestation déterminent un fort pourcentage de résorptions. Les fœtus survivants présentent diverses altérations, œdèmes, hémorragies, hypotrophies, etc., mais pas de grosses malformations apparentes.

*Cullis* (1962) a attribué les malformations trouvées chez un enfant à l'absorption de podophylline par sa mère. A la suite de cette observation, d'autres cas de malformations ont été signalés dans lesquels la podophylline semblait pouvoir être incriminée.

Les enquêtes cliniques se poursuivent, mais les faits déjà recueillis ont paru suffisamment troublants pour inciter les autorités responsables à prendre des mesures préventives à l'égard de ce médicament et à interdire son usage chez la femme enceinte.

L'*Uréthane* ou Carbamate d'éthyle est peu toxique et possède une faible activité antimitotique. Il est souvent employé comme solvant de médicaments.

Chez le rat, l'uréthane s'avère peu nocif. Avec des doses de 75 mg données du 7<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour on n'observe aucune perturbation de la gestation, peu de fœtus sont résorbés mais l'un d'eux présente des pieds bots. Des doses de 150 à 200 mg administrées au début de la gestation déterminent jusqu'à 70 % de résorptions (*Tuchmann-Duplessis, Mercier-Parot* 1960).

La souris paraît plus sensible à l'action de l'uréthane. *Nishimura* (1958) a observé non seulement des résorptions mais également des anomalies squelettiques. L'action tératogène s'observerait seulement chez les animaux traités entre le 9<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour de la gestation.

Bien que l'uréthane ait peu d'applications cliniques, *Chassagne* a

relevé trois observations de femmes traitées pendant leur grossesse par ce produit. Leurs enfants étaient normaux.

### *Actinomycine D*

Cet antibiotique isolé par *Waksman* et *Woodruff* (1940) possède des propriétés antimitotiques et cytotoxiques bien mises en évidence par *Pugh* et collab. (1956). Depuis 1957, l'Actinomycine a été utilisée avec succès dans le traitement de l'adénocarcinome mammaire et dans les leucémies lymphoïdes et myéloïdes. C'est en expérimentant sur la ratte que nous avons observé ses effets tératogènes (*Tuchmann-Duplessis* et *Mercier-Parot* 1958) (fig. 8 et 9). Une étude systématique poursuivie pendant 2 années nous a permis de préciser les particularités de l'action exercée par l'Actinomycine sur la gestation et le développement embryonnaire.

Des traitements, faits entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour qui suivent l'accouplement, déterminent 40–50 % de résorptions; les fœtus survivants paraissent normaux. Des injections entre le 7<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour déterminent 30 % d'avortements et 20–50 % de malformations.

Après le 10<sup>e</sup> jour de la gestation, on observe encore des résorptions mais plus de malformations (tableau 9).

Les effets abortifs et tératogènes s'observent pour des doses de 50 à

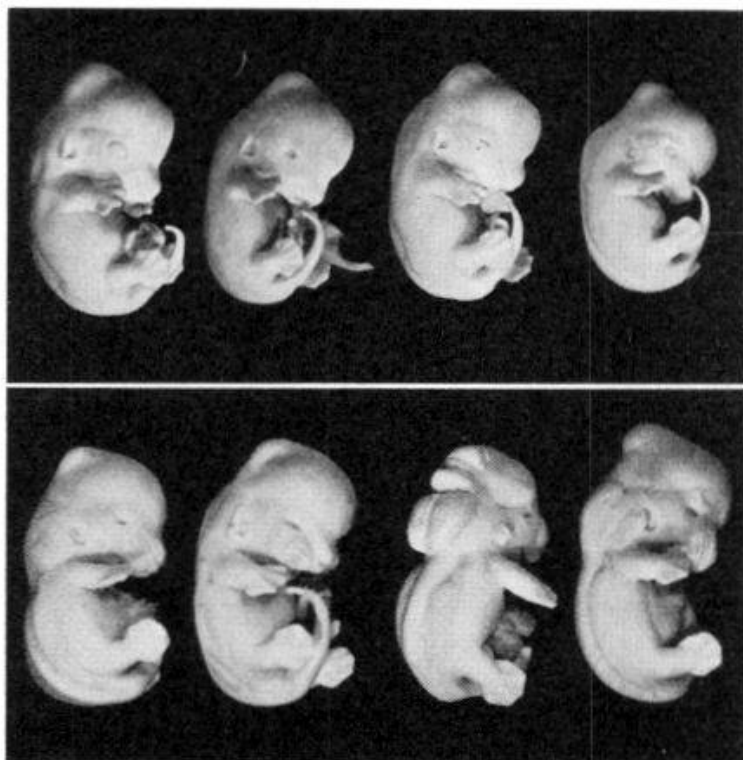


Fig. 8. Fœtus de rat avec malformations oculaires et nerveuses, après traitement par l'Actinomycine D.



75  $\gamma$ /kg, c'est-à-dire à des doses qui sont inférieures à celles préconisées en clinique (fig. 10).

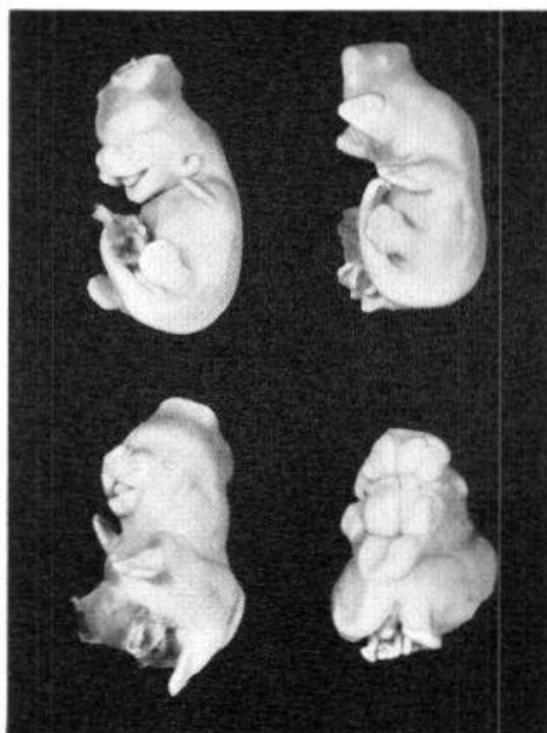


Fig. 9. Fœtus de rat avec graves malformations de la face et du système nerveux après traitement par l'Actinomycine D.

L'Actinomycine provoque des malformations polymorphes. Elles intéressent pratiquement tous les organes: système nerveux, œil, cœur, viscères et squelette. Dans certains cas, l'atteinte est si grave que des monstruosités se trouvent réalisées (fig. 11 et 12).

Tableau 9  
Influence de l'Actinomycine D sur la gestation et le développement fœtal du rat

Doses $\mu$ g/kg	Dates du traitement	Résultats	
		% de résorptions totales	% de malformations
25	7e, 8e, 9e jour	38	0
50	7e, 8e, 9e jour	35	17
75	7e, 8e, 9e jour	42	19
75	8e, 9e jour	38	50
100	8e, 9e jour	45	56

Le lapin s'avère aussi très sensible à l'action abortive et tératogène de l'Actinomycine (*Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot 1960*). Avec des doses de 50 à 75  $\gamma$ /kg, nous avons constaté un fort pourcentage de résorptions et des malformations intéressant le système nerveux et l'œil: spina bifida, encéphalocèle, microphthalmie et anophthalmie (fig. 13).



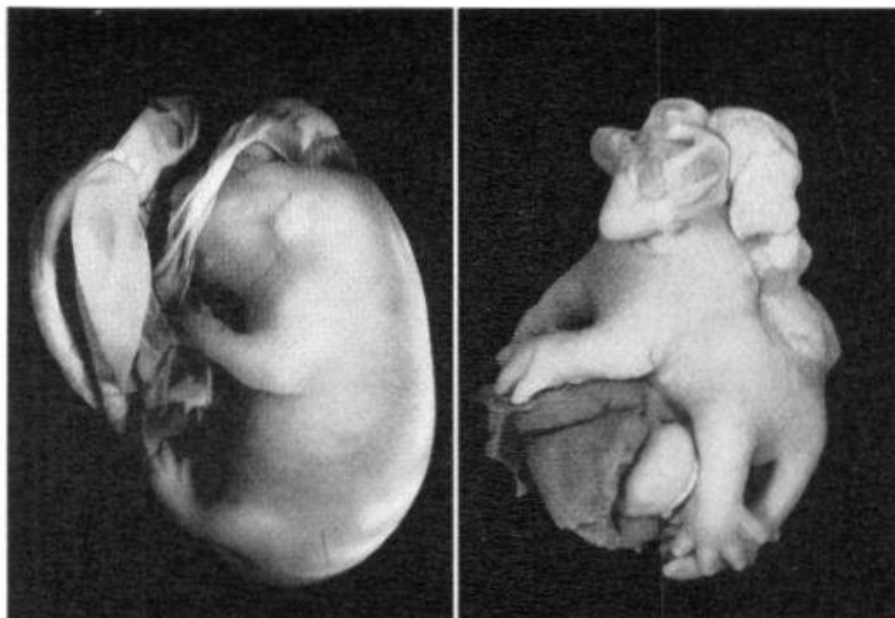


Fig. 10. Malformations produites par l'Actinomycine D. - A gauche, anencéphalie avec accolement des membranes; à droite, fœtus avec craniorachischisis, cœlosomie et anomalies complexes de la face.

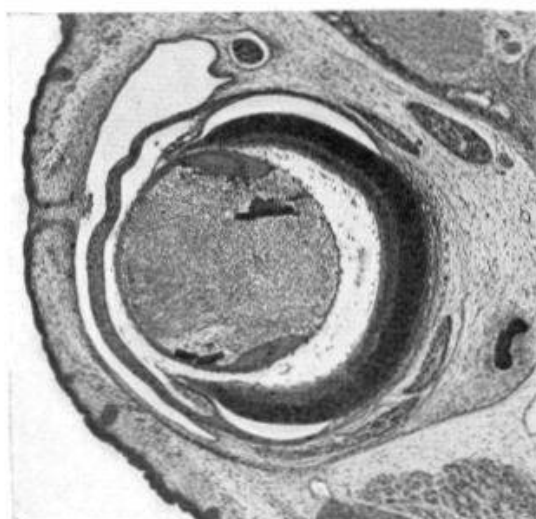


Fig. 11. Cataracte chez un fœtus de rat traité par l'Actinomycine D.

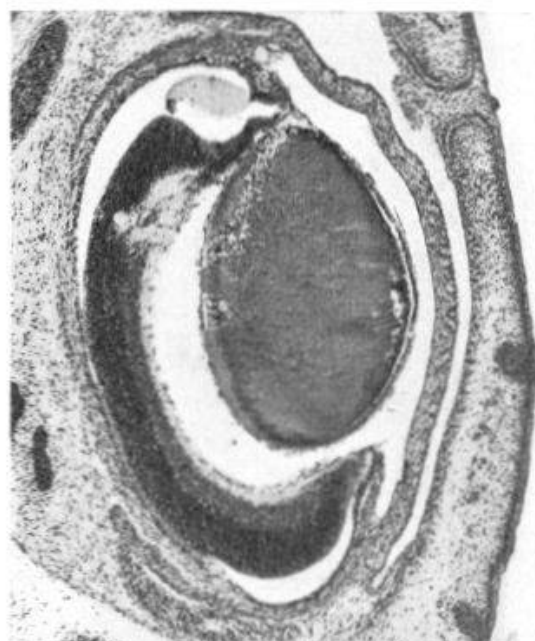


Fig. 12. Malformations oculaires produites par l'Actinomycine D. - En haut, absence du nerf optique avec émergence des fibres optiques vers le pôle antérieur (en gris clair); en bas, inversion de la rétine et cristallin anormal.

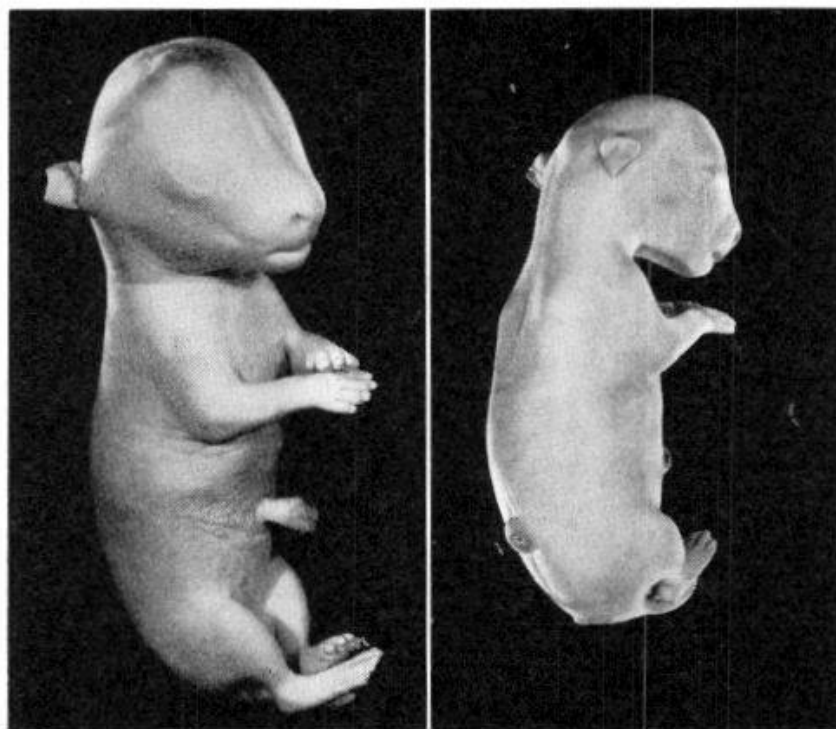


Fig. 13. Malformations produites chez le lapin par l'Actinomycine D. – A gauche, encéphalocèle; à droite, spina bifida.

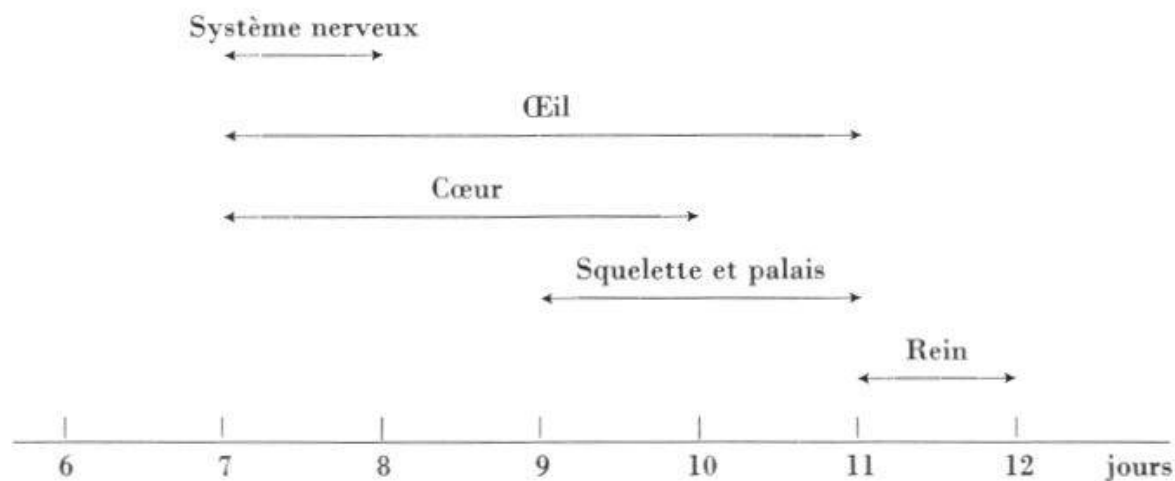
### *Antimétabolites*

Ce groupe d'antitumoraux a fait l'objet des recherches les plus étendues chez l'embryon, c'est aussi celui dans lequel on trouve les composés les plus tératogènes (tableau 10).

### *Antagonistes de l'acide folique*

Depuis les travaux de *Richardson* et *Hogan* (1946) et de *Giroud* et *Lefebvres* (1951), on sait que des régimes déficients en acide folique perturbent la reproduction et peuvent déterminer diverses malformations

Malformations obtenues en fonction du temps par déficience folique  
(schématisées d'après les travaux de *Nelson* et collab.)



dans la descendance. Chez le rat, *Nelson* et collab. (1952) ont pu produire un fort pourcentage de malformations en ajoutant à un régime déficient en acide folique un antagoniste de celui-ci, l'acide x-méthylfolique.

Les recherches des auteurs américains, poursuivies pendant plusieurs années, leur ont permis de démontrer que la nature des anomalies dépend du stade du développement auquel l'antivitamine est donnée. Entre le 7<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour on observe des malformations du système nerveux, entre le 7<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour c'est le développement de l'œil qui se trouve perturbé. Les anomalies du cœur se produisent entre le 7<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour, le palais et la face sont perturbés dans leur développement entre le 9<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour alors que pour le rein la période critique se situe entre le 11<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour (*Nelson* 1960) (schéma).

Tableau 10

Antitumoraux capables de perturber le développement prénatal des mammifères

### 3. Antimétabolites

#### a) Antagonistes de l'acide folique

Aminoptérine

Acide x-méthylfolique

#### b) Antagonistes des purines

6-mercaptopurine

6-chloropurine

2,6-diaminopurine

Thioguanine

Azaguanine

6-chloroguanine

#### c) Antagonistes des glutamines

0-diazoacétyl-1-sérine ou Azasérine

6-diazo-5-oxo-L-norleucine ou D.O.N.

Alazopeptine

Diazomycine

Actidione

#### d) Antagonistes des thymines et thymidines

5-fluoro-2'-déoxyuridine

Aza-uracile

5-fluoro-uracile

5-fluoro-uridine

#### e) Antagonistes des pyrimidines

2,4-diaminopyrimidine

2-4'-diamino-5-p-chlorophényl-6-éthyl-pyrimidine

1-méthyl-4-aminopyrazolo-(3,4d)-pyrimidine ou Daraprim

#### f) Antagonistes de la nicotinamide

6-aminonicotinamide

Thiadiazole (2-éthylamino-1,3,4-thiadiazole)

Triazène (3,3-diméthyl-1-phényl-triazène)

La souris et le chat se sont avérés encore plus sensibles que le rat à l'action tératogène de l'acide x-méthylfolique. Nous avons constaté chez la souris un fort pourcentage de graves malformations nerveuses alors que chez le chat ce sont des anomalies viscérales et squelettiques qui prédominent (*Tuchmann-Duplessis, Lefebvres et Mercier-Parot 1957-1959*) (fig. 14-18).

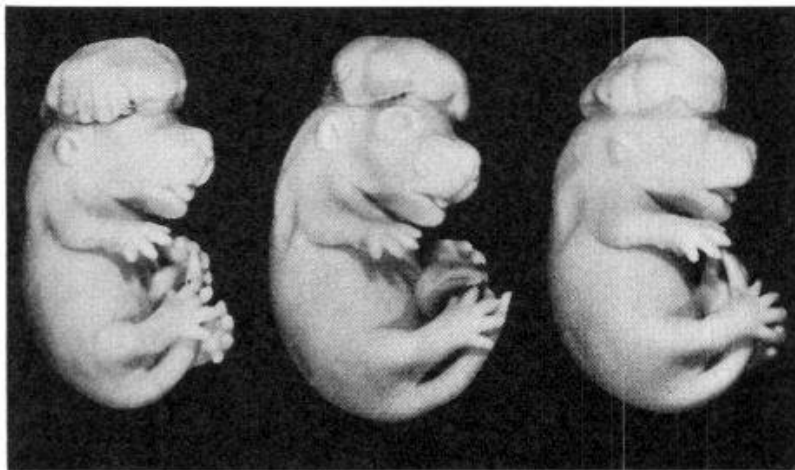


Fig. 14. Anencéphalies produites par l'acide x-méthylfolique chez la souris.

Un autre antifolique très puissant, l'aminoptérine, a été utilisé par *Thiersch* (1950-1952). Lorsque l'aminoptérine est donnée avant l'implantation, elle provoque 100 % de résorptions. Après l'implantation, elle détermine des résorptions et des malformations.

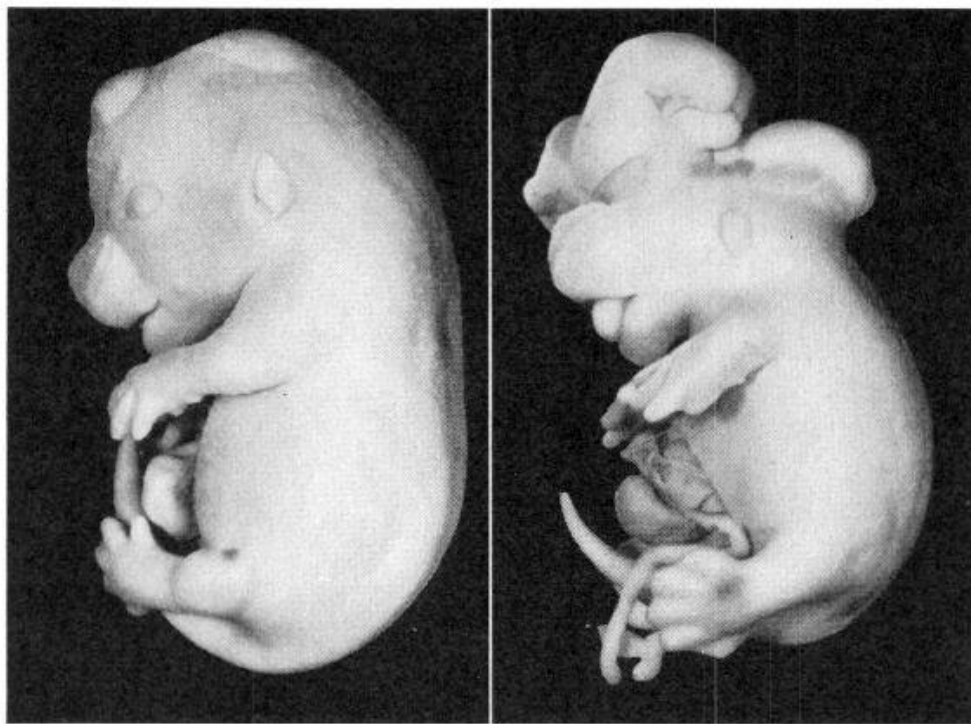


Fig. 15. Fœtus de souris après traitement par l'acide x-méthylfolique. – A gauche, encéphalocèle; à droite, anencéphalie avec rhombencéphale rejeté en arrière.

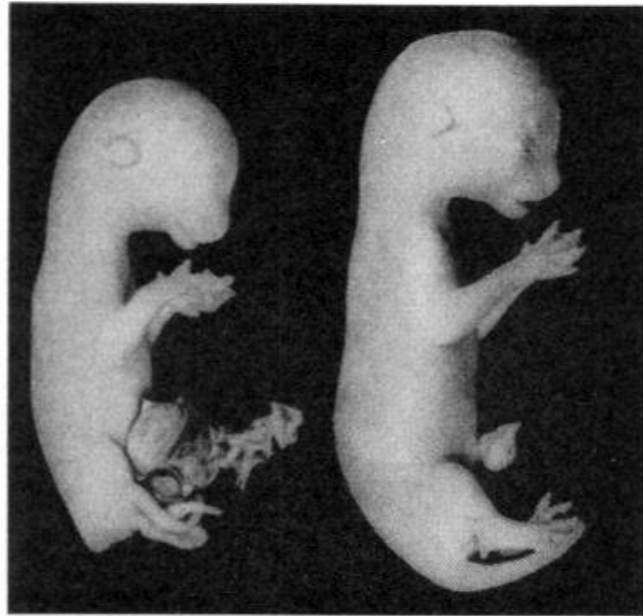


Fig. 16. Malformations produites par l'acide x-méthylfolique chez le chat. – A gauche, fœtus hypotrophique avec anourie et cœlosomie; à droite, témoin.

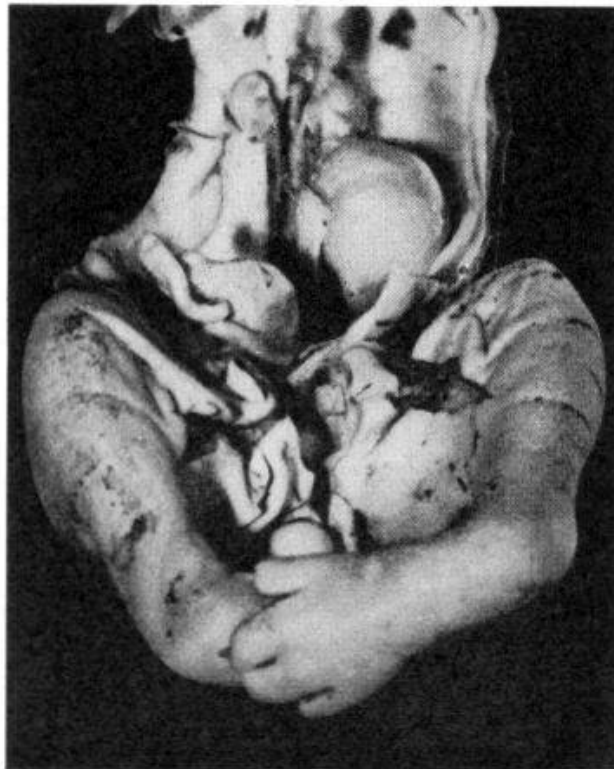


Fig. 17. Fœtus de chat, avec agénésie du rein droit et pied-bot sous l'effet de l'acide x-méthylfolique.

Le grand pouvoir abortif de l'aminoptérine a incité *Thiersch* (1952 à 1960) à essayer ce corps pour des avortements thérapeutiques. Sur 24 femmes traitées entre la 3<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine de la grossesse, 16 avortèrent. Dans 7 cas, la gestation dut être interrompue chirurgicalement. L'examen de ces fœtus révéla l'existence de graves malformations sem-



blables à celles observées chez l'animal. Un enfant né à terme était anencéphale.

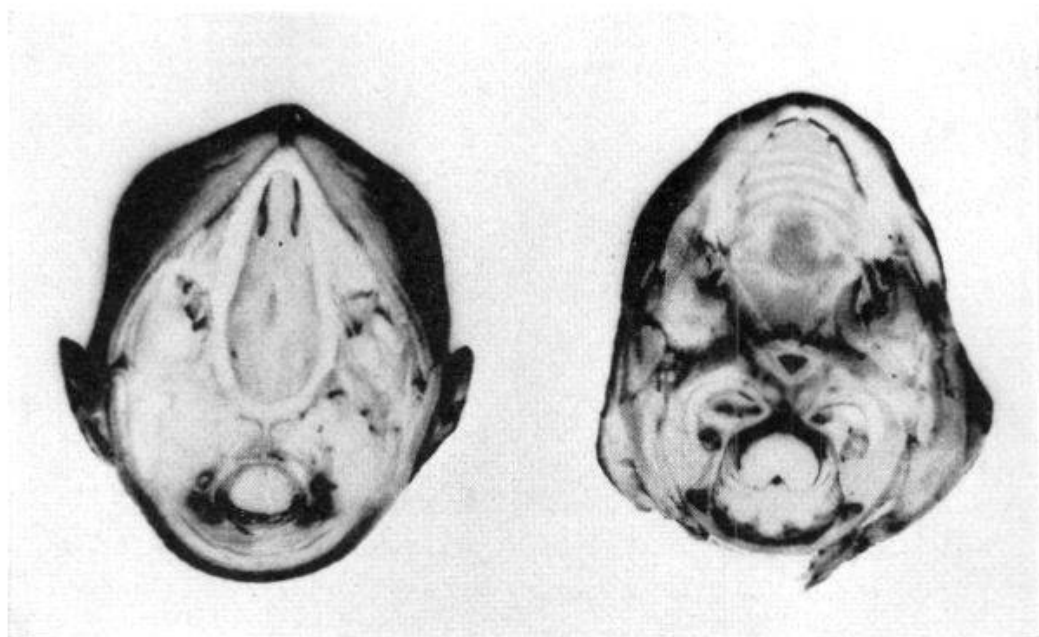


Fig. 18. Fœtus de chat, après traitement par l'acide x-méthylfolique montrant une fente du palais à gauche; à droite, témoin.

L'action tératogène de l'aminoptérine pour le fœtus humain a été confirmée. *Meltzer* (1956) a rapporté une observation de tentative d'avortement faite au cours du 2<sup>e</sup> mois (20 mg d'aminoptérine absorbés en plusieurs semaines) qui fut suivie de la naissance d'un enfant avec pied-bot et craniosynostose. De leur côté, *Warkany* et collab. (1959) ont observé un enfant hypotrophique présentant une dysostose crânienne, une fente palatine et des anomalies de la position des oreilles; la mère avait fait une tentative d'avortement en employant l'aminoptérine.

Les antagonistes de l'acide folique se sont donc avérés tératogènes chez diverses espèces animales et chez l'homme. Les raisons de cette grande nocivité pour l'embryon ne sont pas connues. Le rôle joué par l'acide folique dans les processus biologiques fondamentaux y compris dans les phénomènes de croissance, rend toutefois très plausible l'idée qu'une déficience vitaminique même temporaire peut perturber le développement prénatal et produire des anomalies. Il semble, en effet, que les besoins en acide folique de l'embryon soient très supérieurs à ceux de l'adulte. *Nelson* (1960) attribue l'important pouvoir tératogène des antifoliques au fait que la marge entre leurs effets tératogènes et embryotoxiques est très grande.

#### *Antagonistes des purines*

La 6-Mercaptopurine a fait l'objet de nombreuses recherches. Assez toxique pour la mère, elle provoque surtout des résorptions.



Lorsqu'elle est donnée aux 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jours de la gestation, *Thiersch* (1954) constate chez le rat jusqu'à 90 % de résorptions avec des doses de 10 mg/kg. Nous avons également observé 30-50 % de résorptions, les fœtus survivants sont en majorité sous-développés, certains sont œdémateux ou présentent des hémangiomes ou des torsions du squelette axial. Nous n'avons pas trouvé de grosses malformations, mais *Zunnin* et *Borrone* (1955) signalent avoir observé des anomalies nerveuses et oculaires chez des rats traités du 5<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour de la gestation.

Les observations cliniques, dans l'ensemble négatives conduisent également à penser que l'activité tératogène de la mercaptopurine est réduite.

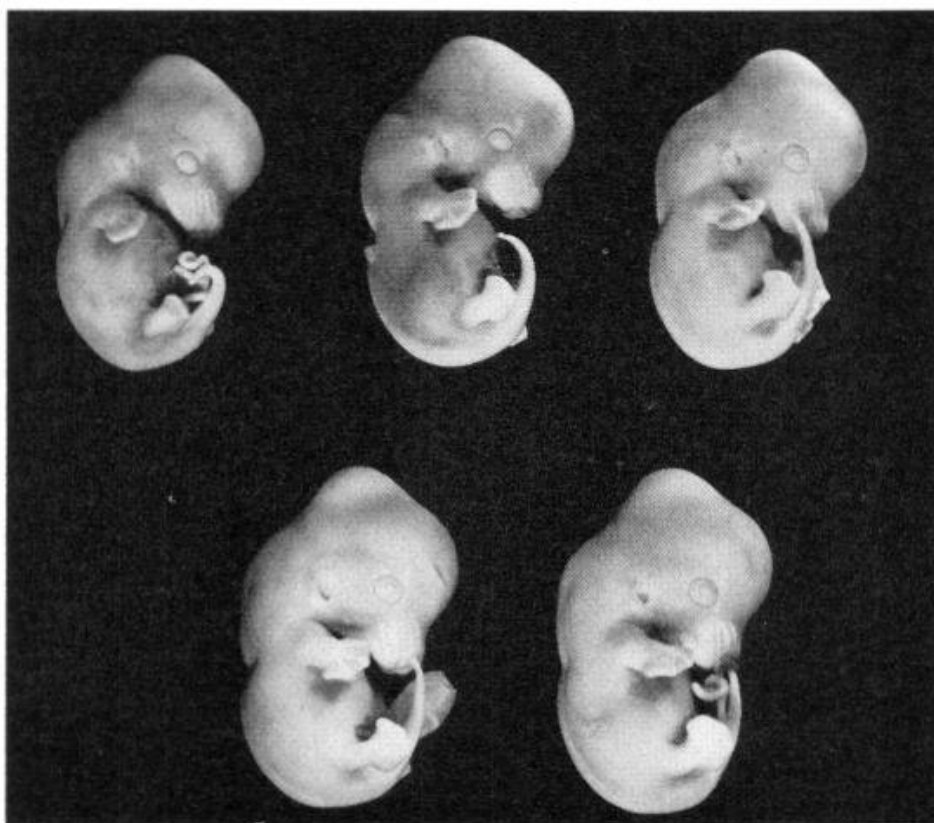


Fig. 19. Malformations produites par la 6-chloropurine. Fœtus de rat avec constriction circulaire siégeant en dessous de la racine des pattes antérieures.

La 6-*Chloropurine*, qui est moins toxique pour la mère que la 6-Mercaptopurine, est en revanche nettement plus tératogène que celle-ci. Injectée entre le 8<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour, elle détruit dans la majorité des cas toute la portée. Entre le 9<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour et entre le 10<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour, la chloropurine détermine chez le rat non seulement des résorptions mais également 30 % de malformations. Toutes les anomalies sont du même type, et consistent en une constriction circulaire du corps siégeant immédiatement en arrière de la racine des pattes antérieures (*Tuchmann-Duplessis* et *Mercier-Parot* 1959). Les anomalies ressemblent à celles rencontrées en clinique, attribuées à l'existence de brides amniotiques (fig. 19-21).

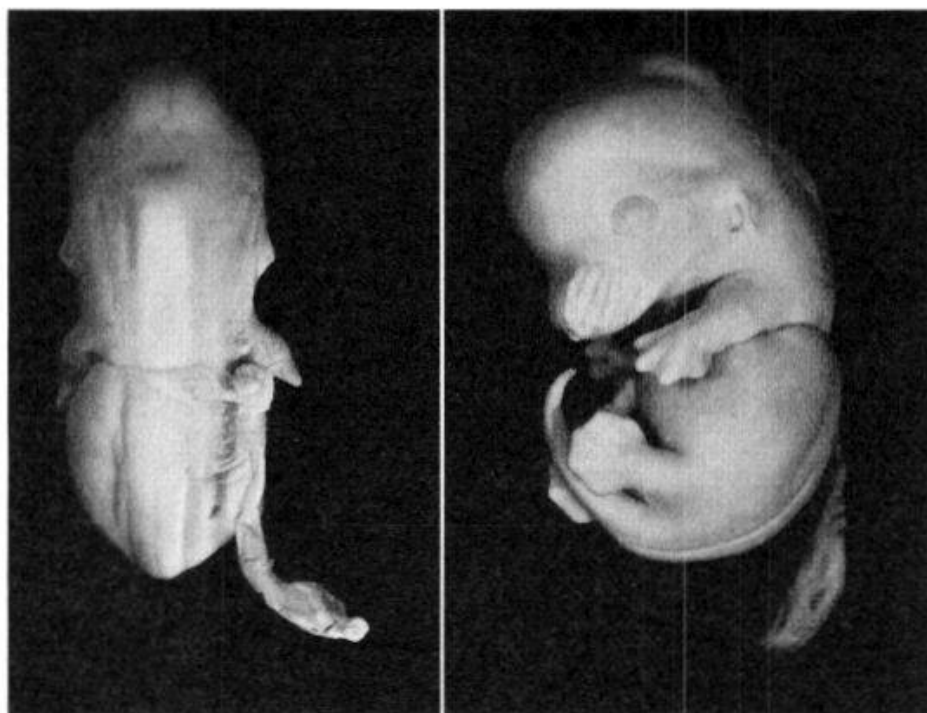


Fig. 20. Action de la 6-chloropurine. Vues postérieure et latérale d'un fœtus de rat avec accolement des membranes au niveau de la zone de constriction.

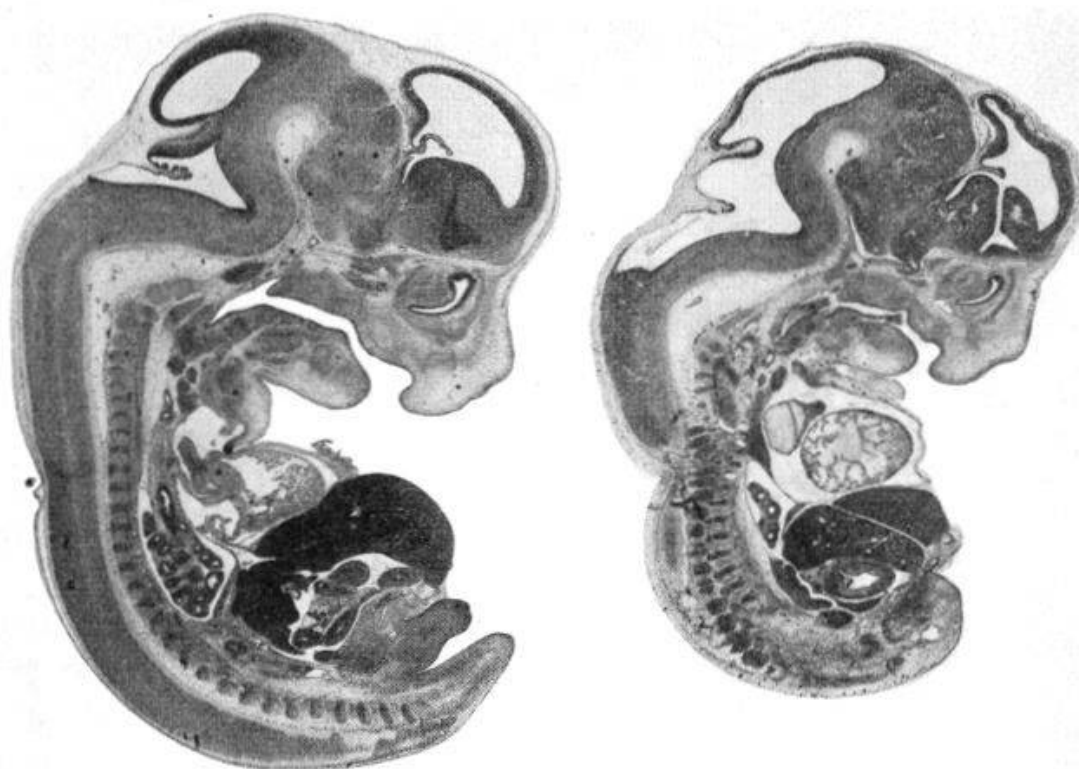


Fig. 21. Coupes sagittales de fœtus de rat présentant des constrictions du corps sous l'effet de la 6-chloropurine. Remarquez à gauche la coupe des membranes qui se trouvent en contact de la dépression du tégument. A droite, la moelle présente une importante incurvation.

La *Thioguanine* est la moins toxique et la plus tératogène parmi les substances de ce groupe. *Thiersch* (1962) a constaté qu'elle possède un important pouvoir abortif lorsqu'elle est donnée au début de la gestation. Administrée après l'implantation, elle détermine aussi des malformations du système nerveux.

#### *Antagonistes des glutamines*

Dans le groupe des antagonistes de la glutamine, c'est un antibiotique isolé à partir de cultures de streptomyces, l'*Azasérine* (0-diazo-acétyl-L-sérine) qui s'avère très nocif pour la progéniture.

*Murphy* (1960) trouve que la dose tératogène optimum pour le rat est de 2,5 mg/kg, ce qui représente environ  $1/30$  de la  $DL_{50}$  de l'adulte. Des injections faites au 12<sup>e</sup> jour déterminent, en plus des résorptions jusqu'à 76 % de malformations squelettiques: syndactylies, fentes du palais, fusion des côtes, etc.

*Thiersch* (1963) étendant ses observations à d'autres antagonistes de la Glutamine, *Norleucine* et *Alazopeptine*, obtient également des malformations chez le chat. Dans l'immense majorité des cas, ces anomalies intéressent le squelette.

La *diazo-6-oxo-5-norleucine* ou *DON*, qui s'oppose à l'incorporation de l'adénine, s'avère 10 fois plus nocive pour l'embryon que l'*Azasérine*. Des doses légères correspondant à celles préconisées en clinique déterminent une importante destruction des embryons chez le rat.

Entre le 8<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour, on observe également de nombreuses malformations de la face et de l'encéphale (*Thiersch* 1957). Chez la chienne par contre, *Friedman* (1957) a observé seulement des résorptions mais pas de malformations. Le nombre limité d'expériences ne permet cependant pas d'exclure une action tératogène du D.O.N. pour cette espèce.

#### *Antagonistes des thymines et des pyrimidines*

L'influence des antagonistes de la thymine, de la thymidine, et des pyrimidines sur la gestation du rat a été examinée en détail par *Murphy*. La substance la plus nocive pour l'embryon semble être la 5-fluoro-2'déoxyuridine. Ses effets se manifestent à très faible dose. *Murphy* (1960) a observé des malformations du squelette avec des doses s'échelonnant entre 50 et 150 mg/kg, ce qui correspond à environ  $1/20$  à  $1/10$  de la  $DL_{50}$  de l'adulte.

Les autres composés de ce groupe, l'*Azo-uracile*, la 5-fluoro-uracile et la 5-fluoro-uridine, s'avèrent également capables de provoquer des résorptions et des malformations à des doses qui n'affectent apparemment pas la santé de la mère.

Le 1-méthyl-4-aminopyrazolo (3-4 D) pyrimidine que nous avons

examiné réduit d'un quart le nombre moyen des fœtus par portée et provoque des malformations importantes intéressant l'œil, les viscères et le squelette (*Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot 1960*).

#### *Antagonistes de la nicotinamide*

Le dernier groupe d'antimétabolites, les *inhibiteurs de la nicotinamide*, qui sont plus toxiques pour l'adulte que les inhibiteurs des pyrimidines s'avèrent relativement peu tératogènes. Toutefois, avec l'*amino-nicotinamide*, *Murphy (1960)* a observé des anomalies en donnant de fortes doses correspondant à un tiers de la  $DL_{50}$  de l'adulte.

La souris semble beaucoup plus sensible à l'action tératogène de la 6-amino-nicotinamide. Chez des animaux de lignée Phipp, *Ingalls et collab. (1963)* ont observé un très fort pourcentage de fentes du palais. En vue de déterminer le mode d'action de cette substance sur l'embryon, les auteurs ont examiné le caryotype au niveau des anomalies, c'est-à-dire dans les tissus intéressés par la fente du palais et dans les régions voisines. Les embryons furent prélevés respectivement 1 et 6 jours après l'injection et comparés à des embryons du même âge dont les mères ne reçurent aucun traitement.

Cette étude comparative révéla, dans les tissus des embryons prélevés 24 heures après le traitement, 47 % de polyploïdie et 11 % de fragmentation chromosomique. Au 6e jour, le rapport était de 9 % de polyploïdie et 30 % de fragmentation chromosomique contre respectivement 2 et 4 % chez les embryons témoins.

Les intéressantes recherches d'*Ingalls*, si elles mettent en évidence un fait nouveau à savoir l'existence d'anomalies chromosomiques chez des embryons dont les mères furent traitées par un antitumoral ne permettent cependant pas de dire si les fentes du palais sont dues ou non à une aberration chromosomique.

Il est probable que ces recherches connaîtront à l'avenir un grand développement.

Deux autres antagonistes de la nicotinamide, le *Thiadiazole* et le *Triazène*, furent examinés par *Murphy (1960)* chez le rat. Ils sont également très toxiques pour la mère.

Donnés au 12e jour de la gestation à des doses correspondant à un quart ou à la moitié de la  $DL_{50}$  de l'adulte, ils déterminent surtout des fentes du palais, des syndactylies ainsi que des anomalies des côtes.

#### *Discussion et conclusion*

L'analyse des données expérimentales fait apparaître la nocivité pour la femelle gestante des antitumoraux. Certaines substances, comme la



colchicine et ses dérivés, paraissent seulement abortives, mais la majorité des autres possède en plus un pouvoir tératogène plus ou moins important.

La distinction de ces deux propriétés n'est pas toujours aisée, car selon les conditions expérimentales, une substance peut déterminer seulement des résorptions ou produire aussi des malformations. L'aminoptérine, par exemple, avait paru d'abord une substance exclusivement abortive. Elle fut de ce fait essayée par *Thiersch* pour des avortements thérapeutiques et révéla alors ses propriétés tératogènes.

En ce qui concerne les antitumoraux, la majorité semble posséder, chez le rat du moins, les deux propriétés abortive et tératogène. Les doses nécessaires pour produire la destruction des embryons sont généralement beaucoup plus élevées que celles pour lesquelles se manifeste l'action tératogène. Le degré de l'activité tératogène dépend souvent de l'écart existant entre la toxicité générale et l'embryotoxicité et de la différence des doses nécessaires pour provoquer des résorptions ou des malformations. Plus ces écarts sont grands et plus l'action tératogène a des chances d'être importante. Les antifoliques, de même que certains inhibiteurs de la thymidine, comme la 5-fluorodéoxyuridine fournissent à cet égard des exemples démonstratifs. Pour cette dernière substance très tératogène chez le rat, la  $DL_{50}$  est de 1000 mg/kg, l'embryotoxicité est de 200 mg/kg et les effets tératogènes se manifestent déjà pour des doses de 50 mg/kg, c'est-à-dire pour des quantités 20 fois inférieures à celles qui déterminent la mort de la mère.

Par ailleurs, l'action sur l'embryon ne dépend pas seulement de la nature de la substance et de la dose à laquelle elle est donnée mais plus encore du moment précis de son administration. Au cours de son développement, l'embryon passe en effet par des stades successifs durant lesquels sa sensibilité à l'action perturbatrice des facteurs externes varie.

Un exemple de l'importance du facteur chronologique nous est fourni par les retentissements de l'actinomycine sur l'embryon de rat. Selon le stade du développement embryonnaire auquel cet antibiotique est administré on observe des résorptions ou des anomalies.

L'analyse des résultats obtenus avec les antitumoraux montre, d'autre part, que la nature des malformations est étroitement dépendante de la date précise d'application de l'agent tératogène. En effet, chaque tissu, chaque organe possède une phase morphogénétique critique strictement limitée dans le temps.

En ce qui concerne les antitumoraux, cette corrélation a été bien mise en évidence dans la déficience folique qui a fait l'objet des travaux de *Nelson* et collab. (1960).

L'étude détaillée des observations cliniques a permis à *Lenz* (1962) de montrer que l'action tératogène de la Thalidomide est également limitée à une très courte période de la grossesse. Les anomalies importantes des membres ne s'observent qu'entre le 25<sup>e</sup> et le 40<sup>e</sup> jour.

Un dernier point mérite d'être considéré, celui de la signification des résultats expérimentaux et leur transposition éventuelle à l'homme.

La plupart des substances analysées dans ce rapport étant utilisées en thérapeutique, on pouvait espérer que la confrontation entre les diverses données fournirait une indication sur la valeur pratique des résultats expérimentaux. En fait, une telle transposition s'avère beaucoup plus difficile qu'elle ne le paraît à première vue.

Le nombre des observations, se rapportant à des femmes enceintes atteintes de tumeurs malignes, est assez limité.

Dans le rapport très documenté sur leucose et grossesse, *Bilski, Pasquier, Charon et Bousser* (1963) relèvent jusqu'en 1962 250 cas de leucémies associées à des grossesses. Leur enquête personnelle leur permit de réunir en plus 42 autres cas. Le plus souvent, il s'agit de femmes atteintes de leucémie chronique, car dans les syndromes aigus le mauvais état général et l'atteinte de l'appareil génital rendent les grossesses exceptionnelles et, dans 70 % de ces cas, la grossesse se termine par la mort prématurée des fœtus.

Les rares enfants survivants furent indemnes de malformations et cela que la mère ait ou non été traitée.

Dans les leucémies chroniques, la grossesse se poursuit dans deux tiers des cas et l'influence des antitumoraux semble pouvoir être mieux évaluée.

Toutefois, exception faite d'un cas de malformation coïncidant avec l'administration de Myleran et de Mercaptopurine, il a été impossible d'établir la preuve de l'action tératogène des antitumoraux sur le fœtus humain. Cela tient vraisemblablement au fait que l'action tératogène d'une substance est très difficile à saisir; elle ne se manifeste que dans des conditions bien déterminées qui se trouvent heureusement assez rarement réalisées.

Un très grand nombre d'observations est donc nécessaire pour incriminer un médicament dans l'étiologie d'une malformation. De telles conditions se sont trouvées réalisées pour la Thalidomide qui fut absorbée par un nombre considérable de femmes enceintes et aussi pour l'aminoptérine qui fut administrée par *Thiersch* pendant les périodes critiques de la grossesse à un groupe de 24 femmes.

Mais il est à craindre que d'autres substances, pour lesquelles la preuve clinique n'a pu être établie, soient également dangereuses pour le fœtus humain.



Bien qu'il soit souvent impossible de transposer des données expérimentales à la clinique, l'expérimentation animale, malgré ses imperfections, constitue un des meilleurs critères pour juger du danger éventuel de substances médicamenteuses pour la progéniture.

### *Résumé*

Les tranquillisants sont peu toxiques pour l'adulte; plusieurs d'entre eux peuvent toutefois perturber la gestation et le développement embryonnaire. Dans le groupe des dérivés glutarimiques, seule la Thalidomide s'est avérée tératogène pour la souris et le lapin alors que deux autres substances, le Doridène et l'Aturbane, ne provoquent que des avortements et cela même lorsqu'ils sont donnés à très fortes doses. Le rôle des phénothiazines de même que celui de certains stimulants du système nerveux reste discuté.

Les barbituriques paraissent peu ou pas nocifs pour l'embryon.

Les antitumoraux, qui peuvent être divisés en agents alkylants, en antimétabolites et en antimétabolites, s'avèrent très nocifs pour l'embryon des mammifères.

La majorité des substances essayées provoque des malformations intéressant le système nerveux, l'œil, le squelette et les viscères.

Le degré de l'activité tératogène des antitumoraux dépend généralement de l'écart existant entre la toxicité générale et l'embryotoxicité. Plus cet écart est grand, plus le pouvoir tératogène s'avère important.

La nature des malformations nerveuse, squelettique ou viscérale dépend, non seulement du caractère particulier de l'antitumoral, mais aussi du moment précis auquel son action se manifeste.

Plusieurs antitumoraux, comme l'Aminoptérine, le Chlorambucil et le Myleran, ont fait la preuve de leur action tératogène chez l'homme.

### *Zusammenfassung*

Die Beruhigungsmittel sind für den Erwachsenen wenig giftig, einige unter ihnen können jedoch die Schwangerschaft und die embryonale Entwicklung stören. Aus der Gruppe der Glutaminderivate hat sich allein das Thalidomid bei der Maus und beim Kaninchen als teratogen erwiesen, während 2 andere Substanzen, das Doriden und das Aturban, nur Fehlgeburten hervorrufen und dies selbst, wenn die Mittel in sehr starken Dosen verabreicht werden. Die Rolle der Phenothiazine wie diejenige gewisser Stimulantien des Nervensystems bleiben in Frage

gestellt. Die Barbiturpräparate scheinen für den Embryo wenig oder überhaupt nicht schädlich zu sein.

Die krebsbekämpfenden Mittel, die man in alkylierende Substanzen, in Antimitotica und in Antimetaboliten einteilen kann, erweisen sich für den Embryo der Säugetiere als sehr schädlich.

Der größte Teil der geprüften Substanzen ruft Mißbildungen hervor, welche das Nervensystem, das Auge, das Skelett und die Eingeweide betreffen.

Der Grad der teratogenen Wirkung der krebsbekämpfenden Mittel hängt meistens vom Unterschied zwischen der allgemeinen Toxizität und der Embryotoxizität ab. Je größer dieser Unterschied ist, desto bedeutender ist das teratogene Vermögen.

Die Art der Mißbildungen der Nerven, des Skelettes oder der Eingeweide hängt nicht nur vom besonderen Charakter des krebsbekämpfenden Mittels, sondern auch vom genauen Zeitpunkt seiner Einwirkung ab.

Verschiedene krebsbekämpfende Mittel, wie das Aminopterin, das Chlorambucil und das Myleran, haben sich beim Menschen als teratogen erwiesen.

### *Riassunto*

I tranquillizzanti sono poco tossici per l'adulto; tuttavia molti di loro possono perturbare la gestazione e lo sviluppo embrionale. Del gruppo dei derivati glutarimici, solo il Talidomide si è avverato teratogeno per il topo e il coniglio, mentre che due altre sostanze, il Doriden e l'Aturban, non provocano che aborti anche quando sono somministrati a fortissime dosi.

Il ruolo della fenotiazina come quello di alcuni stimolanti del sistema nervoso resta discusso.

I barbiturici non sembrano o sono poco nocivi per l'embrione. Gli antitumorali, che possono essere suddivisi in agenti alchilanti, in anti-mitotici e in antimetaboliti, si sono dimostrati molto nocivi per l'embrione dei mammiferi.

Gran parte delle sostanze sperimentate provoca malformazioni del sistema nervoso, dell'occhio, dello scheletro e delle viscere. Il grado di attività teratogena degli antitumorali, dipende generalmente dallo scarto esistente tra la tossicità generale e l'embrio tossicità. Più lo scarto è grande, più il potere teratogeno è importante. La natura delle malformazioni nervose, dello scheletro o viscerali, non dipende solamente dal carattere particolare dell'antitumorale, ma anche dal preciso istante in cui si manifesta la sua azione. Molti antitumorali, quali l'Aminopterin, l'Aminopterina,

il Clorambucil e il Myleran, hanno dato prova della loro azione teratogena sull'uomo.

### Summary

Tranquillisers are hardly toxic for the adult; but many of them can disturb gestation and the development of the embryo. From the group of derived glutamines, only Thalidomide has proved teratogenic in the mouse and rabbit, while two other substances, Doriden and Aturban, cause no distortions even when given in very large doses. The role of the phenothiazines, as well as that of certain stimulants of the nervous system, remains under discussion.

The barbiturates appear to be hardly or not at all noxious for the embryo.

The antitumour drugs, which can be divided into alkylating agents, antimitotics and antimetabolites, have proved to be very noxious for the embryo of mammals.

The majority of substances tested produced interesting malformations of the nervous system, the eye, the skeleton and the viscera.

The degree of teratogenic activity of the antitumour drugs generally depends on the deviation between the general toxicity and the embryotoxicity. The greater the deviation, the more severe the teratogenic action.

The nature of the nervous, skeletal or visceral malformations depends not only upon the particular character of the antitumour drugs, but also upon the precise moment at which its action occurs.

Several antitumour drugs such as Aminopterin, Chlorambucil and Myleran have given proof of teratogenic action in man.

*Bilski-Pasquier G., Charon P. et Bousser J.*: Leucose et grossesse. Rev. franç. Hémat. **2**, 289 (1962).

*Bollag W.*: Influence du Myleran sur les glandes de l'embryon de rat. Experientia (Basel) **9**, 268 (1953).

*Chassagne P. et Georges-Janet L.*: Action sur le fœtus des substances chimiques utilisées dans le traitement des hémopathies malignes (résultats expérimentaux). Rev. franç. Hémat. **2**, 272 (1962).

*Cullis J.*: Congenital deformities and herbal slimming tablets. Lancet **1962/II**, 511.

*Danforth Ch. et Center E.*: Nitrogen mustard as a teratogenic agent in the mouse. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **86**, 705 (1954).

*Diamond I., Anderson M. A. et McCreddie S. R.*: Transmission transplacentaire du Busulfan (Myleran) chez une femme leucémique; production de malformations fœtales avec cytomégalie. Pediatrics **25**, 85 (1960).

*Didcock K., Jackson D. et Robson J. M.*: Action de quelques substances nucléotoxiques dans la gestation. Brit. J. Pharmacol. **11**, 437 (1956).

*Faigle J. W., Keberle H., Riess W. et Schmid K.*: The metabolic fate of thalidomide. Experientia (Basel) **18**, 389 (1962).

- Friedman M. H.*: The effect of o-diazo-acetyl-L-serine (azaserine) on the pregnancy of the dog. *J. Amer. vet. med. Ass.* **130**, 159 (1957).
- Giroud A. et Lefebvres J.*: Influence tératogène de la carence en acide folique. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **145**, 526 (1951).
- Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Production de malformations congénitales chez la souris après administration de faibles doses de Thalidomide. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **255**, 1646 (1962).
- Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Influence de la Thalidomide sur le développement fœtal. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **156**, 343 (1962).
- Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Observations sur les répercussions tératogènes de la Thalidomide chez la souris et le lapin. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **156**, 765 (1962).
- Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. et Mercier Parot L.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/II**, 298.
- Haskin D.*: Effet de la moutarde à l'azote sur le développement somatique du fœtus de rat. *Anat. Rec.* **511**, 493 (1948).
- Ingalls I. M., Ingenita E. F. et Curley J.*: Acquired chromosomal anomalies induced in mice by injections of teratogenes in pregnancy. *Science* **141**, 816 (1963).
- Jurand A.*: Action du TEM sur les stades précoces et plus tardifs du développement de l'embryon de souris. *J. Embryol. exp. Morph.* **7**, 526 (1959).
- Lenz W.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/I**, 45.
- Lenz W. et Knapp K.*: Die Thalidomid-Embryopathie. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1232 (1962).
- Loustalot P., Desaulles P. et Meier R.*: Characterization of the specificity of action of tumor-inhibiting compounds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **76**, 838 (1958).
- Loustalot P.*: Tierexperimentelle Abklärung teratogener Nebenwirkungen von Pharmaka. Symposium über medikamentöse Pathogenese fetaler Mißbildungen. Liestal, 29 mars 1963.
- Lucey J. F. et Behrman R. E.*: Thalidomide effect upon pregnancy in the rhesus monkey. *Science* **139**, 1295 (1963).
- Meier R., Loustalot P. et Desaulles P.*: Connection between inhibiting influences on malignant and non-malignant cell growth. *Acta Un. int. Cancr.* **13**, 482 (1957).
- Meltzer H. J.*: Congenital anomalies due to attempted abortion with 4-aminopteroyl-glutamic acid. *J. Amer. med. Ass.* **161**, 1253 (1956).
- Murphy M. L. et Karnofsky D. A.*: Effect of azaserine and other growth-inhibiting agents on fetal development of the rat. *Cancer* **9**, 955 (1956).
- Murphy M. L.*: Teratogenic effects of tumour-inhibiting chemicals in the foetal rats. Ciba Foundation Symposium congenital malformations. J. et A. Churchill Edit., Londres 1960, 78.
- Nelson M. M., Asling C. W. et Evans H. M.*: Production of multiple congenital abnormalities in young by maternal pteroylglutamic acid deficiency during gestation. *J. Nutr.* **48**, 61 (1952).
- Nelson M.*: Teratogenic effects of pteroylglutamic acid deficiency in the rat. Ciba Foundation Symposium. J. & A. Churchill Edit., Londres 1960.
- Nishimura H. et Kuginuki M.*: Congenital malformations induced by ethyl-urethan in mouse embryos. *Okajimas Folia anat. jap.* **1958/I**, 31.
- Nishimura H. et Nimura H.*: Developmental anomalies in offspring of pregnant mice treated with nicotine. *Science* **127**, 877 (1958).
- Ordy J. M., Latanick A., Johnson R. et Massopust L. C.*: Chlorpromazine effects on pregnancy and offspring in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **113**, 833 (1963).
- Powell P. D. et Johnstone J. M.*: Phenmetrazine and foetal abnormalities. *Brit. med. J.* **1962**, 1327.
- Pugh L. H., Katz E. et Waksman S. A.*: Antibiotic and cytostatic properties of the actinomycine. *J. Bact.* **72**, 660 (1956).



- Quevauviller A.*: Le danger des soi-disant « médicaments sans danger ». *Pharm. de Fr.* **18** (1963).
- Richardson L. R. et Hogan A. G.*: Diet of mother and hydrocephalus in infant rats. *J. Nutr.* **32**, 459 (1946).
- Robson J. M. et Sullivan F. M.*: The production of foetal abnormalities in rabbits by imipramine. *Lancet* **1963/I**, 638.
- Roux Ch.*: Action tératogène de la prochlorpémazine. *Arch. franç. Pédiat.* **16**, 2066 (1959).
- Setälä K., Lindbroos B. et Hujanen A.*: Das Schlafmittel Natrium-pentobarbital, ein rasch wirkendes Mitosegift im Mäuseversuch. *Natur. Wien.* **2**, 45 (1963).
- Somers G. F.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/I**, 912.
- Taussig H. B.*: A study of the German outbreak of phocomelia. *J. Amer. med. Ass.* **180**, 1106 (1962).
- Thiersch J. B. et Phillips F. S.*: Effect of 4-amino-pteroylglutamic acid on early pregnancy. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **74**, 204 (1950).
- Thiersch J. B.*: Avortements thérapeutiques avec un antagoniste de l'acide folique, l'acide 4-aminoptéroyl-glutamique, administré par voie orale. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **63**, 1298 (1952).
- Thiersch J. B.*: The effect of 6-mercaptopurine on the rat fetus and on reproduction of the rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **60**, 220 (1954).
- Thiersch J. B.*: The control of reproduction in rats with the aid of antimetabolites and early experiences with antimetabolites as abortifacient agents in man. *Endocrinology* **23** (suppl. **28**), 37 (1956).
- Thiersch J. B.*: Effect of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) on the rat litter in utero. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **94**, 33 (1957).
- Thiersch J. B.*: Effect of alazopeptine on litter and fetus of the rat in utero. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **97**, 888 (1958).
- Thiersch J. B.*: Effect of N-desacetyl-thio-colchicine (YC) and N-desacetyl-methyl-colchicine (MC) on rat fetus and litter in utero. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **98**, 479 (1958).
- Thiersch J. B.*: In: Ciba Foundation Symposium on congenital malformations. J. A. Churchill Edit., Londres 1960, 152.
- Thiersch J. B.*: Effect of substituted mercaptopurines on the rat litter in utero. *J. Reprod. Fertil.* **4**, 291 (1962).
- Thiersch J. B.*: Effect of 6-(1'-methyl-4'-nitro-5'imidazolyl)-mercaptopurine and 2-amino-6-(1'-methyl-4'-nitro-5'imidazolyl)-mercaptopurine on the rat litter in utero. *J. Reprod. Fertil.* **4**, 297 (1962).
- Thiersch J. B.*: The effect of substituted 2,4-diamino-pyrimidines on the rat fetus in utero. *Proc. 11, International Congress on Chemotherapy, Stuttgart 1963.*
- Thiersch J. B.*: Effect of podophyllin (P) and podophyllotoxine (PT) on the rat litter in utero. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **113**, 1 (1963).
- Tuchmann-Duplessis H. et Lefebvres-Boisselot J.*: Malformations produites chez le rat par l'acide x-méthylfolique. *C.R. Ass. Anat. (44e réunion Leyde)* **1957**, 738.
- Tuchmann-Duplessis H. et Lefebvres-Boisselot J.*: Les effets tératogènes de l'acide x-méthylfolique chez la chatte. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **151**, 2005 (1957).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Sur l'action tératogène de l'acide x-méthylfolique chez la souris. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **245**, 1693 (1957).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Sur l'activité tératogène chez le rat de l'Actinomycine D. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **247**, 200 (1958).
- Tuchmann-Duplessis H., Lefebvres-Boisselot J. et Mercier-Parot L.*: L'action tératogène de l'acide x-méthylfolique sur diverses espèces animales. *Arch. franç. Pédiat.* **15**, 4 (1959).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Sur l'action abortive et tératogène de la 6-chloropurine. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **153**, 1133 (1959).



- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Influence de quelques antimitotiques en particulier de l'Actinomycine sur la gestation et le développement fœtal du rat. Coll. Int. du C.N.R.S., Montpellier 17-21 mai 1959. C.N.R.S. Edit. 1960.
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: The teratogenic action of the antibiotic actinomycin D. Ciba Foundation Symposium. J. A. Churchill Edit., Londres 1960.
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: A propos de l'action tératogène de l'actinomycine D, essais de prévention par l'acide pantothénique. Rev. franç. Etud. clin. biol. **5**, 923 (1960).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Influence de l'actinomycine D sur la gestation et le développement fœtal du lapin. C.R. Soc. Biol. (Paris) **154**, 914 (1960).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Diminution de la fertilité du rat soumis à un traitement chronique de Niamide. C.R. Acad. Sci. (Paris) **253**, 712 (1961).
- Tuchmann-Duplessis H.*: A propos de malformations attribuées à un somnifère: la Thalidomide. Presse méd. **70**, 1221 (1962).
- Tuchmann-Duplessis H.*: Le risque tératogène. Presse méd. **71**, 145 (1963).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Modifications du comportement sexuel chez des descendants de rats traités par un inhibiteur des monoamine-oxydases. C.R. Acad. Sci. (Paris) **256**, 2235 (1963).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Influence de doses croissantes de glutéthimide (Doridène) sur la gestation et le développement fœtal du lapin. C.R. Soc. Biol. (Paris) **157**, 1 (1963).
- Tuchmann-Duplessis H. et Mercier-Parot L.*: Répercussion d'un somnifère le Glutéthimide sur la gestation et le développement fœtal du rat, de la souris et du lapin. C.R. Acad. Sci. (Paris) **256**, 1841 (1963).
- Waksman S. A. et Woodruff H. B.*: Bacteriostatic and bacterial substances produced by a soil actinomyces. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **45**, 609 (1940).
- Warkany J. et Schraffenberger E.*: Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency VI the preventive factor. J. Nutr. **27**, 477 (1944).
- Warkany J. et Schraffenberger E.*: Congenital malformations induced in rats by maternal vitamin A deficiency. Arch. Ophthal. (Chicago) **35**, 150 (1946).
- Warkany J., Beaudry P. H. et Hornstein S.*: Attempted abortion with aminopterin (4-amino-pteroylglutamic acid). Amer. J. Dis. Child. **97**, 274 (1959).
- Wiedeman H. R.*: Hinweis auf eine derzeitige Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmaßen. Med. Welt **37**, 1863 (1961).
- Zunnin C. et Borrone C.*: L'effetto teratogeno della 6-mercaptopurina. Minerva pediat. **7**, 66 (1955).