

## Thalidomide : une avancée significative dans la compréhension du mécanisme de sa tératogénicité

En 1957, la thalidomide fut mise sur le marché en tant que sédatif. Cette substance que l'on croyait dénuée d'effets secondaires se révéla être un des plus puissants tératogènes. Les femmes enceintes auxquelles on avait prescrit de la thalidomide pendant le premier trimestre de leur grossesse donnèrent naissance à des enfants atteints de malformations appelées « phocomélie ». Ces malformations se caractérisent par des membres partiellement atrophiés ou absents, les doigts étant parfois reliés directement aux épaules et les orteils aux hanches. Divers autres organes tels que le cœur, l'appareil digestif, les reins présentent également de graves anomalies. L' Australien McBride et l' Allemand Lenz furent les premiers à établir la corrélation entre l'ingestion maternelle de thalidomide et les malformations de nouveau-nés. Après la publication de leurs articles dans *The Lancet*, la thalidomide fut retirée du marché. On estime à 10 000 le nombre d'enfants affectés par la thalidomide, entre 1960 et 1964. Parmi les 46 pays concernés par cette tragédie, les pays les plus touchés furent l'Allemagne, la Grande-Bretagne et le Japon. Malheureusement, ce drame persiste encore au Brésil qui est, en outre, un important producteur de thalidomide. Ce médicament est toujours prescrit dans de nombreux pays pour son efficacité dans le traitement de la lèpre.

### La thalidomide : un immunosuppresseur

Récemment, des groupes de recherche se sont de nouveau intéressés à la propriété immunosuppressive de la thalidomide en espé-

rant pouvoir l'appliquer dans le traitement de la GVHD (*graft-versus-host-disease*), grave maladie de la transplantation, surtout après greffe de moelle osseuse [1]. En 1993, Gilla Kaplan *et al.* (Université de Rockefeller, New York, USA) ont montré que la thalidomide était capable d'inhiber la production du TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor-alpha*) et l'activation du VIH-1 dans des monocytes en culture [2]. Encouragés par les résultats obtenus, ils ont poursuivi leurs recherches en vue d'une éventuelle utilisation de la thalidomide dans le traitement du SIDA. Actuellement, la thalidomide est, en effet, efficace contre diverses maladies inflammatoires chez des patients atteints de cette affection.

Malgré la poursuite ininterrompue des recherches depuis plus de trente ans, le mécanisme tératogénique de la thalidomide était resté jusqu'à présent non élucidé. De nombreuses hypothèses ont été formulées mais aucune d'entre elles n'a été testée et confirmée par des expériences effectuées *in vivo* sur des embryons. Des travaux ont récemment révélé que l'activité tératogène de la thalidomide proviendrait de sa forte capacité d'acylation [3, 4].

### La thalidomide : un agent acylant

La molécule de thalidomide est constituée d'un noyau phtalimide lié à un cycle glutarimide (figure 1). La présence d'un noyau phtalimide donne à la molécule de thalidomide la capacité d'agir comme un agent acylant. Les effets de cette activité chimique sur le développement embryonnaire ont été analysés chez un amphibien, le Triton, *Pleurodeles*

*waltl*. Ce modèle expérimental a permis d'observer aisément les effets de la thalidomide depuis le stade de la fécondation jusqu'à l'achèvement du développement embryonnaire, ce qui n'avait pu être réalisé auparavant sur les animaux placentaires.

La première preuve expérimentale du rôle clé joué par le pouvoir acylant de la thalidomide dans son acti-

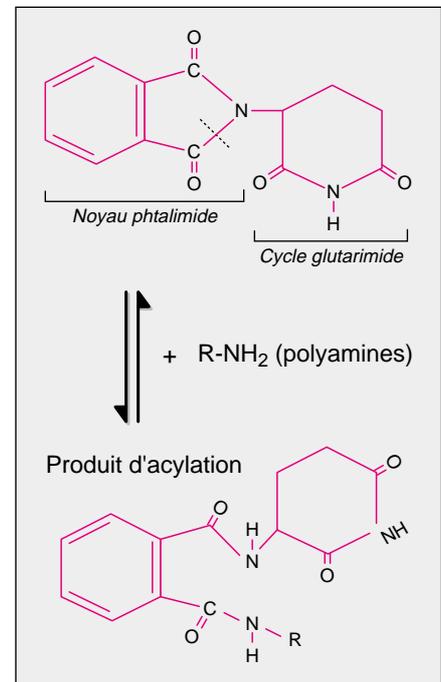
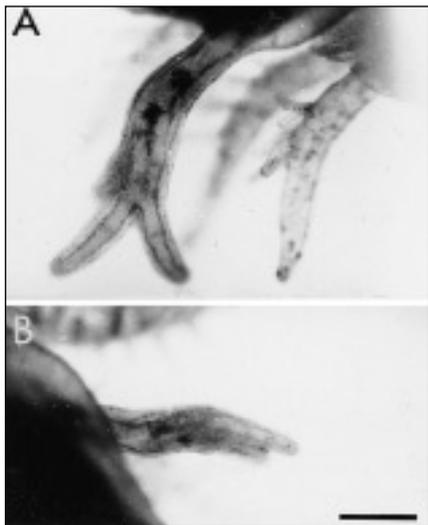


Figure 1. **Réaction de la thalidomide avec les polyamines.** Au cours de la réaction d'acylation des polyamines par la thalidomide, le noyau phtalimide de la thalidomide est rompu. Cette rupture s'accompagne de la réaction d'un groupe carbonyle du noyau phtalimide avec un groupe aminé des polyamines.



**Figure 2. Action de la thalidomide sur le développement des membres du Pleurodèle.** **A.** Membre antérieur d'une larve de Pleurodèle (témoin âgé de 20 jours) présentant deux doigts bien développés. **B.** Après ajout de thalidomide (0,4 mmol/l) au milieu d'élevage, avant l'apparition du bourgeon du membre, on observe au même stade que le témoin, des anomalies morphologiques consistant en un raccourcissement et amincissement du membre antérieur ainsi que le développement d'un seul doigt.

tivité tératogène a été apportée en comparant le développement embryonnaire de Pleurodèles mis en présence de chacune des deux moitiés de la thalidomide (le phtalimide et le glutarimide). L'ajout du phtalimide, qui possède le pouvoir acylant, au milieu d'élevage du Pleurodèle, avant la formation des bourgeons des membres, a engendré des malformations de ces membres rappelant celles observées dans l'espèce humaine (moignons ou membres

absents, nombre réduit de doigts) (figure 2). En revanche, dans les mêmes conditions expérimentales, la présence de l'autre partie de la molécule, le glutarimide, n'a pas eu d'incidence sur la formation des membres qui se sont développés sans anomalies morphologiques comme chez les animaux témoins [4]. D'autres expériences sont venues confirmer ce rôle primordial du pouvoir acylant du noyau phtalimide dans la tératogénicité de la thalidomide. Le développement embryonnaire du Pleurodèle effectué en présence de phtalimide dont la puissance acylante a été affaiblie à divers degrés par une hydrolyse partielle, a mis à jour l'existence d'une corrélation entre le degré du pouvoir acylant de la thalidomide et celui de son embryotoxicité [4].

L'activité acylante de la thalidomide se révèle deux à cinq fois supérieure à celle d'autres dérivés du phtalimide [3]. L'intensification de cette activité dans la thalidomide provient de la deuxième partie de sa molécule, le cycle glutarimide. Ce cycle, par son action sur le carbonyle du noyau phtalimide, abaisse le seuil de la réaction d'acylation et en augmente la vitesse. Les autres dérivés testés du phtalimide qui possèdent une moindre activité acylante, sont dépourvus de tératogénicité.

#### La cible de la thalidomide : les polyamines

La thalidomide est susceptible d'exercer son activité acylante à l'égard de composés biologiques aminés et les polyamines se sont avérées être les meilleurs substrats de cette réaction en milieu alcoolique [5]. *In vitro* à pH physiologique, la thalidomide est capable d'acyler les polyamines (putrescine, spermidine) en présence d'homogénats cellulaires

[3]. Dans le cas d'une acylation des polyamines par la thalidomide *in vivo*, cette réaction aurait pour effet d'inhiber la réactivité des groupes aminés des polyamines et de priver ainsi ces composés de leur action stabilisatrice sur la replication de l'ADN et la synthèse des protéines. Les polyamines sont également les facteurs cellulaires qui provoquent l'organisation de l'anneau contractile de clivage et le déclenchement de la division cellulaire [6]. A l'instar des inhibiteurs de la biosynthèse des polyamines, la thalidomide altère les clivages de l'œuf et les premiers stades du développement embryonnaire du Pleurodèle [4]. Il est vraisemblable que ces altérations du processus de la division cellulaire puissent engendrer les anomalies rencontrées au cours de l'organogénèse embryonnaire et qu'elles soient, de ce fait, à l'origine du pouvoir tératogène de la thalidomide.

C.O.A.  
C.A.

1. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschoner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM, Wingard JR, Santos GW. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host-disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 1055-8.
2. Makonkawkeyoo S, Limson-Pobre RNR, Moreira AL, Schauf V, Kaplan G. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5974-8.
3. Audit CO. Thalidomide-induced polyamine acylation: a new insight into the acylation mechanism. *Biogenic Amines* 1994; 10: 543-54.
4. Audit CO, Eger K, Aimar C. Possible involvement of an acylation mechanism in thalidomide-induced teratogenesis of the newt (*Pleurodeles waltl*). *Develop Growth Differ* 1996; 38: 47-57.
5. Fabro S, Smith RL, Williams RT. Thalidomide as a possible acylating agent. *Nature* 1965; 208: 1208-9.
6. Audit CO. Specific functions of polyamines. *Biogenic Amines* 1996; 12: 305-26.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE  
XIV<sup>e</sup> JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS DE GÉNÉTIQUE ET DE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES  
RÉCEPTEURS et MALADIES RECEPTORS and DISEASES

Vendredi 19 septembre 1997

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal - 24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS, France  
Renseignements et Inscriptions : APEMM CONGRÈS (Axel KAHN)  
Faculté de Médecine COCHIN - 24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS - Téléphone et Télécopie : 01 44 41 24 41