

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 102

**LES MALFORMATIONS CONGENITALES**  
REVUE DE LA LITTERATURE  
ET ETUDE A PROPOS DE 56 CAS COLLIGES AU CHR DE KENITRA

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Imane CHABBAR**

*Née le 03 mai 1988 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Malformation congénitale – Facteur de risque – Fenugrec.

**JURY**

**Mr. A. RAGALA OUAZZANI**

Professeur de Gynécologie Obstétrique

**PRESIDENT**

**Mr. O. CHOKAIRI**

Professeur d'Histologie Embryologie

**RAPPORTEUR**

**Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. S. SBIHI**

Professeur d'Histologie Embryologie  
Et Cytogénétique

**JUGES**

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

هُوَ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ تَرَابٍ ثُمَّ مِنْ نُطْفَةٍ ثُمَّ مِنْ  
عَلَقَةٍ ثُمَّ يُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِتَبْلُغُوا أَشْرَافَكُمْ ثُمَّ  
لِتَكُونُوا شُيُوعًا<sup>ج</sup> وَمِنْكُمْ مَنْ يُتَوَفَّى<sup>أ</sup> مِنْ قَبْلِ<sup>ص</sup>  
وَلِتَبْلُغُوا أَجَلًا مُّسَمًّى وَلِعَلَّكُمْ تَعْقِلُونَ

سورة غافر: الآية 67

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK

**Secrétaire Général :** Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie



**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie



Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique



Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila

Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disposition)



Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL



Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale



### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-ENTÉROLOGIE  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*



## الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

*Louange A Dieu Le Clément, le Tout Miséricordieux*

*« Gloire à Toi ! Nous n'avons de savoir que ce que tu nous as  
appris. Certes c'est Toi l'Omniscient, le Sage » : Sourate 2,  
Verset 32 (Saint Coran).*

*J'aimerais, avant tout propos, exprimer ma reconnaissance à  
L'ÉTERNEL mon DIEU, Le TOUT PUISSANT, pour ce que  
je suis car aucune vraie réussite n'est possible sans LUI. Qu'IL  
me soit permis ici de LUI rendre témoignage pour les merveilles  
qu'IL ne cesse d'accomplir dans ma vie, sa miséricorde et ses  
grâces qu'IL ne cesse de me prodiguer.*

*Louange et Gloire à DIEU, le TOUT PUISSANT, qui nous a  
permis de mener à bien ce modeste travail.*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à ...*

*A notre imam, le sceau des prophètes, Mohammed que la prière et la paix  
d'Allah soient sur lui ainsi que ses compagnons*

*A la mémoire de mon grand père*

*BENDAHMANE Ahmed*

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence... Ton  
visage gai et souriant... ta tendresse infinie... et ton amour  
incomparable... resteront à jamais gravés dans mon cœur...*

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagés en  
famille... Je te remercie pour ton grand amour... Tu me manques  
beaucoup grand papa... J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour mais  
le destin en a décidé autrement... J'espère que tu es fier de moi grand  
papa... Je t'aime... Que ton âme repose en paix...*

*A ma très chère mère*

*BENDAHMANE Najia*

*Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon affection et mon admiration. A toi maman, je dédie ce travail que, sans ton soutien et ton amour, n'aurait pu voir le jour.*

*Toute ta vie aura été un combat pour le bien être de tes filles..*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.*

*Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie*

*A mon père, le grand homme*

*CHABBAR Idriss*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi. Tu m'as appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.*

*J'espère être la fille que tu as voulu que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.*

*A ma sœur jumelle CHABBAR Kaoutar*

*La douce Kaoutar, la dure Kaoutar, la grande Kaoutar, tu es mon âme-sœur chérie. Tu es ma moitié. Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter. Tu es ma joie de vivre, ta présence me comble et égaye la vie..*

*Merci ma sœur pour ton soutien infini, tu as participé à ce travail par tes précieux conseils ; je te le dédis et te souhaite le bonheur que tu mérites, tu es une personne exceptionnelle, sache la rester.*

*A ma très chère grande mère*

*TAJER BEN SAID Habiba*

*Nullé dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et l'affection que j'ai  
pour toi... tu m'as comblé d'amour et d'affection...*

*Tes prières et tes encouragements tout au long de mes études ont été pour  
moi d'un grand soutien... Que DIEU te garde pour moi et te protège.*

*A mon oncle BENDAHMANE Mohamed*

*Que ce travail soit le témoignage de mon affection et mon attachement.*

*Merci pour ton soutien infini, tes prières, tes précieux conseils et tes  
encouragements tout au long de mes études.*

*Puisse dieux te procurer santé et bonheur.*

*A mes tantes BENDAHMANE Amina, Malika et Atika*

*Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire. Je vous  
considère comme mes grandes sœurs plutôt que mes tantes et je ne  
trouverais les mots pour vous exprimer mon affection et mon estime. Je  
vous souhaite toutes bonheur, santé et prospérité.*

*A mes Oncles BENDAHMANE Abdellatif, Abdelhak et Abdelilah*

*Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez fait preuve le long de  
mes études... Un grand merci pour votre présence et vos précieuses  
grandes attentions.*

*A la mémoire de :*

*Mon grand-père : CHABBAR Bouchta*

*Ma grand-mère : BEN ABBOU Drissia*

*Puisse Dieu le tout puissant vous avoir en sa sainte Miséricorde*

*A mes oncles et tantes paternels et leurs petites familles*

*A tous mes cousins et cousines... A Ghita, Alaa, Mohammed-Amine et  
Mohammed-Safoine*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite bonheur, succès et santé.*

*A toutes les personnes qui ont servis pour  
ma formation, mon éducation et mon enseignement.*

*A tous mes amis sans exception et surtout .....*

*FADLANE Zahraa , MORJANE Sara, FERNAOUI Nora,  
LAAYOUNI Fadoua, HAOURI hajar, BOUNAAJA Lamiaa,  
CHAREF Amal, CHATER Sara, CHIGUER Bouchra, KARARA Assia,  
LOUKILI Ilham, HABIBALLAH Sofia, DAHBI Laila,  
BOUSSELAMTI Amal, CHIGRI Mounia, FARES Ibtissam, Mouna*

...

*LAKTEB Yassine, BOUYA Ayoub, BOUZOUBAA Tarek, CHOUBHI  
Monsef, ....*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble...*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus  
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*A tous ceux que j'ai omis de citer :*

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé  
ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.*



*REMERCIEMENTS*



*A Notre Maître et Président de Thèse*

*Professeur RAGALA OUAZZANI Abdelhak*

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

*C'est pour nous un grand honneur et privilège que vous ayez accepté de  
présider le jury de cette thèse.*

*Nous avons été sensibles à la gentillesse avec laquelle vous nous avez  
accueilli.*

*Que votre patience, votre compréhension, votre rigueur de travail soient  
pour nous un exemple à suivre.*

*Veuillez acceptez Monsieur le Professeur, dans ce modeste travail, nos  
sincères remerciements et tout le respect que nous vous témoignons.*



*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Monsieur le Professeur CHOKAIRI Omar  
Professeur d'Histologie-Embryologie*

*Nous sommes reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez  
accepté de diriger ce travail. Plus qu'un honneur, cela a été pour nous un  
plaisir de vous côtoyer.*

*Votre modestie, votre dynamisme, vos qualités humaines et votre esprit  
scientifique resteront toujours présents en mémoire.*

*Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, dont la  
présence rassure et la parole apaise.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez  
accordé.*



*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Madame le Professeur BENJELLOUN DAKHAMA Badr Sououd*

*Professeur de Pédiatrie*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de juger notre  
thèse.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre respect et notre  
admiration les plus sincères.*



*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Madame le Professeur SBIHI Souad*

*Professeur d'Histo-Embryologie et Cytogénétique*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant avec  
très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Permettez nous de vous exprimer notre sincère gratitude et notre  
considération.*



*TABLE DES MATIÈRES*

<b>INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE</b> .....	1
<b>RAPPELS EMBRYOLOGIQUES</b> .....	6
<b>A.GAMETOGENESE</b> .....	7
1) Ovogenèse .....	7
2) Spermatogenèse .....	9
<b>B.DE LA FECONDATION A LA NIDATION</b> .....	10
<b>C.PERIODE EMBRYONNAIRE</b> .....	12
<b>D.PERIODE FŒTALE</b> .....	12
<b>GENERALITES SUR LES MALFORMATIONS CONGENITALES</b> .....	15
<b>A.DEFINITION</b> .....	16
<b>B.HISTORIQUE</b> .....	16
<b>C.CLASSIFICATION</b> .....	18
1) Classification selon la gravité .....	18
2) Classification selon la pathogenèse .....	19
3) Classification selon la clinique .....	21
4) Classification selon l'étiologie .....	35
<b>D.ETIOLOGIES DES MALFORMATIONS</b> .....	35
1) CAUSES INTRINSEQUES .....	35
a-Les malformations d'origine monogénique .....	35
b-Les malformations d'origine chromosomique .....	38
2) CAUSE EXTRINSEQUES .....	39
a-Le sexe .....	39
b-L'âge maternel .....	40
c-L'âge paternel .....	40
d-Niveau socio-économique .....	41
e-Les facteurs obstétricaux .....	41

f-La pathologie maternelle chronique .....	42
g-Les causes infectieuses .....	45
h-Les facteurs nutritionnels .....	48
i-Le mode de vie .....	49
j-Les médicaments .....	51
k-Les agents physiques .....	55
l-L'exposition chimique .....	56
m-Autres facteurs .....	57
3) CAUSES MULTIFACTORIELLES .....	58
E.LE DIAGNOSTIC ANTENATAL .....	59
1) Les techniques d'imagerie .....	59
a-L'échographie .....	59
b-L'imagerie par résonance magnétique .....	60
2) Les techniques cytogénétiques et biologiques.....	60
a-L'aniocentèse .....	60
b-La biopsie de trophoblaste BT.....	61
c-Le prélèvement de sang fœtal PSF .....	61
d-Le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel .....	62
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>64</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>69</b>
A.ETUDE DESCRIPTIVE.....	70
1) Fréquence des malformations congénitales .....	70
a-Fréquence globale .....	70
b-Fréquence mensuelle .....	70
2) Consanguinité .....	71
3) Caractéristiques maternelles .....	72

a-Origine géographique .....	72
b-Niveau socio-économique .....	73
c-Profession .....	73
d-Age maternel .....	74
e-Parité .....	74
f-Antécédent d'avortement .....	75
g-Pathologie chronique et prise médicamenteuse .....	75
h-Infections maternelles .....	76
i-Fièvre maternelle .....	77
j-Histoire familiale de malformations .....	77
k-Supplémentation en acide folique .....	78
l-Consommation de fenugrec .....	79
m-Surpoids maternel .....	80
n-Tabagisme .....	80
o-Procréation médicalement assistée .....	81
4) Déroulement de la grossesse.....	81
a-Age gestationnel .....	81
b-Suivi de la grossesse .....	81
c-Présentation .....	82
5) Mode d'accouchement .....	82
6) Caractéristiques du nouveau-né.....	82
a-Sexe .....	82
b-Poids de naissance .....	83
c-Apgar à une minute .....	84
d-Gémellité .....	84
e-Type de malformation .....	84

f-Devenir immédiat .....	85
7) Diagnostic anténatal .....	86
B.ETUDE ANALYTIQUE.....	89
<b>DISCUSSION</b> .....	91
A.FREQUENCE DES MALFORMATIONS CONGENITALES .....	92
B.MALFORMATIONS CONGENITALES ET CONSANGUINITE .....	92
C.MALFORMATIONS CONGENITALES ET CARACTERISTIQUES MATERNELLES .....	93
1) Origine géographique .....	93
2) Niveau socio-économique .....	93
3) Age maternel .....	94
4) Parité .....	94
5) Antécédent d'avortement .....	95
6) Pathologie chronique maternelle .....	95
7) Prise maternelle de médicaments .....	96
8) Infections maternelle .....	96
9) Fièvre maternelle .....	97
10) Histoire familiale de malformations .....	97
11) Supplémentation en acide folique .....	98
12) Consommation de fenugrec .....	98
13) Surpoids maternel .....	99
14) Tabagisme .....	99
15) Procréation médicalement assistée .....	100
D.MALFORMATIONS CONGENITALES ET DEROULEMENT DE LA GROSSESSE .....	100
1) Age gestationnel .....	100
2) Suivi de la grossesse .....	101

E.MALFORMATIONS CONGENITALES ET MODE D'ACCOUCHEMENT .....	101
F.MALFORMATIONS CONGENITALES ET CARACTERISTIQUES DU NOUVEAU-NE.....	102
1) Sexe .....	102
2) Poids de naissance .....	102
3) Apgar à une minute .....	103
4) Gémellité .....	103
5) Type de malformation .....	103
6) Devenir immédiat .....	104
G. MALFORMATIONS CONGENITALES ET DIAGNOSTIC ANTENATAL .....	105
<b>RECAPITULATIF DES RESULTATS .....</b>	<b>106</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>110</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>114</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>118</b>

## ABREVIATIONS :

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>BT</b>	: Biopsie trophoblastique
<b>CMPV</b>	: Centre Marocain de Pharmacovigilance
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>EUROCAT</b>	: European Congenital Anomalies and Twins
<b>FCS</b>	: Fausse couche spontanée
<b>ICBDMS</b>	: International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle (= poids/taille <sup>2</sup> )
<b>IMG</b>	: Interruption médicale de grossesse
<b>InVS</b>	: Institut national de Veille Sanitaire
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>MC</b>	: Malformations congénitales
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PSF</b>	: Prélèvement de sang fœtal
<b>RCIU</b>	: Retard de croissance intra-utérin
<b>SA</b>	: Semaine d'aménorrhée
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>USA</b>	: États-Unis d'Amérique



*INTRODUCTION ET  
EPIDEMIOLOGIE*

Les malformations congénitales (MC) représentent un véritable problème de santé publique au niveau mondial. Elles constituent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité néonatale et infantile.

Même si elles ne représentent pas une priorité dans les politiques de santé des pays en voie de développement, elles posent bien souvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques et sont associées à une lourde mortalité.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2014), les malformations congénitales touchent 3 % des naissances (un nouveau-né sur 33) et entraînent chaque année quelques 3,2 millions d'incapacités.

On estime que, chaque année, 270 000 nouveau-nés meurent avant l'âge de 28 jours à cause d'anomalies congénitales (soit environ 7 % des décès néonataux). [1]

L'étiologie de ces malformations est multifactorielle, déterminée par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux [2]. La connaissance de ces facteurs de risque permettrait d'agir afin de réduire leur incidence et par conséquent réduire le taux de mortalité néonatale et infantile.

Au niveau international, les professionnels de santé, les gouvernements et le grand public ont été sensibilisés à la question des malformations congénitales, et notamment au caractère potentiellement tératogène des médicaments, suite à la tragédie de la thalidomide dans les années 1960 [3].

La mise en place de systèmes de surveillance des malformations congénitales s'est alors imposée comme indispensable dans de nombreux pays industrialisés, c'est le cas du réseau européen EUROCAT et du réseau international ICBDMS.

En Europe, la prévalence des malformations congénitales est d'environ 2,5% [4] et le taux de mortalité néonatale par malformations congénitales est situé entre 20 et 25 % [5].

Blondel et ses collaborateurs ont montré dans une étude française que les malformations congénitales représentent la deuxième cause de mortalité néonatale [6]. La prévalence totale, selon le registre des malformations de Paris, se situe entre 2 et 4 % des naissances françaises ( $\approx 3,3\%$ ) et on a observé que le nombre de cas malformés a presque doublé durant la période entre 1981 et 2007 [7].

Aux Etats Unis, une étude réalisée en milieu hospitalier a montré que les malformations congénitales ainsi que les anomalies génétiques expliquaient 34,4% des décès néonataux ; 16,7% de ces malformations congénitales étaient d'origine chromosomique [8].

Le taux de survie à 20 ans des enfants présentant des malformations congénitales dans les pays industrialisés a été évalué à 85.5% [9]. Ces survivants constituent bien souvent un véritable poids social et nécessitent des soins spécialisés à long terme. Une étude réalisée aux Etats Unis dans une unité de soins pédiatriques à long terme a montré que les patients présentant des anomalies congénitales constituaient 50% des admissions [10].

Au Canada, une étude a montré qu'un nombre disproportionné de malades restant à l'hôpital plus de 10 jours figurait dans le groupe des malformations congénitales. Quant aux malades admis plusieurs fois à l'hôpital, 70% d'entre eux souffraient de maladie génétique ou de malformation congénitale [11].

En Afrique, Très peu d'études fiables sont disponibles ; l'absence de registres de malformations congénitales dans la plupart de ces pays explique en partie cet état des choses. Les études qui existent sont en majorité faites de façon sporadique, partielle, sectorielle et surtout rétrospective. Par conséquent, elles ne reflètent guère des statistiques nationales ou régionales.

Une étude rétrospective au CHU Ain Chams au Caire a montré que les malformations congénitales touchent 2% des naissances et sont responsables d'environ 15% des décès infantiles [12].

Khrouf et al ont dégagé une prévalence de 4% à Tunis et 13% des décès néonataux sont liés aux malformations congénitales [13].

En Afrique noire, les quelques données retrouvées en Côte d'Ivoire [14] et au Congo Brazzaville [15] attribuent aux malformations congénitales une fréquence hospitalière de 5 %.

Au Maroc, la situation est similaire. Nous ne disposons que de très peu de travaux sur les malformations congénitales. Sabiri et al, dans une étude prospective à la maternité Souissi de Rabat, ont aboutit à une prévalence de 4%, par ailleurs ce chiffre ne reflète que les malformations congénitales détectables par l'examen clinique [16].

Notre travail comprend une revue de la littérature concernant les malformations congénitales et une étude rétrospective à visée descriptive et analytique des malformations cliniquement décelables observées à la maternité du CHR El Idrissi de Kénitra au cours de l'année 2013.

**Les objectifs ultimes de cette étude sont :**

- Déterminer la prévalence des malformations congénitales cliniquement décelables.
- Ressortir les types de malformations les plus fréquemment rencontrés.
- Rechercher le caractère héréditaire de certaines malformations.
- Identifier les principaux facteurs de risque impliqués dans la survenue des malformations.
- Proposer des mesures de prévention visant à réduire la fréquence et éduquer la population en ce qui concerne les facteurs favorisant la survenue des malformations congénitales.



*RAPPELS  
EMBRYOLOGIQUES [17]*

L'étude de l'embryologie humaine pourrait commencer par n'importe quel point du cycle reproductif.

Nous avons choisi de commencer notre description par la différenciation des cellules sexuelles mâles et femelles ou gamètes, car l'étude des mécanismes de la gamétogenèse humaine fournit la base de la compréhension des anomalies chromosomiques.

## **A. GAMETOGENESE**

Les cellules germinales matures sont les descendants directs des cellules germinales primitives qui dérivent de l'épiblaste et qui apparaissent chez l'embryon humain dans la paroi du sac vitellin dès la fin de la troisième semaine de gestation.

Ces cellules migrent ensuite vers la gonade primitive où elles parviennent vers la fin de la quatrième semaine.

### **1) Ovogenèse**

Chez l'embryon de sexe féminin, les précurseurs gonadiques (qui sont des cellules diploïdes) parvenus à destination au niveau du futur ovaire embryonnaire se différencient en ovogonies.

Après une série de mitoses, vers la fin du 3<sup>ème</sup> mois, des amas de cellules gonadiques s'entourent de cellules épithéliales aplaties appelées cellules folliculaires, qui dérivent de l'épithélium qui couvre l'ovaire. La majorité des ovogonies continuent de se diviser par mitose, mais certaines se différencient en ovocytes primaires (I), qui sont bien plus grands.

Dès leur formation, ces derniers entament la prophase de la méiose I. Le nombre des ovogonies augmente pour atteindre un maximum, estimé à 7 millions, au 5<sup>ème</sup> mois, puis il se produit une dégénérescence progressive jusqu'au 7ème mois, où il ne reste que les ovogonies proches de la surface de l'ovaire.

Tous les ovocytes survivants sont bloqués en méiose I et entourés d'une couche de cellules folliculaires, formant les follicules primordiaux.

Les ovocytes (I) restent bloqués en prophase de la méiose I jusqu'à la puberté, et ce blocage pourrait être lié à la sécrétion, par les cellules folliculaires, d'un « oocyte maturation inhibitor ».

Ce signal n'est pas clairement connu, mais on sait que le blocage de la maturation ovocytaire est accompagné d'un taux élevé d'AMP cyclique cytoplasmique. Il semble que GPR3, un récepteur à 7 segments transmembranaires couplé à la protéine Gs, exprimé à la surface des ovocytes mais dont le ligand est inconnu, joue un rôle important.

Au moment de la naissance, le nombre d'ovocytes (I) est estimé entre 200 000 à 400 000 ovocytes (sur plusieurs millions d'ovogonies) et moins de 500 sont ovulés pendant la vie sexuelle de la femme.

L'augmentation des anomalies chromosomiques avec l'âge maternel suggère que les ovocytes primaires bloqués en méiose I ne sont pas à l'abri des lésions chromosomiques.

Dans le cas typique de la trisomie 21, des études ont permis d'établir que 90 à 95 % des cas sont dus à une non disjonction dans la lignée germinale de la mère.

## 2) Spermatogenèse

La spermatogenèse est l'ensemble d'événements par lesquels les spermatogonies se transforment en spermatozoïdes. Contrairement à l'ovogenèse, qui a lieu in utero, la spermatogenèse ne commence qu'à la puberté.

A la naissance, les cellules germinales mâles sont visibles dans les cordons spermatiques sous forme de grandes cellules pâles, entourées de cellules de soutien, homologues des cellules folliculaires de l'ovaire, appelées cellules de Sertoli.

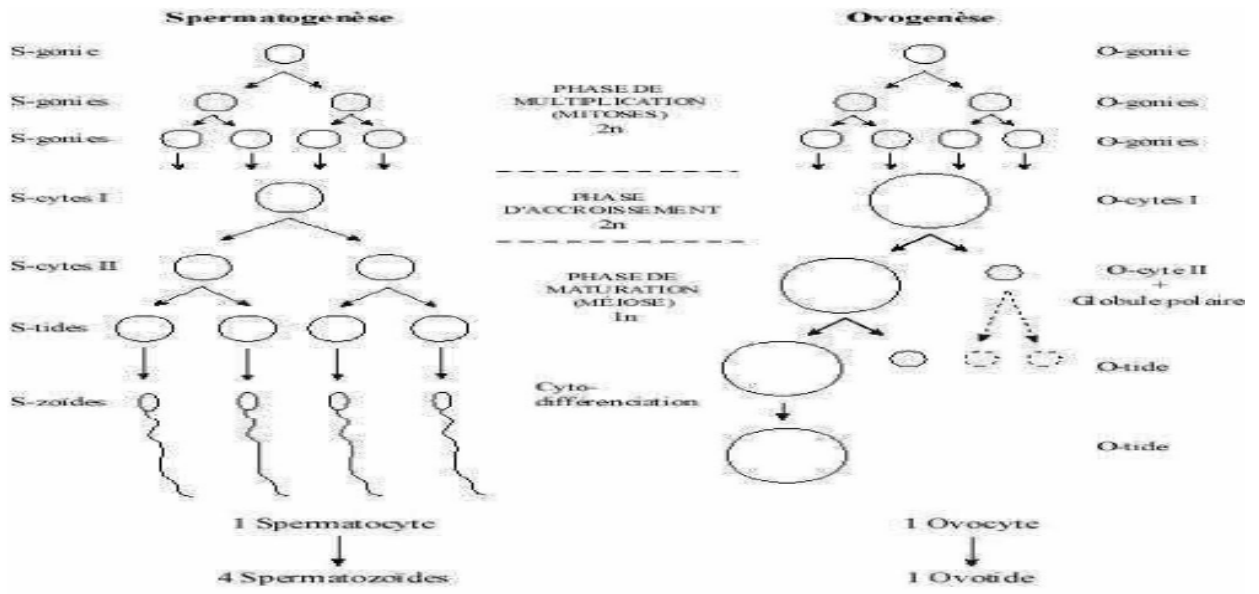
Peu avant la puberté, les cordons spermatiques se transforment en tubes séminifères et les cellules germinales donnent naissance à deux types de spermatogonies.

Les spermatogonies A se divisent par mitose et forment un pool de cellules souches, dont certaines se divisent pour former des spermatogonies de plus en plus différenciées.

La dernière division donne naissance aux spermatogonies B, qui se divisent pour former les spermatocytes primaires (I), encore diploïdes.

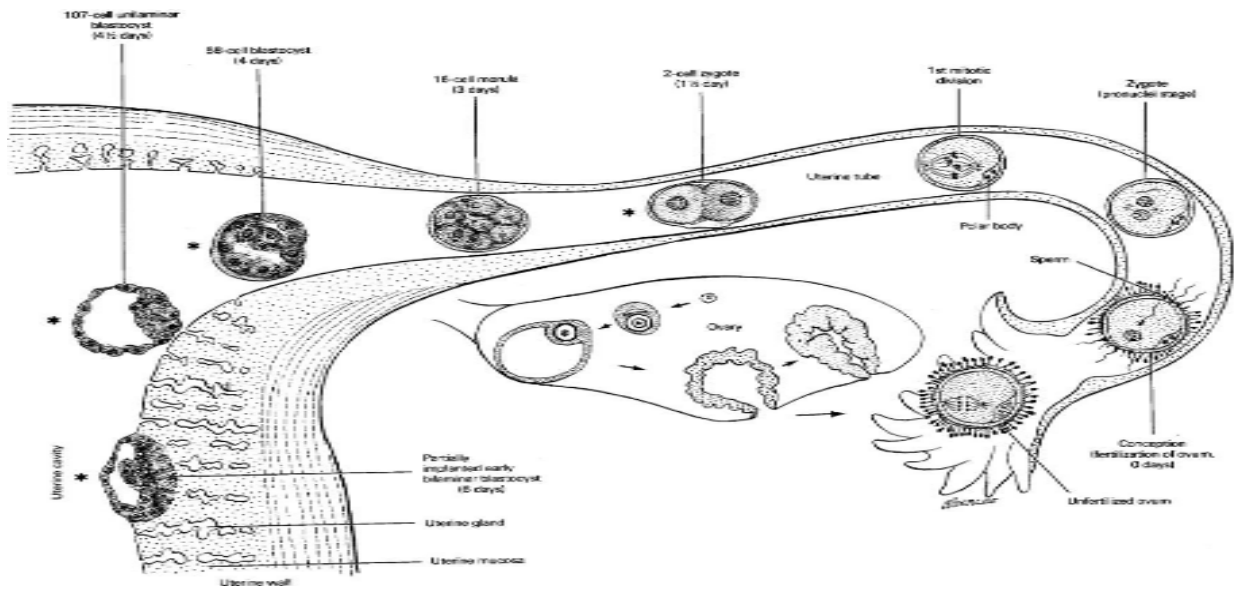
Ces derniers subissent une division réductionnelle (méiose) pour donner des spermatocytes de deuxième ordre (II), haploïdes.

Ils subissent à leur tour une division équationnelle pour donner des spermatides. La transformation des spermatides en spermatozoïdes est appelée spermiogénèse.



**Figure 1: Gamétogenèse [18]**

## B. DE LA FECONDATION A LA NIDATION



**Figure 2: De la fécondation à la nidation [18]**

Suite à la rencontre et la fusion des deux gamètes, l'œuf est formé. Au niveau de celui-ci commencent les premières segmentations, qui ont lieu en même temps que la migration.

Les deux premières cellules ou blastomères sont apparues à la fin de la fécondation (24-30h), les divisions successives conduiront à la formation d'un œuf de 8,16, 32 puis 64 cellules dont la taille diminue de plus en plus. Au stade 64 cellules, l'œuf prend la forme d'une petite sphère : Morula (4<sup>ème</sup> jour).

Du 4<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> jour du développement, les cellules périphériques forment le trophoblaste, tandis que les cellules centrales constituent le bouton embryonnaire. Le passage de liquide venant de l'extérieur va entraîner une séparation des deux ensembles cellulaires et la formation d'une cavité. C'est à ce stade que la zone pellucide se déchire donnant naissance au blastocyste (6<sup>ème</sup> jour).

La migration de l'œuf dans la trompe, concomitante à la segmentation, intervient de façon progressive du fait des contractions des cellules musculaires lisses de la paroi tubaire. Elle est facilitée par la sécrétion des cellules de la muqueuse et par les mouvements des cils en surface.

Au 5<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> jour, le blastocyste est libre dans la cavité utérine. Au 7<sup>ème</sup> jour il s'accrole à l'endomètre par son pôle embryonnaire ; c'est l'implantation.

## C. PERIODE EMBRYONNAIRE

Elle met en place les différents feuilletts primordiaux, puis les ébauches des différents organes.

- Stades précoces : de l'œuf à un disque embryonnaire, d'abord didermique (DED), puis tri dermique (DET) :
  - .1ère semaine : l'œuf se segmente, se transforme en morula, puis en une structure creuse, le blastocyste.
  - .2ème semaine : DED ; mise en place de l'ectoblaste et de l'entoblaste primaire. Le trophoblaste représente l'ébauche du futur placenta.
  - .3ème semaine : DET le mésoblaste (3ème feuillet) apparaît ; premières ébauches des principaux organes.
- Stades ultérieurs : Plicature et organogénèse précoce.
  - .4ème semaine : De l'embryon à 2 dimensions (Disque) à la fermeture du corps par plicature.
  - .5 à 8/10 semaines : l'organogénèse précoce se poursuit à partir de la mise en place de l'ensemble des ébauches.

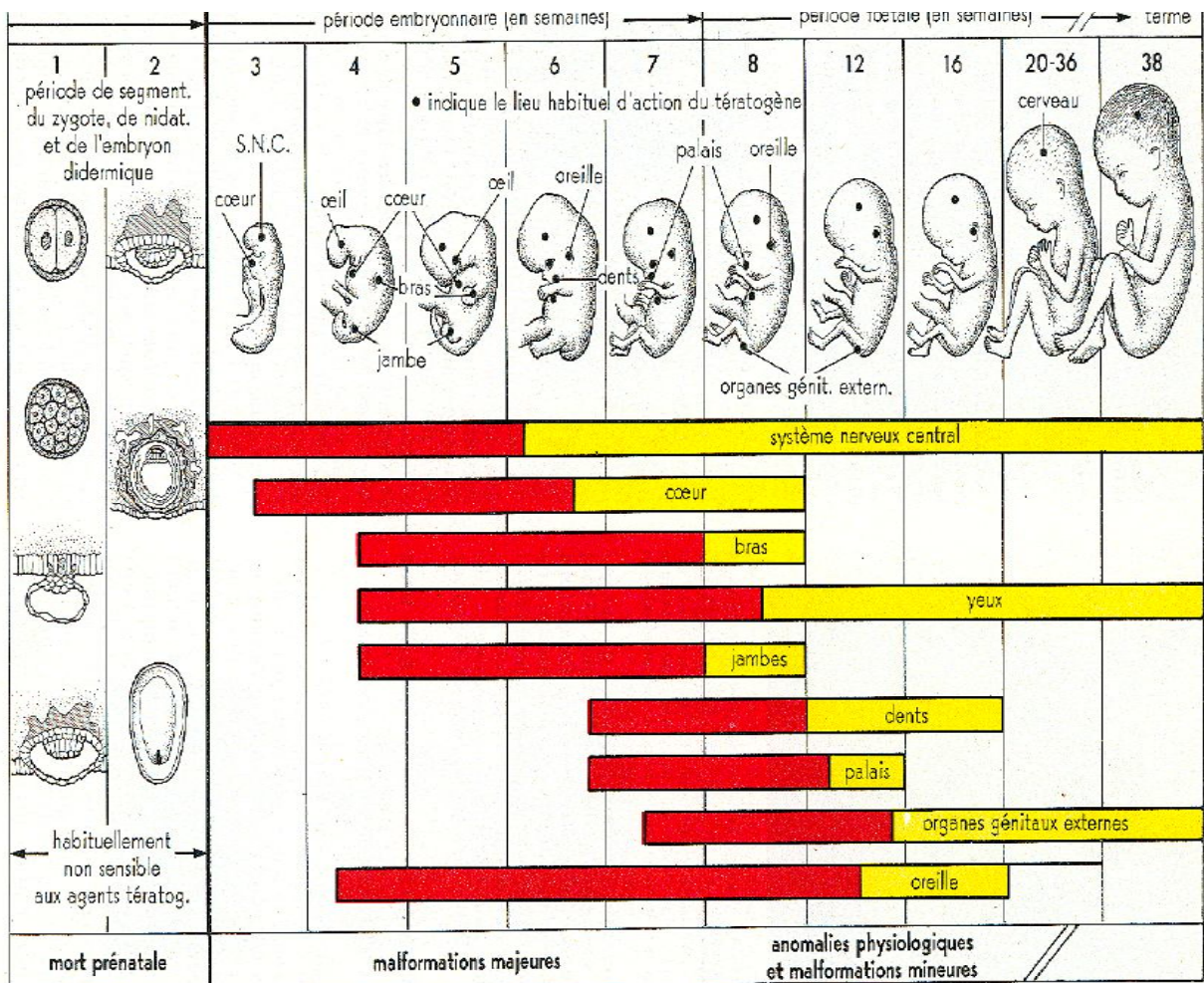
## D. PERIODE FŒTALE

Classiquement de 9 semaines (2 mois et demi) jusqu'à la naissance.

L'embryon est constitué. Il a déjà acquis les caractéristiques de l'espèce humaine (membres, face).

Avec la période fœtale, on entre dans une phase de maturation et de croissance volumique. Les mécanismes spécifiques de l'embryologie (hyper prolifération cellulaire, migrations cellulaires, différenciation cellulaire à partir de cellules souches) tendent à s'estomper même si certains perdureront toute l'existence.

- ↪ La gravité des malformations congénitales dépend du moment de leur survenue au cours du développement embryo-fœtal : [19]
- Avant la phase embryonnaire : les malformations conduisent le plus souvent à un avortement prématuré (fausse couche) qui passe inaperçu.
  - Au cours de la phase embryonnaire : la plupart des organes sont en formation et chaque organe se différencie à des temps différents. C'est pourquoi, le moment de survenue d'une perturbation va influencer son expression morphologique, c'est à dire le type de malformation observé. C'est donc à cette période que les risques de malformation sont les plus élevés.
  - La phase embryonnaire est suivie de la période fœtale au cours de laquelle le risque de malformation est plus réduit.



**Figure 3 : Périodes à risque d'apparition de malformations congénitales pendant le développement humain. [20]**



*GENERALITES SUR LES  
MALFORMATIONS  
CONGENITALES*

## **A. DEFINITION**

Au sens strict, on appelle malformation congénitale toute anomalie morphologique interne ou externe résultant d'un trouble de l'organogenèse [21].

Au sens large, On peut définir les malformations congénitales comme des anomalies de structure ou de fonction, dont les troubles métaboliques, présentes à la naissance. [5]

Tandis qu'au sens clinique, est appelée malformation congénitale apparente toute dysmorphie, minime soit-elle, constatée cliniquement à la naissance. Celle-ci mérite attention car souvent révélatrice des malformations complexes ou des syndromes poly malformatifs [21].

## **B. HISTORIQUE**

L'histoire de l'étude des monstruosité est extrêmement ancienne. Ainsi, Ctésias, médecin grec à la cour d'Artaxerxès Mnémon, en Perse, est le premier à rapporter l'accouchement d'un enfant sans tête par Roxane, épouse de Cambyse, en 426 av. J.C [22].

Ambroise Paré (1585) publie le cas d'un monstre femelle sans tête, né en l'an 1562, premier jour de novembre, à Villefranche de Beyran, en Gascogne [22].

Jusqu'au XVIIIe siècle, l'opinion a continué à penser que les malformations congénitales faisaient partie de la liste des punitions que Dieu infligeait aux couples désobéissants. Ainsi, les Grecs ont appelé la science qui s'occupait de ce genre d'enfants « TERATOS » qui signifie « prodige ». Il s'agissait d'une science d'enfants « prodigieux » qui sont venus ou revenus dans ces couples pour les

discipliner. La tératologie a commencé à connaître son vrai essor en 1961, avec la tragédie de la thalidomide.

Le premier enfant porteur d'une embryopathie causée par la thalidomide semble être né en décembre 1956, mais il a fallu attendre 1961 pour que Wiedemann décrive le syndrome de phocomélie et que l'épidémie soit reconnue. La même année, le lien causal entre la thalidomide et ce syndrome était établi. Le produit était retiré du marché fin 1961, après la naissance d'environ 4 000 enfants porteurs de malformations sévères [3].



**Figure 4 : un cas du bébé Thalidomide [23]**

En 1967, Frédéric et Hausman- Hagemeyer ont remarqué que les anomalies chromosomiques ont été responsables de la majorité des malformations congénitales. [24]

En 1969, « The National Foundation » (USA) a publié une étude qui a démontré que les malformations congénitales dues aux aberrations chromosomiques ont été statistiquement moins nombreuses que celles causées par des troubles génétiques en général. [25]

Avec l'apport de la biologie moléculaire depuis ces 25 dernières années, les anomalies génétiques sont différenciées en deux groupes : mutations géniques et aberrations chromosomiques.

## **C. CLASSIFICATION**

Plusieurs classifications existent et chacune a ses avantages et ses faiblesses :

Les MC peuvent être classées en fonction de leur gravité, leur mécanisme pathogénique, leur étiologie ou leur présentation clinique, c'est à dire intéressent-elles un système unique ou multiple.

### **1) Classification selon la gravité**

#### **a- Les malformations majeures :**

Ce sont les MC ayant des conséquences médicales ou sociales sur l'enfant concerné [26]. Environ 2-3% des enfants naissent avec une anomalie majeure se manifestant à la naissance [2], telles qu'une anophtalmie, anencéphalie et aplasie radiale. Un nombre similaire d'enfants naissent avec une anomalie majeure mais qui devient évidente plus tard dans la vie, comme la communication interauriculaire, polymicrogyrie ou hémivertèbres [26].

### **b- Les malformations mineures :**

Toute MC n'ayant pas d'importantes conséquences médicales ou sociales sur l'enfant atteint est appelée « mineure ». Les malformations mineures correspondent à des variantes anatomiques du normal, facilement réparables et pouvant rester méconnues [26]. Environ 15% des enfants sont nés avec une ou plusieurs anomalies mineures [2].

Des études suggèrent que les nouveau-nés avec une seule anomalie mineure ont 3 % de risque d'avoir une anomalie majeure associée, ceux ayant deux anomalies mineures ont 10 % de risque, et chez ceux ayant trois ou plusieurs anomalies mineures ce risque augmente à 20%. La présence de multiples anomalies mineures peut orienter au diagnostic de syndromes et peut également être un marqueur d'une aberration chromosomique, à rechercher par le caryotype [26].

## **2) Classification selon la pathogenèse**

Intéressante, car elle est à la fois descriptive mais également indicatrice de l'étiologie sous-jacente. En fonction du mécanisme pathogénique impliqué, les MC peuvent être classées en quatre groupes :

### **a- Déformation :**

Elle implique une force mécanique perturbant le développement normal d'une structure. Elle se produit chez environ 2% des nouveau-nés.

La déformation résulte généralement de l'absence de mouvements fœtaux quelle que soit la cause. Les forces mécaniques responsables sont généralement extrinsèques (Ex : utérus malformé ou fibrome utérin contraignant la croissance du fœtus), mais peuvent être occasionnellement internes (Ex : œdème fœtal). Si

ces forces n'ont pas été trop prolongées, les déformations peuvent être réversibles après la naissance, souvent par physiothérapie seule [26].

#### **b- Disruption :**

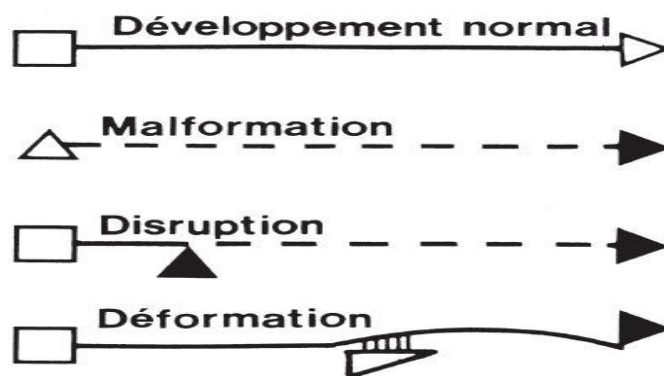
Conséquence d'un processus destructeur qui modifie la structure après son développement normal. Ceci peut conduire à l'absence de division ou la fusion anormale des parties du corps, ou à des modifications de forme. (Ex : les embryopathies sont d'origine disruptive) [27].

#### **c- Malformation :**

Elle résulte d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant se produire à n'importe quel stade du développement intra-utérin. Ces anomalies intrinsèques peuvent être limités à un seul organe, ou donner un syndrome de malformation affectant plusieurs systèmes de l'organisme [26].

#### **d- Dysplasie :**

Organisation anormale d'un tissu avec ses conséquences morphologiques à l'échelon macroscopique, histologique ou moléculaire. La plupart des dysplasies sont dues à des défauts d'un seul gène avec important risque de récurrence lors de grossesses ultérieures [28].



**Figure 5 : Processus pathogènes aboutissant aux anomalies congénitales [29]**

### 3) Classification selon la clinique

#### a- Malformations apparentes / inapparentes :

- Apparentes : cliniquement décelables : dont le diagnostic est évident à l'examen clinique.

- Inapparentes : où il est difficile d'établir le diagnostic cliniquement, nécessitant ainsi des explorations complémentaires.

#### b- Malformations isolées / multiples :

Les MC peuvent également être classées selon qu'elles impliquent un ou plusieurs systèmes (polymalformations) :

- Malformation isolée : implique seulement un seul système d'organe, et représente la plus grande proportion de malformations congénitales. C'est le cas de la fente labiale et palatine, pied bot, sténose du pylore et les cardiopathies congénitales [26].
- Polymalformations : association d'au moins deux malformations [27]. Elles peuvent correspondre à :
  - ✓ Séquence : ensemble d'anomalies liées entre elles, qui sont toutes la conséquence en cascade d'une seule anomalie ou d'un facteur mécanique.
  - ✓ Syndrome : ensemble d'anomalies non liées entre elles, dérivant toutes de la même cause et ne correspondant pas à une séquence : exemple de la trisomie 21 dont l'ensemble des malformations réalise le syndrome de Down.

- ✓ Association : survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme séquence ou syndrome : exemple de l'association VACTER, acronyme pour malformations « vertébrales, anales, cardiaques, trachéales, œsophagiennes, radiales et/ou rénales ».

**c- Classification selon l'organe impliqué : [30]**

**❖ Les malformations du système nerveux central (SNC) :**

- Anencéphalie : absence totale ou partielle de la voûte crânienne, du cuir chevelu et du cerveau.
- Acéphalie : absence de tête.
- Anencéphalomyélie : défaut de fermeture de la totalité du névraxe.
- Cranioschisis : défaut d'ossification localisé de la voûte crânienne.
- Spina Bifida : hernie de la moelle épinière et/ou des méninges par défaut de fermeture d'un ou de plusieurs arcs vertébraux.
- Hydrocéphalie : dilatation de toutes ou certaines cavités ventriculaires.
- Amyélie : absence de la moelle épinière.
- Encéphalocèle : hernie du cerveau à travers une fente crânienne, mais sous un revêtement cutané continu.
- Microcéphalie : petitesse extrême du crâne, consécutive à un défaut du développement de l'encéphale.
- Microgyrie : circonvolution cérébrale de taille anormalement petite.
- Micromyélie : développement anormalement faible de la moelle épinière.

- Hydromyélie : dilatation au niveau du canal de l'épendyme, remplie de liquide céphalo-rachidien.

- Méningocèle : Hernie méningée seule à travers un défaut rachidien postérieur.

- Myéломéningocèle : Hernie de la méninge et du tissu nerveux malformé à travers un défaut rachidien postérieur.



**Cas d'anencéphalie [31]**



**Cas d'hydrocéphalie [30]**



**Cas de Spina Bifida [30]**



**Cas de Spina Bifida [31]**



**Figure 6 : Exemples de malformations du SNC**

❖ **Les malformations du système cardio-vasculaire :**

-Tronc artériel commun : absence de cloisonnement entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Un seul vaisseau part du cœur.

- Dextroposition de l'aorte : implantation anormale de l'aorte dont l'origine est plus ou moins déplacée à droite.

- Ventricule droit à double issue : naissance anormale de l'aorte et de l'artère pulmonaire à partir du ventricule droit. Le ventricule gauche ne peut s'évacuer que par une communication interventriculaire.

- Tétralogie de Fallot : communication interventriculaire avec atrésie ou sténose de la valvule pulmonaire, dextroposition de l'aorte et hypertrophie du ventricule droit.

- Ventricule unique : Un seul ventricule dans lequel s'ouvrent les deux orifices mitral et tricuspide.

- Communication interauriculaire : l'existence entre les deux oreillettes d'une communication en rapport avec l'absence de cloison ou la persistance du foramen oval.

- Agénésie des valvules pulmonaires : absence totale ou partielle des valves pulmonaires, associée à une dilatation de l'artère pulmonaire.

- Maladie d'Ebstein : cardiopathie caractérisée par l'accolement plus ou moins étendu de la valvule tricuspide de la paroi ventriculaire droite.

- Insuffisance mitrale : reflux du sang du ventricule gauche dans l'oreillette gauche, du fait d'un défaut d'étanchéité de la valvule mitrale déterminant une hypertrophie du ventricule gauche.

- Rétrécissement mitral : réduction plus ou moins importante de l'orifice délimité par le bord libre des valves mitrales.

- Dextrocardie : présence du cœur dans l'hémithorax droit.

- Persistance du canal artériel : persistance de la voie de dérivation fœtale qui permet au sang de l'artère pulmonaire de rejoindre l'aorte sans passer par les poumons.

- Coarctation de l'aorte : sténose de l'isthme aortique entraînant le développement d'une circulation collatérale de suppléance.

#### ❖ **Les Malformations du système respiratoire :**

- Atrésie des choanes : occlusion des orifices postérieurs des fosses nasales par lesquels elles communiquent avec le nasopharynx.

- Pterygion du larynx : voile conjonctival tendu au niveau du larynx.

- Stridor laryngé : affection caractérisée par l'apparition d'un bruit respiratoire, souvent associé à des troubles de la déglutition et à des accès de dyspnée.

- Poumon en miroir : malformation caractérisée par la parfaite symétrie de deux arbres bronchiques.

- Kyste bronchogénique : tumeur médiastinale résultant du développement tardif d'un bourgeon aberrant détaché de la trachée ou d'une grosse bronche.

- Kyste aérien du poumon : formation siégeant à l'intérieur du parenchyme pulmonaire et qui contient de l'air.

- Bronchectasie : dilatation des bronches avec rupture de la charpente musculo-élastique.

- Séquestration pulmonaire : caractérisée par la séparation d'une masse de tissu broncho-pulmonaire de ses connexions normales. Ce territoire privé de ventilation et de vascularisation est le plus souvent vascularisé par une artère aberrante provenant de l'aorte.

#### ❖ **Les malformations de la tête et du cou :**

- Les fentes labio-palatines ou « bec de lièvre », les fentes gingivales et les fentes palatines. Plusieurs degrés sont possibles jusqu'aux fentes bilatérales totales ou « gueule de loup ».

- Les anomalies de l'œil :

\* Anophtalmie : absence d'un ou des deux globes oculaires.

\* Buphtalmie : distension de l'œil sous l'effet de l'augmentation de la pression intraoculaire observée dans le glaucome congénital.

- \* Cataracte : opacité congénitale du cristallin.
  - \* Colobome : fissure congénitale partant de la lèvre supérieure et aboutissant à la paupière inférieure homologue.
  - \* Ablépharie : absence de paupière.
  - \* Ptosis : abaissement de la paupière supérieure le plus souvent incomplète.
  - \* Albinisme oculaire : coloration rougeâtre de l'iris.
- Les anomalies de l'oreille, de la face et du cou comprennent :
- \* Polyotie : la présence de petits nodules sous-cutanés cartilagineux.
  - \* Tragus : saillie du pavillon de l'oreille située en avant du conduit auditif externe.
  - \* Microtie : aplasie totale ou partielle, uni ou bilatérale du pavillon de l'oreille avec ou sans atteinte du conduit auditif.
  - \* Pterygion du cou : l'existence d'une bride cutanée uni ou bilatérale au niveau du cou.
  - \* Macrochéilie : épaissement pathologique de l'une ou des deux lèvres.
  - \* Macrostomie : malformation de la face, caractérisée par une ouverture latérale de l'orifice buccal en direction de l'oreille.



**Cas de fente labio-palatine [31]**



**Cas de microphthalmie [31]**



**Cas d'anotie [31]**



**Cas d'anophtalmie [31]**

**Figure 7 : Exemples de malformations de la face**

### ❖ Les malformations de l'appareil digestif :

- Aglossie : absence de langue.
- Macroglossie : hypertrophie de la langue.
- Langue plicaturée : épaissement de la langue avec hypertrophie papillaire.
- Atrésie du canal salivaire : occlusion ou imperforation du canal salivaire.
- Fistule broncho-œsophagienne : trajet anormal, faisant communiquer les bronches et l'œsophage.
- Brachy-œsophage : brièveté excessive de l'œsophage entraînant la présence intra thoracique d'une partie de l'estomac.
- Méga-dolicho-œsophage : augmentation du calibre et de la longueur de l'œsophage.
- Sténose du pylore : rétrécissement, diminution du calibre du pylore.
- Hernie hiatale : passage permanent ou intermittent d'une portion de l'estomac à travers l'hiatus œsophagien du diaphragme.
- Cardiospasme : constriction de la partie inférieure de l'œsophage entraînant une dysphagie et une dilatation secondaire de cet organe.
- Diverticule de Meckel : diverticule inconstant de l'intestin grêle, situé sur l'iléon. Il représente un vestige du canal vitellin.
- Imperforation anale : absence de l'ouverture du canal anal.
- Mégacôlon : élargissement du cadre colique avec atonie.

- Volvulus de l'intestin : torsion de l'intestin autour d'un axe représenté par son pédicule.

- Hépatomégalie : augmentation du volume de foie.

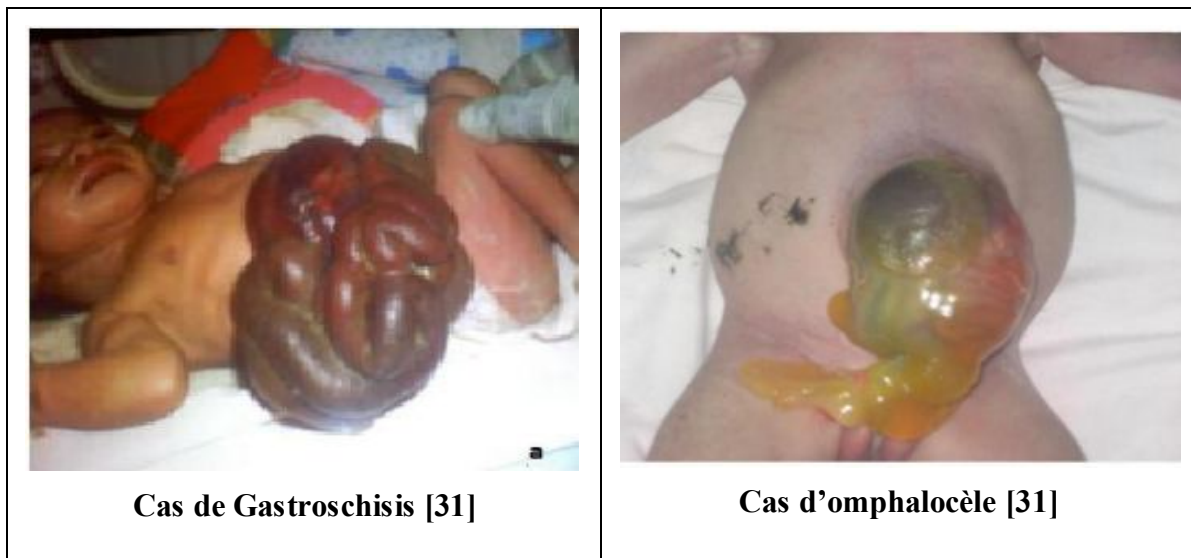
- Vésicule biliaire intrahépatique : la vésicule biliaire se trouvant à l'intérieur du foie.

❖ **Les malformations congénitales de l'abdomen:**

- Omphalocèle : Défect pariétal plus ou moins étendu intéressant tous les plans de la paroi abdominale au niveau de l'ombilic.

- Gastroschisis : Eviscération anténatale, à la droite du cordon qui est normalement inséré sur la paroi abdominale.

- Extrophie vésicale : défaut pariétal bas avec ouverture de la vessie. La muqueuse vésicale fait saillie au niveau de cette ouverture et se continue directement avec la peau.



**Figure 8 : Exemples de malformations de l'abdomen**

### ❖ Les malformations du l'appareil uro-génital :

- Utérus double : dualité utérine consécutive à l'arrêt du développement embryonnaire caractérisée par l'existence de deux corps utérins qui se rejoignent au niveau du col ou qui présentent chacun leur propre col utérin.

- Imperforation de l'hymen : absence de la perforation de la membrane muqueuse qui normalement obstrue incomplètement l'orifice vaginal.

- Ectopie testiculaire : aberration de la migration testiculaire.

- Cryptorchidie : conséquence de la migration incomplète du testicule qui se trouve en dehors du scrotum.

- Ambiguïté sexuelle : état intersexuel, défini par la présence chez le même sujet d'organes génitaux féminins et masculins à des degrés variables.

- Hypospadias : ouverture de l'urètre sur la face antérieure de la verge.

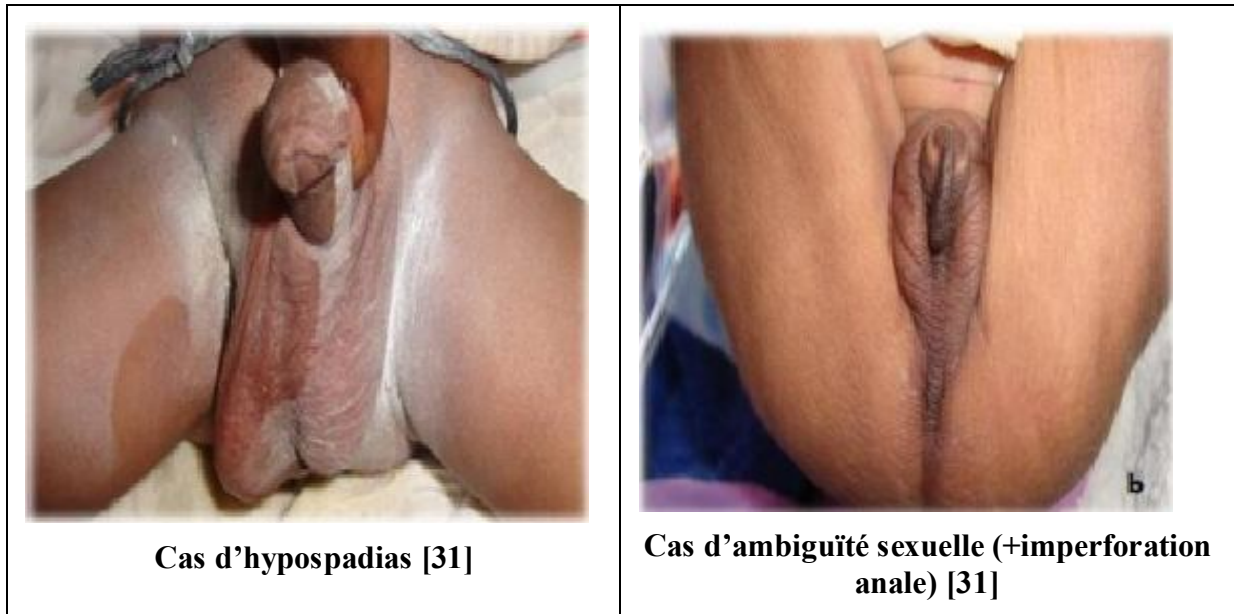
- Epispadias : ouverture de l'urètre sur la face dorsale du pénis.

- Rein polykystique : envahissement du parenchyme rénal par d'innombrables formations kystiques.

- Hydronéphrose : distension du bassinet et des calices, atrophie du parenchyme rénal.

- Reins ectopiques : absence de migration des reins dans la région lombaire. Ils restent en position pelvienne mais peuvent être fonctionnels.

- Rein en fer à cheval : jonction des deux pôles inférieurs des reins.



**Figure 9 : Exemples de malformations urogénitales**

### **8 Les malformations du système ostéo-musculaire :**

- Dolichocéphalie : allongement de la tête, notamment du crane.
- Torticolis congénital : mouvement anormal de la tête et du cou en rotation latérale.
- Lordose posturale : incurvation du rachis à convexité antérieure, qui ne persiste pas en position couchée.
- Scoliose posturale : incurvation latérale du rachis, qui ne persiste pas en position couchée.
- Luxation de la hanche : perte permanente anormale des rapports normaux des surfaces articulaires.
- Pied bot varus équin : attitude pernicieuse du pied sur la jambe, telle que le pied ne repose plus sur le sol par ses points d'appui normaux.

- Polydactylie : malformation caractérisée par l'existence d'un ou plusieurs doigts supplémentaires au niveau des mains ou des pieds.
- Syndactylie : malformation caractérisée par l'absence de séparation entre les doigts ou les orteils.
- Coxa valga : déformation de l'extrémité supérieure du fémur, caractérisée par une ouverture excessive de l'angle cervico-diaphysaire.
- Coxa vara : déformation de l'extrémité supérieure du fémur, caractérisée par une fermeture anormale de l'angle cervico-diaphysaire.
- Genu valgum : déformation caractérisée par une angulation latérale externe de la jambe par rapport au fémur.
- Hallux valgus : déformation caractérisée par une déviation en dehors du gros orteil.
- Réduction transverse du membre : Absence totale ou partielle ou hypoplasie sévère de l'une des composantes d'un membre.



**Cas de malformation réductionnelle du membre supérieur gauche [31]**



**Cas de malformation réductionnelle du membre inférieur gauche [31]**



**Cas de polydactylie [31]**



**Cas de pieds bots [31]**

**Figure 10 : Exemples de malformations des membres**

#### **4) Classification selon l'étiologie**

Elle différencie les malformations d'après leur cause; ce qui est certes séduisant et simple. On distingue habituellement 5 regroupements étiologiques :

Chromosomique (6-8%), monogénique (6-8%), multifactoriel (20-25%), environnemental (6-8%) et inconnu (50-60%). [2]

Néanmoins ce qui est simple en théorie l'est beaucoup moins dans la pratique. En effet, la recherche de l'étiologie varie très fort en fonction des moyens mis en œuvre et de l'expérience des gens du terrain.

En outre, il n'y a pas encore d'unanimité concernant les définitions mêmes de certaines étiologies surtout pour ce qui concerne le groupe le plus important, à savoir les malformations dites multifactorielles/polygéniques. Il n'est pas étonnant que, dans ces conditions, les chiffres soient variables d'une série à l'autre.

### **D. ETIOLOGIES DES MALFORMATIONS**

Les causes des MC peuvent être divisées en causes intrinsèques ou génétiques et extrinsèques ou environnementales.

#### **1) CAUSES INTRINSEQUES**

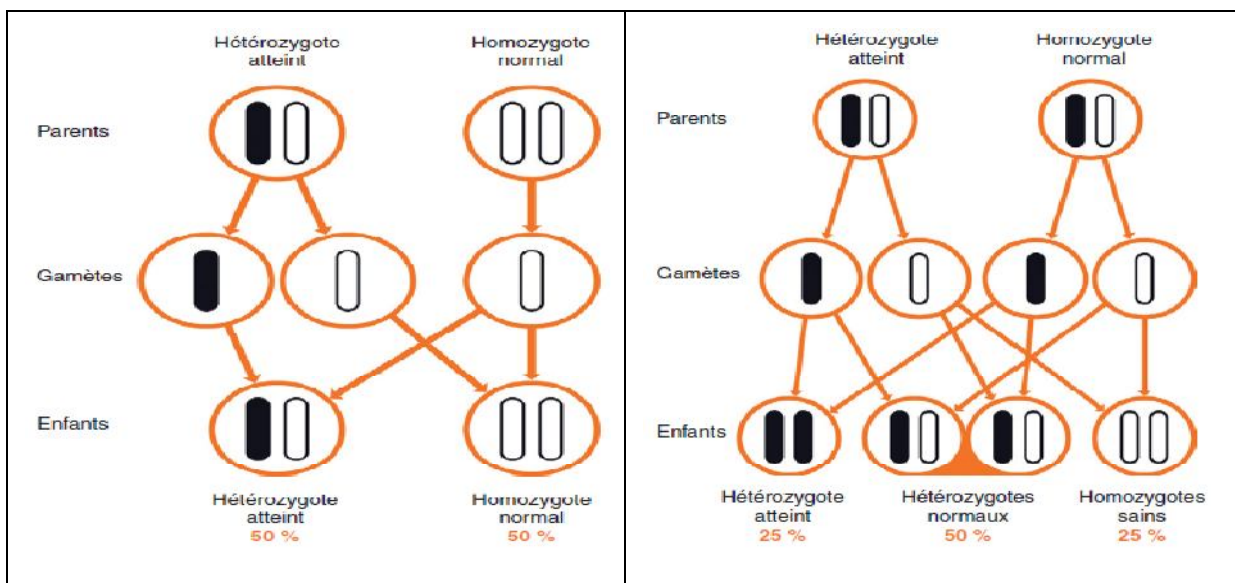
##### **a- Les malformations d'origine monogénique :**

Une mutation d'un gène ou mutation mendélienne peut être à l'origine de malformations, il s'agit dans ce cas de malformations d'origine monogénique qui représentent environ 6-8 % des MC.

Pour ces anomalies, les malformations ne sont pas généralement isolées et surviennent dans le cadre d'un syndrome.

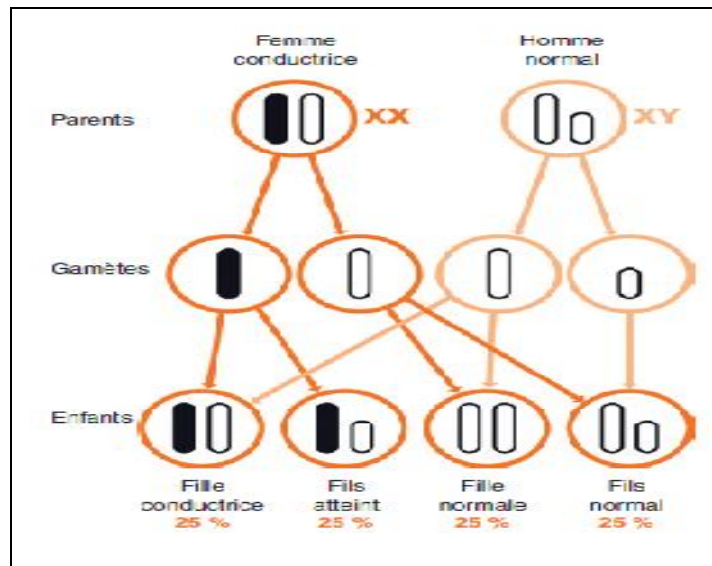
Elles sont le plus souvent héritées et peuvent être autosomiques dominantes, récessives, ou liées au sexe :

- ✓ Dans le cadre d'anomalie autosomique dominante : les manifestations sont présentes à l'état hétérozygote. L'individu atteint a alors un parent atteint et a 50 % de probabilité de le transmettre à sa descendance [32].
- ✓ Dans le cadre d'anomalie autosomique récessive : les manifestations apparaissent quand les deux copies du gène sont atteintes, une copie est reçue de chaque parent, tous les deux étant des porteurs sains [32].



**Figure 11** : Schémas de la transmission d'une anomalie autosomique dominante (à gauche) et récessive (à droite) (gène muté en noir) [33]

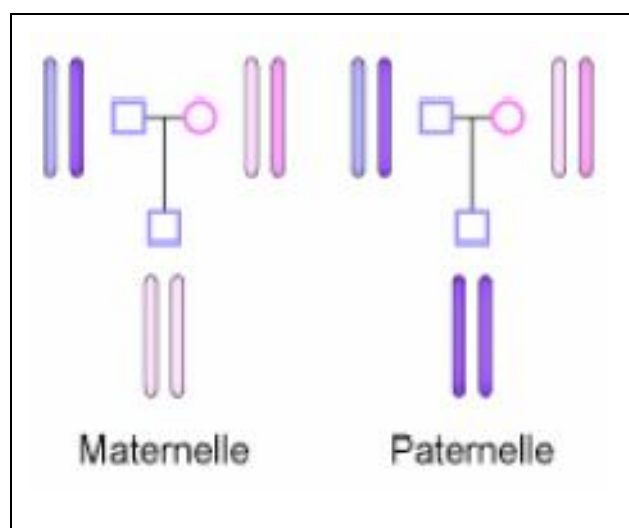
- ✓ Dans le cas de l'hérédité liée au sexe : la maladie est transmise par l'un des deux chromosomes sexuels. La forme la plus fréquente est la forme récessive liée à l'X où seuls les hommes sont atteints et transmettent l'anomalie à leurs filles qui deviennent porteuses [33].



**Figure 12** : Schéma de transmission pour une femme conductrice d'une maladie récessive liée à l'X (le gène muté est en noir) [33]

- ✓ Dans le cadre d'anomalie due à une empreinte parentale : l'empreinte parentale est la conséquence de l'inactivation sélective du gène de l'un des 2 parents (existence de différences fonctionnelles entre gènes paternel et maternel), seul l'allèle paternel ou maternel est exprimé [32]. C'est pourquoi les maladies causées par un gène à empreinte maternelle sont transmises exclusivement par le père alors que les maladies causées par un gène à empreinte paternelle sont transmises exclusivement par la mère.

- ✓ La disomie uniparentale (isodisomie) : c'est une anomalie chromosomique dans laquelle les deux chromosomes d'une paire, sont hérités d'un même parent [32]. Dans ce cas, les deux chromosomes sont porteurs de la même empreinte puisqu'ils sont transmis par le même parent. Par conséquent, seuls les gènes normalement exprimés pour l'allèle transmis par ce parent pourront s'exprimer, les gènes exprimés à partir du chromosome transmis par le parent de sexe opposé seront silencieux.



**Figure 13** : Schéma d'isodisomie parentale [32]

#### **b- Les malformations d'origine chromosomique :**

Les anomalies chromosomiques peuvent être numériques (trisomies et monosomies) ou structurelle (délétions et duplications) et représentent une cause importante de MC et des avortements spontanés.

Elles ont une prévalence globale d'environ 1% des naissances [34] et sont responsables de 6-8% des MC [33].

Les anomalies chromosomiques surviennent le plus souvent au cours de la méiose, pendant la formation de l'un des deux gamètes. Dans ce cas, les caryotypes des deux parents sont normaux ; il s'agit alors d'une anomalie chromosomique survenue *de novo* et le risque de récurrence lors d'une future grossesse est très faible.

Plus rarement, l'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique dite équilibrée, c'est-à-dire sans conséquence phénotypique pour lui. En revanche, il existe pour cette personne un risque de malségrégation méiotique pouvant conduire à la formation d'un gamète puis d'un zygote porteur d'une anomalie chromosomique déséquilibrée [33].

Il existe une association constante d'un pays à l'autre entre l'âge maternel supérieur à 35 ans et la survenue de malformations chromosomiques notamment avec les trisomies 21[35]. A part l'âge maternel, peu de facteurs ont été associés à des malformations chromosomiques. Les résultats des études existantes divergent concernant la relation entre MC et l'exposition maternelle aux rayonnements ionisants et la consommation maternelle de tabac.

## **2) CAUSE EXTRINSEQUES :**

Les facteurs environnementaux peuvent être totalement ou partiellement à l'origine de certaines MC. Ils sont responsables d'environ 8% des malformations.

### **a- Le sexe :**

Des variations de la prévalence des malformations existent selon le sexe. Les anomalies du tube neural sont par exemple plus fréquentes chez les filles

[36], tout comme les malformations de hanches et les fentes palatines. En revanche, les fentes labiales sont plus fréquentes chez les garçons.

#### **b- L'âge maternel :**

Pour les anomalies chromosomiques, L'âge maternel avancé > 35 ans est actuellement considéré comme un facteur de risque majeur [37].

Pour les malformations non chromosomiques, une étude réalisée à partir des données de 23 registres participant à EUROCAT ne trouvait pas d'association avec l'âge élevé de la mère [38]. Dans cette même étude, l'âge maternel inférieur à 20 ans par rapport à l'âge maternel de référence (25-29ans) était associé à une augmentation du risque de malformations non chromosomiques. C'était particulièrement le cas pour certains types de malformations (gastroschisis, atrésie tricuspide, anencéphalie et anomalies du système digestif).

L'interprétation de ces observations est délicate. L'âge jeune de la mère est souvent associé à un plus faible niveau socio-économique qui peut lui-même être associé à une origine géographique différente (avec potentiellement une susceptibilité génétique différente), et à des modes de vie différents (tabac, alcool, supplémentation vitaminique par exemple).

#### **c- L'âge paternel :**

L'âge paternel avancé est associée à la survenue de mutations et à l'augmentation des aberrations chromosomiques au niveau des spermatozoïdes. Plusieurs études ont conclu à l'association de l'âge paternel avancé au risque significatif de survenue de diverses MC. [39,40]

Une augmentation du risque d'anomalies du tube neural, d'anencéphalie et d'hydrocéphalie chez les descendants de jeunes pères (< 20 ans) a été également rapportée [39]. Cette association peut être liée au mode de vie et aux facteurs environnementaux auxquels les jeunes couples sont exposés [41].

**d- Niveau socio-économique :**

Le niveau socio-économique de la mère a été étudié en relation avec la survenue de MC [42]. Les résultats de ces études divergent et la mesure même du niveau socio-économique est différente d'une étude à l'autre (approché par le niveau d'études, la catégorie professionnelle, le revenu du foyer ou des mesures plus complexes).

Selon l'OMS, les MC sont plus fréquentes dans les familles et les pays à ressources limitées. On estime qu'environ 94% des MC graves surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [1].

**e- Les facteurs obstétricaux :**

**❖ Antécédent de d'avortement :**

Certains auteurs ont retrouvé une association entre MC et antécédent de fausse couche spontanée FCS [43,44]. Une étude rapportait une augmentation du risque de MC pour les grossesses ultérieures uniquement pour la survenue de malformations multiples, de trisomie 21, d'anencéphalie, de Spina Bifida, et de luxation congénitale de la hanche [43]. Une autre étude a rapporté une augmentation du risque de MC uniquement au delà de 3 antécédents de FCS [44]. Ces résultats mériteraient d'être confirmés par d'autres études.

### ❖ **Parité**

La primiparité est associée à la survenue de la luxation congénitale de la hanche [45]. Des études ont montré que le risque de malformations cardiaque semble être augmenté chez les primipares par rapport aux multipares, principalement 3 : CAV, Fallot et CIV. Cet effet pourrait signifier que l'hypofertilité (plus fréquente par définition chez les primipares) pourrait constituer un facteur de risque pour ces malformations [46].

Pour les autres malformations les résultats étaient divergents.

### ❖ **Gémellité :**

La fréquence des anomalies congénitales est de l'ordre de 6 % dans les grossesses gémellaires [47]. Une étude récente a retrouvé un taux de 8 % dans les monochoriales. Cela est concordant avec la notion que les anomalies seraient légèrement plus fréquentes dans les grossesses monozygotes, en particulier pour les anomalies de la ligne médiane (holoprosencéphalie, d'agénésie du corps calleux), du fait d'anomalies lors de la division de l'embryon et/ou de phénomènes vasculaires précoces [48,49].

Les anomalies cardiaques et cérébrales sont également plus fréquentes, du fait d'accidents hémodynamiques liés à la présence des anastomoses sur la plaque chorale [48].

### **f- La pathologie maternelle chronique :**

#### ❖ **Diabète maternel :**

Le diabète sucré de type 1 et 2 a été associé à une augmentation du risque des MC. Celles-ci sont 3 à 4 fois plus fréquentes que dans la population générale

[50]. Le risque des malformations est corrélé la sévérité du déséquilibre glycémique périconceptionnel.

Les données existantes ne semblent pas associer diabète gestationnel et MC. L'apparition tardive, après la période d'embryogenèse, du déséquilibre glucidique peut expliquer cette absence d'effet tératogène. [51]

Les mécanismes de tératogénicité secondaire à l'hyperglycémie sont plusieurs, tels que l'augmentation de la production de radicaux libres, le déficit fonctionnel en acide arachidonique ou en myo-inositol, l'inhibition de l'absorption cellulaire de l'acide déhydro-ascorbique et l'augmentation de la glycosylation non enzymatique de protéines embryonnaires. [52]

#### ❖ **Epilepsie :**

0,5 % des femmes enceintes sont épileptiques, soit environ 5 000 femmes suivies pour leur grossesse chaque année [53]. Le risque de malformation est multiplié par 2-3 chez les nouveau-nés de mère épileptique [53].

Les malformations les plus fréquentes sont les fentes labiales et/ou palatines, les cardiopathies, anomalies de la fermeture du tube neural et l'hypospadias [54].

Il est cependant difficile d'étudier l'effet propre de la maladie épileptique sur le risque de MC de façon indépendante de la prise médicamenteuse antiépileptique. En effet, des études ont montré qu'il n'y aurait pas de relation entre la survenue de malformations et l'existence d'une épilepsie non traitée [55], sauf pour l'état de mal épileptique qui reste associé à une mortalité élevée ; notamment les crises généralisées tonico-cloniques sont susceptibles

d'engendrer une acidose lactique et une diminution du débit sanguin placentaire pouvant être délétère pour le fœtus.

Ainsi, ni l'existence d'une épilepsie ni son type ni sa sévérité ne sont des facteurs de risque majeur de MC [56]. La prise d'un antiépileptique pendant le premier trimestre est le seul facteur majeur qui a été démontré à ce jour par de nombreux travaux.

#### ❖ **Hypertension artérielle :**

Entre 5 et 10 % des femmes présentent une hypertension artérielle (HTA) au cours de leur grossesse [57]. Même si l'HTA maternelle n'est pas habituellement considérée comme un facteur de risque de malformations cardiaques [58], des études récentes ont rapporté de telles associations [57,59].

Les études existantes sont cependant délicates d'interprétation compte tenu de l'utilisation concomitante maternelle de médicaments antihypertenseurs dont certains ont été associés à une augmentation du risque de malformations cardiaques [57,59]. Certaines de ces études ont été par ailleurs critiquées en raison de l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels (diabète maternel, obésité) [60].

#### ❖ **Phénylcétonurie**

La phénylcétonurie est une maladie génétique autosomique récessive où l'enzyme phénylalanine hydroxylase est absente. Si un régime adéquat n'est pas adopté, il existe une accumulation de phénylalanine dans le sang. L'excès de phénylalanine dans le sang chez la mère durant la grossesse a été associé à l'augmentation du risque de survenue de microcéphalie, macrognathie, et de malformations cardiaques [61].

Le maintien d'un niveau de phénylalanine bas chez les mères atteintes est nécessaire pour prévenir ces malformations [62,63].

#### ❖ **Asthme Maternel :**

L'exacerbation de l'asthme chez la femme au cours du premier trimestre a été associée selon une étude canadienne à un risque significatif de MC [64]. Une hypothèse possible pour cette association serait l'hypoxémie fœtale secondaire à l'exacerbation, pouvant être à l'origine d'anomalies de développement fœtal.

Le risque de malformations semble être deux fois plus élevé chez les femmes n'ayant pas eu de prescription de corticoïdes oraux pendant l'exacerbation. Ceci est expliqué par l'augmentation de la durée de l'exacerbation, ou de son aggravation en l'absence de prise de corticothérapie orale. [64]

L'association entre l'exacerbation d'asthme et la survenue de malformations reste à critiquer, et une confusion résiduelle ne peut être exclue de cette étude, rapportée à l'utilisation maternelle concomitante de corticoïdes oraux, dont la prise au premier trimestre est associée à un risque accru de fentes orales. [64,65].

Par ailleurs, un contrôle de l'asthme pendant la grossesse est nécessaire. Des données récentes rassurent quant à la sécurité de la corticothérapie inhalée à doses faibles à modérées au cours du premier trimestre de grossesse [66].

#### **g- Les causes infectieuses :**

##### ❖ **Rubéole**

Maladie éruptive souvent bénigne, liée à un virus. Seule une primo-infection en cours de la grossesse est grave [53]. L'infection au premier

trimestre est associée à un risque malformatif très élevé : malformations cardiaques, du SNC, surdité, et atteinte oculaire [67].

Au Maroc, dans une étude datant de l'année 2005, l'incidence du syndrome de rubéole congénitale a été estimée entre 0,81 et 1,27 pour 1000 naissances [68], similaire à celle observée dans les pays développés au cours de la période prévaccinale [69].

#### ❖ **Varicelle - Zona**

La varicelle et le zona sont deux maladies liées au même virus (varicelle-zoster virus ou VZV). Le risque malformatif est plus important avant 20 SA avec la survenue du syndrome de varicelle congénitale CVS qui regroupe diverses anomalies: microcéphalie, hydrocéphalie, microphthalmie, autres atteintes oculaires (choriorétinite, cataracte), lésions cutanées et hypoplasie des membres. [70,71].

En s'appuyant sur une étude américaine, l'InVS estime qu'en France il y aurait actuellement entre 350 et 500 varicelles per gravidiques par an dont 1 à 7 avec atteintes congénitales [72].

#### ❖ **Cytomégalovirus**

Le CMV est à l'origine de la plus fréquente des infections materno-fœtales dans les pays industrialisés. En France l'infection congénitale à CMV concerne, selon les études, 0,5 à 4% des nouveau-nés. [73]

Elle peut alors être à l'origine d'hydrocéphalie, de calcifications périventriculaires et de séquelles neurologiques diverses chez l'enfant [74]. L'Infection fœtale sévère reste l'apanage des primo-infections même si certains cas ont été décrits au cours d'infection maternelle récurrente [74].

### ❖ **Toxoplasmose**

La toxoplasmose congénitale est due à la contamination transplacentaire du fœtus par un parasite le *Toxoplasma gondii* généralement à la suite d'une primo-infection maternelle. La réinfection de mères immunisées est possible mais rare [75].

Le risque de transmission materno-fœtale dépend de l'âge de la grossesse au moment de l'infection maternelle. Il est inférieur à 5 % au premier trimestre et peut atteindre 90 % dans les derniers jours de gestation. Inversement, l'atteinte fœtale est d'autant plus sévère que la contamination survient tôt dans la grossesse [76].

Les malformations associées à une infection maternelle sont les anomalies oculaires, l'hydrocéphalie, la microcéphalie et les calcifications cérébrales [77].

### ❖ **Autres :**

Deux autres infections ont été décrites pour être à l'origine de MC :

La syphilis congénitale peut être à l'origine de cécité, surdité, déformations du visage, et d'atteinte du système nerveux [78]. Par ailleurs, une revue de la littérature a rapporté l'association faible de l'infection à parvovirus B19 à certaines MC même s'il n'existe aucune preuve que ce virus est un tératogène significatif [79].

## **h- Les facteurs nutritionnels :**

### **❖ Obésité :**

L'obésité est définie, selon l'OMS, comme un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [80].

Une revue de la littérature rapportait un excès de risque de MC pour les femmes obèses surtout pour les anomalies de fermeture du tube neural, l'omphalocèle, les malformations cardiaques et les polymalformations [80].

Il semble également exister un excès de risque de malformations cardiaques et de malformations multiples pour les femmes en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) par rapport à celles ayant un poids normal [72].

### **❖ Dénutrition :**

Une association a été rapportée entre la dénutrition maternelle et la survenue de MC [81]. Dans la littérature, a été décrite suite à la famine en Hollande après la deuxième guerre mondiale, une augmentation des anomalies du SNC (hydrocéphalie et malformations du tube neural) [72].

Une hypothèse possible pour expliquer ces données est le rôle de carences alimentaires notamment vitaminiques.

### **❖ Carence vitaminique et supplémentation :**

Beaucoup d'études se sont intéressées à la relation entre carence ou supplémentation vitaminique et la survenue de malformations. L'intérêt a beaucoup porté sur l'acide folique (vitamine B9) en raison de son rôle prédominant dans la prolifération cellulaire et donc potentiellement sur le développement embryonnaire.

Les résultats des études existantes montrent une association entre la carence en acide folique et la survenue de malformations du tube neural [82,83]. Plusieurs études ont également rapporté des associations entre supplémentation périconceptionnelle multivitaminique et diminution du risque de différentes malformations : fentes orales, malformations cardiaques, urinaires ou des membres [83,84]. Des résultats divergents ont cependant été rapportés.

#### ❖ **Autres apports nutritionnels :**

La carence maternelle en Zinc au cours du premier trimestre de la grossesse a été associée au risque de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural [85].

Parmi les rares études s'étant intéressées à la relation entre consommation maternelle de caféine (thé/café) et la survenue de MC, on n'a pas rapporté d'association statistiquement significative [86].

#### **i- Le mode de vie :**

##### ❖ **Consommation maternelle d'alcool :**

La consommation maternelle d'alcool est associée à la survenue du syndrome d'alcoolisation fœtal, défini par : une dysmorphie faciale, microcéphalie, déficience mentale avec des troubles du développement moteur et une surdité centrale. Une cardiopathie congénitale peut être associée à ce tableau. [87]

La gravité des anomalies fœtales est corrélée à l'intensité et à la durée de l'exposition prénatale à l'alcool : c'est l'effet-dose [87,88].

Des études cliniques ont montré l'existence de susceptibilités interindividuelles. L'observation d'atteintes fœtales variables pour des niveaux

de consommation comparables a mis en évidence la présence d'un polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme d'alcool [88,89].

#### ❖ **Consommation maternelle de tabac :**

La possibilité d'un effet tératogène du tabagisme maternel a donné lieu à de nombreuses études depuis une trentaine d'années.

Pour les fentes orales, différentes études ont rapporté des associations avec la consommation maternelle de tabac [90,91]. Certaines d'entre elles suggéraient une relation dose dépendante entre consommation maternelle de tabac et risque de fentes orales [91].

D'autres malformations ont été associées à la consommation maternelle de tabac comme les gastroschisis, les malformations des membres, les malformations cardiaques, les malformations urinaires et les cryptorchidies [90,92,93]. Les résultats des études existantes ne sont cependant pas toujours concordants.

Enfin, concernant les anomalies de fermeture du tube neural et les hypospadias, il ne semble pas exister d'association [90,91].

#### ❖ **Consommation maternelle de Fenugrec :**

De nom arabe l'HELBA, le fenugrec compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires.

Au Maroc, les graines du fenugrec seraient largement utilisées en médecine populaire : contre la stérilité, l'anémie et les ictères, pour stimuler l'appétit, traiter la dysenterie et la dyspepsie et contrôler la glycémie. La plante est considérée comme une véritable panacée.

Une recherche très exhaustive de la littérature a montré que les graines de fenugrec sont déconseillées au cours de la grossesse ; ceci en raison de leur action abortive par induction de contractions utérines.

Mais les données de malformations rapportées au Centre Marocain de Pharmacovigilance CMPV, restent spécifiques et particulières au Maroc. Plusieurs cas d'anencéphalie, d'hydrocéphalie et de spina-bifida ont été observés après ingestion de fenugrec durant la grossesse [94].

#### ❖ **Profession maternelle :**

De nombreuses études se sont intéressées à l'association entre la profession maternelle et la survenue de MC.

Certaines d'entre elles rapportaient une association du travail de femme de ménage avec la survenue de fentes palatines et de malformations du SNC [95].

D'autres études ont retrouvé que le travail au bloc opératoire avec exposition aux produits anesthésiques, le travail au laboratoire avec manipulation de produits radioactifs ou de solvants organiques et le travail en milieu de soins sont également associés à la survenue des MC [72,95].

En revanche ces études manquent de spécificité et leurs résultats restent divergents.

#### **j- Les médicaments :**

La prise de certains médicaments pendant la période de susceptibilité de l'organogénèse a été associée à la survenue de MC. Parmi les médicaments reconnus pour être à l'origine de malformations, on trouve :

### ❖ **La thalidomide :**

Utilisée depuis 1950 comme médicament sédatif, la thalidomide a été immédiatement retirée du marché suite à la recrudescence alarmante de nouveau-nés malformés. Il a été calculé que près de 8000 bébés à travers le monde ont présenté des malformations dues à la thalidomide. Les phocomélies sont les malformations les plus rapportées. [96,23].

Le risque de tératogénicité est maximal entre le 34<sup>e</sup> et le 50<sup>e</sup> jour de la grossesse [96].

D'autres types de malformations ont également été rapportés pour ce traitement : malformations du SNC, fentes orales, malformations cardiaques, gastro-intestinales et rénales [96].

### ❖ **Les médicaments anticonvulsivants :**

Le Valproate de sodium (*Dépakine*) a une tératogénicité bien connue, affectant en particulier le tube neural [36,53]. Elle est dose-dépendante aggravée par une association à un autre antiépileptique.

De même la Carbamazépine (Tégrétol, Trileptal) entraîne un risque de malformations supérieur à celui de la population générale, surtout concernant les anomalies de fermeture du tube neural, les fentes orales, les malformations cardiaques et les hypospadias [53,56].

Le phénobarbital (Gardéнал) et la phénytoïne (Di-Hydan) sont les plus anciens des antiépileptiques et sont également responsables d'un risque accru de malformation foétale. [53]

Les benzodiazépines, en particulier Rivotril et Urbanyl ne sont pas tératogènes. [53]

Les mécanismes de cette tératogénicité sont multiples : formation de métabolites toxiques, hypoxie fœtale, interactions avec l'acide folique (antagonistes de l'acide folique). Il existerait une susceptibilité génétique. [56]

#### ❖ **Les médicaments antihypertenseurs :**

L'utilisation des IEC et des ARAII, particulièrement pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, a été associée à un risque important de survenue d'atteintes fœtales : dysplasie rénale, anomalies de l'ossification du crâne, oligo-hydramnios, contractures des membres et hypoplasie pulmonaire.

Ces anomalies représentent une conséquence directe de l'anurie et de l'oligoamnios secondaire à l'hypotension fœtale induite par ces médicaments. [96,97]

Certaines études ont montré l'innocuité d'utilisation des IEC et ARAII au premier trimestre [97]. A l'inverse, d'autres ont rapporté leur association à un risque accru d'anomalies du système cardio-vasculaire et du SNC [98].

À l'heure actuelle, l'antihypertenseur de choix pour la femme enceinte est l'alpha méthyl-dopa. Les médicaments de deuxième choix seraient les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques. [96]

#### ❖ **Les rétinoïdes :**

Utilisés dans le traitement de l'acné, les rétinoïdes ont été associé à un risque accru de survenue de MC. Ce risque atteint 25% des nouveau-nés de mères traitées par l'Isotrétinoïne [99,100].

Les atteintes les plus rapportées sont les anomalies cranio-faciales, les malformations du SNC (hydrocéphalie, microcéphalie) et des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot et hypoplasie aortique) [99,100].

### ❖ AINS :

L'utilisation des AINS en début de grossesse n'a pas été considérée comme facteur de risque majeur pour les MC selon une étude américaine. En revanche, la même étude a rapporté une association modérée à la survenue d'anomalies du tube neural, d'anophtalmie/microphtalmie, de sténose de la valve pulmonaire et des anomalies transverses des membres. [101]

Une étude canadienne a suggéré que les femmes prenant des AINS au cours du premier trimestre ont un risque plus important de donner des bébés porteurs de cardiopathies congénitales particulièrement les anomalies des cloisons cardiaques [102]. Ces résultats devront être confirmés par la suite.

### ❖ Lithium :

L'association de l'utilisation maternelle du lithium à la survenue de MC a été confirmée par plusieurs études. Les malformations cardiovasculaires sont les plus rapportées en particulier, la maladie d'Ebstein [103]. Le risque malformatif intéresse moins de 7% des nouveau-nés de mère traitée par le lithium [100].

### ❖ Les anticoagulants oraux :

L'utilisation d'anticoagulants oraux pendant la grossesse a été associée à un risque de MC. Ce risque est plus élevé durant le premier trimestre (10%), avec une période critique entre 6 et 9 SA. Pendant le deuxième et troisième trimestre ce risque est autour de 3-5%. [96]

La Warfarine (Coumadine) a été associée à la survenue des hypoplasies du nez et des dernières phalanges. Des malformations du SNC ont été également rapportées [100]. Ces dernières semblaient plus être en rapport avec des saignements que de véritables malformations.

### ❖ **Les corticoïdes :**

La prise maternelle de corticoïdes pendant la grossesse a été associée dans plusieurs études à la survenue de fentes orales [64,65].

### ❖ **PMA :**

Les traitements d'aide à la procréation ont été étudiés en association avec la survenue de MC. L'analyse de ces études rapportait une augmentation significative du risque de MC par rapport à la population générale. [104,105]

### **k- Les agents physiques :**

#### ❖ **L'hyperthermie :**

Des associations ont été rapportées entre épisodes d'hyperthermie maternelle et survenue de malformations du tube neural (anencéphalie, microcéphalie), microphthalmie, fentes orales et sténose de l'artère pulmonaire. Il est cependant difficile de distinguer les effets des agents infectieux à l'origine de cette fièvre et de cette fièvre elle-même. [2]

Les données concernant la relation entre la prise de bain chaud et de sauna sur la survenue de MC semblent peu concluantes [2,81].

#### ❖ **Radiations ionisantes :**

Dans les suites des bombardements atomiques à Hiroshima et Nagasaki, une augmentation des microcéphalies a été observée. Ces malformations étaient associées à un nombre important de mort-nés, de retard mentaux et de retard de croissance intra-utérin [106].

Concernant l'exposition à doses plus faibles, des associations avec une augmentation du risque de trisomie 21 ont été observées sans que toutes les études soient concordantes, y compris les études faisant suite à la catastrophe de Tchernobyl [106, 107].

### **I- L'exposition chimique :**

Les produits chimiques sont très présents dans l'environnement domestique ou professionnel. Cependant peu de choses sont connues concernant leur impact sur la survenue de MC.

Les premières descriptions concernant l'impact des produits chimiques sur la survenue de MC sont liées à des catastrophes sanitaires.

#### **❖ Quelques exemples historiques :**

- Le Méthylmercure est un exemple bien connu. 6 % des enfants nés entre 1955 et 1959 dans le village japonais de Minamata présentaient une microcéphalie avec un retard mental. Ce village était proche d'une usine qui utilisait de l'oxyde de mercure comme catalyseur pour la production d'acétaldéhyde. Elle rejetait à la mer les résidus de ce catalyseur. Ce n'est qu'en 1963 que la responsabilité du Méthylmercure, contaminant des produits de la mer a été reconnue [108,109, 110].

- L'ingestion maternelle accidentelle d'huile de riz contaminée par des polychlorobiphényles (PCB) au Japon et en Iraq a été associée à une pigmentation brunâtre de la peau et des ongles. Cette présentation a été appelée syndrome du bébé cola [108,109].

### ❖ Solvants :

Une revue de la littérature a retrouvé une association entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de fentes orales [111,112].

Une augmentation significative des anomalies du SNC [111] et des malformations cardiaques [113] a été également rapportée par plusieurs études, tandis que d'autres n'en rapportaient pas [114].

### ❖ Autres produits chimiques :

L'exposition maternelle à d'autres produits chimiques a été testée en relation avec la survenue de MC, c'est le cas de l'exposition aux dioxines, aux pesticides, aux produits de la chloration de l'eau. Les résultats de ces études divergent et ils ont fait l'objet d'une bonne revue de la littérature [115].

### m- Autres facteurs :

#### ❖ La contrainte mécanique :

Certaines MC peuvent être dues à des contraintes mécaniques in utero [108]. Les malformations touchant les pieds, les membres, la fermeture du tube neural, la peau, la face ou les oreilles peuvent avoir pour origine des contraintes mécaniques.

Ces contraintes peuvent être l'oligoamnios, une malformation utérine (utérus bifide par exemple), des anomalies d'implantation du cordon ou des brides amniotiques ou ombilicales [108].

La malformation ayant été le plus souvent associée à ce type de facteurs est sans doute la luxation congénitale de hanche. Elle est associée fréquemment à l'oligoamnios et à la présentation par le siège [45, 116]. Un poids de naissance

de l'enfant supérieur à 4 kg ou une macrosomie, sont aussi associés à une augmentation du risque de ce type de malformation [45, 116].

❖ **Retard de croissance intra-utérin et prématurité :**

La prématurité et le RCIU ont été associés dans plusieurs études à la survenue d'hypospades et de cryptorchidies [117,118,119]. Une hypothèse possible pour ces associations serait un facteur commun à ces pathologies. Par ailleurs, la migration testiculaire se poursuivant jusqu'à la naissance : une relation causale entre prématurité et cryptorchidies est également possible.

**3) CAUSES MULTIFACTORIELLES :**

De nombreuses anomalies congénitales, particulièrement les anomalies non syndromiques ne touchant qu'un seul organe, sont dues à l'interaction synergique de facteurs génétiques et environnementaux ; c'est l'hérédité multifactorielle. [26,33]

L'exemple le plus parlant à ce sujet est celui des anomalies de fermeture du tube neural pour lesquelles les facteurs étiologiques sont multiples : facteurs génétiques, origine géographique, carence en acide folique, prise d'acide Valproïque au cours de la grossesse, etc. [26,33]

## **E. LE DIAGNOSTIC ANTENATAL :**

Les moyens de diagnostic anténatal comprennent plusieurs techniques :

Techniques d'imagerie.

Techniques cytogénétiques ou biologiques.

### **1) Les techniques d'imagerie**

#### **a- L'échographie :**

Les développements progressifs de l'imagerie fœtale par ultrasons ont rendu accessible l'immense majorité des MC à un diagnostic prénatal.

En France, trois examens échographiques de dépistage sont recommandés selon un calendrier précis :

- Entre 11 et 13 S : permet de dépister les malformations majeures et les anomalies chromosomiques par la mesure de la clarté nucale.
- Vers 22 SA, dite "échographie morphologique" : a pour but de dépister les malformations dont le diagnostic conduit à envisager soit une IMG, soit un traitement spécifique après la naissance, soit parfois un traitement in utero du futur enfant.
- Une dernière échographie est habituellement réalisée au troisième trimestre pour apprécier la croissance fœtale et pour détecter des anomalies d'apparition tardive. [120]

Le dépistage prénatal des malformations fœtales par l'échographie se confronte à divers problèmes. Lorsqu'il aboutit au diagnostic d'une pathologie fœtale grave et reconnue comme incurable, l'issue la plus fréquente est celle d'une IMG, ce qui se heurte à un problème d'éthique. Pour ce qui concerne les

malformations curables après la naissance, le bénéfice de leur repérage en prénatal est parfois difficile à démontrer en population. [121]

#### **b- L'imagerie par résonance magnétique :**

Même si l'échographie reste la technique de référence pour étudier le développement fœtal normal et pathologique, l'IRM fœtale voit progressivement ses indications s'élargir grâce aux séquences rapides, permettant de réduire les artefacts de mouvement avec des images de meilleure qualité, sans risque démontré pour le fœtus du fait de l'absence de radiations ionisantes [122].

L'IRM présente de nombreux avantages par rapport à l'échographie, notamment une excellente résolution en contraste ainsi que des images plus didactiques pour le clinicien. Elle permet d'obtenir des images de qualité quelles que soient la position fœtale, la paroi maternelle et la quantité de liquide amniotique, ce qui est particulièrement intéressant en cas d'anamnios. Initialement réalisée pour l'étude du cerveau, l'IRM permet couramment aujourd'hui d'explorer les anomalies du volume pulmonaire (IRM thoracique) et s'étend progressivement aux anomalies de l'appareil digestif et urinaire. D'autres applications commencent à apparaître du fait de l'évolution technique de l'imagerie telle l'IRM cardiaque.

## **2) Les techniques cytogénétiques et biologiques [123]**

#### **a- L'amniocentèse :**

Le prélèvement de liquide amniotique par voie abdominale est le plus ancien et le plus courant des prélèvements fœtaux. L'indication la plus fréquente est la détermination du caryotype fœtal. La recherche orientée en génétique moléculaire, le bilan de contamination fœtale de maladies infectieuses et l'étude

biochimique du liquide amniotique sur signes d'appel échographiques, représentent les autres principales indications.

Le terme classique de sa réalisation se situe entre 15 et 17 SA. L'amniocentèse est possible avant ce terme, dès 11–12 SA, mais le risque de fausse couche après amniocentèse précoce semble majoré, en partie du fait de la fréquence du non accolement de l'amnios au chorion à ces stades de la grossesse.

#### **b- La biopsie de trophoblaste BT:**

L'intérêt de la BT est de pouvoir obtenir des résultats de cytogénétique, de génétique moléculaire ou de biochimie, plus tôt dans la grossesse. C'est le cas, entre autres, lorsqu'il existe un risque de récurrence élevé d'une maladie génétique identifiée.

Le prélèvement est effectué habituellement entre 10 et 13 SA. 10 SA semble être une limite inférieure raisonnable.

En terme d'augmentation du risque de fausse couche, les chiffres de la littérature sont parfois contradictoires, mais globalement superposables avec ceux obtenus après amniocentèse. En revanche, le risque de la BT semble significativement moindre que celui d'une amniocentèse précoce avant 13SA.

#### **c- Le prélèvement de sang fœtal PSF:**

Il s'agit d'un geste relativement plus délicat que ceux précédemment décrits et qui nécessite donc un apprentissage plus long. Le taux de complications, directement imputables au PSF, est faible (autour de 1 %) mais légèrement supérieur aux autres prélèvements. Le PSF reste cependant incontournable, à ce jour, dans certaines indications, comme la suspicion

d'anémie fœtale, l'exploration de l'hémostase et du système immunitaire, ou pour certaines analyses de cytogénétique. Le site privilégié est, de loin, l'insertion placentaire du cordon car il s'agit d'un point fixe.

La veine ombilicale est classiquement accessible à ce niveau à partir de 18 SA. Avant cette date, le diamètre de la veine ombilicale rend cet abord vasculaire plus aléatoire.

#### **d- Le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel : [124,125]**

La présence d'ADN fœtal libre circulant dans le plasma maternel a été mise en évidence par Lo et al en 1997. En 2002, cet ADN fœtal devient un outil de diagnostic prénatal. Les origines de cet ADN se précisent et les cellules trophoblastiques en sont probablement la source principale.

Contrairement à la recherche de cellules fœtales circulantes qui sont également étudiées comme possible alternative, mais dont l'analyse se heurte à des problèmes d'isolement et d'enrichissement préalable, l'ADN fœtal circulant est assez facilement mis en évidence par des techniques d'amplification génique.

Les deux principales indications de cette approche non invasive sont, pour l'instant, la détermination du sexe fœtal et la détermination du Rhésus fœtal.

Ces nouvelles possibilités ont dès à présent modifié la prise en charge des femmes enceintes conductrices d'une maladie génétique liée à l'X en réservant les biopsies de trophoblaste aux seules patientes portant un fœtus de sexe masculin. Par ailleurs, la possibilité de déterminer le Rhésus fœtal doit permettre de mieux cibler la prophylaxie anti-D et de la réserver aux seules femmes dont le fœtus est Rhésus positif.

Enfin, une nouvelle stratégie de méthode non invasive est privilégiée par certaines équipes et consiste à utiliser l'ARN fœtal, ce qui permet de lever l'obstacle maternel. Les ARN fœtaux spécifiquement exprimés au niveau placentaire sont également retrouvés dans le sang maternel circulant. C'est sans doute une voie d'avenir extrêmement intéressante en attendant que les évolutions technologiques permettent enfin l'étude des cellules fœtales circulantes.



*MATERIELS  
ET METHODES*

Cette étude rétrospective a eu lieu à la maternité du CHR El Idrissi à la ville de Kénitra, sur une période de 1 an s'étendant du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2013.

✓ Critères d'inclusion :

A été considéré comme CAS tout nouveau-né, né à la maternité El Idrissi durant la période d'étude et ayant présenté au moins une malformation congénitale cliniquement décelable.

Le témoin a été tout nouveau-né, sans malformation congénitale visible, né immédiatement après celui-ci et dans le même milieu.

✓ Les paramètres étudiés :

Une fiche d'exploitation a été établie pour permettre la collecte des différentes données maternelles et néonatales :

## Fiche d'exploitation des malformations congénitales :

### Caractéristiques maternelles :

- Nom et prénom : .....
- Age : .....
- Origine : ..... Urbaine ..... Rurale
- NSE : Bas Moyen Elevé
- Consanguinité : Oui .... Non ..... Degré : .....
- Etablissement de l'arbre généalogique .....
- Travail : .....
  
- Antécédents Gynéco-Obstétricaux :
  - . Nombre de Parités : .....
  - . Antécédent d'avortement : .....
  - . Age gestationnel de la grossesse : < 37 SA ..... ≥ 37 SA .....
  - . Suivi : .....
  - . Mode d'accouchement : Voie basse..... Voie haute.....
  - . PMA : .....
  
- Antécédents personnels :
  - . Pathologie chronique : .....
  - . Infection TORSH : .....
  - . Fièvre (T1) : .....
  
- Histoire familiale de malformation congénitale : .....
  
- Habitudes toxiques (tabac/alcool) : .....
  
- Surpoids maternel: Oui ..... Non .....
- Prise médicamenteuse (T1) : .....
- Prise de fenugrec : .....
- Acide folique : Supplémentée ..... Non supplémentée .....
- Irradiation : .....

### Caractéristiques du nouveau-né :

- Mois de naissance : .....
- Présentation : Céphalique ..... Siège .....
- Sexe : Masculin ..... Féminin ..... Ambigu .....
- Poids de naissance : .....
- Apgar à 1 minute : < 3/10 3/10 < ..... < 7/10 ≥ 7/10
- Etat du nouveau-né : sain ..... malformé .....
- Type de malformation : .....
- Devenir : Vivant ..... Décédé ..... Référé.....
- Diagnostic anténatal : Oui Non
- Gémellité : Oui Non

✓ L'étude statistique :

La saisie et l'analyse statistique des données ont été faites en employant le logiciel SPSS Statistics 19.0 en deux étapes :

- la première étape consistant en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- la deuxième étape : la Comparaison des malades.

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type si leur distribution est normale, et sous formes de médiane avec l'écart interquartile (le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> interquartile) si la distribution est non normale. Les variables catégorielles ou ordinales sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

La comparaison des fréquences de deux groupes de variables qualitatives ont été réalisées par un test de khi-deux. La comparaison entre les groupes de variables quantitatives à distribution symétrique a été réalisée par un test de T-student. Les variables quantitatives à distribution asymétrique ont été comparées par un test de Mann-Whitney.

Dans toute l'étude, le seuil de signification statistique a été établi à  $p=0,05$ .

✓ Difficultés et limites de l'étude :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers, essentiellement en ce qui concerne les paramètres maternels qui étaient en majorité incomplets.

Un déplacement au domicile des parents s'est avéré nécessaire. Nous avons réussi à visiter et interroger 2/3 des mères. L'absence d'adresse sur le dossier explique la difficulté d'accès au tiers restant.

Notre étude a porté sur 56 « cas » avec malformations congénitales cliniquement décelables et 56 « témoins », soit un échantillon de 112 sujets de la population totale.



*RESULTATS*

## A. ETUDE DESCRIPTIVE

### 1) Fréquence des malformations congénitales :

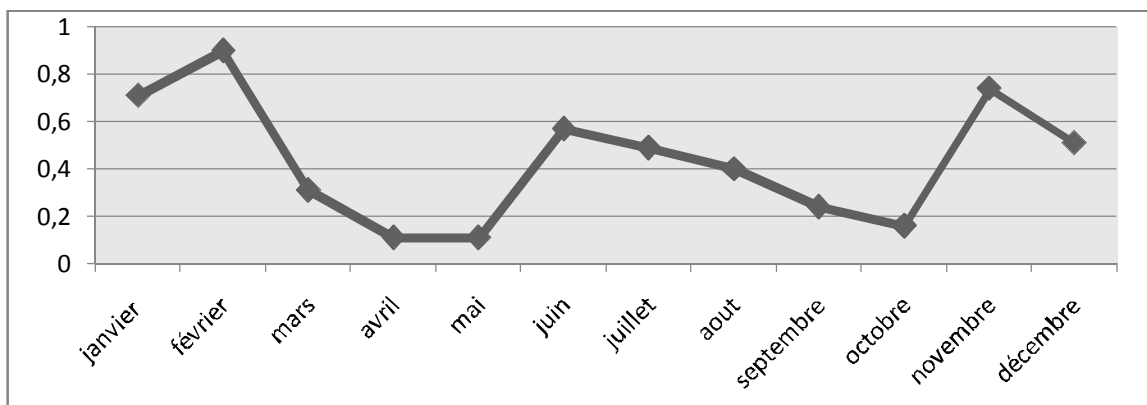
#### a- Fréquence globale :

De Janvier 2013 à Décembre 2013 nous avons identifié 56 cas de malformations congénitales cliniquement apparentes sur un total de 12672 naissances, soit une fréquence globale de 0,44 %, représentant 1 cas sur 226 naissances.

#### b- Fréquence mensuelle :

**Tableau 1: Prévalence mensuelle des cas malformés durant l'année 2013.**

Mois	N de naissances	N de cas	Incidence %
Janvier	977	7	0.71%
Février	881	8	0.90%
Mars	953	3	0.31%
Avril	854	1	0.11%
Mai	847	1	0.11%
Juin	1037	6	0.57%
Juillet	1204	6	0.49%
Aout	1234	5	0.40%
Septembre	1231	3	0.24%
Octobre	1217	2	0.16%
Novembre	1079	8	0.74%
Décembre	1158	6	0.51%



**Figure 14 : variation mensuelle de la prévalence des malformations**

## 2) Consanguinité :

La consanguinité a été constatée chez 12 cas (21,4%) :

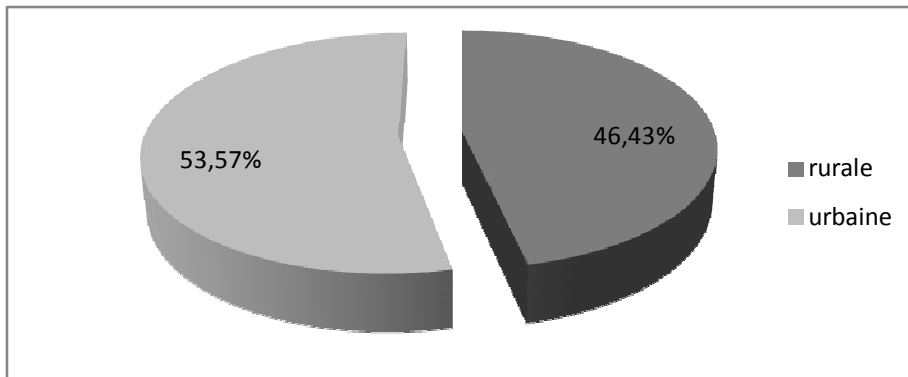
- 6 cas  $\Rightarrow$  Consanguinité de 1<sup>e</sup> degré.
- 6 cas  $\Rightarrow$  Consanguinité de 2<sup>e</sup> degré.

**Tableau 2 : Répartition des cas selon la notion de consanguinité des parents**

Consanguinité	Nombre de cas	Pourcentage %
1 <sup>er</sup> degré	6	10,7
2 <sup>ème</sup> degré	6	10,7
Non	16	28,6
Non précisé	28	50

### 3) Caractéristiques maternelles :

#### a- Origine géographique :

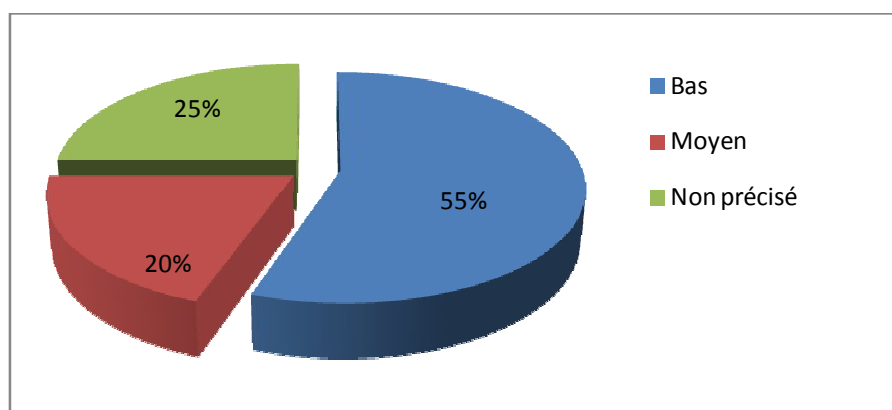


**Figure 15:** Répartition des cas malformés selon l'origine

La répartition selon la provenance maternelle a montré une légère prédominance de l'origine urbaine (30 cas) :

- ❖ Parmi les communes urbaines, la ville Kénitra a été la plus pourvoyeuse en malformation avec un effectif de 22 cas (39,30%).
- ❖ Les communes rurales du Gharb les plus représentées sont respectivement :
  - . Lmnasra : 8 cas (14,28%).
  - . Souk Larbaa : 6 cas (10,71%).
  - . Sidi Allal Tazi : 4 cas (7,14%).

### b- Niveau socio-économique :



**Figure 16:** Répartition des cas malformés selon le NSE

Le bas niveau socio-économique a été associé à 31 nouveau-nés malformés soit 55,4% des cas.

### c- Profession :

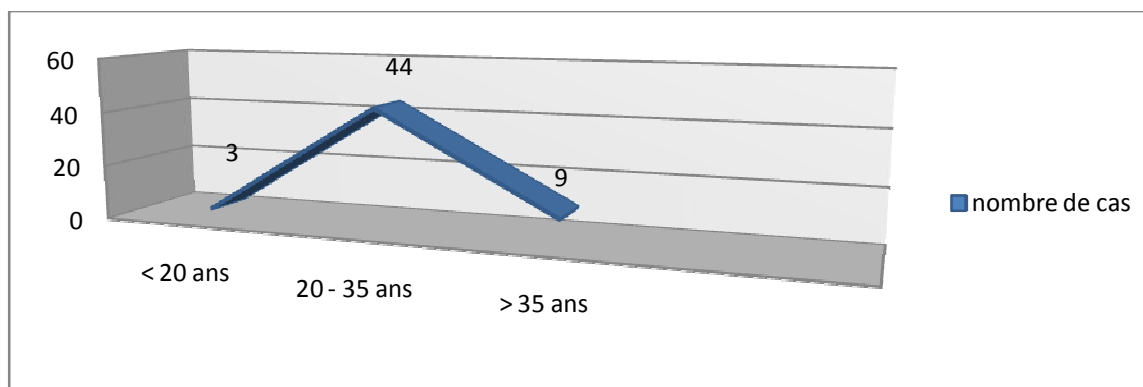
**Tableau 3 :** Répartition des cas selon la profession maternelle

Travail maternel	Nombre de cas	Pourcentage %
Femme au foyer	28	50
Ouvrière câblage automobile	1	1,79
Ouvrière agricole	1	1,79
Non précisé	26	46,43

- 50% des mères de nouveau-nés malformés étaient des femmes au foyer.
- Une seule mère était ouvrière agricole rapportant l'usage de pesticides.
- Une seule mère était ouvrière câblage automobile avec probable exposition chimique.

#### d- Age maternel :

Dans notre étude, l'âge maternel moyen était 28,7 ans  $\pm$  6,5 avec des extrêmes allant de 18 ans à 42 ans.



**Figure 17 : Répartition des cas selon les tranches d'âge maternel**

Un pic a été constaté chez les nouveau-nés de mères appartenant à la tranche d'âge entre **20 -35 ans** (78,6%).

#### e- Parité :

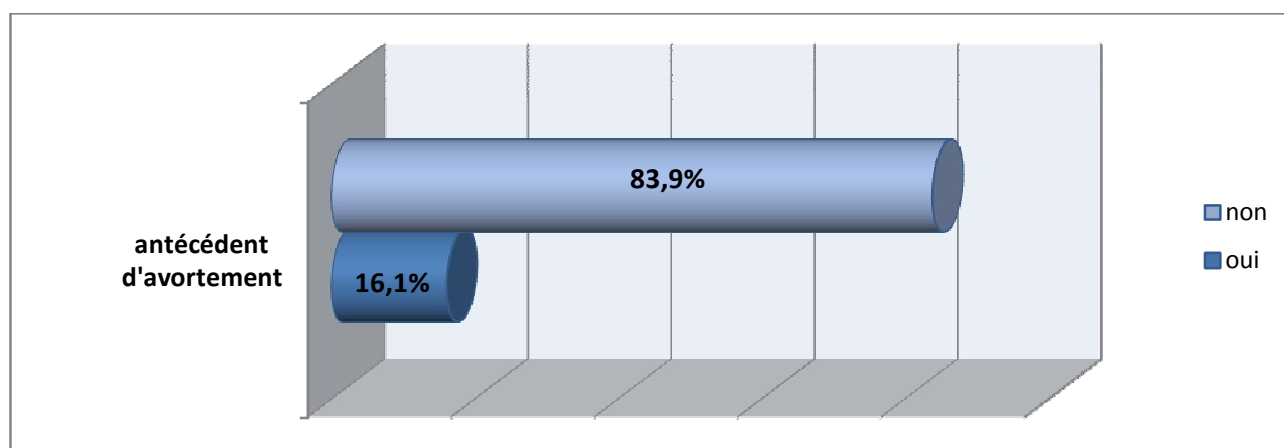
La Médiane du nombre de parité chez les mères de nouveau-nés malformés était de 2 parités [1 ; 3].

**Tableau 4 : Répartition des cas selon la parité maternelle**

Parité	Nombre de cas	Pourcentage %
P1 (primipare)	18	32,14
P2 -P3 (paucipare)	26	46,43
P4 - P6 (multipare)	8	14,29
$\geq$ P7 (grande multipare)	4	7,14

46,43% des cas malformés ont été observés chez les mères paucipares, suivies des primipares 32,14% alors que les grandes multipares ne représentaient que 7,14%.

#### f- Antécédent d'avortement :



**Figure 18:** Antécédent d'avortement chez les mères de nouveau-nés malformés

Des antécédents d'avortement ont été retrouvés chez 9 mères de nouveau-nés malformés (16,1%). 8 femmes avaient eu un seul avortement et une femme avait eu deux avortements.

#### g- Pathologie chronique et prise médicamenteuse :

**Tableau 5 :** nouveau-nés malformés et pathologie paternelle

Pathologie chronique	Nombre de cas	Pourcentage %
Oui	5	8,9
Non	51	91,1

❖ Toutes les mères étaient en bonne santé apparente, en dehors de 5 femmes qui souffraient des pathologies suivantes :

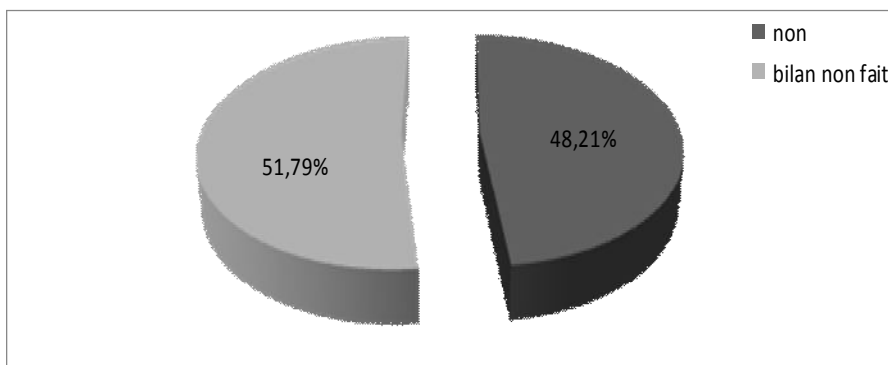
**Tableau 6 : Répartition des cas selon la nature de la pathologie maternelle**

Pathologie	Effectif	Pourcentage %
Epilepsie	1	1,79
Diabète	1	1,79
HTA	1	1,79
Asthme exacerbé	1	1,79
Dépression	1	1,79

❖ La prise de médicaments a été retrouvée chez 4 mères de nouveau-nés malformés. Les médicaments concernés sont les suivants :

- AINS (Aspirine)
- Antiépileptiques (Dépakine)
- Neuroleptiques (Sulpidal)
- Ventoline inhalée.

**h- Infections maternelles :**



**Figure 19 : Répartition des cas selon l'infection maternelle**

Aucun cas n'a été né d'une mère porteuse d'infection de type TORSH.

**i- Fièvre maternelle :**

**Tableau 7 : Répartition des cas selon la nation de fièvre maternelle**

<b>Fièvre au 1<sup>er</sup> Trimestre</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
OUI	<b>10</b>	<b>17,9</b>
NON	<b>18</b>	<b>32,1</b>
Non précisé	<b>28</b>	<b>50</b>

Des épisodes de fièvre maternelle au premier trimestre ont été rapportés chez 10 mères de nouveau-nés malformés (17,9%).

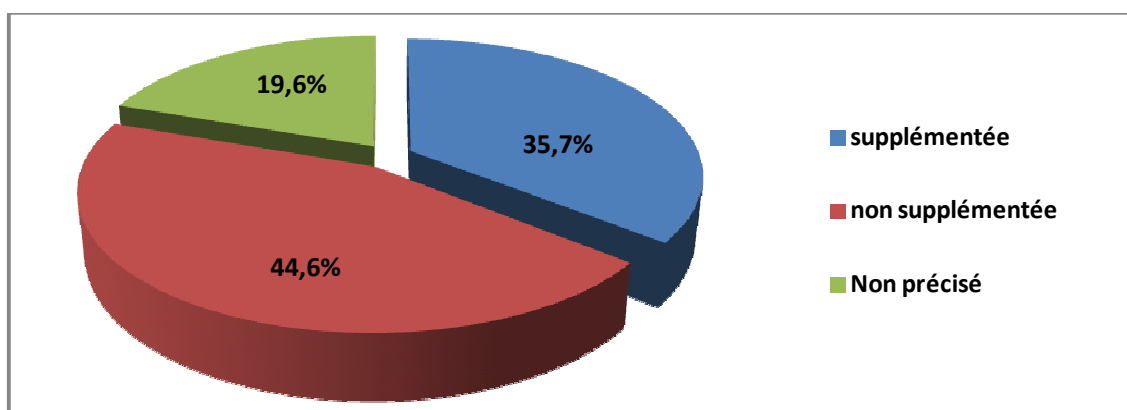
**j- Histoire familiale de malformations :**

4 mères de nouveau-nés malformés (7,1%) avaient des antécédents familiaux de malformations congénitales :

**Tableau 8 : Répartition des cas selon l'histoire familiale de malformations**

Antécédent de nanisme familial	1
Antécédent de polydactylie	1
Antécédent d'hydrocéphalie	1
Antécédent de surdité	1

### k- Supplémentation en acide folique :



**Figure 20** : Répartition des cas selon la prise maternelle d'acide folique

L'absence de supplémentation en acide folique a été retrouvée chez 25 mères de nouveau-nés malformés soit 44,6%.

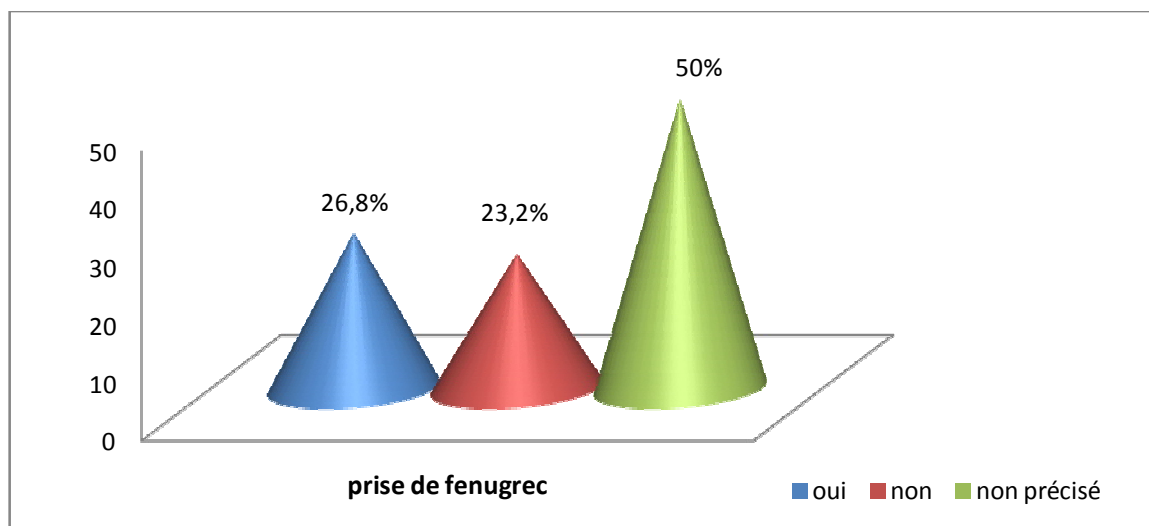
Dans notre étude, les types de malformations les plus observés chez ces 25 nouveau-nés sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 9** : Types de malformations chez les nouveau-nés de mères non supplémenteés

Type de malformation	Effectif	Pourcentage %
Polymalformations	7	28
Anencéphalie	5	20
Hydrocéphalie	5	20
Spina Bifida	4	16

## I- Consommation de fenugrec :

15 mères de nouveau-nés malformés avaient rapporté la notion de consommation de fenugrec au cours de la grossesse soit 26,8%.



**Figure 21 :** Répartition des cas selon la prise maternelle de fenugrec

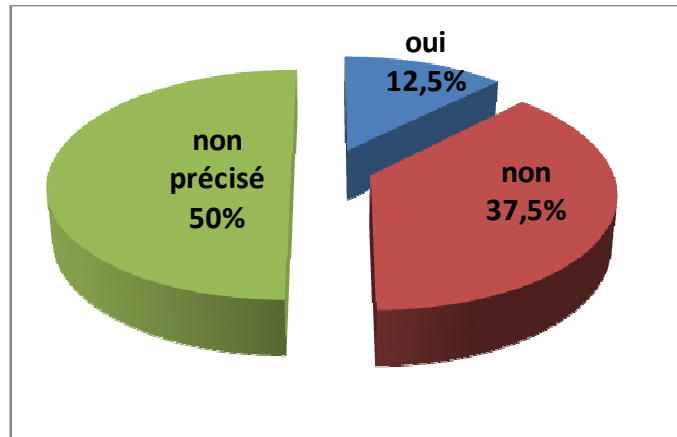
Les types de malformations les plus observés chez ces 15 nouveau-nés figurent dans le tableau suivant :

**Tableau 10 :** Types de malformations chez les nouveau-nés de mères ayant pris le fenugrec

Type de malformation	Effectif	Pourcentage %
Spina Bifida	4	26,7
Hydrocéphalie	3	20
Polymalformations	3	20
malformations réductionnelles des membres	3	20

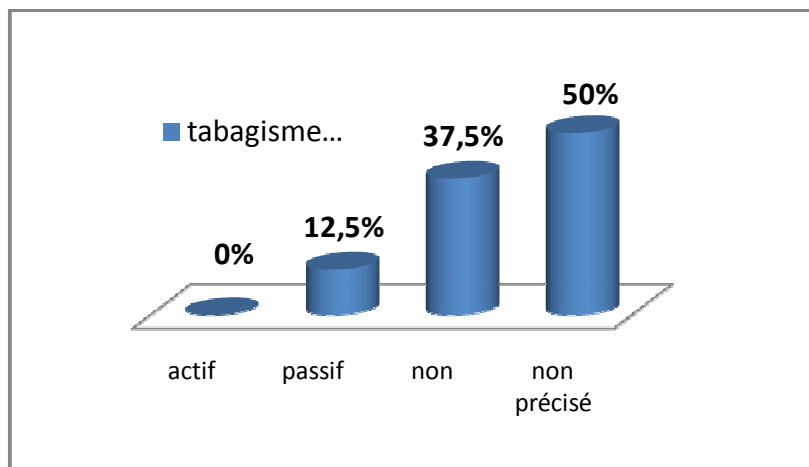
### m- Surpoids maternel :

12,5 % des mères de nouveau-nés malformés avaient un surpoids au cours de la grossesse.



**Figure 22** : Répartition des cas selon le surpoids maternel

### n- Tabagisme :



**Figure 23** : Répartition des cas selon l'exposition tabagique maternelle

Aucune mère de nouveau-né malformé n'avait fumé au cours de la grossesse. En revanche, 7 mamans (12,5%) avaient été exposées à un tabagisme passif.

**o- Procréation médicalement assistée :**

Aucun nouveau-né malformé n'a été issu d'une procréation médicalement assistée.

**4) Déroulement de la grossesse**

**a- Age gestationnel :**

**Tableau 11 : Répartition des cas malformés selon l'âge gestationnel**

<b>Age gestationnel</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>&lt; 37 SA</b>	8	14,3
<b>≥ 37 SA</b>	48	85,7

La grossesse était menée à terme chez 48 cas. La prématurité a été constatée chez 8 nouveau-nés malformés.

**b- Suivi de la grossesse :**

**Tableau 12 : Répartition des cas malformés selon le suivi de la grossesse**

<b>Grossesse suivie</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Oui</b>	30	53,6
<b>Non</b>	26	46,4

Aucune consultation ou bilan prénatal n'a été réalisé chez 26 mères de nouveau-nés malformés (46,4%).

### c- Présentation :

42 cas malformés sont nés d'une présentation céphalique et 14 par siège.

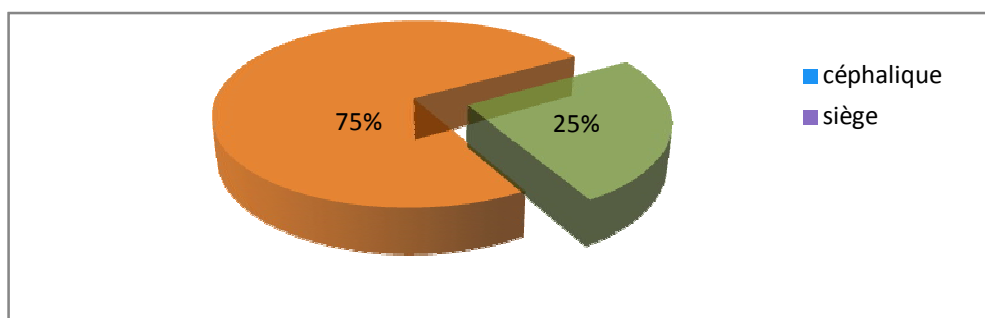


Figure 24 : Répartition des cas selon la présentation

## 5) Mode d'accouchement

Tableau 13 : Répartition des cas malformés selon le voie d'accouchement

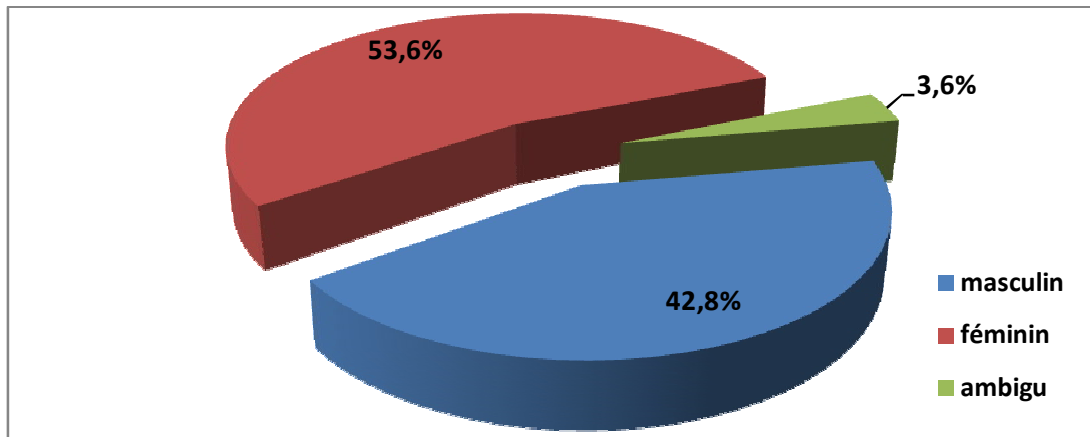
Voie d'accouchement	Effectif	Pourcentage %
Voie basse	42	75
Césarienne	14	25

42 nouveau-nés malformés étaient issus d'un accouchement par voie basse et 14 d'un accouchement par voie haute.

## 6) Caractéristiques du nouveau-né

### a- Sexe :

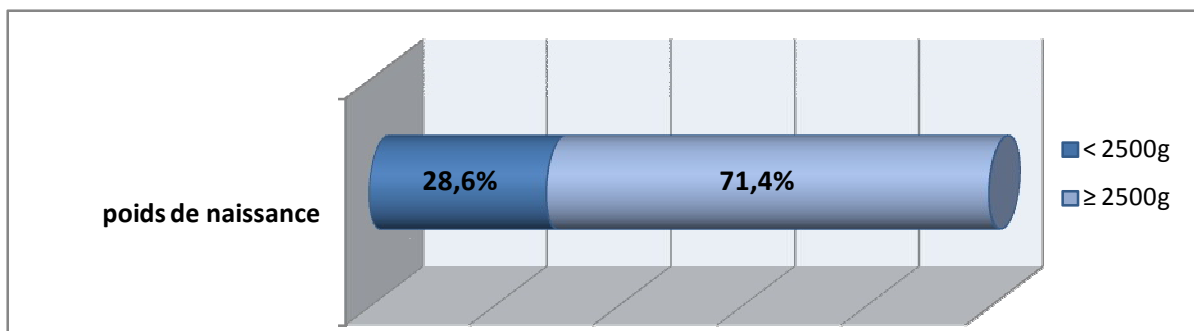
Le sexe- ratio était de 1,25 : 30 filles/ 24 garçon, avec une légère prédominance féminine. 2 nouveau-nés malformés avaient un sexe ambigu.



**Figure 25 : Répartition des cas selon le sexe**

**b- Poids de naissance :**

La Médiane du poids de naissance chez les nouveau-nés malformés était de 3000 g [2200 ; 3300]. Les valeurs extrêmes étaient de 1000g pour le poids de naissance minimal et 5200g pour le poids maximal.



**Figure 26 : Répartition des cas selon le poids de naissance**

Il est né 16 nouveau-nés malformés de petits poids (< 2500g) et 40 de poids normal (≥ 2500g).

### c- Apgar à une minute :

9 nouveau-nés malformés étaient en détresse et 25 étaient nés dans un état de mort apparente.

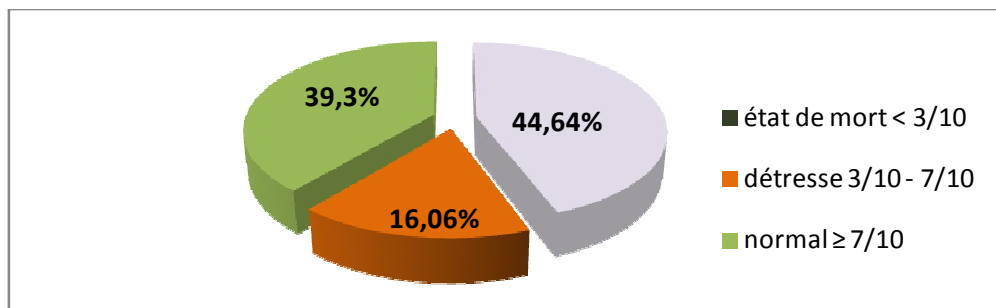


Figure 27 : Répartition des cas selon le score d'Apgar à 1 min

### d- Gémellité :

Un seul nouveau-né malformé était issu d'une grossesse gémellaire (myéломéningocèle).

### e- Type de malformation :

Tableau 14 : Répartition des cas malformés en fonction du type

Type de malformation	Nombre de cas N = 56	Pourcentage %
Polymalformations	23	41,07
Anencéphalie	6	10,71
Pieds bots	4	7,14
Malformations réductionnelles des membres	4	7,14
Hydrocéphalie	3	5,36
Spina Bifida	3	5,36
Myéломéningocèle	3	5,36
Fente labiale	3	5,36
Polydactylie / Syndactylie	2	3,57
Syndrome de Down	2	3,57
Ambiguïté sexuelle	1	1,79
Luxation congénitale des hanches	1	1,79
Ascite	1	1,79

❖ Les syndromes polymalformatifs étaient observés dans 41,07% des cas.

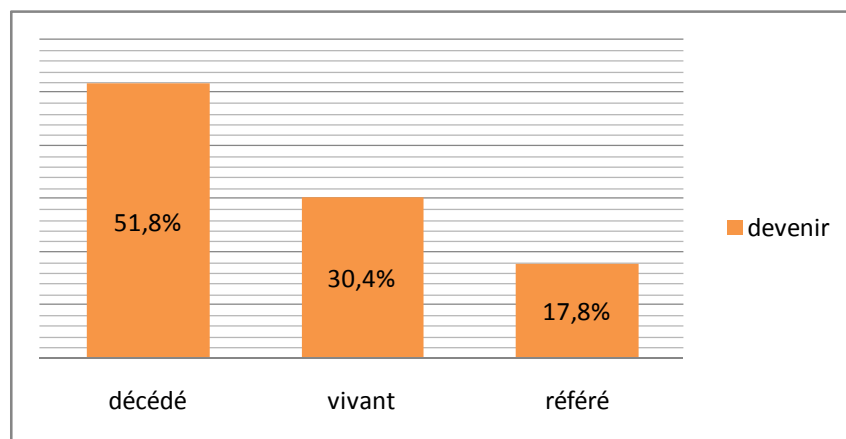
Ils associent aux anomalies de l'appareil locomoteur, des anomalies du système nerveux central (9 cas), des dysmorphies faciales (13 cas) ou encore des anomalies de l'appareil urogénital (1 cas).

❖ Parmi les malformations isolées, celles du système nerveux central et celles de l'appareil locomoteur étaient les plus fréquemment rencontrées :

**Tableau 15 : Répartition des malformations isolées selon la localisation**

<b>Malformation isolée</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>N = 33</b>		
SNC	15	45,4
Appareil locomoteur	11	33,4
La face	3	9,1
Appareil urogénital	1	3,0
Autres	3	9,1

**f- Devenir immédiat :**



**Figure 28 : Répartition des cas selon le devenir dans les 24 heures**

La mortalité par malformation était de 51,8% (29 décès sur 56).

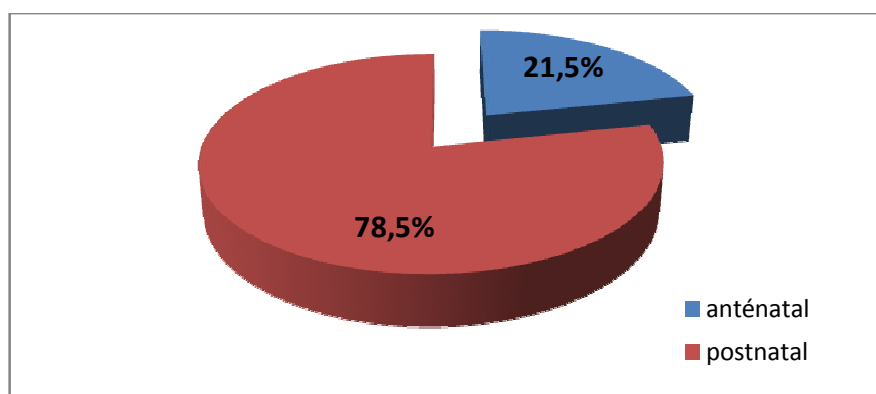
La mortalité était surtout associée aux syndromes polymalformatifs, puisque 78,26 % des nouveau-nés polymalformés sont décédés (18/23), contre 33,33 % (11/33) des nouveau-nés porteurs d'une seule malformation.

Type de malformation	Nombre de cas	Nombre de décès	% des décès
Polymalformations	23	18	78,26
SNC	15	9	60
Appareil locomoteur	11	1	9,1
Face	3	0	0
Appareil urogénital	1	0	0
Autres	3	1	33,3

**Tableau 16 : Répartition des cas décédés selon le type de malformation**

Parmi les malformations isolées, celles du système nerveux central étaient les plus létales, puisque 60% des nouveau-nés porteurs de ces malformations sont décédés dans les 24 heures.

## 7) Diagnostic anténatal



**Figure 29 : Répartition des cas selon le moment du diagnostic**

12 cas de malformations congénitales étaient diagnostiqués avant la naissance soit 21,5% et 44 cas l'ont été à la naissance soit 78,5%.

**Tableau 17 : Tableau descriptif récapitulatif des différentes caractéristiques des cas étudiés :**

<b>VARIABLES</b>	<b>CARACTERISTIQUES</b>
<b>Age maternel</b>	28,7 ±6,5
< 20 ans	3 (5,4%)
20 – 35 ans	44 (78,6%)
> 35 ans	9 (16%)
<b>Consanguinité</b>	
<b>Oui</b>	12 (21,4%)
<b>Non</b>	16 (28,6%)
<b>Origine</b>	
urbaine	30 (53,6%)
rurale	26(46,4%)
<b>Bas niveau socioéconomique</b>	31 (55,4%)
<b>Parité maternelle</b>	2 [1 ; 3]
P1	18 (32,14%)
P2 –P3	26 (46,43%)
P4 – P6	8 (14,29%)
≥ P7	4 (7,14%)
<b>Antécédent maternel d’avortement</b>	9 (16,1%)
<b>Pathologie chronique maternelle</b>	5 (8,9%)
<b>Prise maternelle de médicaments</b>	4 (7,1%)
<b>Infection maternelle type TORSH</b>	0
<b>Fièvre maternelle</b>	10 (17,9%)
<b>Histoire familiale de malformation</b>	4 (7,1%)
<b>Acide folique</b>	
supplémentée	20 (35,7%)
non supplémentée	25 (44,6%)
<b>Prise maternelle de fenugrec</b>	15 (26,8%)
<b>Surpoids maternel</b>	7 (12,5%)
<b>Tabagisme</b>	
actif	0
passif	7 (12,5%)
<b>PMA</b>	0
<b>Age gestationnel</b>	
Prématuré	8 (14,3%)
A terme	48 (85,7%)
<b>Suivi de la grossesse</b>	
oui	30 (53,6%)
non	26 (46,4%)

<b>Mode d'accouchement</b>	
voie basse	42 (75%)
voie haute	14 (25%)
<b>Présentation</b>	
céphalique	42 (75%)
siège	14 (25%)
<b>Sexe du nouveau-né</b>	
féminin	30 (53,6%)
masculin	24 (42,8%)
<b>Poids de naissance</b>	3000 [2200 ; 3300]
<b>Apgar à 1 minute</b>	
< 3	25 (44,6%)
3 – 7	9 (16,1%)
≥ 7	22 (39,3%)
<b>Etat du nouveau-né</b>	
sain	12616 (99,56%)
malformé	56 (0,44%)
<b>Type de malformation</b>	
isolée	33 (58,9%)
polymalformations	23 (41,1%)
<b>Devenir immédiat</b>	
décédé	29 (51,8%)
vivant	17 (30,4%)
référé	10 (17,8%)
<b>Diagnostic</b>	
anténatal	12 (21,5%)
postnatal	44 (78,5%)
<b>Gémellité</b>	1 (1,78%)

## B. ETUDE ANALYTIQUE

Tableau 18 : Tableau analytique des caractéristiques des cas et des témoins :

VARIABLES	Nouveau-né Malformé, n = 56	Nouveau-né sain n = 56	P
Age maternel	28,7 ±6,5	26,4 ±6,3	0,062
< 20 ans	3 (5,4%)	6 (10,7%)	
20 – 35 ans	44 (78,6%)	44 (78,6%)	
> 35 ans	9 (16%)	6 (10,7%)	
Consanguinité	12 (21,4%)	2 (3,6%)	<b>0,03</b>
Origine			0,243
urbaine	30 (53,6%)	31 (55,4%)	
rurale	26(46,4%)	25 (44,6%)	
Bas niveau socioéconomique	31 (55,4%)	13 (23,2%)	<b>&lt; 0,001</b>
Parité maternelle	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	0,158
Antécédent maternel d'avortement	9 (16,1%)	8 (14,3%)	0,792
Pathologie chronique maternelle	5 (8,9%)	3 (5,4%)	0,358
Prise maternelle de médicaments	4 (7,1%)	1 (1,8%)	0,302
Infection maternelle type TORSH	0	0	
Fièvre maternelle	10 (17,9%)	***	
Histoire familiale de malformation	4 (7,1%)	***	
Acide folique non supplémentée	25 (44,6%)	13 (23,2%)	<b>0,017</b>
Prise maternelle de fenugrec	15 (26,8%)	5 (8,9%)	<b>0,027</b>
Surpoids maternel	7 (12,5%)	***	
Tabagisme		***	
actif	0		
passif	7 (12,5%)		
PMA	0	0	
Suivi de la grossesse			0,345
oui	30 (53,6%)	25 (44,6%)	
non	26 (46,4%)	31 (55,4%)	
Age gestationnel			<b>0,016</b>
Prématuré	8 (14,3%)	1 (1,8%)	
A terme	48 (85,7%)	55 (98,2%)	
Mode d'accouchement			0,357
voie basse	42 (75%)	46 (82,1%)	
voie haute	14 (25%)	10 (17,9%)	
Sexe du nouveau-né			0,486
féminin	30 (53,6%)	34 (60,7%)	
masculin	24 (42,8%)	22 (39,3%)	
Poids de naissance	3000 [2200 ; 3300]	3500 [3000 ; 3600]	<b>&lt; 0,001</b>
Apgar à 1 minute			<b>&lt; 0,001</b>
< 3	25 (44,6%)	2 (3,6%)	
3 – 7	9 (16,1%)	2 (3,6%)	
≥ 7	22 (39,3%)	52 (92,8%)	
Devenir immédiat			<b>&lt; 0,001</b>
décédé	29 (51,8%)	2 (3,6%)	
vivant	17 (30,4%)	54 (96,4%)	
référé	10 (17,8%)	0	
Gémellité	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0,752

\*\*\* : Insuffisance de données au niveau des dossiers des témoins.

En comparant les facteurs maternels et obstétricaux liés au groupe des nouveau-nés malformés avec le groupe de témoins, on a noté un taux de **consanguinité** plus élevé chez les malformés (21,4 %). Le **bas niveau socio-économique** représentait 55,4% dans le groupe des malformés et 23,2 % dans le groupe sain. La prise de plantes notamment le **fenugrec** durant la grossesse était de 26,8 % chez le groupe des malformés et de 8,9 % chez le groupe sain. 44,6% des mères étaient **non supplémentées en acide folique** chez le groupe des malformés et 23,2% chez le groupe sain. L'âge maternel moyen, le nombre de parité, l'antécédent d'avortement, le suivi de la grossesse et l'existence de pathologie maternelle étaient presque les mêmes dans les deux groupes (Tableau sus-jacent). La prématurité était de 14,3% chez le groupe des malformés et de 1,8% chez le groupe sain.

Concernant les caractéristiques néonatales, le sex-ratio était de 1,25 dans le groupe des malformés et 1,54 dans le groupe sain. La médiane du poids de naissance était de 3000 [2200 ; 3300] chez les malformés et 3500 [3000 ; 3600] dans le groupe sain. 1,8% des nouveau-nés ont été issus d'une grossesse gémellaire dans les deux groupes. 44,6 % des malformés avaient un Apgar < 3 et 51,8% sont décédés durant les premières 24 heures (Tableau sus jacent).

Au terme de cette analyse, les facteurs de risque liés aux malformations congénitales retrouvés dans notre étude sont les suivants :

- **La consanguinité, p = 0,030**
- **Le bas niveau socio économique, p< 0,001**
- **La non supplémentation en acide folique, p= 0,017**
- **La prise de fenugrec, p = 0,027**

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical corners. The corners feature intricate scrollwork and floral motifs in shades of green, blue, and gold. The frame is composed of thin gold lines.

*DISCUSSION*

## **A. FREQUENCE DES MALFORMATIONS CONGENITALES**

La fréquence globale des MC dans notre étude est de 0,44 %. Ce pourcentage est plus bas que celui reporté par SABIRI et al à la maternité Souissi de rabat (4%) [16] ainsi que dans une étude égyptienne (2 %) [12].

Dans un tout autre contexte (pays industrialisés), le registre des malformations de Paris fait état d'une prévalence de 3,3% nettement supérieure à celle de notre étude. [7]

Ceci s'explique à la fois par la notification plus rigoureuse des cas, mais aussi par le fait que ce chiffre englobe tant les malformations visibles que celles nécessitant pour leur diagnostic des explorations complémentaires.

## **B. MALFORMATIONS CONGENITALES ET CONSANGUINITE**

La consanguinité a été décrite comme facteur principal lié à la survenue des MC. Dans notre étude ce taux était de 21,4 % dans le groupe des malformés contre 3,6% dans le groupe des non malformés, et par conséquent la consanguinité représente un facteur de risque de survenue des MC statistiquement significatif ( $p = 0,03$ ).

Dans une étude égyptienne ce taux était de 45,8 % et de 38,9 % dans la population générale [12], la même chose a été reportée dans un autre pays arabe [126]. Ce qui nous laisse suggérer que dans notre contexte d'autres facteurs sont à incriminer dans la survenue des malformations.

## C. MALFORMATIONS CONGENITALES ET CARACTERISTIQUES MATERNELLES

### 1) Origine géographique :

Dans notre étude, nous n'avons pas constaté de relation entre malformation et origine géographique des parents ( $p = 0,243$ ). Il y a autant de nouveau-nés malformés issus du milieu urbain que du rural. Ce résultat n'est pas superposable à celui retrouvé dans une étude chinoise où une disparité urbaine-rurale de la prévalence des MC, particulièrement des anomalies du tube neural, a été démontrée. [127]

Les différences dans l'état nutritionnel maternel, le niveau de scolarité et le niveau d'éducation et de sensibilisation sanitaire entre les zones urbaines et rurales sont susceptibles de contribuer à cette disparité. En outre, l'exposition aux engrais chimiques et aux pesticides pendant la grossesse peut également être incriminée dans l'augmentation relative de la prévalence des malformations congénitales dans les zones rurales.

### 2) Niveau socio-économique :

Le niveau socio-économique de la mère a été étudié en relation avec la survenue de MC. Dans notre étude nous avons noté une forte représentativité des femmes issues de bas statut socio-économique 55,4%, par conséquent celui-ci représente un facteur de risque de survenue des MC statistiquement significatif ( $p < 0,001$ ).

Dans la littérature, les associations les plus reportées pour le bas niveau socio-économique sont les fentes orales [128] et les malformations du tube neural [36]. Les explications possibles concernant cette association peuvent être

un mode de vie différent (malnutrition) et des expositions professionnelles ou domestiques différentes.

### **3) Age maternel :**

Dans notre étude, l'âge moyen des mères de nouveau-nés malformés était 28,7 ans  $\pm$  6,5 avec des extrêmes allant de 18 ans à 42 ans. Un pic a été constaté à la tranche d'âge entre 20 -35 ans chez les deux groupes (78,6%). Aucune association statistiquement significative n'a été observée ( $p = 0,062$ ) ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée à la maternité Souissi de Rabat. [16]

Cependant nos résultats ne sont pas superposables à ceux reportés dans une étude française qui associe l'augmentation de la prévalence des anomalies congénitales, notamment les anomalies Chromosomiques à l'augmentation importante de l'âge maternel dans la population parisienne avec un pourcentage de mères âgées de plus de 35 ans qui a presque triplé durant la période entre 1981 et 2007. [7]

### **4) Parité :**

Il ressort de notre étude que le risque malformatif était augmenté chez les mères paucipares (46,43%), suivies des primipares (32,14%) alors que les grandes multipares ne représentaient que (7,14%). Aucune association statistiquement significative n'a été observée ( $p = 0,158$ ).

Cependant, Rabah et al ont associé la multiparité à une prévalence accrue de MC (54%) [12]. Sipila et al ont constaté une augmentation de la fréquence des malformations congénitales à partir de 4 parités [129]. Cependant Perveen et

Tyyab ont trouvé plus de malformations congénitales chez les nouveau-nés de mères primipares [130].

### **5) Antécédent d'avortement :**

Quant à l'antécédent de fausse couche/avortement, seulement 9 mères de nouveau-nés malformés (16,1%) l'avaient rapporté dans notre étude. En effet, l'analyse du risque pour une mère ayant au moins un antécédent d'avortement de donner naissance à un enfant porteur d'une MC n'a pas montré de différence significative ( $p = 0,792$ ).

Cependant un taux de 32,39%, était reporté dans une étude égyptienne. [12] Ceci pourrait probablement être dû à des anomalies sévères de développement incompatibles avec la vie.

### **6) Pathologie chronique maternelle :**

Dans notre étude, aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre l'existence de pathologie maternelle chronique et la survenue de MC ( $p = 0,358$ ).

Par ailleurs, Sabiri et al ont retrouvé que le diabète maternel ancien a été lié de façon significative à la survenue des MC [16].

Gold et al ont associé le diabète maternel à la survenue de malformations cardiaques (37,6 %), musculo-squelettiques (14,7 %), malformations du tube neural (9,8 %) et malformations multiples (16 %) [53].

Les mêmes auteurs avaient montré que le risque de malformation a été multiplié par 2-3 chez les nouveau-nés de mère épileptique et ce d'autant plus que l'épilepsie est ancienne, mal équilibrée et qu'elle a recourt à une polythérapie [53].

D'un autre coté, une étude canadienne a associé l'exacerbation de l'asthme chez la femme au cours du premier trimestre à un risque significatif de malformations congénitales [64].

### **7) Prise maternelle de médicaments :**

Nous n'avons pas objectivé d'association statistiquement significative entre la prise de médicaments durant la grossesse et le risque malformatif ( $p = 0,302$ ). En effet, seulement 7,1% des mères de nouveau-nés malformés ont avoué avoir pris des médicaments durant le premier trimestre de leur grossesse.

Ce taux est beaucoup plus bas que celui reporté par la série égyptienne (36,32%). [12]

Dans la série marocaine, Sabiri et al ont reporté un taux de 55% [16], les médicaments pris était essentiellement les antiépileptiques dont l'utilisation durant la grossesse augmente la prévalence des MC de 2 à 6 fois [131].

### **8) Infections maternelle :**

Dans notre étude, aucun cas n'a été né d'une mère porteuse d'infection TORSH.

Par ailleurs, dans une étude datant de l'année 2005, l'incidence du syndrome de rubéole congénitale au Maroc a été estimée entre 0,81 et 1,27 pour 1000 naissances [68].

En France, selon les données de l'InVS : [132]

- Entre 1997 et 2006, 324 infections maternelles au virus de la rubéole ont été diagnostiquées et elles ont été à l'origine de 33 nouveau-nés malformés.

- Quant à l'infection au CMV, 277 infections congénitales annuelles ont été identifiées entre novembre 2004 et janvier 2005.
- Pour la toxoplasmose congénitale, un nombre de cas annuels compris entre 400 et 800, dont 100 à 200 avec des séquelles, a été estimé au cours de l'année 2000.

### **9) Fièvre maternelle :**

La fièvre maternelle au premier trimestre a été rapportée chez 10 mères de nouveau-nés malformés (17,9%). Mais, dans notre étude, l'analyse statistique du risque n'a pas pu être faite en raison de l'absence de cette donnée clinique dans les dossiers des témoins.

Par ailleurs, Zhang et Cai ont trouvé un risque élevé de MC parmi les femmes ayant eu une fièvre dans le premier trimestre de la grossesse. Une augmentation relative du risque des anomalies de fermeture du tube neural, des fentes orales et de la cryptorchidie testicules a été observée [133].

### **10) Histoire familiale de malformations :**

L'histoire familiale de MC était présente dans 7,1% chez le groupe des malformés, mais l'étude statistique du risque n'était pas possible à cause de l'absence de cet élément dans les dossiers des témoins.

Cependant Sabiri et al ont conclu à une association significative ( $p < 0,001$ ) [16]. Ce risque malformatif était évalué à 16,69 % dans une étude égyptienne et à 5 % dans le groupe des témoins dans la même étude dans laquelle les auteurs ont souligné l'importance des mariages consanguins. [12]

## **11) Supplémentation en acide folique :**

Il ressort de notre étude que le risque malformatif était augmenté chez les mères non supplémentées en acide folique 44,6%. Une association statistiquement significative a été retrouvée entre l'absence de supplémentation en acide folique et la survenue de MC ( $p = 0,017$ ).

Werler et al [134] ont montré que la prise de 400 g/j d'acide folique un mois avant et un mois après les dernières règles diminuait significativement le risque de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural de 70 %.

En France, la direction générale de la santé a émis des recommandations pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural à l'adresse des praticiens amenés à prendre en charge des femmes en âge de procréer, en insistant sur la nécessité de consommer des aliments riches en folates avec une supplémentation systématique de toutes les femmes quatre semaines avant et huit semaines après la conception [135,136].

Au Maroc, une politique de fortification de la farine a été également retenue depuis 2006.

## **12) Consommation de fenugrec :**

Dans notre contexte marocain, la prise de fenugrec, qui compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires, est largement répandue. L'analyse a montré une association statistiquement significative entre la prise maternelle de fenugrec et la survenue de MC ( $p = 0,027$ ). Notre résultat rejoint celui de l'étude réalisée à la maternité Souissi à Rabat [16].

Les malformations les plus représentées en association avec la prise de fenugrec étaient respectivement le Spina Bifida, l'hydrocéphalie, les malformations réductionnelles des membres et les polymalformations.

Une étude faite sur des souris exposées à une dose élevée des graines de fenugrec a conclu que l'exposition au fenugrec est responsable d'apparition de microcéphalie en raison probablement des proliférations anormales des neurones et des cellules gliales avec un important retard de croissance et une altération des performances motrices [137]. Khalki et al ont observé que l'extrait du fenugrec cause un retard de croissance intra-utérin et altère le développement du cerveau à des doses de 500 et 1000 mg/kg par jour [138].

### **13) Surpoids maternel :**

Dans notre étude, 12,5 % des mères de nouveau-nés malformés étaient en surpoids. L'analyse statistique du risque lié à l'excès du poids maternel n'a pas pu être réalisée en vue de l'absence de cette donnée clinique dans les dossiers des témoins.

En revanche, une revue de la littérature rapportait un excès de risque de malformations congénitales pour les femmes obèses surtout pour les anomalies de fermeture du tube neural, l'omphalocèle, les malformations cardiaques et les polymalformations [80,139].

### **14) Tabagisme :**

12,5% des mères de nouveau-nés malformés ont été exposées au tabagisme passif et aucune ne fumait de manière active. Cependant, dans notre étude, l'analyse du risque de la consommation maternelle du tabac n'était pas possible à cause de l'absence de cet élément dans les dossiers des témoins.

Rabah et al ont rapporté dans leur étude que 55.44% des mères étaient exposées au tabac, aussi bien activement que passivement et ils ont conclu à une association significative entre le tabagisme maternel et la survenue de MC [12].

Une exposition au tabac un mois avant la conception jusqu'au troisième mois de la gestation a été liée à la survenue de cardiopathies congénitales et de fentes orales. Ce risque était plus important chez les mères non supplémentées en acide folique [140].

### **15) Procréation médicalement assistée :**

Dans notre étude, aucun nouveau-né malformé n'a été issu d'une procréation médicalement assistée. Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que les traitements d'aide à la procréation sont associés de manière significative au risque de MC par rapport à la population générale. [104,105]

## **D. MALFORMATIONS CONGENITALES ET DEROULEMENT DE LA GROSSESSE**

### **1) Age gestationnel :**

Une association significative entre malformation et âge gestationnel a été objectivée dans notre série ( $p = 0,016$ ). Le taux de prématurité chez les malformés était de 14,3% contre 1,8% chez les non malformés. Ce résultat a été relevé par Chiabi et al qui ont également associé la prématurité aux MC et ceci de manière significative ( $p = 0.013$ ). [141]

Par contre, L'âge gestationnel était presque le même dans les deux groupes dans l'étude réalisée à la maternité Souissi de Rabat. [16]

## **2) Suivi de la grossesse :**

La grossesse était surveillée chez 53,6 % des malformés et 44,6% des non malformés. Il n'existe pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,345$ ) entre les taux observés dans notre étude.

Ceci n'est pas superposable au résultat reporté par Sabiri et al à la maternité Souissi, qui ont trouvé que la grossesse était suivie chez 55 % des cas contre 89,2 % des sains et ont conclu à une association statistiquement significative entre le suivi de la grossesse et la survenue de MC ( $p < 0,001$ ) [16].

## **E. MALFORMATIONS CONGENITALES ET MODE D'ACCOUCHEMENT**

On a remarqué dans notre étude que la présentation de siège représentait 25% des cas et on a retrouvé un taux légèrement plus élevé de césarienne (25 %) chez les malformés que chez les non malformés (17,9%), mais aucun lien statistique entre la malformation et la voie d'accouchement n'a été établi ( $p = 0,357$ ).

Mostello et al ont montré dans une étude de cohorte portant sur 460 147 naissances que la présentation du siège est un marqueur de la présence d'une anomalie congénitale. En effet, ils ont trouvé qu'au moins une anomalie congénitale était très probablement présente chez les nouveau-nés en présentation de siège (11,7%) que chez ceux avec présentation céphalique (5,1%). Ils ont conclu ainsi à la nécessité d'un examen particulièrement minutieux chez ces nouveau-nés à la recherche de malformations [142].

## F. MALFORMATIONS CONGENITALES ET CARACTERISTIQUES DU NOUVEAU-NE

### 1) Sexe :

Dans notre étude, il y avait une légère prédominance féminine avec un sex-ratio égal à 1,25 et il n'existait pas de différence statistique entre les taux observés chez le groupe ds malformés et celui des non malformés ( $p = 0,486$ ).

Dans une étude égyptienne [12], l'atteinte du sexe masculin était prédominante. Cette prédominance masculine a été également signalée dans d'autres études [143]. Lisi et al ont remarqué une variation de la distribution du sexe en fonction du type de malformation : isolée, associée ou syndromique [144].

### 2) Poids de naissance :

Il est né 16 nouveau-nés de petits poids ( $< 2500g$ ) dans le groupe des malformés (28,6%), et 4 dans le groupe des non malformés (7,1%). Une association statistiquement significative a été observée entre le faible poids de naissance et les MC ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans la série égyptienne où 71,04% des malformations étaient retrouvées chez les nouveau-nés de faible poids de naissance [12]. Une fréquence des malformations chez les bébés de faible poids de naissance a été également signalée dans d'autres études [145]. Ceci pourrait être expliqué par la prématurité.

### **3) Apgar à une minute :**

Dans notre étude 60,7% des nouveau-nés malformés avaient un Apgar < 7 dont 44,6% étaient dans un état de mort apparente. Une relation statistiquement significative a été observée entre le score d'Apgar bas et les MC ( $p < 0,001$ ).

### **4) Gémellité :**

Les malformations congénitales sont plus fréquentes en cas de grossesse gémellaire. Le risque est d'autant plus élevé en cas de grossesse gémellaire homozygote.

Dans notre étude la gémellité n'était pas un facteur de risque statistiquement significatif ( $p = 0,752$ ). En effet, seulement un nouveau-né malformé était issu d'une grossesse gémellaire (1,8%).

Ce résultat est différent de celui reporté dans la série égyptienne (2,94%) [12] et celui observé par Sabiri et al à Rabat (20%) [16]. Les deux études ont conclu à une association statistiquement significative entre la gémellité et la survenue de MC.

### **5) Type de malformation :**

Dans notre étude, les cas de polymalformations sont les plus fréquents 41,1%. Les anomalies du SNC (Spina Bifida, hydrocéphalie, anencéphalie et myéloméningocèle) et celles de l'appareil locomoteur (pieds bots et malformations réductionnelles des membres) étaient les plus fréquentes des malformations isolées.

**Tableau 19 : Comparaison des types de MC observées dans certains pays**

Type de malformation	Notre étude (Kénitra)	Sabiri et al (Rabat) [16]	Grover (Chine) [145]	Alshehri (Arabie Saoudite) [143]
Polymalformations	41,1%	30%	----	----
Système nerveux central	26,8%	40%	40%	26,1%
Appareil locomoteur	19,6%	----	23,8%	3,6%
Face (fentes orales)	5,4%	25%	----	3,6%
Appareil urogénital	1,78%	----	3,8%	7,1%

La prévalence et le type des malformations congénitales sont différents d'un pays à l'autre, voire au sein du même pays, ils diffèrent d'une région à l'autre. Cela suggère le rôle de l'environnement, des variations génétiques et ethniques qui définissent certains facteurs de risque.

#### **6) Devenir immédiat :**

Dans notre étude 51,8% des nouveau-nés malformés sont décédés durant les premières 24 heures et on a noté un lien significatif entre les malformations et le devenir fatal des nouveau-nés ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats collent avec ceux reportés par Sabiri et al à Rabat où 17,5 % de décès étaient associés aux MC [16]. En effet, les MC sont responsables de 7% de l'ensemble des décès néonataux dans le monde [1].

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce taux élevé de mortalité :

- ✓ Le type de malformations : les syndromes polymalformatifs et les anomalies du SNC restent les plus meurtrières.
- ✓ Le retard de la prise en charge : pour des raisons d'éloignement.

- ✓ L'insuffisance des moyens techniques quant à l'efficacité de cette prise en charge.
- ✓ L'état de l'enfant : à savoir l'état de prématurité.

## **G. MALFORMATIONS CONGENITALES ET DIAGNOSTIC ANTENATAL :**

Le diagnostic anténatal permet de dépister précocement la MC et par conséquent se préparer à la prendre en charge convenablement voire instaurer parfois un traitement in utéro.

Dans notre étude, 12 cas de malformations congénitales étaient diagnostiqués avant la naissance soit 21,5% et 78,5% l'ont été à la naissance. Le taux des femmes diagnostiquées en postnatal englobe à la fois celles non suivies et même celles ayant bénéficié d'une échographie durant leurs consultations prénatales. Ce qui pousse à poser la question sur la qualité de la formation en échographie de dépistage prénatal surtout chez les médecins généralistes.



*RECAPITULATIF DES  
RESULTATS*

**Au terme de cette étude, nous pouvons retenir que :**

\*La prévalence des malformations congénitales a été de 0,44%, beaucoup plus basse que les chiffres décrits dans la littérature.

\*Les polymalformations (41,1%) ont été les plus rencontrées dans cette étude, suivies des malformations du SNC (26,8%).

\*La consanguinité était observée chez 21,4 % des malformés, rejoignant la littérature.

\*Aucune disparité urbaine-rurale de la prévalence des malformations congénitales n'a été démontrée.

\*Une forte représentativité des femmes issues de bas statut socio-économique (55,4%) a été remarquée, concordant avec les données de la littérature.

\*L'âge moyen des mères de nouveau-nés malformés était de 28,7 ans  $\pm$  6,5. Un pic de prévalence a été constaté à la tranche d'âge entre 20 -35 ans, ne rejoignant pas la littérature où l'âge maternel avancé > 35 ans constitue un facteur de risque majeur.

\*Les mères paucipares étaient les plus représentées (46,43%) suivies des primipares (32,14%) alors que les grandes multipares ne représentaient que (7,14%). Les résultats décrits dans la littérature concernant la parité restent divergents.

\*Seulement 9 mères de nouveau-nés malformés (16,1%) avaient rapporté des antécédents d'avortement.

\*Toutes les mères de nouveau-nés malformés étaient en bonne santé apparente en dehors de 5 femmes qui souffraient de pathologies chroniques (8,9%) et 7,1% ont avoué avoir pris des médicaments durant le premier trimestre de leur grossesse. Ces résultats discordent avec ceux reportés dans la littérature.

\*La fièvre maternelle au premier trimestre a été rapportée chez seulement 10 mères de nouveau-nés malformés (17,9%) et n'a pas été statistiquement associée au risque malformatif ; ne rejoignant pas les résultats de la littérature.

\*Aucune mère porteuse d'infections de type TORSH n'a été identifiée dans notre étude, ce qui discorde avec les résultats décrits dans la littérature.

\*L'histoire familiale de malformation congénitale était présente seulement chez 7,1% des cas.

\*Le risque malformatif était augmenté chez les mères non supplémentées en acide folique 44,6%. Des résultats similaires ont été reportés dans la littérature.

\*15 mères de nouveau-nés malformés avaient rapporté la notion de consommation de fenugrec au cours de la grossesse soit 26,8%. Nous rejoignons ainsi les données décrites dans notre contexte marocain.

\*12,5 % des mères de nouveau-nés malformés étaient en surpoids.

\*Aucune mère de nouveau-né malformé ne fumait de manière active et 12,5% étaient exposées à un tabagisme passif.

\*La prématurité a été associée statistiquement aux malformations congénitales et le taux des malformés prématurés était de 14,3%. Ce résultat rejoint la littérature.

\*Aucune consultation de suivi ou bilan prénatal n'ont été réalisés chez 26 mères de nouveau-nés malformés (46,4%).

\*Seulement un nouveau-né malformé était issu d'une grossesse gémellaire (1,8%) et aucun n'a été issu d'une procréation médicalement assistée.

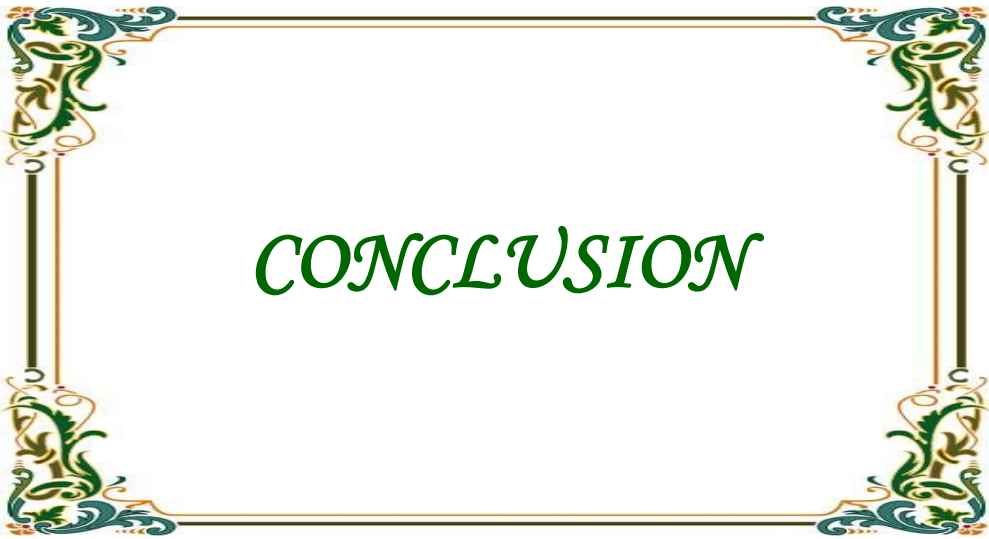
\*14 cas étaient en présentation de siège (25%) et dans 25% l'accouchement était par césarienne.

\*Il y avait une légère prédominance féminine avec un sex-ratio égal à 1,25, mais aucune cotation statistique entre le sexe et les MC n'a été observée. Les données de la littérature concernant le sexe restent divergentes.

\*La Médiane du poids de naissance chez les nouveau-nés malformés était de 3000 g [2200 ; 3300] avec corrélation statistique entre le petit poids (< 2500g) et les malformations congénitales, rejoignant la littérature.

\*60,7% des nouveau-nés malformés avaient un Apgar < 7 dont 44,6% étaient dans un état de mort apparente. Le taux de mortalité néonatale par malformations congénitales était de 51,8%. Nous rejoignons ainsi les données de la littérature considérant les malformations congénitales parmi les principales causes de mortalité néonatale.

\*12 cas de malformations congénitales étaient diagnostiqués avant la naissance soit 21,5% et 78,5% l'ont été à la naissance.



Les malformations congénitales constituent une cause importante de morbidité et mortalité néonatale et infantile dans le monde entier.

Elles sont définies comme des anomalies de structure ou de fonction, dont les troubles métaboliques, présentes à la naissance.

Au sens clinique, est appelée malformation congénitale « cliniquement décelable » toute dysmorphie objectivée par l'examen clinique à la naissance.

L'étiologie des malformations congénitales est multifactorielle, déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

Du mois de Janvier 2013 à Décembre 2013, nous avons mené une étude rétrospective à visée descriptive et analytique (Cas-témoins) à la maternité du CHR El Idrissi de Kénitra.

A l'issue de cette étude, les éléments suivants ont été retenus comme facteurs de risque statistiquement significatif : **le bas niveau socio-économique ( $p < 0,001$ ), la non supplémentation en acide folique ( $p = 0,017$ ), la consommation de fenugrec ( $p = 0,027$ ) et la consanguinité ( $p = 0,030$ ).**

Ce travail a permis de mettre le doigt sur l'état des malformations congénitales au niveau de la région de Kénitra.

En effet, il constitue un véritable plaidoyer en faveur de la poursuite de la mise en œuvre effective du registre des malformations de Kénitra initié en 2012. Cette notification systématique de tous les cas de malformations congénitales est très capitale dans la mesure où elle permettra d'envisager une stratégie régionale de prévention.

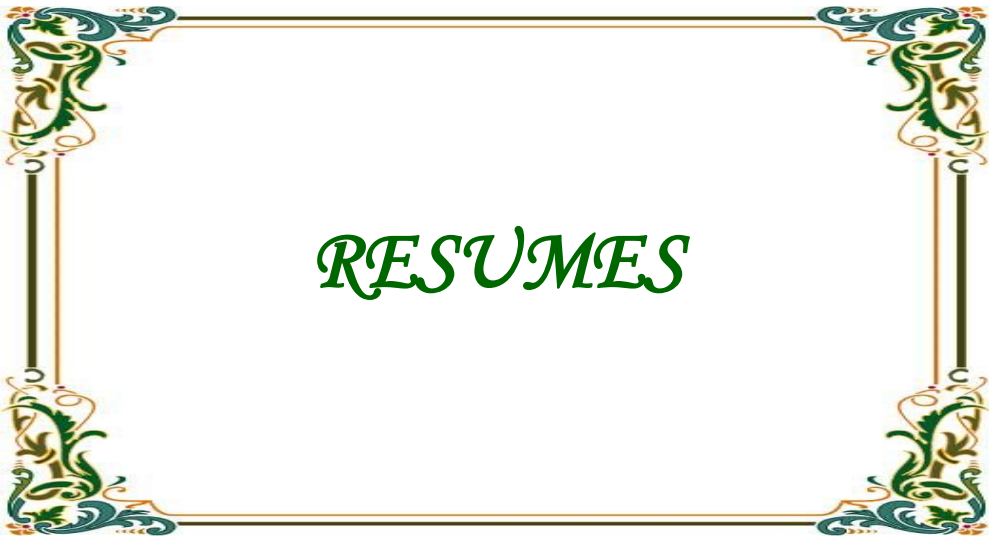
### **Nos résultats nous permettent de recommander :**

- L'éducation et la prise en charge des femmes enceintes à risque, au cours des consultations prénatales afin d'équilibrer ou traiter toute affection curable susceptible d'être en cause de malformation congénitale.
- Le renforcement de la politique de supplémentation des femmes en acide folique en périconceptionnel.
- La sensibilisation maternelle au cours des consultations prénatales vis-à-vis de l'effet tératogène du fenugrec.
- La surveillance échographique de la grossesse, qui doit être de plus en plus systématisée, comme moyen de dépistage à la portée de notre pays.
- La formation continue des généralistes en matière de l'échographie de dépistage prénatal.
- La mise en place de centres de référence labellisés permettant de :
  - Faciliter le diagnostic des malformations congénitales.
  - Définir et diffuser des protocoles de prises en charge.
  - Coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique.
  - Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé.

*« Toutes les attitudes médicales convergent avec un souci permanent : Voir se terminer une grossesse par la naissance d'un bel enfant, vigoureux, dont les structures nerveuses ont été préservées en cours de gestation et qui conserve toutes ses chances pour l'avenir... »*

*Jean Henri BAUDET*

*Professeur au collège de médecine des hôpitaux de Paris*



## RESUME

**Titre** : Les malformations congénitales : Revue de la littérature et étude à propos de 56 cas colligés à la maternité du CHR El Idrissi de Kénitra.

**Auteur** : CHABBAR Imane.

**Mots clés** : malformation congénitale; Facteur de risque; Fenugrec.

Les malformations congénitales représentent un véritable problème de santé publique au niveau mondial. Leur étiologie est multifactorielle, déterminée par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux.

Notre travail comprend une revue de la littérature sur les malformations congénitales et une étude rétrospective à visée descriptive et analytique des malformations observées à la maternité El Idrissi de Kénitra sur une période d'une année de janvier 2013 à décembre 2013.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des malformations congénitales cliniquement décelables et d'analyser les principaux facteurs impliqués dans leur survenue.

12672 naissances ont été colligées, 12616 étaient saines et 56 porteuses de malformations soit une prévalence globale de 0,44 %.

Les malformations retrouvées sont les polymalformations (23 cas), l'anencéphalie (6 cas), l'hydrocéphalie (3cas), le spina-bifida (3 cas), le myéломéningocèle (3 cas), les pieds bots (4 cas), les agénésies transverses des membres (4 cas), la fente labiale (3 cas), la polydactylie/syndactylie (2 cas), la luxation congénitale des hanches (1cas), l'ambiguïté sexuelle (1 cas), le syndrome de Down (2 cas) et l'ascite (1 cas).

Les facteurs de risque significativement liés à la survenue des malformations congénitales sont la consanguinité ( $p=0,03$ ), l'absence de supplémentation en acide folique ( $p=0,017$ ), le bas niveau socioéconomique ( $p<0,001$ ) et la prise de fenugrec durant la grossesse ( $p=0,027$ ).

La maîtrise des facteurs de risques contribuerait à prévenir la survenue de ce véritable drame très bouleversant et couteux pour la famille et la société. « Mieux vaut prévenir que guérir... ».

## SUMMURY

**Title** : Congenital malformations: Review of the literature and study of 56 cases collected at the maternity El Idrissi of Kénitra.

**Author** : CHABBAR Imane.

**Key words**: Congenital malformation; Risk factor; Fenugreek.

The congenital malformations are a serious public health problem worldwide. Their etiology is multifactorial, determined by a combination of genetic and environmental factors.

Our work includes a review of the literature on congenital malformations and a retrospective, descriptive and analytical study carried out at the Maternity El Idrissi in Kénitra over 1 year period from January 2013 to December 2013

The objective of this study was to determine the prevalence of congenital malformations clinically detectable and to analyze the main factors involved in their occurrence.

12672 births were collected, 12616 were healthy and 40 carriers of malformations corresponding to an overall prevalence of 0.44%.

The malformations found were the poly malformations (23 cases), the anencephaly (6 cases), the hydrocephalus (3 cases), the spina-bifida (3 cases), the myelomeningocele (3 cases), the clubfeet (4 cases), the transverse limb reduction (4 cases), the cleft lip (3 cases), the polydactyly/syndactyly (2 cases), the congenital hip dysplasia ( 1 case), the sexual ambiguity (1 case), Down syndrome (2 cases) and the ascites (1 case).

The statistical analysis was used to determine risk factors significantly associated with the occurrence of congenital malformations namely the inbreeding ( $p=0.03$ ), the lack of folic acid supplementation ( $p=0.017$ ), the low socioeconomic status ( $p<0.001$ ) and taking fenugreek during pregnancy ( $p=0.027$ ).

The control of risk factors help to prevent the occurrence of this drama upsetting and costly for the family and society. "Prevention is better than cure ...".

## ملخص

**العنوان :** التشوهات الخلقية : استعراض الكتابات و دراسة 56 حالة تم جمعها بقسم الولادة بمستشفى الإدريسي بالقنيطرة.

**من طرف:** شبار إيمان

**الكلمات الأساسية :** تشوه خلقي ؛ عامل خطر ؛ حلبة.

تعد التشوهات الخلقية إحدى المشاكل الصحية الملموسة في جميع أنحاء العالم. تتعدد أسبابها حيث تنتج عن تداخل مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية.

تشتمل هذه الأطروحة على مراجعة و استعراض لما كتب حول التشوهات الخلقية، و دراسة بأثر رجعي تهدف إلى وصف و تحليل حالات التشوهات التي تم جمعها بقسم الولادة بمستشفى الإدريسي بالقنيطرة على امتداد سنة واحدة، خلال الفترة ما بين يناير 2013 و ديسمبر 2013.

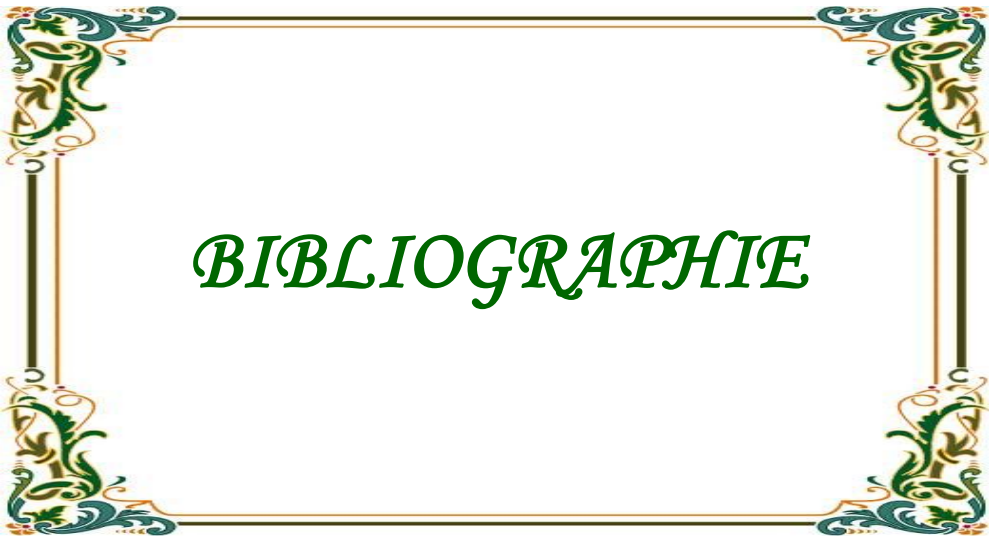
الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار التشوهات الخلقية التي تم كشفها سريريا ، و تحليل العوامل الرئيسية التي ساهمت في حدوثها.

تم جمع 12 672 ولادة ، منها 12616 في حالة صحية سليمة و 56 تحمل تشوهات خلقية بمعدل انتشار يساوي 0.44 % .

التشوهات التي تم إيجادها هي كالتالي : التشوهات المتعددة (23 حالة)، انعدام الدماغ (6 حالات)، استسقاء الرأس ( 3 حالات )، السنسنة المشقوقة ( 3 حالات )، القيلة السحائية العصبية (3 حالات )، حنف القدم (4 حالات )، غياب الأطراف أو قصرها (4 حالات )، الشفة المشقوقة (3 حالات )، تعدد الأصابع / ارتفاع الأصابع (حالتان)، خلع الورك الخلقى (1 حالة )، الغموض الجنسي (1 حالة )، متلازمة داون (حالتان) و استسقاء البطن ( 1 حالة ) .

تم اللجوء إلى التحليل الإحصائي لتحديد عوامل الخطر المرتبطة بشكل كبير مع حدوث التشوهات الخلقية وهي : زواج الأقارب ( $p = 0.03$ )، عدم تناول مكملات حمض الفوليك ( $p = 0.017$ )، الوضع الاجتماعي والاقتصادي المتدني ( $p > 0.001$ ) وتناول الحلبة خلال فترة الحمل ( $p = 0.027$ ).

إن السيطرة على عوامل الخطر تساهم في الوقاية من هذه الآفة القاسية و المكلفة للأسرة والمجتمع. " الوقاية خير من العلاج ... "



*BIBLIOGRAPHIE*

- [1] OMS Anomalies congénitales. Aide-mémoire N°370. Janvier 2014.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/fr/>
- [2] Overview of Principles & Methods in Identifying the Causes of Congenital Anomalies. EUROCAT Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Eurocat, 2004 ; 6-47.  
<http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Env-Risk-I-and-II.pdf>
- [3] Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire : Registres de malformations congénitales. 8 juillet 2008/ N° 28-29.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2008/28\\_29/beh\\_28\\_29\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/28_29/beh_28_29_2008.pdf)
- [4] EUROCAT : Tableau Cas et prévalence (2008 – 2012).  
<http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
- [5] OMS : Anomalies congénitales. A63/10. Avril 2010.  
[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_10-fr.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-fr.pdf)
- [6] **Blondel B, Eb M, Matet N, Breart G, Jouglu E.** La mortalité néonatale en France : bilan et apport du certificat de décès néonatal. Archives de Pédiatrie Octobre 2005; Volume 12 : 1448-1455.
- [7] **Lelong N, Thiulina A-C, Vodovar V, Goffinet F, Khoshnood B.** Surveillance épidémiologique et diagnostic prénatal des malformations congénitales en population parisienne : évolution sur 27 ans, 1981–2007. Archives de Pédiatrie Octobre 2012 ; Volume 19 :1030-1038.

- [8] **Stevenson DA, Carey JC.** Contribution of malformation disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet* 2004 May; 126A: 393-397.
- [9] **Rankin J.** 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *The Lancet* 2010 February ; 375(9715): 649-656.
- [10] **O'malley M, Hutcheon RG.** Genetic disorders and congenital malformations in pediatric long term care. *J Am Med Dir Assoc* 2007 June ; 8(5) : 332-334.
- [11] **Scriver CR, Neal JL, Saginur R, Clow A.** The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. *C.M.A. Journal* 1973 May ; 108(9): 1111–1115.
- [12] **Rabah M Shawky, Doaa I Sadik.** Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2011 May ; Volume 12 : 69–78.
- [13] **Khrouf N, Spang R, Podgorna T, Miled SB, Moussaoui M, Chibani M.** Malformation in 10 000 consecutive births in Tunis. *Acta Paediatr Scand* 1986 July ; Volume 75(4) : 534-539.
- [14] **Coulibaly-Zerbo F, Amorisani-Folquet M, Kacou-Kakou A, Sylla M, Noua F, Kramo E, Do Rego A, Prince A, Toure M, Houenou Y, Kouame Konan J.** Etude épidémiologique des malformations congénitales. *Médecine d'Afrique Noire* 1997, Volume 44(7): 409-414.

- [15] **Mayanda HF, Bobossi G, Malonga H, Djouob S, Senga P, Nzingoula S, Loukaka.** Malformations congénitales observées dans le service de Néonatalogie du CHU de Brazzaville. Médecine d'Afrique Noire 1991, Volume 38(7): 505-509.
- [16] **Sabiri N, Kabiri M, Karboubi L, Bouziane A, Barkat A.** Facteurs de risque des malformations congénitales : étude prospective à la maternité Souissi de Rabat au Maroc. Journal de pédiatrie et de puériculture 2013 ; Volume 26 : 198-203.
- [17] **Larsen W.** Embryologie humaine 2011, 3<sup>ème</sup> édition.
- [18] **Gasser R.F.** Atlas of human embryos (1975). Harper& Row, publishers Inc. Hagerstown, Maryland.
- [19] **Montestrucq L, Anzivino-Viricel L, Pepin P, Brosses L, Amar E.** Les malformations congénitales en Rhône-Alpes. Dossiers Santé-Environnement de l'Observatoire régional de la santé Rhône-Alpes : Aout 2012 ; N° 8. <http://www.ors-rhone-alpes.org/>
- [20] **Moore.** L'être Humain en Développement 1974.
- [21] **Banze Wa Nsensele L.** Malformations congénitales à Lubumbashi : fréquence et facteurs favorisants, de Janvier 2007 à Décembre 2011 : Thèse médicale, Lubumbashi – Congo 2011/2012.
- [22] **Charon P,** 2005. Tératologie du tube neural: histoire et paléopathologie. Antropo, 10 : 83-101. [www.didac.ehu.es/antropo](http://www.didac.ehu.es/antropo)

- [23] **Lefrère J-J, Berche P.** Les bébés du Thalidomide. Presse Med 2011; 40: 301–308.
- [24] **Frederic J, Hausman-Hagemeijer A.** Cytogenetics and medical practice. Rev Med Liege, 1967 September, 22 (18) : 505-508.
- [25] **Bergsma D, McKusick V, Johns Hopkins Medical Institutions.** National Foundation. Birth defects Original Article Series 1969 May, 5 (5): 1 - 210.
- [26] **George A Tanteles, Mohnish Suri.** Classification and aetiology of birth defects. Paediatrics and Child Health 2007 June; 17 (6) : 233–243.
- [27] Collège Français des Pathologistes. Pathologie du développement - Malformations congénitales : cours 2011 – 2012. Université de Nantes.[http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_5/site/html/cours.pdf](http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_5/site/html/cours.pdf)
- [28] **Dechelotte P, Delezoïde A L.** Pathologie du développement - Malformations congénitales (chapitre 5): cours Mai 2005. Université de Marseille.<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/chapitre5/leconimprim.pdf>
- [29] **Dimmick J E, Kalousek D K.** Developmental pathology of Fetus and embryology, Chap. 5 132, 1992. JB Lippincott Company.
- [30] **El Fdili M.** Diagnostic Anténatal des malformations fœtales (A propos de 47 cas). Thèse Médicale, Fès 2010: N°45 : 3-198.

- [31] **Lubala K T.** Etude des malformations congénitales cliniquement visibles a la naissance à Lubumbashi : Thèse médicale, Lubumbashi – Congo 2010/2011.
- [32] OrphaSchool - Transmission des maladies génétiques.  
<http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
- [33] **Bonneau D.** Chapitre 6 - Génétique médicale et diagnostic prénatal. Le diagnostic prénatal en pratique 2011 ; Pages 55-63.
- [34] **Jacobs P A, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H.** Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 1992 February; 29(2): 103–108.
- [35] **De Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, Vodovar V, Goffinet F.** Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001–2005. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2008 ; 36 :146–150.
- [36] **Poulain P, Cabaret A-S.** Chapitre 12 - Anomalies de fermeture du tube neural. Le diagnostic prénatal en pratique 2011 ; Pages 131-141.
- [37] **Kim YJ, Lee JE, Kim SH, Shim SS, Cha DH.** Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. Obstet Gynecol Sci 2013 May; 56 (3) : 160-166.

- [38] **Loane M, Dolk H, Morris JK; EUROCAT Working Group.** Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG* 2009 July; 116 (8) :1111-1119.
- [39] **McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA.** Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995 May; 6 (3) : 282–288.
- [40] **Green RF, Devine O, Crider KS, Olney RS, Archer N, Olshan AF, Shapira SK; National Birth Defects Prevention Study.** Association of Paternal Age and Risk for Major Congenital Anomalies from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2004. *Ann Epidemiol* 2010 March; 20 (3): 241-249.
- [41] **Kazaura M, Lie RT, Skjaerven R.** Paternal age and the risk of birth defects in Norway. *Ann Epidemiol* 2004 September; 14 (8): 566-570.
- [42] **Varela MM, Nohr EA, Llopis-Gonzalez A, Andersen AM, Olsen J.** Socio-occupational Status and congenital anomalies. *Eur J Public Health* 2009 April; 19 (2):161-167.
- [43] **Paz JE, Otano L, Gadow EC, Castilla EE.** Previous miscarriage and stillbirth as risk factors for other unfavourable outcomes in the next pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 October; 99 (10) :808-812.
- [44] **Thom DH, Nelson LM, Vaughan TL.** Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1992 January;166 (1Pt1) :111-116.

- [45] **Chan A, McCaul KA, Cundy PJ, Haan EA, Byron-Scott R.** Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 March; 76 (2) : F94-100.
- [46] **Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P.** Épidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales. EMC-Cardiologie Angéiologie 1 (2004) ; 140–160.
- [47] **Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J.** The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy : a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199 (5) : 514–518.
- [48] **Chalouhi G, El Sabbagh S, Ville Y.** Chapitre 25 - Pathologie foetale des grossesses multiples. Le diagnostic prénatal en pratique 2011 ; Pages 269-278.
- [49] **Fortin A, Rajguru M, Madelenat P, Mahieu-Caputo D.** Pronostic neurologique des enfants issus de grossesse gémellaire. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2005; 33 : 563-569.
- [50] **Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ.** Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol 2002 November; 100(5 Pt 1):925-930.
- [51] **DURAND A.** Diabète gestationnel : données actuelles et glycémie a jeun ; suivi d'une population a risque. Thèse Médicale, Rouen – France 2007 : 24-86.

- [52] **Chih-Ping Chen.** Congenital Malformations Associated With Maternal Diabetes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005 March ; 44 (1) : 1 -7.
- [53] **Gold F, Blond M-H, Lionnet C, De Montgolfier I.** 7 - Conséquences Néonatales des Pathologies et Thérapeutiques Maternelles. *Pédiatrie en maternité* (3e édition) 2009 : Pages 181-246.
- [54] **Robert E.** Environmental causes of congenital anomalies : maternal epilepsy and antiepileptics. *Eurocat Special Report : A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies.* Eurocat, 2004; 98-104.
- [55] **Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM.** The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001 April; 344(15) :1132-1138.
- [56] **Pillon F.** Épilepsie, Antiépileptiques et Grossesse. *Actualités Pharmaceutiques* 2010 June; 49 (497) : 43-45.
- [57] **Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al.** Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension* 2009 July;54 (1) :63-70.
- [58] **Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al.** Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007 June;115 (23) :2995-3014.

- [59] **Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al.** Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 June; 354 (23) :2443-2451.
- [60] **Scialli AR, Lione A.** ACE inhibitors and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2006 September; 355 (12) :1280; author reply 1281.
- [61] **Seagraves NJ, McBride KL.** Cardiac teratogenicity in mouse maternal phenylketonuria: defining phenotype parameters and genetic background influences. *Mol Genet Metab* 2012 December; 107(4):650-658.
- [62] **Rouse B, Azen C.** Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr* 2004 February; 144 (2) :235-239.
- [63] **Bókay J, Kiss E, Simon E, Szónyi L.** Maternal phenylketonuria. *Orv Hetil* 2013 May; 154 (18) :683-687.
- [64] **Blais L, Forget A.** Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008 June; 121 (6): 1379-1984, 1384.e1.
- [65] **Carmichael SL, Shaw GM.** Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999 September; 86 (3): 242-244.

- [66] **Blais L, Beauchesne MF, Lemièrre C, Elftouh N.** High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009 December; 124 (6): 1229-1234.e4.
- [67] **De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A.** Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006 May; 21 (4): 390-398.
- [68] **Bloom S, Rguig A, Berraho A, Zniber L, Bouazzaoui N, Zaghoul Z, et al.** Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment. *The Lancet* 2005; 365:135-141.
- [69] **Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega JL, Samuel R.** Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries. Part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 55-68.
- [70] **Lamont R F, BSc, MB, ChB, MD, FRCOG, Sobel J D, et al.** Varicella Zoster Virus (Chickenpox) Infection in Pregnancy. *BJOG* 2011 September ; 118(10): 1155–1162.
- [71] **Candice K S, Arvin A M.** Varicella in the fetus and newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009 ; 14 : 209–217.
- [72] **Garlantezec R.** Exposition Professionnelle Maternelle Aux Solvants Organiques Et Malformations Congénitales. Thèse Médicale, Paris - France 2011 : 11-170.

- [73] **Seror J, Bordes P, Luton D.** Dépistage systématique du CMV pendant la grossesse : évaluation des pratiques en Ile-de-France. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2013 ; 41 : 578–582.
- [74] **Benachi A, Picone O, Dumez Y.** Infection à CMV : quand proposer une interruption médicale de grossesse?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2003 ; 31 : 521–524.
- [75] **Valdès V, Legagneur H, Watrin V, Paris L, Hascoët J-M.** Toxoplasmose congénitale secondaire à une réinfection maternelle pendant la grossesse. *Archives de Pédiatrie* 2011 July ; 18 (7) : 761-763.
- [76] **Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R.** Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France : données actuelles. *La Presse Médicale* 2010 Mai; 39 (5) : 530-538.
- [77] **Bessières M-H, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A.** Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008 Mai; 402 : 39-50.
- [78] Testing for syphilis during pregnancy. *The Lancet Infectious Diseases* 2012 April ;12 (4) : 255.
- [79] **Ergaz Z, Ornoy A.** Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006 May; 21 (4) : 421-435.
- [80] **Deruelle P.** Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2011 February ; 39 (2) : 100–105.

- [81] **Kalter H.** Teratology in the 20th century : Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicology and Teratology* 2003 ; 25 : 131–282.
- [82] **Czeizel AE, Dudas I.** Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327 :1832-1835.
- [83] **Little J.** Selected Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies: Nutrition. Eurocat Special Report : A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. *Eurocat* 2002 : 51-82.
- [84] **Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G.** Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006 August; 28 (8): 680-689.
- [85] **Favier M, Hininger-Favier I.** Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005 April ; 33 (4) : 253–258.
- [86] **Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML, Rasmussen SA, Marshall EG, Druschel CM, Romitti PA.** Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011 February; 91(2) : 93-101.
- [87] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT. Dépendances : Alcool ; 2012.  
[http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id\\_groupe=21](http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=21)

- [88] **Seror E, Chapelon E, Bué M, Garnier-Lengliné H, Lebeaux-Legras C, Loudenot A, Lejeune C.** Alcool et grossesse. Archives de Pédiatrie 2009 Octobre; 16 (10): 1364-1373.
- [89] **Warren KR, Li TK.** Genetic polymorphisms: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005 April;73 (4) : 195–203.
- [90] **Little J.** Selected Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies: Smoking. Eurocat Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Eurocat 2002 : 83-88
- [91] Conférence de consensus. Grossesse et tabac : Lille, 7-8 octobre 2004. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2005 ; 33 : 1029–1048.
- [92] **Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM.** Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. PLoS One 2008 August; 3 (8) : e3051.
- [93] **Kallen K.** Maternal smoking and urinary organ malformations. Int J Epidemiol 1997 June; 26 (3) : 571-574.
- [94] **Skalli S.** Malformations associées à la prise de fenugrec au cours de la grossesse. Bulletin d'informations de pharmacovigilance 2006 ; 3 (11) : 1-2.

- [95] **Shao Lin, Herdt-Losavio M L, Chapman B R, Munsie J-P, Olshan A F, Druschel C M, the National Birth Defects Prevention Study.** Maternal occupation and the risk of major birth defects: A follow-up analysis from the National Birth Defects Prevention Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2013 ; 216 : 317– 323.
- [96] **De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Lucchese A, Merola AM, Caruso A.** Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 November; 117 (1) : 10-19.
- [97] **Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi M, Ornoy A.** Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol* 2011 May; 31 (4) :540-545.
- [98] **Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA.** Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 June; 354 (23) : 2443-2451.
- [99] **Sekula-Gibbs S, Uptmore D, Otilar L. Retinoids.** *Journal of the American Academy of Dermatology* March 2004 ; 50 (3) : 405-415.

- [100] **Cournot M-P, Vauzelle C, Beghin D, Elefant É.** Chapitre 40 - Médicaments et grossesse. Le diagnostic prénatal en pratique 2011 : 411-416.
- [101] **Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study.** Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol 2012 March; 206 (3) : 228.e1 - 228.e8.
- [102] **Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A.** Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2006 August; 77 (4) : 268-279.
- [103] **Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J.** 41 - Psychotropes et grossesse. Prescrire les psychotropes 2010 : 273-286.
- [104] **Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ.** Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. Hum Reprod 2005 February; 20 (2) : 328-338.
- [105] **Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B.** The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. Eur J Med Genet 2005 January-March; 48 (1) : 5-11.
- [106] **Doyle P.** Ionising radiation. Eurocat Special Report : A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Eurocat, 2003; 89-93.

- [107] **Zatsepin I, Verger P, Robert-Gnansia E, et al.** Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident?. *Reprod Toxicol* 2007 Noveber-December; 24 (3-4): 289-295.
- [108] **Brent RL, Beckman DA.** Environmental teratogens. *Bull N Y Acad Med* 1990 arch-April; 66 (2) : 123-163.
- [109] **Cordier S, Ayotte P, De Wals P, Ducot B, Dodin S, Saurel-Cubizolles M-J, Thonneau P (2003)** Reproduction. In: *Environnement et santé publique, Fondements et Pratiques*. Québec - canada 2003; 641-667.
- [110] **Brent RL.** Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004 April; 113 (4 Suppl) : 957-968.
- [111] **Cordier S, Bergeret A, Goujard J, et al.** Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Occupational Exposure and Congenital Malformations*. *Epidemiology* 1997 July; 8 (4) : 355-363.
- [112] **Chevrier C, Dananche B, Bahuau M, et al.** Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts *Occup. Environ Med* 2006 September; 63 (9) : 617-623.

- [113] **Tikkanen J, Heinonen OP.** Occupational risk factors for congenital heart disease. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64 (1) :59-64.
- [114] **Shaw GM, Velie EM, Katz EA, Morland KB, Schaffer DM, Nelson V.** Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology* 1999 March ; 10 (2) : 124-129.
- [115] **Vrijheid M, Loane M, Dolk H.** Chemical environmental and occupational exposures. Eurocat Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Eurocat, 2003; 107-209.
- [116] **Hinderaker T, Daltveit AK, Irgens LM, Uden A, Reikeras O.** The impact of intra-uterine factors on neonatal hip instability. An analysis of 1,059,479 children in Norway. *Acta Orthop Scand* 1994; 65 (3) : 239-242.
- [117] **Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, et al.** Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environ Health Perspect* 2008 August; 116 (8): 1071-1076.
- [118] **Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM.** Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 2008; 3 (8) : e3051.
- [119] **Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE.** Low birth weight and male reproductive function. *Denmark Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:116-122.

- [120] Institut de veille sanitaire. Dossier malformations congénitales et anomalies chromosomiques. 9 Avril 2014.  
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Point-sur-les-connaissances>
- [121] **Jouannic J M, J L Bénifla.** Apport des nouvelles techniques d'imagerie fœtale au diagnostic prénatal des malformations. Archives de pédiatrie 2008; 15 (5) : 715-717.
- [122] **Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A, Amoh Y, Nakashita S, Dodo Y.** Fast MR imaging in obstetrics. Radiographics 2002; 22 (3) : 563–580
- [123] **Levy R, Arfi J-S, Daffos F.** Techniques de prélèvements fœtaux. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2003 ; 31 (6) : 550–555
- [124] **Guichet A.** Chapitre 7 - Choix d'une technique de laboratoire à la recherche d'une aneuploïdie. Le diagnostic prénatal en pratique 2011 : 65-71
- [125] **Costa J-M, Benachi A.** Diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel. EMC - Gynécologie-Obstétrique 2005 August ; 2 (3) : 217-226
- [126] **Al Hosani H, Salah M, Abu-Zeid H, Farag HM, Saade D.** The national congenital anomalies register in the United Arab emirates. East Mediterr Health J 2005 July; 11 (4) : 690 -699.

- [127] **Li X, Zhu J, Wang Y, Mu D, Dai L, Zhou G, Li Q, Wang H, Li M, Liang J.** Geographic and urban-rural disparities in the total prevalence of neural tube defects and their subtypes during 2006-2008 in China: a study using the hospital-based birth defects surveillance system. *BMC Public Health* 2013 February ; 13:161.
- [128] **Clark JD1, Mossey PA, Sharp L, Little J.** Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. *Cleft Palate Craniofac J* 2003 September; 40 (5) : 481-485.
- [129] **Sipila P, Von Wendt L, Hartikainen-Sorri AL.** The grand multipara-still an obstetrical challenge? *Arch Gynecol Obstet* 1990 ; 247(4) : 187–195.
- [130] **Perveen F, Tyyab S.** Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007 June ; 17 (6) : 340–343.
- [131] **Kyeong TL, Eun-Jung Y, So-Young L, Jai-Kyong P, Goo-Hyun M, Sa-Ik B.** Association of congenital microtia with environmental risk factors in South Korea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 March ; 76 (3) : 357- 361.
- [132] Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire : Infections congénitales et transmises de la mère à l'enfant en France : des progrès notables en lien avec les actions de prévention. 8 avril 2008/ N° 14-15.

- [133] **Zhang J, Cai WW.** Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics* 1993 ; 92(4) : 559 - 563.
- [134] **Werler MM, Shapiro S, Mitchel AA.** Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993 March ; 269 (10) : 1257- 1261.
- [135] **Rouget F, Monfort C, Bahuau M, Nelva A, Herman C, Francannet C, et al.** Folates en période peri-conceptionnelle et prévention du risque de fente orofaciale : rôle des apports alimentaires en France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005 September ; 53 (4) : 351 - 360.
- [136] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Enrichissement de la farine en vitamines B en France : proposition d'un programme-pilote. Afssa 2003.
- [137] **Khalki L, Bennis M, Sokar Z, Ba-M'hamed S.** The developmental neurobehavioral effects of fenugreek seeds on prenatally exposed mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2012 ; 139 : 672– 677.
- [138] **Khalki L, Bam'hamed S, Bennis M, Chait A, Sokar Z.** Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *trigonella foenum-graecum* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2010 ; 131 : 321–325.

- [139] **Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M, et al.** Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 August ; 161(8):745 – 750.
- [140] **Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti P, Lammer EJ, Sunl, et al.** Maternal smoking, environmental tobacco smoke, and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2007 March ; 18(2) : 226 - 233.
- [141] **Chiabi A, Mah EM, Mvondo N, Nguetack S, Mbuagbaw L, Kanga KK, Zhang S, Mboudou E, Tchokoteu PF, Mbond E.** Risk factors for premature births: a cross-sectional analysis of hospital records in a Cameroonian health facility. *Afr J Reprod Health* 2013 December ; 17 (4) : 77-83.
- [142] **Mostello D, Chang JJ, Bai F, Wang J, Guild C, Stamps K, Leet TL.** Breech presentation at delivery: a marker for congenital anomaly? *J Perinatol* 2014 January ; 34 (1) :11-15.
- [143] **Alshehri MA.** Pattern of Major Congenital Anomalies in Southwestern Saudi Arabia. *Bahrain Medical Bulletin* 2005 March ; 27 (1) : 1-6.
- [144] **Lisi A, Botto LD, Rittler M, Castilla E, Bianchi F, Botting B, et al.** Sex and congenital malformations: an international perspective. *Am J Med Genet* 2005 April ; 134 A (1) :49-57.
- [145] **Grover N.** Congenital malformations in Shimla. *Indian J Pediatr* 2000 April ; 67(4):249 – 251.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## التشوهات الخلقية

استعراض الأدبيات ودراسة بصدد 56 حالة

تم جمعها بالمركز الاستشفائي الجهوي بالقنيطرة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: إيمان شبار

المزودة في: 03 ماي 1988 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تشوه خلقي - عامل خطر - حلبة.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد الحق ركالة وزاني أستاذ في طب النساء والتوليد
مشرف	السيد: عمر شقييري أستاذ في علم الأنسجة والأجنة
أعضاء	{ السيدة: بدر السعود بنجلون الضخامة أستاذة في طب الأطفال السيدة: سعاد اصبيحي أستاذة في علم الأنسجة والأجنة وعلم الخلايا والصبغيات