

ANNEE: 2014

THESE N°:98

LES MALFORMATIONS CONGENITALES
CLINIQUEMENT APPARENTES A LA
NAISSANCE
(REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

Mme. Lamiae BOUNAAJA

Née le 19 Janvier 1988 à Sidi Kacem

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Malformations congénitales-Etiologies-Mécanismes-Diagnostic anténatal-
Prévention-Conseil génétique

MEMBRES DE JURY

Mme. F. MANSOURI

Professeur de l'Anatomie-Pathologique

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie-Embryologie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mr. K. FATHI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَلَّى اللَّهُ عَلَى النَّبِيِّ



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
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
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. YAHYAOUi Mohamed

Décembre 1988

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUi 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

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. BENSouda 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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSouda Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

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

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 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

Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 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



Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 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

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*

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 Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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*

Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

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

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

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
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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
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



Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 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

Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 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



Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 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 Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane

Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 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



Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 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. AKJOUI 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

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 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



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

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



Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

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. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

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

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie



Pr. CHEMSI Mohamed*
 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

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*

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*

Médecine aéronautique
 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

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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENT2ROLOGIE
 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*

Avril 2013

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

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

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	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS 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*



Dédicaces



الحمد لله

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'Eternel
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.*

A Ma très chère Mère

DOUHBI SAMIRA

Si tu doutais encore, sache que tu fais partie des meilleures mamans de ce monde. Toute ta vie aura été un combat pour le bien être de tes enfants. Tu as été particulièrement au centre de ma vie, une vie à laquelle tu as donné un sens, celui dont tu as toujours rêvé. Je sais que pour toi, ce travail ne signifie pas la fin de mes études. Merci déjà pour ce parcours.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...

A Mon Très Cher Père

BOUNAAJA ABDELLAH

Tu nous as toujours appris que la vie n'était pas facile. Tu n'as jamais cessé de nous rappeler que le seul vrai héritage que tu peux nous laisser c'est notre instruction. Ce travail est le fruit de la rigueur que tu as toujours manifestée, une rigueur qui diminuait chaque fois que nous t'apportions un bon résultat académique.

Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour. 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.

A Mon Très Cher Mari

SAIDANI MEHDI

Mon mari et compagnon de route, pour son infailible soutien, son implication matérielle et intellectuelle, et son enthousiasme contagieux à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour... Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur

A Mon Très Cher Frère

BOUNAJA AMINE

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi un frère et un ami sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès

A Ma Très Chère Sœur

BOUNAJA SOUMIA

Que ce travail soit le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds sentiments fraternels.

Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès

A la mémoire de :

Mon grand-père : DOUHBI AHMED

Mon grand-père : BOUNAJA ABDESSELAM

Ma grand-mère : ELMEZIANI RABIAA

Ma grand-mère : BOUNAJA HADDA

Mon beau père : SAIDANI ALI

Puisse Dieu le tout puissant vous avoir en sa sainte

Miséricorde

A Ma belle mère HARROUCHE HADDA, ma belle sœur SAIDANI

FATIMA-ZOHRRA, tata HARROUCHE

ZAHRA et yemma LHAJJA ROUKIA

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de

l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,

de santé et de réussite.

Mon oncle DOUHBI ABDELLAH et sa femme

SOUAD

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste

valeur, le respect et l'estime que je vous dois.

Je vous dédie en terme de reconnaissance pour tout

l'encouragement et en

témoignage de gratitude et d'attachement.

A mes tantes NADIA, Meryem et HASSANIA

*Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire. Je
vous considère beaucoup plus comme mes grandes sœurs que comme*

*des tantes et je ne trouverais les mots pour vous exprimez mon
affection et mon estime. Je vous souhaite tous bonheur, santé et*

prospérité

A mes oncles et tantes paternels et leurs petites familles

En témoignage de gratitude et d'attachement.

A mes cousins et cousines

Imane, Mohammed, Salma, Malak, ..

Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

A tous mes amis sans exception et surtout :

Mme Haouri Hajar, Imane Chabbar, Amal Charef, Karima,

Ghizlane.....

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et 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 Maîtresse et Présidente de Thèse

F. MANSOURI

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur O. CHOKAIRI

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

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

A Notre Maîtresse et Juge de thèse

Madame F. JABOUIRIK

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur K. FATHI

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

ABREVIATIONS

OMS : organisation mondiale de la santé

SD : Semaine de développement

SA : Semaine d'aménorrhée

AG: Age gestationnel

hCG : Humain chorionic gonadotrophin

TDP : Tube digestif primitif

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

LSD : Amide de l'acide lysergique

SNC : Système nerveux central

IMG : Interruption médicale de grossesse

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

CMV : Cytomégalovirus

BT : Biopsie de trophoblaste

AFP : Alpha-foeto-protéine

uE3 : Estriol

AFTN : Anomalies de fermeture du tube neural

ACII : Malformation d'Arnold-Chiari type II

OIES : Complexe Omphalocèle-Imperforation anale-Extrophie vésicale-Spina bifida

HMG : Hémangiome

F : Fille

G : Garçon

PCR : Polymerase chain reaction

ADN : Acide désoxyribonucléique

ML : Malformation lymphatique

FIGURES

Fig N° 1 : Principales causes de décès néonataux.

Fig N° 2 : Formation de la morula et compaction.

Fig N° 3 : Formation de la blastula.

Fig N° 4 : La gastrulation.

Fig N° 5 : Mise en place du disque des cavités embryonnaires.

Fig N° 6 : Enroulement du disque embryonnaire.

Fig N° 7 : Plicature céphalocaudale.

Fig N° 8 : Evolution du mésoderme.

Fig N° 9 : Neurulation primaire.

Fig N° 10 : Mouvement d'enroulement.

Fig N° 11 : Fin de la délimitation.

Fig N° 12 : Aspect extérieur de l'embryon, formation du tube neural primitif.

Fig N° 13 : Périodes de sensibilité aux agents tératogènes.

Fig N° 14 : Amniocentèse échoguidée.

Fig N° 15 : Différents types de méningo-encéphalocèle.

Fig N° 16 : Anencéphalie (échographie à 12SA).

Fig N° 17 : Méningocèle lombaire épidermée chez un nouveau-né à terme.

Fig N° 18 : Rachischisis dorsal bas et lombaire.

Fig N° 19 : Spine bifida cystica lombosacrée (échographie à 16SA).

Fig N° 20 : Spina bifida aperta lombaire (échographie à 22SA).

Fig N° 21 : Aspect d'un mort-né anencéphale.

Fig N° 22 : Un nouveau-né qui présente une hydrocéphalie.

Fig N° 23 : Les 3 anomalies retrouvées chez un garçon porteur d'un hypospadias.

Fig N° 24: Forme pénoscrotale de l'hypospadias

Fig N° 25 : Forme périnéale de l'hypospadias.

Fig N° 26 : Hypospadias balanique sous un prépuce complet.

Fig N° 27 : Epispadias pénien continent.

Fig N° 28 : Epispadias glandulaire sous un prépuce complet.

Fig N° 29 : Epispadias pénien.

Fig N° 30 : Laparoschisis avec périviscérite.

Fig N° 31 : Laparoschisis vue échographique.

Fig N° 32 : Omphalocèle.

Fig N° 33 : Omphalocèle diagnostiqué par l'échographie au 1^{er} trimestre.

Fig N° 34 : L'extrophie vésicale.

Fig N° 35 : L'extrophie vésicale opérée.

Fig N° 36 : Fente labiale unilatérale.

Fig N° 37 : Fente labiale bilatérale.

Fig N° 38 : Fente palatine.

Fig N° 39 : Fente labiale et palatine bilatérale.

Fig N° 40 : Syndactylie complète et simple entre les 3^{ème} et 4^{ème} rayons.

Fig N° 41 : Duplication du pouce.

Fig N° 42 : Clinodactylie du 5^{ème} doigt.

Fig N° 43 : Symbrachydactylie.

Fig N° 44 : Pied bot varus équin.

Fig N° 45 : Pied convexe associant un équin du talus et du calcaneus et une dislocation talo-naviculaire.

Fig N° 46 : Pied calcaneovalgus.

Fig N° 47 : Métatarsus varus.

Fig N° 48 : Ectromélie longitudinale.

Fig N° 49 : Syndactylies des orteils.

Fig N° 50 : Hémangiome cutané.

Fig N° 51 : Hémangiome sous cutané.

Fig N° 52 : Hémangiome mixte.

Fig N° 53 : Malformation lymphatique macrokystique.



SOMMAIRE



Sommaire.....	
Introduction.....	1
Généralités.....	4
I. Définition.....	5
II. Approche épidémiologique.....	6
Rappels sur le développement embryo-fœtal.....	8
I. Dynamique de l'embryogenèse.....	10
A. Migration et formation de la morula puis de la blastula.....	10
B. Nidation et formation du disque didermique.....	13
C. Formation du disque embryonnaire tridermique : La gastrulation.....	13
1. Devenir de l'endoderme et de la vésicule vitelline.....	16
2. Devenir des territoires du mésoderme.....	19
3. Devenir de l'ectoderme et de la cavité amniotique.....	21
D. La délimitation.....	23
1. Enroulement et anneau ombilical.....	23
2. Plicature céphalocaudale.....	25
3. Délimitation et cordon ombilical.....	25
II. L'organogenèse.....	27
A. Formation du tube digestif et des glandes annexes.....	27
1. Intestin antérieur.....	27
2. Intestin moyen.....	27
3. Intestin postérieur.....	28
B. Poumon fœtal.....	28
C. Appareil cardio-vasculaire.....	30
1. Réseaux vasculaires.....	30
2. Morphogenèse du cœur.....	31
D. Formation du rein fœtal.....	32
1. Appareil réno-urinaire.....	32
2. Différenciation des voies urinaires.....	33
E. Appareils génitaux.....	34
F. Développement du système nerveux central.....	36
III. Morphogenèse.....	41
Les étiologies des malformations congénitales.....	44
I. Les causes intrinsèques (constitutionnelles).....	45
A. Les malformations d'origine génique.....	45
B. Les malformations d'origine chromosomique.....	45
II. Les causes extrinsèques (environnementales).....	46
A. Les facteurs biologiques et sociaux.....	46
1. La consanguinité.....	46

2.	Le niveau socio-économique.....	47
3.	L'âge maternel.....	47
4.	La parité.....	47
5.	Les accouchements multiples.....	47
B.	Les pathologies maternelles.....	47
1.	Le diabète gestationnel.....	47
2.	Les facteurs infectieux.....	48
a.	Les agents viraux.....	49
b.	Les agents parasitaires.....	51
c.	Les agents bactériens.....	51
3.	Certaines carences vitaminiques.....	52
C.	Les facteurs médicamenteux.....	52
1.	Thalidomide.....	52
2.	L'isotrétinoïne.....	53
3.	Les antimétoprolostanols.....	53
4.	Les anticonvulsifs.....	53
5.	Les anticoagulants oraux.....	54
D.	Les agents toxiques.....	54
1.	Syndrome d'alcoolisation fœtale.....	54
2.	Les métaux lourds.....	55
3.	Les drogues.....	55
4.	Le tabagisme maternel.....	55
E.	Les agents physiques.....	56
1.	Les radiations ionisantes.....	56
2.	L'hyperthermie.....	56
3.	Les ultrasons.....	56
F.	Les facteurs mécaniques.....	57
1.	Maladie des brides amniotiques.....	57
2.	Les déformations.....	57
III.	Les malformations de causes inconnues ou multifactorielles.....	57

Les périodes de sensibilité aux agents tératogènes et les mécanismes des malformations

congénitales.....58

I.	Les périodes de sensibilité aux agents tératogènes.....	60
A.	La période dite d'insensibilité aux agents tératogènes.....	60
B.	La période de grande sensibilité aux agents tératogènes.....	61
C.	La période de sensibilité modérée aux agents tératogènes.....	62
II.	Les mécanismes de malformations congénitales.....	63
A.	Défaut de prolifération cellulaire.....	63
B.	Défaut de migration cellulaire.....	64
C.	Absence de mort cellulaire.....	64
D.	Excès de mort cellulaire physiologique.....	65
E.	Perturbation d'un phénomène d'induction.....	66
F.	Absence ou insuffisance d'un mouvement morphogénétique.....	66

G.	Persistance anormale de structures embryonnaires transitoires.....	67
H.	Régulations réparatrices.....	67
I.	Déformations.....	68
J.	Les anomalies accidentelles.....	68
<u>Les moyens du diagnostic anténatal.....</u>		69
I.	Les techniques d'imagerie.....	70
A.	L'échographie.....	70
B.	L'IRM.....	71
C.	La fœtoscopie.....	72
II.	Les techniques cytogénétiques et biologiques.....	72
A.	Les techniques de prélèvement.....	72
1.	Amniocentèse.....	73
2.	Biopsie de trophoblaste.....	74
3.	Prélèvement du sang fœtal.....	75
4.	Prélèvement des cellules fœtales dans le sang maternel.....	76
5.	Les ponctions liquidiennes fœtales.....	77
6.	La biopsie des tissus fœtaux.....	77
B.	La place de la biologie dans le diagnostic anténatal.....	77
1.	Etude du caryotype fœtal.....	77
a.	Les techniques du caryotype fœtal.....	77
i.	Le caryotype fœtal classique.....	77
ii.	Le caryotype en haute résolution.....	78
iii.	Hybridation in situ.....	78
b.	Les indications du caryotype fœtal.....	79
2.	Les marqueurs sériques maternels.....	79
a.	Alpha-fœtoprotéine.....	79
b.	hCG.....	80
c.	Estriol.....	80
d.	Inhibine-A-dimerique.....	80
e.	Les dosages à triple-test.....	80
3.	Le sérodiagnostic des maladies infectieuses.....	80
4.	L'analyse moléculaire.....	81
<u>Classification des anomalies congénitales.....</u>		82
I.	Les anomalies de développement.....	83
A.	Les malformations du SNC.....	83
B.	Les malformations du système cardiovasculaire.....	83
C.	Les malformations du système respiratoire.....	84
D.	Les malformations au niveau de la tête et du cou.....	84
E.	Les malformations de l'appareil digestif.....	84
F.	Les malformations du système uro-génital.....	84
G.	Les malformations du système ostéo-articulaire.....	84

II. Les anomalies chromosomiques.....	85
<u>Les malformations cliniquement apparentes.....</u>	<u>88</u>
I. Les anomalies de fermeture du tube neural.....	89
A. Les dysraphies encéphaliques.....	89
1. Définitions.....	89
2. Diagnostic anténatal.....	91
3. Pronostic.....	93
B. Les dysraphies médullaires ou Spina bifida.....	93
1. Définitions.....	93
2. Dépistage anténatal.....	94
a. Diagnostics biochimiques.....	94
b. L'échographie du 2 ^{ème} trimestre.....	96
3. Pronostic.....	98
II. Les anomalies du pénis.....	100
A. L'hypospadias.....	101
1. Définition et étiologies.....	101
2. Les formes cliniques.....	103
3. Les anomalies associées.....	105
4. Le traitement.....	106
B. L'épispadias.....	107
1. Définition-Généralités.....	107
2. Les étiologies.....	110
3. Le traitement.....	110
III. Les malformations de la paroi abdominale.....	111
A. Laparoschisis.....	112
1. Définition et physiopathologie.....	112
2. Diagnostic anténatal.....	114
3. Traitement et pronostic.....	115
B. L'omphalocèle.....	115
1. Définition et épidémiologie.....	115
2. Diagnostic anténatal.....	116
3. Traitement et pronostic.....	118
C. L'extrophie vésicale.....	118
1. Définition-Epidémiologie.....	118
2. Diagnostic anténatal.....	120
3. Traitement et pronostic.....	120
IV. Les fentes labiopalatines.....	121
A. Définition-Epidémiologie.....	121
B. Les formes cliniques.....	122
1. Fente labiale.....	122
2. Fente palatine.....	124
3. Fente labiopalatine.....	124
C. Les étiologies.....	125

D. Traitement.....	126
V. Les malformations congénitales des mains et des pieds.....	126
A. Les malformations congénitales de la main.....	126
1. Les syndactylies.....	127
2. Les polydactylies ou doigts surnuméraires.....	128
3. Les clinodactylies.....	130
4. Les symbrachydactylies.....	131
B. Les anomalies congénitales des pieds.....	132
1. Classification des anomalies des pieds.....	132
2. Les principales anomalies des pieds.....	133
a. Pied bot varus équin.....	133
b. Pied convexe congénital.....	134
c. Les malpositions des pieds.....	135
d. Les anomalies des orteils.....	137
VI. Les malformations angiomateuses.....	139
A. Les hémangiomes.....	140
1. L'origine de l'hémangiome.....	140
2. L'épidémiologie.....	141
3. Aspects cliniques.....	141
B. Les lymphangiomes.....	144
<u>Les moyens de prévention des malformations congénitales.....</u>	<u>145</u>
<u>Le rôle du conseil génétique.....</u>	<u>149</u>
I. Définition et buts du conseil génétique.....	150
II. Les moyens du conseil génétique.....	150
A. Entretien préliminaire.....	150
B. Recours aux laboratoires.....	151
1. Cytogénétique.....	151
2. Dosage enzymatique.....	151
3. Dosage métabolique.....	152
4. La radiologie.....	152
5. Laboratoire de foetopathologie.....	152
C. Recours aux banques de données.....	153
III. A qui s'adresse-t-il ?.....	153
IV. Quand ?.....	154
<u>Conclusion.....</u>	<u>155</u>
<u>Résumé.....</u>	<u>157</u>
<u>Lexique.....</u>	<u>161</u>
<u>Bibliographie.....</u>	<u>167</u>



INTRODUCTION



Les malformations congénitales constituent, en plus de leurs répercussions physiologiques et psychologiques de l'individu malade, un fardeau social et économique pour les parents et la société entière, suite à l'invalidité entravant toute participation effective, du sujet atteint, dans les activités socio-économiques et suite aux problèmes de santé publique qu'elles peuvent engendrer.

L'étiologie de ces malformations est multifactorielle, déterminée par un ensemble de facteurs génétiques, infectieux, environnementaux.... La connaissance de ces facteurs de risque permettrait d'agir afin de réduire leur incidence et par conséquent réduire le taux de mortalité néonatale, mais il est le plus souvent difficile d'en déterminer la cause exacte.

Dans certains pays développés, d'importants progrès ont eu lieu dans le diagnostic génétique qui permet de confirmer, de préciser ou d'exclure une suspicion clinique et le dépistage anténatal des malformations congénitales notamment pour la trisomie 21. Il y a également eu des améliorations notables dans la prise en charge clinique, et par conséquent, dans le devenir des enfants nés avec certaines malformations, particulièrement les anomalies cardiaques et gastro-intestinales. Le diagnostic anténatal permet :

- o La correction de certaines malformations in utéro.
- o La prise, à la naissance, des mesures médico-chirurgicales nécessaires.
- o La préparation des parents aux futures conditions relevant de l'intégration du nouveau-né dans le milieu familial.
- o La décision d'interruption thérapeutique de la grossesse en cas de malformation létale.

Mais le volet génétique reste le moyen le plus important pour mieux comprendre les causes de ces malformations et prévenir l'apparition des anomalies dans les autres générations.

Par contre, la situation au Maroc ne met pas encore la question de diagnostic des malformations congénitales ainsi que ses moyens techniques au premier niveau des priorités de la politique de santé publique au fait des contraintes économiques, médico-légales et socioculturelles qui ne permettait pas de rallonger l'échéance de la pratique professionnelle du dépistage dans notre pays .

Ainsi , nous avons décidé de mettre la lumière sur les malformations congénitales cliniquement apparentes à la naissance à travers une revue de la littérature qui a pour objectif :

- ❖ De déterminer les principaux facteurs de risque qui peuvent intervenir dans ces malformations.
- ❖ Détailler les principales anomalies congénitales qu'on peut trouver à la naissance.
- ❖ Rapporter les techniques actuelles utilisées dans le diagnostic anténatal de ces malformations.
- ❖ Discuter les mesures préventives possibles et la place importante qui occupe le conseil génétique pour prévenir l'apparition de ces malformations.



GENERALITES



I. DEFINITION :

Une malformation (dysgénésie, malformation primaire) est une anomalie irréversible de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme, résultant d'un trouble intrinsèque du développement [1].

Les malformations sont souvent qualifiées de ***congénitales*** ou ***constitutionnelles*** car elles sont présentes à la naissance. Cette répétition consacrée par l'usage est inutile, toute malformation étant par définition congénitale, qu'elle soit constatée à la naissance ou plus tardivement. En revanche, toutes les anomalies congénitales ne sont pas des malformations stricto sensu. En effet, on oppose aux malformations vraies (ou primaires), les déformations et les disruptions qui sont secondaires à un facteur extrinsèque (malformations secondaires). Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique [2].

Pour l'OMS [3], « le terme malformation congénitale se définit comme toute anomalie organique présente à la naissance même si elle n'est pas apparente ou immédiatement décelable ». Les malformations congénitales répondent à des anomalies de développement survenant principalement pendant la période d'organogénèse mais peuvent aussi se produire dès la fécondation (transmise par un des gamètes) ou lors des premières divisions cellulaires.

II. APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE :

Selon les statistiques de l'organisation mondiale de la santé[3], les malformations congénitales représentent une des principales causes de décès néonataux après la prématurité, elles touchent environ un nouveau-né sur 33 et entraînent chaque année quelque 3,2 millions d'incapacités.

Chaque année, 270 000 nouveaux nés meurent avant l'âge de 28 jours à cause d'anomalies congénitales.

Les progrès rapides de la génétique ont permis de démontrer avec précision que les anomalies chromosomiques représentent 35 % des malformations.

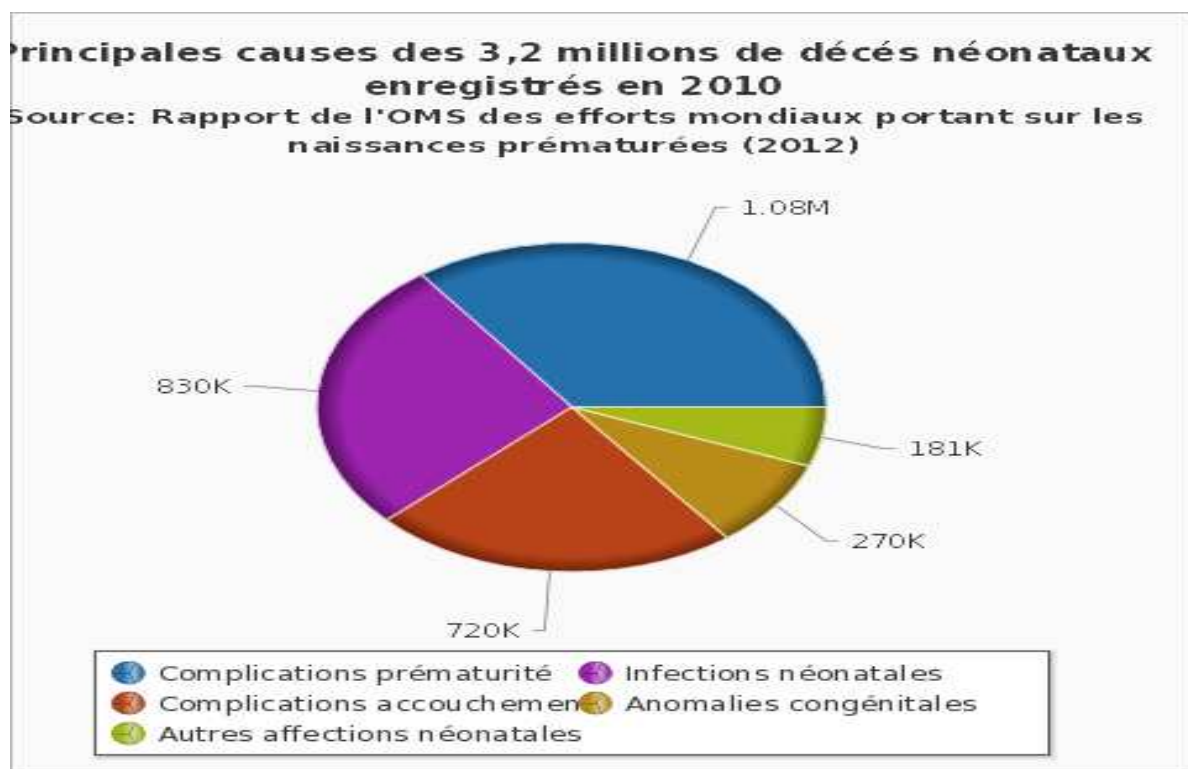


Figure 1 : Les principales causes de décès néonataux en 2010. D'après [3].

Mais la fréquence exacte des malformations congénitales dans chaque pays reste difficile à préciser, du fait que les malformations et notamment les plus bénignes comme la syndactylie des 2^{ème} et 3^{ème} orteils ne sont pas toutes comptabilisées et elles ne sont pas toutes reconnues dès la naissance et donc pas retenues dans toutes les statistiques.

Malheureusement, nous ne possédons pas de données épidémiologiques statistiques à l'échelle nationale.

N.B : D'après la définition des malformations congénitales, on voit qu'il est nécessaire de faire des rappels sur le développement embryon -fœtal.

RAPPELS SUR LE
DEVELOPPEMENT
EMBRYO-FOETAL

Le développement prénatal est partagé en deux périodes, embryonnaire et fœtale, correspondant à des stades morphologiquement définis. La période embryonnaire couvre les 60 premiers jours du développement et se caractérise par la mise en place des organes (organogenèse) et le modelage externe de l'individu (morphogenèse). La période fœtale va du début de la neuvième semaine de développement (SD) à la naissance et correspond à la période de croissance fœtale et de maturation des tissus et des fonctions [4,5].

L'âge de la grossesse est important à déterminer avec précision pour évaluer le développement embryo-fœtal, qui dur 38 semaines (266 jours). L'« âge réel » (ou développemental) est estimé en SD à partir du premier jour de la fécondation. Les obstétriciens évaluent l'âge gestationnel (AG) en semaines d'aménorrhée (SA), à partir du premier jour des dernières règles.

Sur le plan moléculaire [6], le zygote dispose par « héritage » ovocytaire de l'appareil transcriptionnel, mise en réserve, sous forme de transcrits maternels, durant l'ovogenèse. Les transcrits maternels assurent les premières synthèses protéiques. Plus tard, alors que toutes les cellules possèdent le même patrimoine génétique, une cellule ou un groupe de cellules exprime un caractère spécifique qui oriente leur différenciation. Cette expression sélective du génome est induite par une cascade moléculaire (voies de signalisation), conservée durant l'évolution. Les dérèglements innés ou acquis des voies de signalisation sont à l'origine des malformations congénitales.

I. DYNAMIQUE DE L'EMBRYOGENESE :

A. Migration et formation de la morula puis de la blastula (1^{ère} semaine) : [4, 6,7]

Peu de jours après la fécondation, le zygote commence à se diviser, et prend son trajet dans les trompes qui dure plus ou moins 4 jours : C'est la migration, il débouche dans l'utérus et se divise par les mitoses en un ensemble de 8 à 16 blastomères, et prend le nom de la **morula** (**fig.2**). Cette dernière subit la compaction, au 4^{ème} jour après fécondation, qui reflète la différenciation des 2 premiers lignages embryonnaires. Les cellules apolaires constituent, au centre de la morula, la masse cellulaire interne (**bouton embryonnaire**). Les cellules polarisées forment autour du bouton embryonnaire la couronne de trophoblaste (**trophectoderme**).

Vers le 5^{ème} jour, la première cavité embryonnaire (blastocèle) apparaît à l'intérieur de la morula (par confluence de microsecrétions trophoblastiques) et refoule la masse cellulaire interne vers le pôle embryonnaire. Dès lors, la morula prend le nom de **blastula** ou **blastocyste** (**fig.3**).

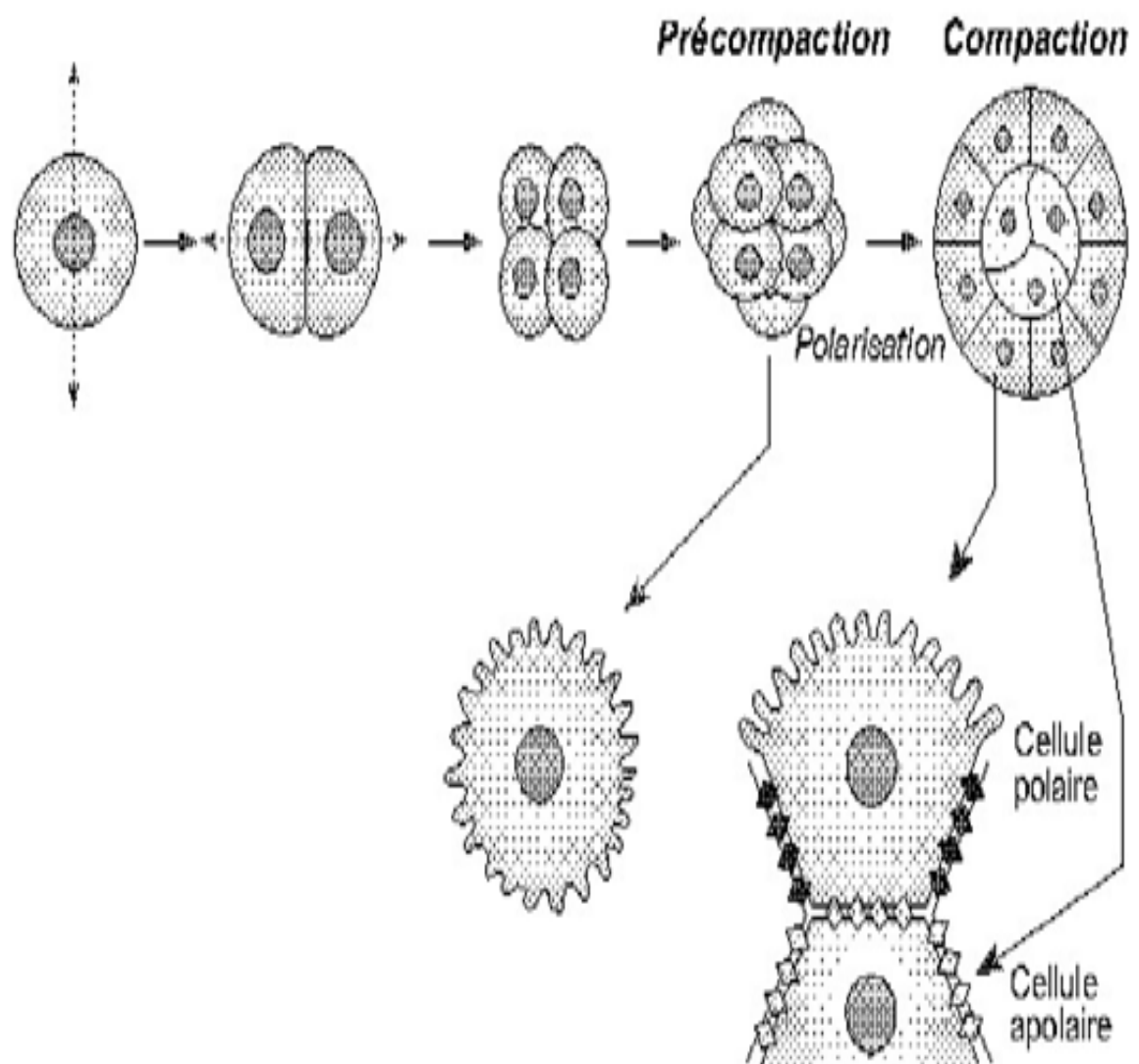


Figure 2:formation de la morula et compaction. **D'après [8]**

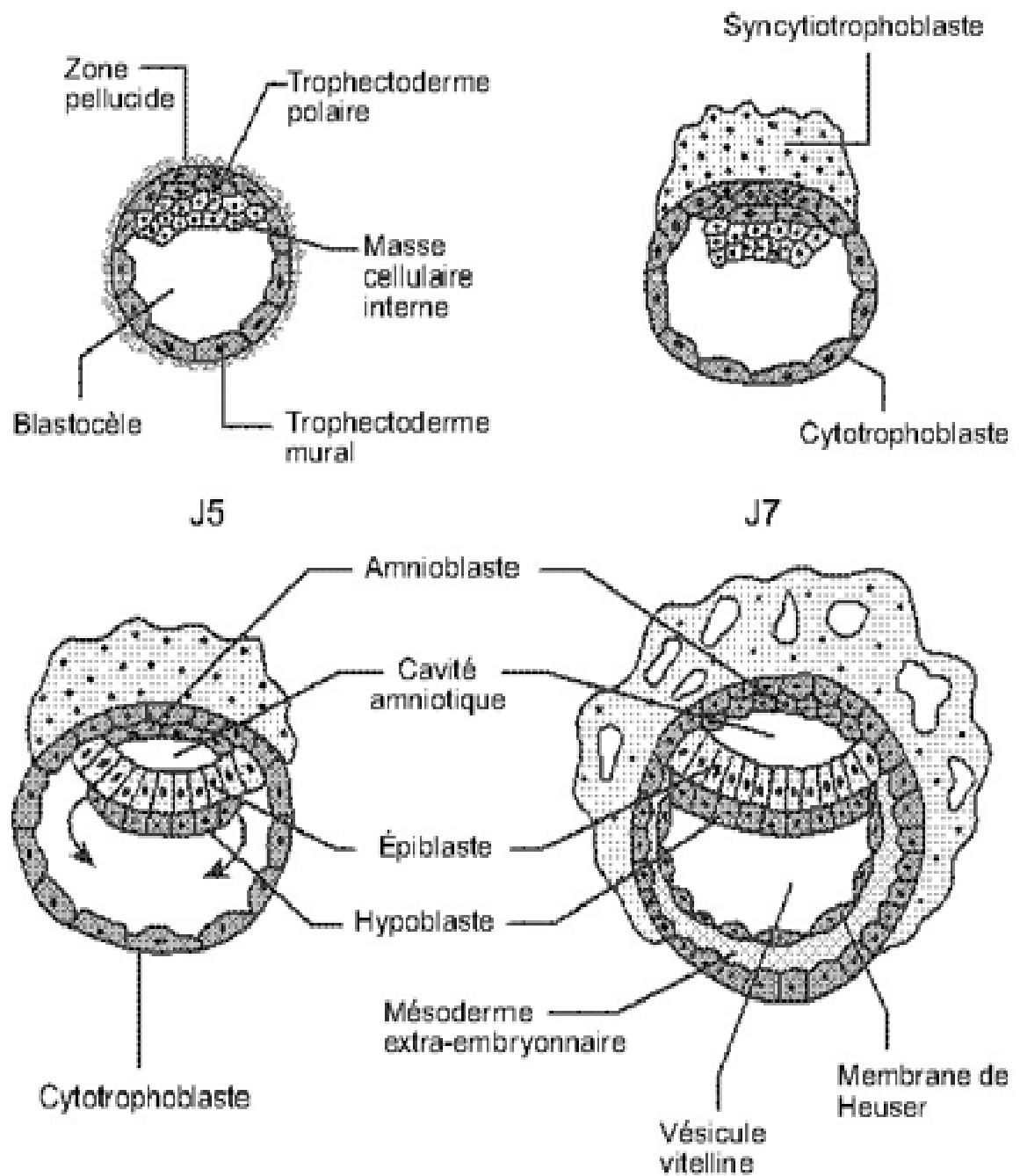


Figure 3 : formation de la blastula. D'après [8]

B. Nidation et formation du disque didermique (2^{ème} semaine) : [4,6]

La blastula réalise sa nidation grâce au trophoctoderme qui possède un vrai épithélium avec une forte activité de synthèse. Le trophoctoderme est une source de Human chorionic gonadotrophin (**hCG**), secrétée dès le stade 8 blastomères, ainsi que d'enzymes protéolytiques et ligands requis pour l'ouverture des enveloppes de l'œuf et pour son implantation.

Les cellules embryonnaires abordent une période de spécialisation qui les oriente vers de nouveaux lignages. Une première ségrégation dans le massif cellulaire individualise l'**hypoblaste**, feuillet éphémère, qui constitue le plafond du blastocèle. Les cellules restantes du bouton embryonnaire prennent le nom d'« **épiblaste** », à l'origine des trois feuillets embryonnaires primitifs (ectoderme, mésoderme, endoderme).

A cette étape on voit la naissance :

- La vésicule vitelline.
- La cavité amniotique (future « poche des eaux »).
- L'amnios.

C. La formation du disque embryonnaire tridermique (3^{ème} semaine) : La gastrulation : [4,7]

La gastrulation survient au cours de la troisième semaine et permet l'individualisation des trois feuillets embryonnaires primitifs : endoderme, chordomésoderme, ectoderme.

La gastrulation fait intervenir deux processus concomitants, associant déformations cellulaires et déplacements des cellules épiblastiques (**fig. 4**). La ligne primitive apparaît sous forme d'un épaississement de l'épiblaste caudal et progresse en direction craniale, du fait de recrutement de nouvelles cellules épiblastiques périphériques qui convergent vers l'axe médian puis migrent en profondeur. Dès lors, la ligne primitive se déprime et forme **la gouttière primitive**. La limite antérieure de la ligne gouttière primitive est marquée par un renflement épiblastique, centré par une dépression, le **nœud de Hensen**. La migration cellulaire en profondeur se fait par vagues. La migration d'un premier contingent cellulaire forme l'**endoderme**. Une deuxième vague de migration met en place, entre l'endoderme et l'épiblaste, un feuillet intermédiaire, le **chordo- mésoderme**. Dès lors, le disque embryonnaire didermique devient **tridermique** et l'épiblaste prend le nom d'**ectoderme**. La gastrulation progresse selon un gradient céphalo-caudal induisant une avance du développement de la région rostrale du disque embryonnaire qui devient piriforme.

Au terme de la gastrulation, l'embryon ressemble à une sphère creuse constituée de deux hémisphères (cavité amniotique et vésicule vitelline), séparés par le disque embryonnaire. L'ensemble est situé dans une troisième cavité (**coelome extra-embryonnaire**), rattachée à la « coque trophoblastique » par le pédicule embryonnaire. Le disque embryonnaire tridermique présente un axe de symétrie et une polarité dorsoventrale et craniocaudale. Dès leur mise en place, les feuillets primitifs s'engagent dans des voies de différenciations spécifiques et la mise en place de systèmes fonctionnels.

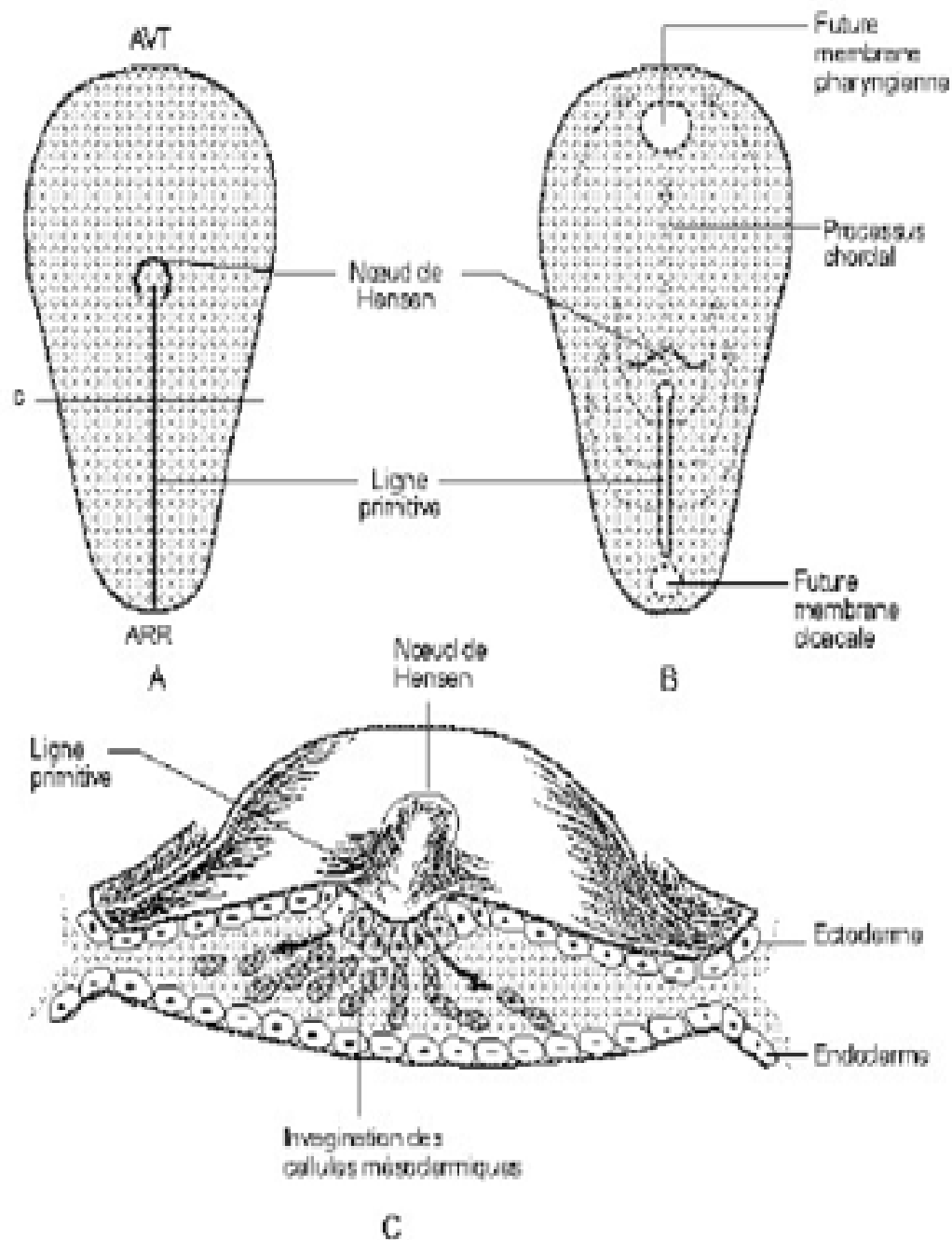


Figure 4 : La gastrulation : **A.** Disque embryonnaire vu par sa face dorsale, **B.** Courants de migration, **C.** Coupe transversale du disque passant par c.

D'après [8]

1. Devenir de l'endoderme et de la vésicule vitelline :

Dès sa mise en place vers j14, l'endoderme interpénètre l'hypoblaste qu'il remplace au niveau du plafond de la vésicule vitelline (**fig.5**). Lors de sa migration, l'endoderme recouvre la membrane de Heuser et dessine les limites d'une vésicule plus petite (appelée vésicule vitelline secondaire). A ce stade, l'allantoïde s'individualise dans la région caudale de la vésicule vitelline sous forme d'un diverticule rudimentaire. L'enroulement provoque l'étranglement de la vésicule vitelline et l'individualisation à son niveau de trois segments avec des destinées différentes. Un segment devient intra embryonnaire et forme **le tube digestif primitif (TDP)**. Le reste de la vésicule vitelline demeure dans le cœlome extra embryonnaire et donne la vésicule ombilicale. Le canal vitellin, portion étranglée de la vésicule vitelline, relie le TDP à la vésicule ombilicale (**fig.6**). La croissance céphalocaudale de l'embryon s'accompagne d'un allongement du TDP, fixé et obturé à ses deux extrémités par les membranes pharyngienne et cloacale. La résorption à la quatrième SD de la membrane pharyngienne et à la dixième SD de la membrane cloacale fait communiquer le tube digestif avec la cavité amniotique. A l'instar de la vésicule vitelline, le TDP est formé d'endoderme, entouré par une couche de mésoderme intra embryonnaire (splanchnopleure). L'endoderme est à l'origine des épithéliums de surface et glandulaires.

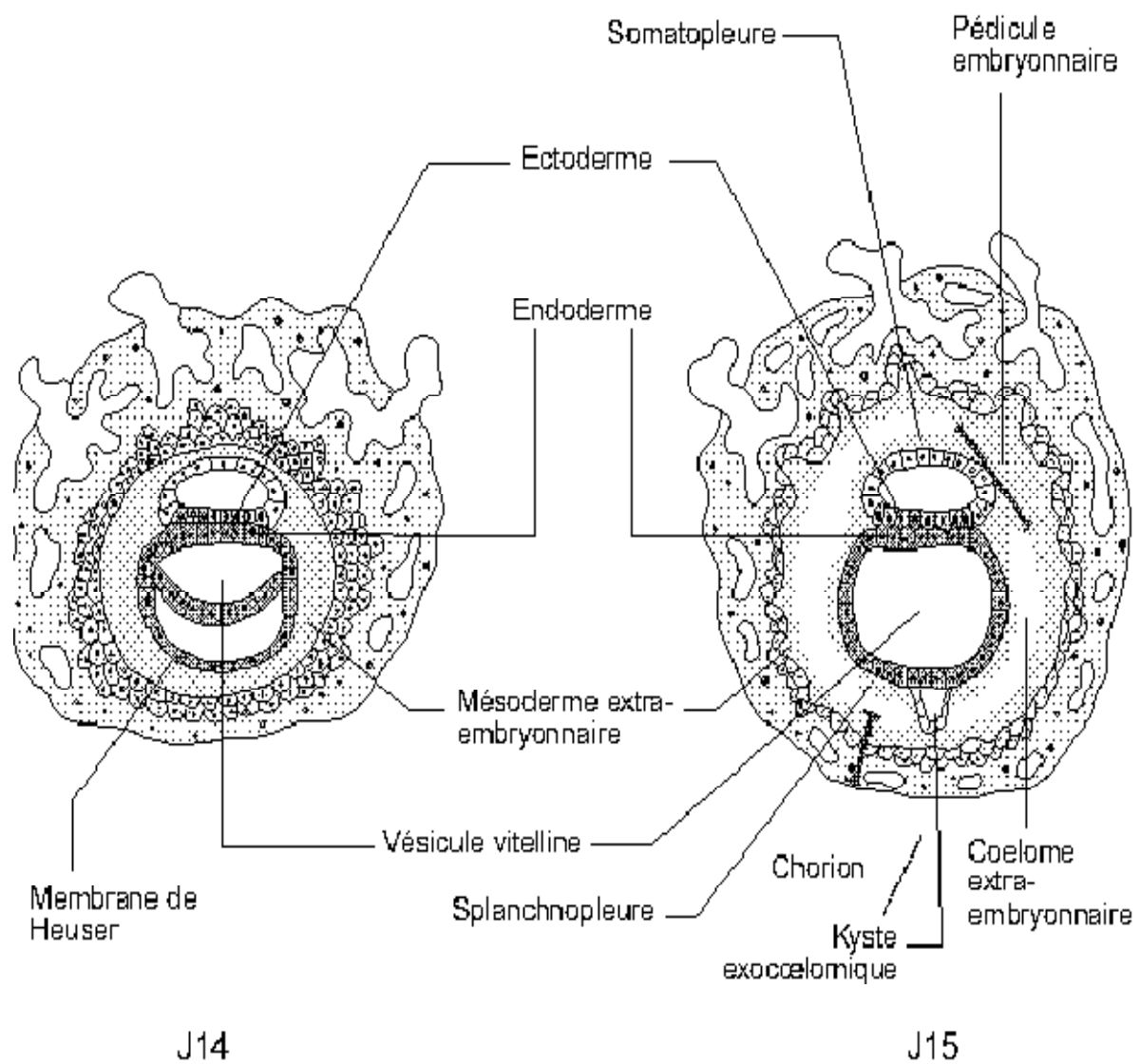


Figure 5 : Mise en place du disque des cavités embryonnaires. **D'après (8)**

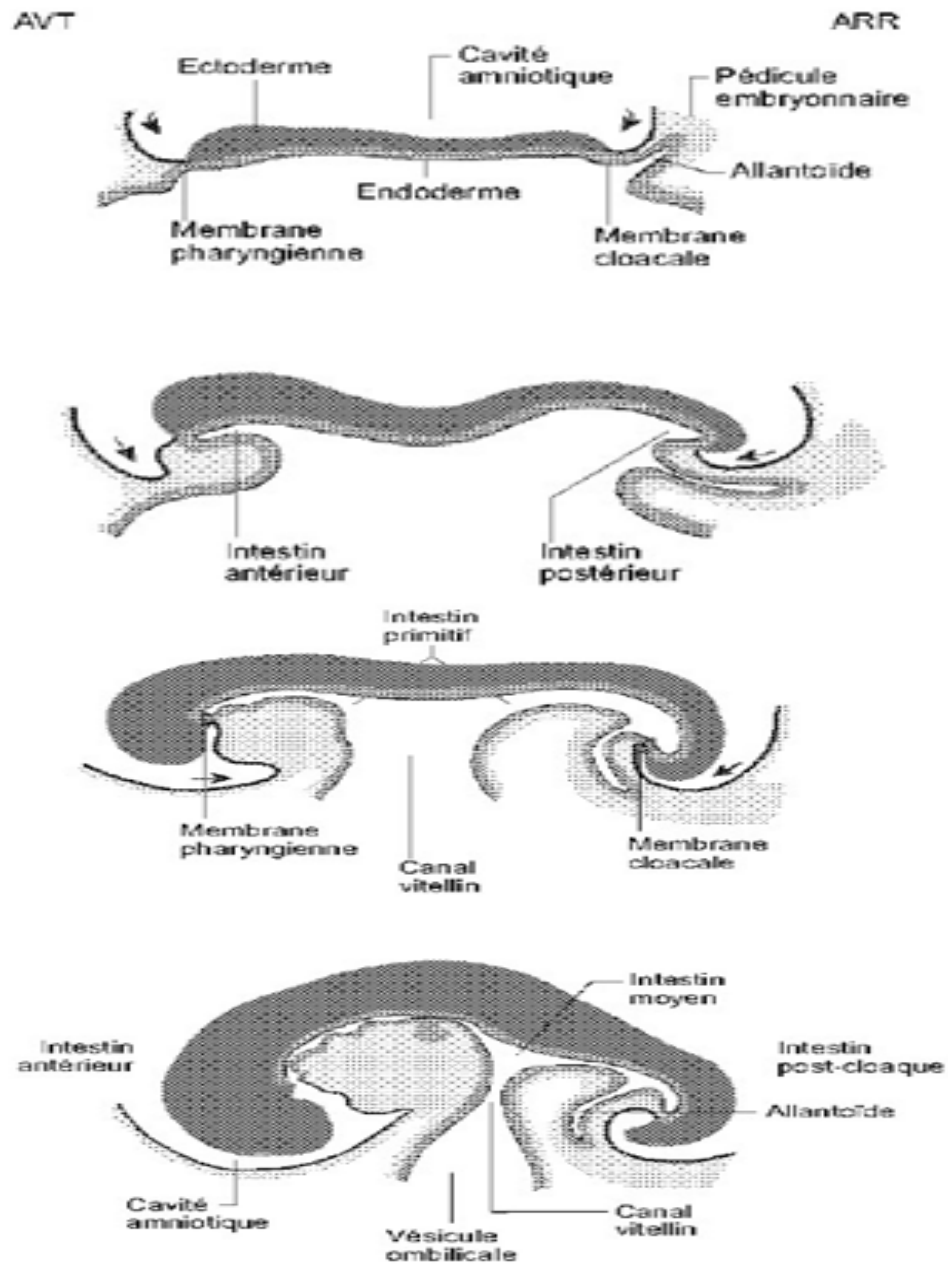


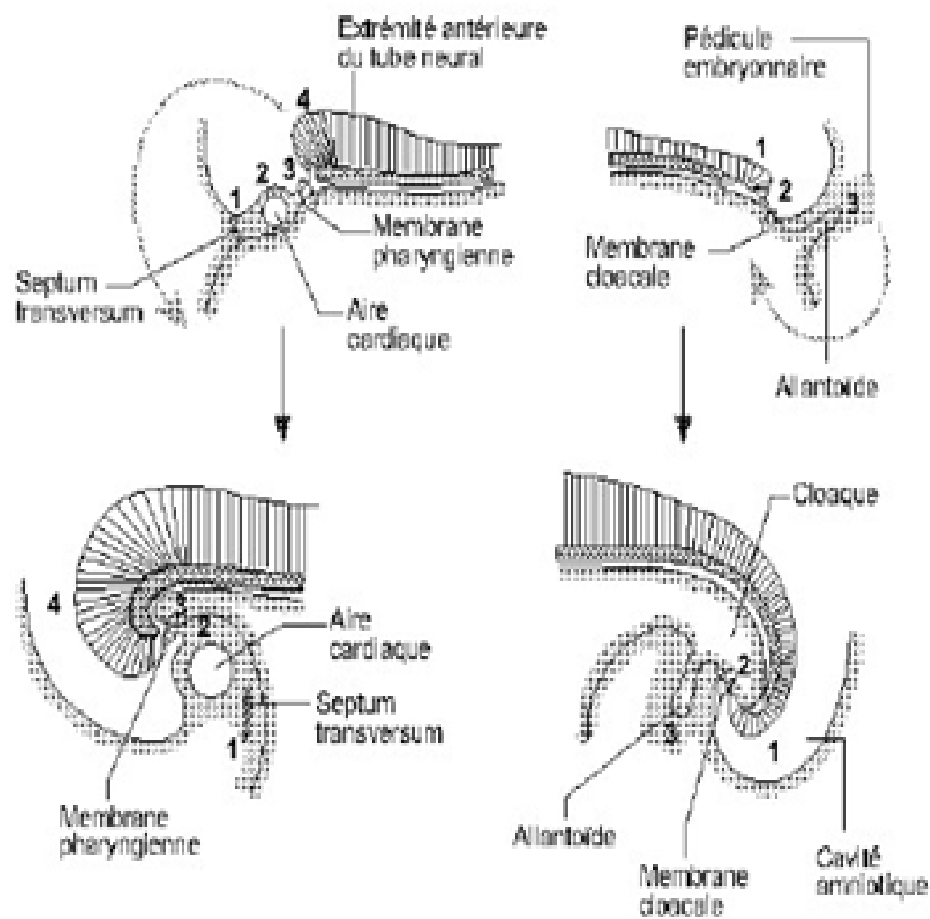
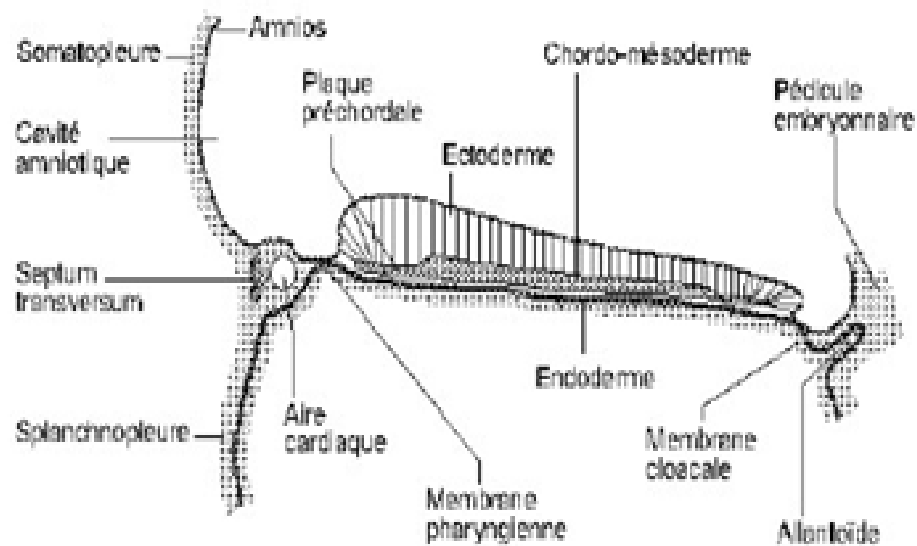
Figure 6 : enroulement du disque embryonnaire. Coupes sagittales et médianes.

D'après 8.

2. Devenir des territoires du mésoderme :

A l'exception des membranes pharyngienne et cloacale (qui restent didermiques) , le mésoderme intra embryonnaire pénètre dès j15 dans toute l'étendue du disque embryonnaire où plusieurs territoires avec des devenir différents s'identifient. En direction craniale, les cellules mésodermiques contournent la membrane pharyngienne et forment le septum transversum (futur diaphragme) et l'aire cardiaque (**fig.7**). En direction caudale, les cellules mésodermiques constituent autour de la membrane cloacale l'ébauche du périnée et des organes génitaux externes. Le reste du mésoderme intra embryonnaire s'organise en un territoire dorsal et un territoire latéroventral (**fig.8**).

Le territoire dorsal, issu du nœud de Hensen, donne le processus chordal, précurseur de la notochorde. De son côté, vers j 17, le mésoderme latéroventral se condense en trois domaines contigus, le mésoderme para-axial, intermédiaire et latéral, avec des destinées différentes.



(8)

Figure 7 : Plicature céphalocaudale. Evolution des pôles céphalique-caudal

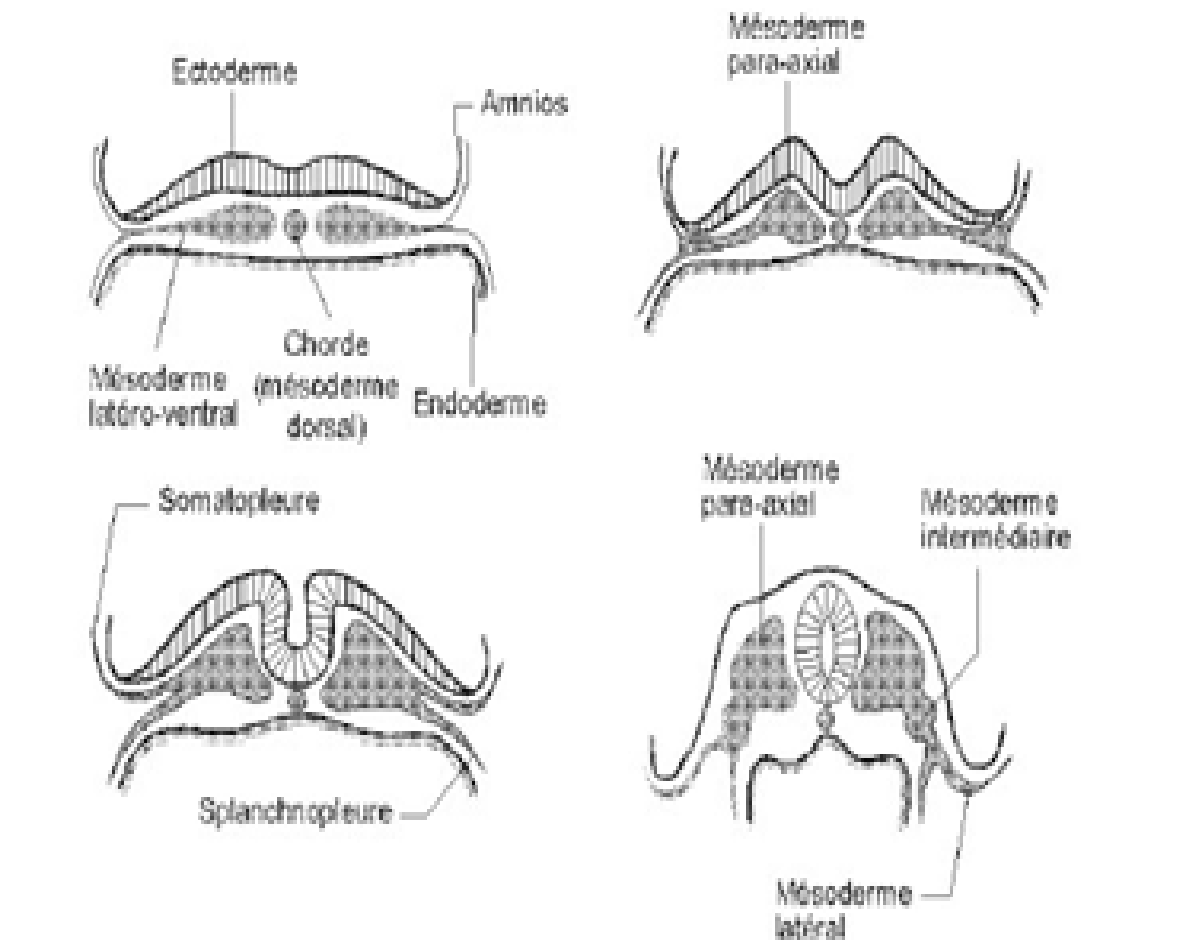


Figure 8 : Evolution du mésoderme. Coupes transversales du disque embryonnaire. **D'après [8]**

3. Devenir de l'ectoderme et de la cavité amniotique :

L'ectoderme, feuillet dorsal du disque embryonnaire, est en continuité avec l'amnios au niveau de la jonction amnio-ectodermique (**fig. 9**). L'induction de l'ectoderme par la notochorde permet l'individualisation du neurectoderme et des cellules des crêtes neurales. L'ectoderme restant se différencie en épiderme et donne aussi les placodes, qui entrent dans la constitution des organes des sens.

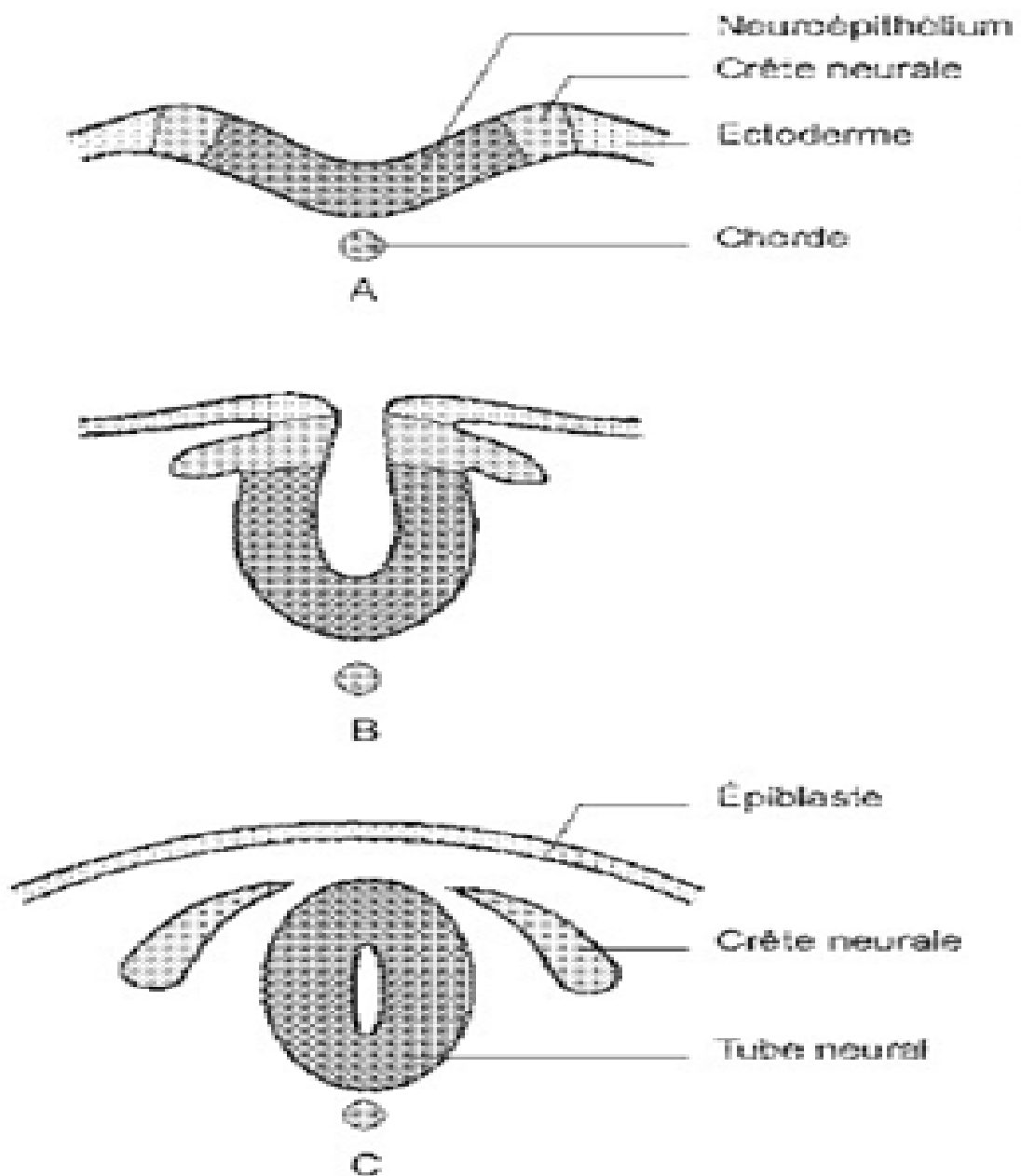


Figure 9 : Neurulation primaire, coupes transversales. D'après [8]

A.Plaque neurale, **B.**Gouttière neurale, **C.**Tube neural.

D. La délimitation (4^{ème} semaine) : [9]

Deux types de mouvements concomitants (enroulement, plicature) transforment, le disque embryonnaire plan en un cylindre clos. La croissance de la cavité amniotique, le développement du pôle céphalique, la différenciation du mésoderme intra embryonnaire prennent une part active dans la délimitation. La délimitation permet l'internalisation des feuillets embryonnaires ventraux (endoderme et mésoderme), la mise en place des téguments à partir du feuillet dorsal (ectoderme), l'individualisation de l'embryon (destiné à naître) et des annexes (éliminés après l'accouchement).

1. Enroulement et anneau ombilical :

La croissance rapide de la cavité amniotique crée, à la jonction amnio-ectodermique, des points de pression sur le pourtour du disque embryonnaire. Les bords du disque embryonnaire convergent vers la région ventrale de l'embryon (telle une bourse que l'on ferme en tirant sur les cordons) et forment l'anneau ombilical (**fig.10**). L'enroulement entraîne par ailleurs l'internalisation du TDP et le rapprochement et la fusion des lames latérales. Il en résulte la formation d'une cavité interne unique, le coelome interne (coelome intra embryonnaire). Enfin, l'enroulement place l'ectoderme (futur épiderme) à la surface de l'embryon.

Progressivement, l'anneau ombilical se resserre et forme l'ombilic qui livre passage au canal et aux vaisseaux vitellins, à l'allantoïde, aux vaisseaux ombilicaux et aux reliquats coelomiques.

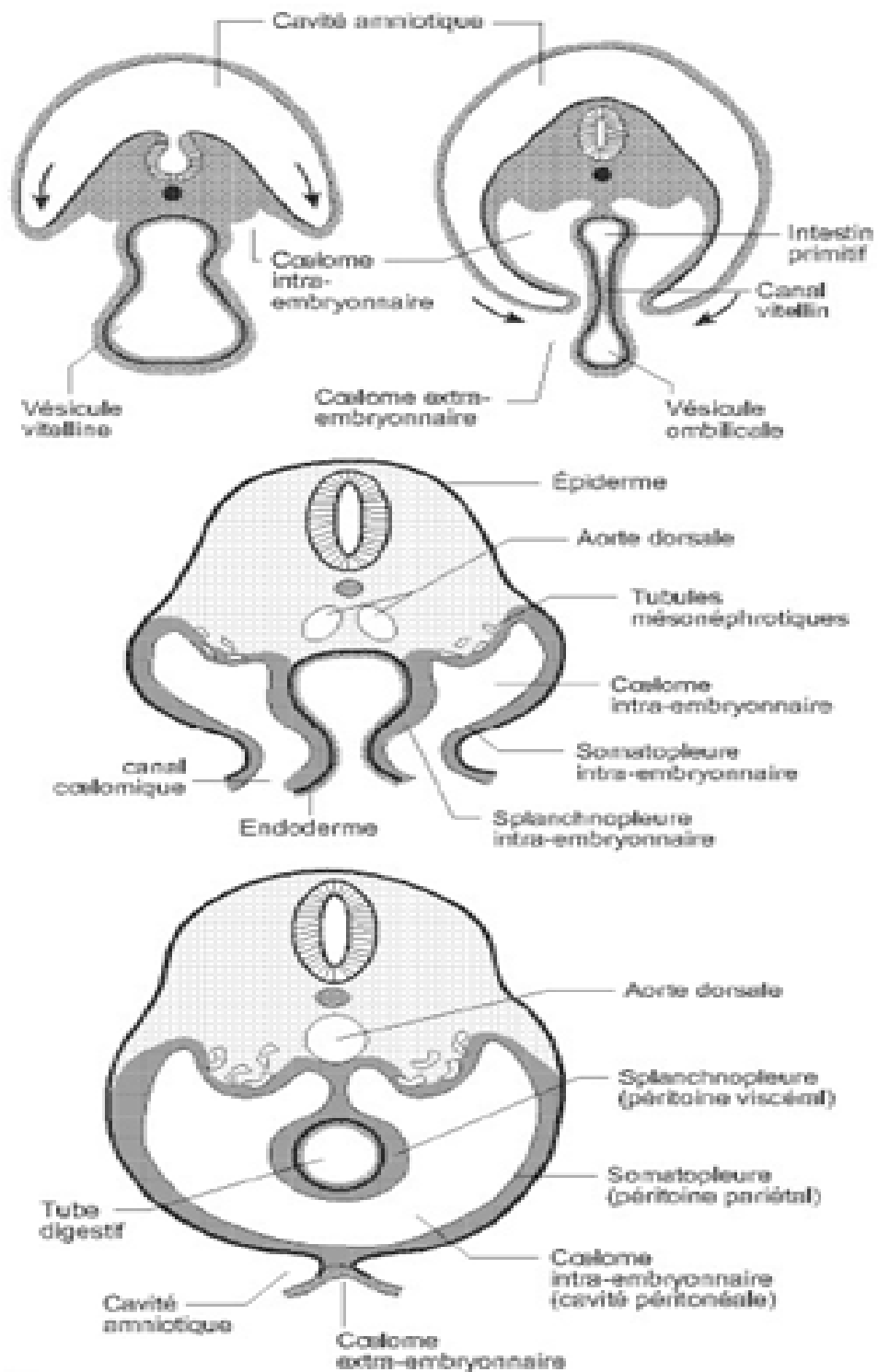


Figure 10 : Mouvement d'enroulement. Coupes transversales passant par la région ombilicale et en aval. **D'après(8)**

2. Plicature céphalocaudale :

Le développement privilégié du pôle céphalique contribue à la plicature céphalocaudale (**fig.7**). La croissance de l'encéphale imprime aux structures du pôle céphalique une rotation 180° par rapport au point fixe du septum transversum. Ainsi, les rapports anatomiques du septum transversum, de l'aire cardiaque, de la membrane pharyngienne et de l'encéphale s'inversent et aboutissent à l'organisation définitive de l'étage sus-diaphragmatique (encéphale, bouche, cœur, diaphragme). De même, la plicature caudale inverse l'ordre des structures par rapport à la membrane cloacale et amène l'allantoïde en avant du bourgeon caudal. Une partie de l'allantoïde s'incorpore au niveau de la partie terminale de l'intestin primitif (cloaque), la partie distale de l'allantoïde reste dans le pédicule embryonnaire.

3. Délimitation et cordon ombilical :

La croissance de la cavité amniotique réduit le coelome extra embryonnaire en une cavité virtuelle et permet la formation du cordon ombilical (**fig.11**). Le cordon ombilical, revêtu d'amnios, le pédicule embryonnaire avec l'allantoïde et les vaisseaux ombilicaux, le canal vitellin et des reliquats du coelome extra embryonnaire. A la fin de la délimitation, l'embryon peut être comparé à un cylindre clos centré par l'endoderme et le mésoderme et entouré par l'ectoderme. Il fait saillie dans la cavité amniotique, relié au placenta par le cordon ombilical.

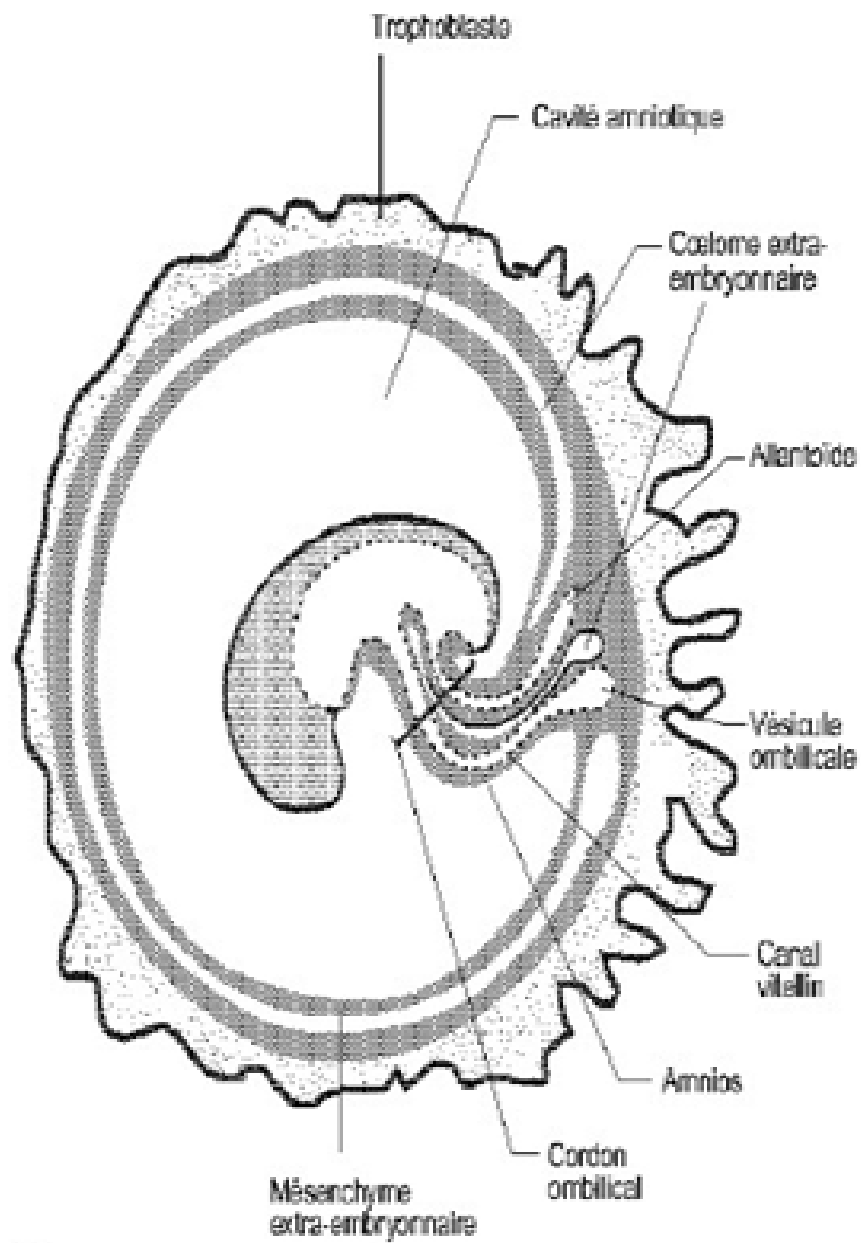


Figure 11 : Fin de la délimitation. Coupe sagittale. Mise en place du cordon ombilical. **D'après [8]**

II. L'ORGANOGENESE (A PARTIR DE LA 5^{EME} SEMAINE) :

A. Formation du tube digestif et des glandes annexes : [10]

1. Intestin antérieur :

Il s'étend de la membrane pharyngienne au bourgeon hépatique inclus. Sa partie caudale est à l'origine de l'œsophage, de l'estomac et d'une partie du duodénum. L'œsophage et l'estomac résultent de l'allongement du TDP. L'estomac devient identifiable vers la 5^{ème} SD.

La partie proximale du diverticule hépatique donne les cordons hépatiques formés d'hépatocytes et les canaux biliaires intra hépatiques. La partie distale du diverticule, reliée au tube digestif, se rétrécit et forme le canal cholédoque qui émet le bourgeon de la vésicule biliaire et du canal cystique. Le pancréas se forme à partir de deux bourgeons endodermiques distincts provenant du duodénum, le pancréas devient rétro péritonéal. Les ilots de Langerhans se développent dans le parenchyme pancréatique au cours du troisième mois. La sécrétion d'insuline fœtale débute vers le cinquième mois.

2. Intestin moyen :

Il débute après le bourgeon hépatique et se termine à la jonction des deux tiers antérieurs et du tiers postérieur du colon transverse. L'anse intestinale se développe entre la sixième et la dixième SD dans le cœlome extra embryonnaire du cordon ombilical (hernie ombilicale physiologique).

L'innervation végétative dérive des crêtes neurales qui parviennent dans le mésenchyme du TDP vers la huitième SD, progressent en direction

caudale et colonisent l'ensemble du tube digestif à la 11^{ème} SD. Vers la dixième SD, l'intestin moyen réintègre l'abdomen où il occupe son emplacement définitif et les ondes péristaltiques deviennent décelables. Dès la 12^{ème} SD, les entérocytes possèdent des propriétés d'absorption.

3. Intestin postérieur :

Il s'étend du tiers postérieur du colon transverse jusqu'au cloaque, où aboutit également le diverticule allantoïdien. L'intestin postérieur donne la fin du colon transverse, le colon descendant, le sigmoïde, le rectum et la partie supérieure du canal anal. Le cloaque participe à l'édification du bas appareil urogénital et digestif, après son cloisonnement par le septum uro-rectal. Le septum uro-rectal prend naissance à la racine de l'allantoïde et parcourt le cloaque en direction caudale, en créant le sinus urogénital en avant et le canal ano-rectal en arrière. Le mésoderme caudal entoure la membrane cloacale et donne les sphincters et muscles périnéaux. La membrane anale se résorbe et le rectum communique avec l'extérieur. La partie supérieure du canal anal est d'origine endodermique, alors que son tiers inférieur est d'origine ectodermique.

B. Poumon fœtal :[6]

Le développement pulmonaire s'effectue en deux étapes, embryonnaire et fœtale. Le stade embryonnaire (4^{ème} - 6^{ème} SD) marque le début du bourgeonnement du diverticule respiratoire et la formation des voies aériennes hautes (trachée, bronches souches et lobaires).

L'étape fœtale comporte quatre stades : pseudo glandulaire, canaliculaire, sacculaire, alvéolaire.

Le liquide pulmonaire provient de sécrétions des cellules pulmonaires et de transfert d'eau et d'électrolytes à travers l'endothélium des capillaires et l'épithélium des voies aériennes. Sa production continue maintient une pression positive (2 à 3 mm Hg) à l'intérieur du poumon fœtal et intervient dans la détermination de la taille des saccules et des alvéoles, ainsi que dans l'amincissement des parois alvéolaires.

Le surfactant est une substance lipoprotéique essentielle qui empêche l'affaissement des alvéoles à l'expiration. La biosynthèse du surfactant a lieu dans les pneumocytes à partir de la 20^{ème} SD, selon deux voies métaboliques différentes. Jusqu'à 34-35 SD, la production est faible et la majorité des phospholipides restent intracellulaires. La composition en acides gras du surfactant (rapport lécithine / sphingomyéline) se modifie en fin de grossesse et reflète la maturation pulmonaire.

La maturation pulmonaire, étroitement liée à la synthèse de surfactant, est hormono-dépendante. L'intégrité de la cage thoracique (squelette, diaphragme), de la paroi abdominale, des structures vasculo-nerveuses, de l'espace thoracique dévolu aux poumons, et le liquide pulmonaire sont indispensables au développement harmonieux du poumon. A la naissance, les pneumocytes libèrent le surfactant qui tapisse la paroi alvéolaire et sa formation devient permanente.

C. Appareil cardio – vasculaire : [11]

La morphogénèse du cœur s'effectue par deux mécanismes embryologiques différents (vasculogénèse et angiogénèse).

1. Réseaux vasculaires :

Le système vasculaire fœtal s'organise en deux réseaux, intra- et extra-embryonnaire. Les premiers vaisseaux extra embryonnaires apparaissent dans la splanchnopleure de la vésicule ombilicale, du mésenchyme du pédicule embryonnaire, de la lame choriale et des villosités placentaires. Les vaisseaux intra-embryonnaires se forment au niveau du mésoderme céphalique, du mésoderme para-axial et de la splanchnopleure. Chez le fœtus, les vaisseaux extra-embryonnaires sont représentés par les vaisseaux vitellins et ombilicaux (artères et veines). Les artères vitellines irriguent les dérivés de l'intestin primitif et donnent le tronc cœliaque et les artères mésentériques supérieure et inférieure.

Les veines vitellines drainent vers le cœur le sang de la vésicule vitelline. Les artères ombilicales, branches de l'aorte dorsale, assurent la vascularisation des villosités placentaires. Après la section du cordon, le segment distal des artères ombilicales s'oblitère et forme les ligaments vésico-ombilicaux latéraux, et leur segment proximal donne les artères iliaques internes et vésicales supérieures.

Les veines ombilicales prennent leur origine dans les villosités chorales et ramènent au cœur de l'embryon du sang oxygéné.

Les premiers gros vaisseaux intra-embryonnaire sont deux aortes dorsales qui longent l'axe de l'embryon et émettent latéralement des branches inter segmentaires. Dans la région crâniale, les aortes dorsales entrent dans la

constitution de l'appareil branchial. Elles prolongent les tubes endo-cardiques (ou aortes ventrales) et dessinent de chaque côté une crosse qui parcourt le mésenchyme du premier arc branchial. Les aortes ventrales fusionnent (au même titre que les tubes endo-cardiques) et forment un renflement médian (sac aortique).

Le sac aortique émet cinq branches symétriques qui parcourent les arcs branchiaux en cravatant l'intestin pharyngien. Au cours du développement, les premier, deuxième et cinquième arcs aortiques régressent, alors que les troisièmes, quatrièmes et sixièmes perdent leur disposition symétrique et donnent les vaisseaux du cou, la crosse de l'aorte, l'artère pulmonaire et le canal artériel. Les aortes dorsales fusionnent pour donner l'aorte descendante. Le système veineux intra embryonnaire est constitué des veines cardinales qui drainent le corps de l'embryon vers le cœur.

2. Morphogenèse du cœur :

Le tube cardiaque primitif résulte de la fusion, vers le 22^{ème} jour, de deux tubes endo-cardiques, formés dans la région pré- chordale (aire cardiaque). La paroi du tube cardiaque primitif est constituée de trois tuniques concentriques, d'origine mésoblastique : L'endocarde, la gelée cardiaque et le péricarde. La gelée cardiaque est le lieu d'apparition des premières cellules myocardiques (myocardogenèse) contractiles dès j23. Le péricarde résulte de la coalescence de la splanchnopleure et de la somatopleure de part et d'autre de l'expansion du coelome intra -embryonnaire, future cavité péricardique.

Les cellules des crêtes neurales colonisent le tube cardiaque primitif et participent à l'édification du cœur et des gros vaisseaux assurant leur innervation parasympathique. Branché sur la circulation générale, le tube

cardiaque primitif, encore rectiligne et non cloisonné, présente une organisation séquentielle et une orientation circulatoire. Au terme de sa morphogenèse (entre la troisième et la huitième SD), le tube cardiaque primitif forme un cœur segmenté (en massifs auriculo-ventriculaires), cloisonné et latéralisé (en cœur gauche et droit). Les propriétés transcriptionnelles distinctes de chaque segment et les contraintes hémodynamiques sont à l'origine de la différenciation des compartiments cardiaques et de leurs situations.

D. Formation du rein fœtal :[12]

1. Appareil réno-urinaire :

L'appareil réno-urinaire dérive du cordon néphrogène et du sinus urogénital. Le cordon néphrogène subit une métamérisation selon un gradient céphalocaudal en amas indépendants (néphrotomes), ce processus s'interrompt dans la région pelvienne, laissant un bloc de tissu néphrogène indivis, le blastème métanéphrogène, à l'origine du rein définitive.

La différenciation des néphrotomes passe par les stades de néphrotome plein, vésicule et tubule. Au contact d'une branche artérielle, l'une des extrémités du tubule se déforme en cupule et forme le glomérule. L'autre extrémité, le pôle excréteur, s'ouvre dans un canal excréteur. L'ébauche d'un canal collecteur apparaît après la régression du pronéphros.

Dès la cinquième SD, le mésonéphros apparaît et constitue un deuxième appareil réno-urinaire éphémère (corps de Wolff), avec un canal collecteur distinct (canal de Wolff).

Le mésonéphros involue vers la dixième SD et perd toute fonction réno-urinaire mais conserve un rôle essentiel dans la différenciation sexuelle.

Le métanéphros se met en place avant l'involution du mésonéphros, dès la fin de la quatrième semaine.

La néphronogenèse débute dès la septième Semaine et aboutit, vers la 38ème semaine, à la mise en place d'environ 800 000 néphrons fonctionnels. Trois vagues de néphronogenèse centrifuges se succèdent entre les huitièmes et 38ème SD. Après la 38ème SD, l'accroissement dimensionnel et pondéral du rein se poursuit malgré l'arrêt de la néphronogenèse. Le rein fœtal a un aspect lobulé qu'il conserve jusqu'à terme. Le métanéphros est initialement en position pelvienne. Il migre vers la région lombaire au cours du développement.

2. Différenciation des voies urinaires :

Les voies urinaires hautes dérivent du bourgeon urétéral. Ses premières ramifications sont à l'origine des grands et petits calices (vers la 12ème SD), Ses ramifications profondes forment les tubes collecteurs qui assurent la continuité du néphron. La lumière des voies urinaires se rétrécit au fur et à mesure que l'histogenèse des voies urinaires progresse.

Les voies urinaires basses dérivent du sinus urogénital, après le cloisonnement du cloaque, vers la septième SD.

Le sphincter lisse de la vessie se met en place vers la 13e SD, alors que le sphincter strié ne se différencie que vers la 21^{ème} SD. L'urètre dérive du segment inférieur du sinus urogénital.

E. Appareils génitaux :

La différenciation de l'appareil génital survient de la troisième à la 12^{ème} semaine. La différenciation gonadique dépend du sexe génétique et survient au début de la cinquième SD, Jusqu'à cette date, les ébauches gonadiques situées entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal restent à l'état de crêtes génitales indifférenciées qui seront colonisées par les gonocytes après leur migration tout au long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur, vers la cinquième semaine. Sous l'effet inducteur des gonocytes, l'épithélium cœlomique prolifère dans le mésenchyme sous-jacent et forme les cordons sexuels primitifs qui incorporent les gonocytes.

La différenciation testiculaire débute vers la septième semaine par l'apparition, autour des cellules germinales, de cordons épithéliaux (ébauches des futurs tubes séminifères). Les testicules se forment dans l'abdomen, puis migrent à partir de la fin du troisième mois vers le canal inguinal, qu'ils franchissent pour se loger dans les bourses où ils se trouvent normalement à la naissance.

La différenciation ovarienne est marquée par la multiplication des cellules germinales (ou ovogonies) et la constitution d'un stock non renouvelable d'ovocytes de premier ordre qui amorcent la première division de la méiose. Au septième mois, tous les ovocytes de premier ordre parviennent à la prophase où se produit le blocage de la première division méiotique. Le blocage de la méiose coïncide avec l'isolement des ovocytes au sein des follicules ovariens, par les cellules folliculaires, et dure jusqu'à la puberté **(13)**.

La différenciation des voies génitales internes passe également par un stade indifférencié et dépend des sécrétions hormonales gonadiques.

Jusqu'à la sixième SD, les voies génitales internes sont communes aux deux sexes, représentées par deux paires de canaux de Wolff et de Müller.

Chez les sujets de sexe masculin, sous l'effet des androgènes, les canaux de Wolff se développent, alors que les canaux de Müller régressent. La sensibilité des canaux de Müller à ce facteur est courte (jusqu'à la huitième semaine). Les canaux de Wolff donnent l'épididyme, les canaux déférents, les vésicules séminales et les canaux éjaculateurs. Les tubes méso -néphrotiques, situés dans la région gonadique, donnent les canaux efférents (entre rete testis et canal de Wolff). Les canaux de Müller ne laissent que des reliquats embryonnaires.

Chez les sujets de sexe féminin, les voies génitales se développent à partir des canaux de Müller. En l'absence d'androgènes gonadiques et de facteur antimüllérien, les canaux de Wolff régressent, alors que les canaux de Müller se développent.

La portion crâniale des canaux de Müller forme le pavillon de la trompe. Le reste des canaux de Müller donne les trompes et l'utérus, Le sinus urogénital au contact du tubercule de Müller se développe en un massif épithélial plein .Cette ébauche prolifère et donne la plaque vaginale qui se creuse secondairement d'une lumière et forme le vagin, en communication avec l'orifice du col de l'utérus.

Pendant la période fœtale la cavité vaginale se ferme par une mince cloison transversale.

La différenciation des organes génitaux externes est androgéno-dépendante. Jusqu'à la fin de la septième SD, le sinus urogénital reste indifférencié, identique dans les deux sexes. Chez le garçon, sous l'action de la DHT, les replis génitaux se modifient : le tubercule génital s'allonge pour

former le pénis ; les replis génitaux fusionnent sur la ligne médiane, formant l'urètre membraneux et pénien ; les bourrelets se soudent sur la ligne médiane (raphé scrotal) et donnent le scrotum, où se logeront les testicules. L'extrémité du gland se modèle à partir d'une ébauche ectodermique qui se creuse en son centre (urètre balanique) et en périphérie (prépuce).

Chez la fille, en l'absence d'androgènes, les ébauches des organes génitaux externes évoluent peu et conservent une morphologie indifférenciée ; la fente urogénitale reste ouverte et constitue le futur vestibule ; les bourrelets et replis génitaux ne fusionnent pas et forment respectivement les petites et grandes lèvres ; le tubercule génital donne le clitoris. L'effet des stéroïdes sexuels sur le développement du système nerveux central (SNC), au niveau des rétrocontrôles hypothalamiques et du comportement sexuel de l'individu, est suggéré dans différentes espèces. Les stéroïdes sexuels seraient responsables des rétrocontrôles cycliques chez la femme et toniques permanents chez l'homme.

F. Développement du système nerveux central : [8]

Le système nerveux central se différencie à partir d'un **épaississement dorsal de l'ectoderme** qui, sous l'influence inductrice de la chorde et du mésoblaste para -axial, donne naissance à **la plaque neurale**.

Entre les 19^{ème} et le 32^{ème} jours du développement embryonnaire, le neurectoderme de la plaque neurale se réorganise en un **tube neural** (cerveau et moelle épinière), **les cellules des crête neurales** quittent le tube neural avant sa fermeture. Elles formeront l'essentiel du **système nerveux périphérique**. Il existe, en outre, une **polarité dorso-ventrale** du tube neural qui se traduit au niveau de la moelle épinière par une ségrégation des fonctions sensorielles et motrices, respectivement.

Dès le 25ème jour, la partie rostrale du tube neural se segmente en trois renflements : le prosencéphale, le **mésencéphale**, et le **rhombencéphale**. A partir de la 5ème semaine, le prosencéphale se divise en **télencéphale** et **diencéphale**, et le rhombencéphale en **métencéphale** et **myélencéphale**, le mésencéphale ne se divisant pas, ils se forment donc **5 vésicules cérébrales secondaires**. Le tissu nerveux est formé au niveau de la **couche prolifératrice épendymaire** qui borde le **canal neural**. Cette couche est à l'origine des cellules neuronales et gliales qui sont formées pendant la 1ère moitié du développement embryonnaire, processus suivi par la **myélinisation** des axones.

Le canal neural se développera pour donner naissance aux **ventricules** au niveau du cerveau et en aval, au **canal central** de la moelle. La **moelle épinière** se différencie rapidement entre la 6ème et la 10ème semaine, avec une **division segmentaire** qui correspond à la formation **des somites du mésoblaste** qui la borde. Les racines dorsales, sensibles, et ventrales, motrices, émergent à chaque segment pour former un **nerf rachidien (ou spinal)**. Cette organisation segmentaire se complète par la formation des voies ascendantes et descendantes qui relient la moelle épinière au cerveau.

Au niveau du **télencéphale**, deux vésicules latérales apparaissent vers la 6^{ème} semaine pour former les futurs **hémisphères cérébraux**. Dans la partie dorsale des vésicules, le pallium, se différencie le **cortex cérébral** par migration radiaire et tangentielle des différents types neuronaux qui le constituent. Cette différenciation cellulaire se déroule durant les deux premiers trimestres de développement.

Au niveau du **métencéphale**, le **cortex cérébelleux** se différencie à partir à partir de deux couches germinatives distinctes : la zone ventriculaire des plaques alaires du métencéphale la partie rostrale des lèvres rhombiques.

Le **myélocéphale** est à l'origine des nerfs crâniens IX à XII. Dans sa partie caudale, il a une structure qui rappelle la moelle épinière, avec la différenciation dans la partie dorsale des relais nerveux pour les voies sensorielles. Dans sa partie rostrale, le myélocéphale s'évase dorsalement pour former le **toit du 4^{ème} ventricule** avec un plexus choroïde qui produit le liquide céphalo-rachidien.

Le **métencéphale** se divise en un plancher (le pont) et en un toit (le cervelet). La lame alaire contribue à la **formation du cervelet** par une expansion dorsale de la lèvre rhombique, et les noyaux pontiques par une migration tangentielle ventrale. De plus cette lame, avec la lame fondamentale, participe à la formation des noyaux des nerfs crâniens V à VIII.

Au niveau **du mésencéphale**, le toit se différencie en deux masses, les collicules supérieurs et inférieurs, relais des voies visuelles et auditives, respectivement. Le manteau du mésencéphale contient des noyaux de nerfs crâniens efférents (III et IV) et des noyaux supra-segmentaires du système moteur (substance noire, noyau rouge). La zone marginale du mésencéphale s'épaissit ventralement avec le passage des pédoncules cérébraux.

Dans le **prosencéphale**, la **lame alaire** s'accroît au détriment de la **lame fondamentale** qui disparaît.

Le **diencéphale** est un segment du tube neural qui entoure le troisième ventricule et relie le télencéphale au mésencéphale. Le toit du diencéphale forme le plexus choroïde du III^{ème} ventricule et l'épithalamus (épiphyse).

Latéralement, le **thalamus** est un ensemble de noyaux de relais polymodaux pour le cortex cérébral. Le sillon sous-thalamique le sépare ventralement de l'**hypothalamus**.

A la face ventrale de l'hypothalamus se différencie une glande neuroendocrine, l'**hypophyse**, et un diverticule qui est à l'origine de la formation de **l'œil et du nerf optique**.

Dans **les vésicules latérales du télencéphale** (hémisphères cérébraux), l'accroissement rapide de la zone proliférative dorso-latérale et la migration des neurones dans les couches superficielles, conduisent à la formation du cortex cérébral qui croît latéralement, dorsalement, postérieurement, puis ventralement pour former les **lobes cérébraux** qui entourent **l'insula** et forme le **sillon latéral**. La croissance de la couche corticale conduit au plissement de la surface et la formation des **sillons et circonvolutions**.

Les **commissures télencéphaliques** se développent à partir de la lame terminale pour les régions olfactives et temporales (commissure antérieure), l'hippocampe, et le néocortex (corps calleux).

Le système olfactif se développe par induction réciproque au niveau de la face ventrale du lobe frontal et des muqueuses nasales.

La **vascularisation du cerveau** commence tôt lors de la formation du tube neural (4ème semaine), et s'alimente par l'intermédiaire deux troncs principaux: **l'artère carotide interne** et **l'artère vertébrale**. Les deux artères vertébrales convergent en une **artère basilaire** pour la vascularisation du tronc cérébral et des **artères spinales** pour la moelle épinière. Le télencéphale est vascularisé par 3 artères cérébrales qui couvrent chacune un territoire distinct. Le système veineux du cerveau est indépendant du système artériel. Il est drainé dans un réseau de sinus formés dans un dédoublement de la paroi de la dure-mère qui converge dans la veine jugulaire interne.

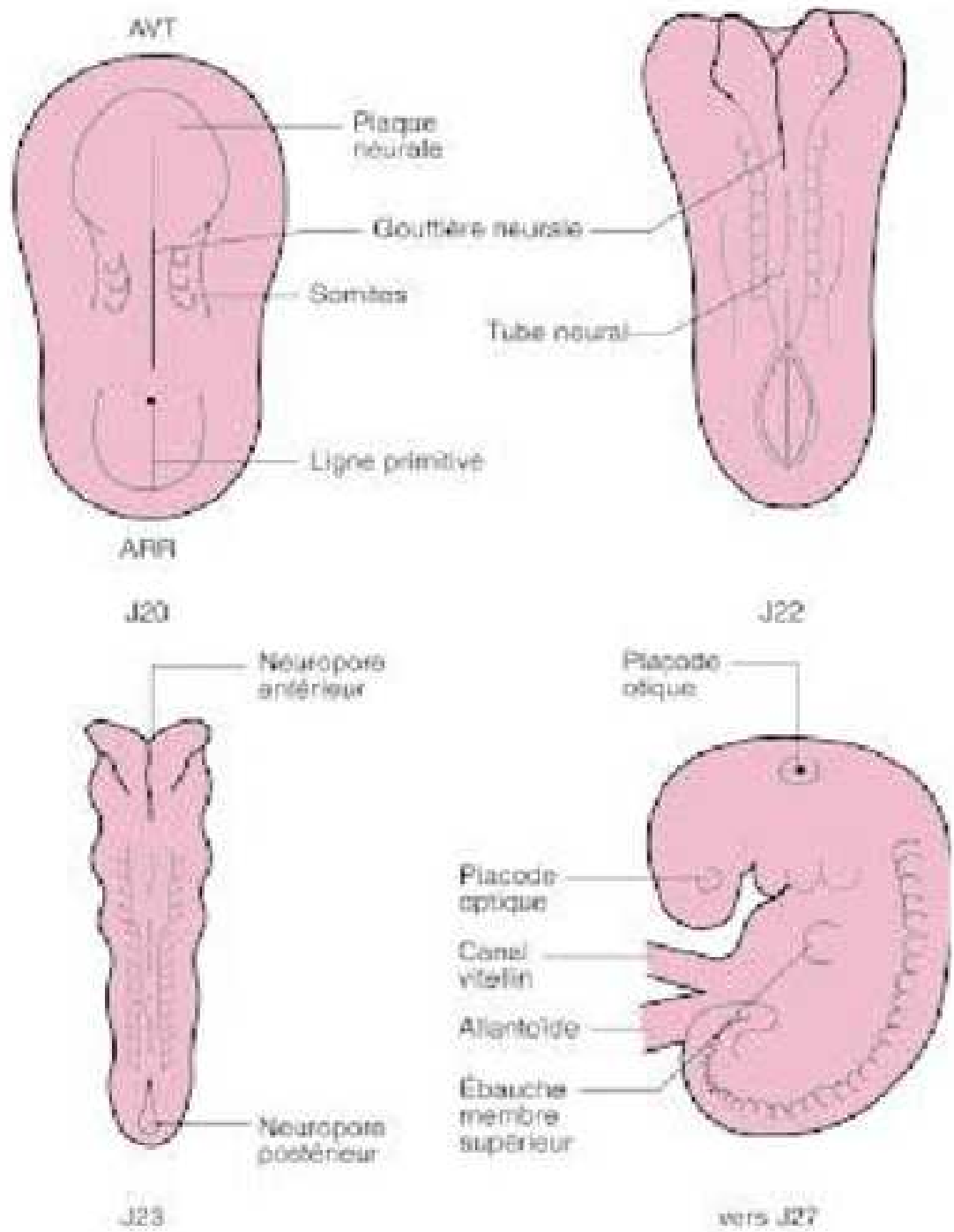


Figure 12: Aspect extérieur de l'embryon, formation du tube neural l'if. **D'après [8]**

III. LA MORPHOGENESE :

L'organogenèse s'accompagne du façonnement de l'aspect extérieur de l'embryon qui acquiert les caractéristiques humaines à partir de la huitième SD. L'aspect extérieur de l'embryon présente des marqueurs précis qui ont permis la distinction de 23 stades embryonnaires, décrits sous le nom de «stades Carnegie»(tableau V). La période fœtale, qui va du début de la neuvième SD à la naissance, est caractérisée par une croissance rapide de poids, de taille et des modifications de proportions des différents segments du corps (tête, tronc, membres). Le fœtus se recouvre d'un fin duvet, le lanugo, sa peau est fine et rougeâtre, il a un aspect ridé en raison de la rareté du panicule adipeux. Près du terme, la peau se couvre d'une substance blanchâtre, le vernix caseosa, produite par les glandes sébacées (rôle protecteur).[7]

Tableau V. – Stades du développement embryonnaire (Institut Carnegie).

Stades « Carnegie »	Longueur (en mm)	Âge (en jours)	Principaux événements
1		1	Fécondation
2		2-3	Deux à 16 blastomères
3		4-5	Blastocyte libre
4		5-6	Début de la nidation fixation du blastocyte
5	0,1-0,2	7-12	Nidation avec les modifications du trophoblaste
6	0,2	13-15	Villosités choriales, ligne primitive
7	0,4	15-17	Prolongement céphalique
8	1,0-1,5	17-19	Nœud de Hensen, développement de la corde
9	1,5-3,0	20-21	Disque embryonnaire plat. Plaque neurale profonde. Une à trois paires de somites
10	2,0-3,5	22-23	Embryon rectiligne ou légèrement incurvé. Neuropores antérieur et postérieur largement ouverts. Un à deux arcs branchiaux visibles
11	2,5-4,5	24-25	Embryon incurvé. Neuropore antérieur en voie de fermeture. Placodes otiques présentes. Vésicules optiques formées
12	3,0-5,0	26-27	Bourgeons membres supérieurs apparaissent. Neuropore antérieur fermé. Neuropore postérieur en voie de fermeture. Trois paires arcs branchiaux visibles. Relief cardiaque distinct. Fossettes otiques présentes
13	4,0-6,0	28-30	Embryon en C. Neuropore postérieur fermé. Bourgeons membres supérieurs allongés. Quatre arcs branchiaux. Bourgeons membres inférieurs ébauchés. Vésicule otique formée. Placodes optiques distinctes. Appendice caudal présent
14	5,0-7,0	31-32	Bourgeons membres supérieurs en « palettes ». Cupules optiques présentes
15	7,0-9,0	33-36	Palettes membres supérieurs avec sillons interdigitaux. Vésicules cristalliniennes présentes. Gouttières nasales présentes, membres inférieurs en « nageoires »
16	8,0-11,0	37-40	Palettes membres inférieurs. Rétine pigmentaire. Bourgeons auriculaires
17	11,0-14,0	41-43	Sillons interdigitaux visibles aux membres supérieurs. Début de pavillon de l'oreille. Allongement du tronc. Vésicules cérébrales
18	13,0-17,0	44-46	Sillons interdigitaux visibles aux membres inférieurs. Épaule visible. Papières en formation. Encoche entre les doigts. Mamelons visibles
19	16,0-18,0	47-48	Orientation ventrale des membres. Le tronc s'allonge. Hernie dans le cordon
20	18,0-22,0	49-51	Allongement et flexion des membres supérieurs. Doigts distincts avec palmures. Encoche entre les orteils. Plexus vasculaire crânien apparaît
21	22,0-24,0	52-53	Rapprochement mains et pieds. Doigts distincts et longs. Orteils distincts avec palmures
22	23,0-28,0	54-55	Orteils distincts. Papières, oreilles externes développées
23	27,0-31,0	56	Caractéristiques humaines du visage. Organes génitaux externes indéterminés. Régression de l'appendice caudal

Tableau V : Les stades du développement embryonnaire. D'après [14]

*LES ETIOLOGIES DES
MALFORMATIONS
CONGENITALES*

Les malformations congénitales résultent de l'action délétère de **facteurs tératogènes** sur le développement de l'embryon ou du fœtus. Bien que les connaissances aient fait d'indéniables progrès quant aux bases moléculaires de certaines malformations, leur cause exacte reste inconnue dans près de la moitié des cas. Les causes de malformations peuvent être regroupées en trois groupes : causes intrinsèques (génétiques), causes extrinsèques (environnementales) et causes multifactorielles (**tableau VI**).

Tableau 5.1
Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine

Causes	Nouveau-nés malformés vivants (en %)
Génétique	
Aberrations chromosomiques	10–15
Hérédité mendélienne	2–10
Environnement	
<i>Infections maternelles/placentaires</i>	2–3
– Rubéole	
– Toxoplasmose	
– Syphilis	
– Cytomégalo virus	
– Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)	
<i>Pathologie maternelle</i>	6–8
– Diabète	
– Phénylcétonurie	
– Endocrinopathie	
<i>Médicaments et agents chimiques</i>	1
– Alcool	
– Antagoniste de l'acide folique	
– Androgènes	
– Phénytoïne	
– Thalidomide	
– Warfarine	
– Acide 13-cis-rétinoïque	
<i>Irradiation</i>	1
– Causes multifactorielles (multigéniques plus ou moins environnement)	20–25
– Cause inconnue	40–60

Adapté d'après Stevenson RE et collaborateurs (Edit) : Human Malformations and Related Anomalies. New York Oxford University Press, 1993, p 115

Tableau VI : Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine.

D'après [15]

Ce sont des statistiques britanniques, qu'en est-il dans notre pays ?

I. LES CAUSES INTRINSEQUES (CONSTITUTIONNELLES) :

A. Les malformations d'origine génique : [2]

Les malformations peuvent avoir une origine *génétique mendélienne* (la cause génique la plus fréquente), avec une transmission autosomique dominante (ex : certaines polydactylies isolées), une transmission autosomique récessive (ex : polykystose rénale récessive autosomique, dite infantile) ou une transmission récessive liée à l'X (syndrome de l'X fragile).

L'empreinte parentale est la conséquence de l'inactivation du gène de l'un des 2 parents (existence de différences fonctionnelles entre gènes paternel et maternel). Certaines malformations résultent d'une anomalie de l'empreinte parentale. Exemple : le syndrome de Wiedemann-Beckwith qui associe macrosomie, omphalocèle, macroglossie, splanchnomégalie, hypoglycémie néonatale, cytomégalie surrénalienne et pancréatique et prédispose à des tumeurs malignes.

Le mosaïcisme est la présence de deux populations cellulaires (ou plus) ayant une formule chromosomique différente. Leur répartition est variable dans l'œuf : soit généralisée (étendue à l'embryon et au placenta), soit limitée au placenta ou à l'embryon (rarissime).

B. Les malformations d'origine chromosomique :

Elles concernent 1 % des naissances. Elles sont dans la grande majorité des cas accidentelles (non disjonction lors de la méiose) et donc non reproductibles dans la fratrie.

Des syndromes malformatifs bien connus sont d'origine chromosomique : trisomie 21 (syndrome de Down); trisomie 13 (syndrome de Patau) ; trisomie 18 (syndrome d'Edwards). Une place à part doit être faite aux micro-délétions, qui peuvent être à l'origine de poly-malformations[16].

II. LES CAUSES EXTRINSEQUES (ENVIRON- NEMENTALES) : [17]

Ces causes extrinsèques peuvent être d'origine maternelle ou extérieure à la mère. Lorsqu'une agression survient au cours de l'embryogénèse, elle pourra, selon sa gravité, entraîner un avortement précoce, des « malformations » gravissimes et létales ou isolées, ou un syndrome polymalformatif. Si l'agression survient durant la période fœtale, elle se traduira en général par une fœtopathie « non malformative », souvent accompagnée d'un retard de croissance intra-utérin(RCIU).

A. Les facteurs biologiques et sociaux :

1. La consanguinité:

Entrainerait une hausse de la fréquence de la de la mortalité néonatale et des malformations congénitales. Le risque de tares multiples augmenterait aussi avec le degré de parenté des conjoints (28), de même que l'incidence de malformations congénitales majeures (29). Basaran et al. (30) ont rapporté des taux plus élevés d'avortements et de mortalité néonatale chez les couples apparentés, qu'ils expliquent par le fait que la consanguinité augmenterait le risque d'occurrence des conditions récessives polygéniques parmi la

descendance : les gènes délétères récessifs, à l'état homozygote peuvent interférer dans l'adaptabilité de la descendance, tant durant la vie intra-utérine que dans l'environnement extra-utérin, et entraîner des pertes pré- et post-natales ainsi que des malformations biochimiques et/ou congénitales[18].

2. Le niveau socio-économique :

Il existe une relation directe entre le niveau socio-économique et l'apparition de malformations congénitales. L'étude britannique la plus récente indique que le taux de mortalité par les anomalies congénitales est six fois plus élevé chez les gens qui ont un niveau bas par rapport à ceux qui ont un niveau plus élevé [19].

3. L'âge maternel :

Nous savons que les anomalies congénitales sont plus fréquentes à chaque extrémité d'âge de procréer. Une patiente enceinte de moins de 15ans et l'une de plus de 45ans ont quatre fois le risque de développer une malformation fœtale comparativement avec une mère d'âge entre 25 et 29ans [20].

4. La parité : [20]

Une mère ayant son premier enfant a un plus grand risque de développer une malformation fœtale.

5. Les accouchements multiples :[20]

Augmentent le risque d'avoir un bébé malformé.

B. Les pathologies maternelles :

1. Le diabète gestationnel :

(D'autant plus qu'il est mal équilibré, ancien et sévère) s'accompagne d'un risque malformatif important. L'incidence des malformations congénitales est multipliée par 3 chez les fœtus de femmes diabétiques [21], elles sont en

rapport direct avec un mauvais contrôle du diabète pendant les premières semaines de la gestation. Elles sont dominées par :

- Des anomalies cardiaques et des gros vaisseaux artériels céphaliques.
- Des anomalies majeures du développement du système nerveux (anencéphalie, Spina bifida, hydrocéphalie, holoprosencéphalie).
- Une absence de formation des structures caudales pouvant aller jusqu'à la **sirénomélie**.

2. Les facteurs infectieux :[22]

Pour la plupart des agents infectieux, l'atteinte embryonnaire ou fœtale est secondaire à une septicémie maternelle et se fait par **voie transplacentaire**. Les agents infectieux peuvent atteindre le fœtus à n'importe quel stade de la grossesse. La seule exception connue est le tréponème pâle (l'agent de la syphilis) qui, pour des raisons mal établies, ne contamine jamais l'embryon durant le premier trimestre.

Dans la majorité des cas l'atteinte fœtale, par voie transplacentaire, survient lors de la **primo-infection**. En cas de **réactivation endogène** ou de **réinfection** la présence d'anticorps maternels protège le fœtus.

Néanmoins même dans ces cas, le risque de transmission fœtale ne peut être absolument écarté. De plus, certaines infections ne confèrent pas d'immunité (cas de la syphilis, des infections à streptocoques).

Les **infections fœtales par voie ascendante** sont également fréquentes (ex : herpes virus, streptocoque du groupe B). Elles se font alors à travers les membranes et le liquide amniotique à partir d'une infection vaginale ou du col

utérin. Elles surviennent habituellement dans les jours ou les heures qui précèdent la naissance, et sont favorisées par la rupture prématurée des membranes. La contamination du fœtus se fait à travers la peau, et surtout par aspiration pulmonaire.

Enfin la **contamination du fœtus** peut également survenir **pendant la traversée de la filière génitale** durant l'accouchement (contamination per - natale) (ex : herpes virus, streptocoque du groupe B, virus de l'hépatite B).

Le processus infectieux peut altérer le développement de plusieurs façons :

- En *induisant la mort cellulaire par nécrose ou apoptose*, ce qui provoque des atrophies, des hypoplasies ou des dysplasies.
- En *diminuant le taux de prolifération cellulaire* (cas d'une infection chronique mais non létale pour la cellule), ce qui provoque également des hypoplasies et des RCIU.
- En *provoquant des lésions microcirculatoires* responsables de petits infarctus pouvant se calcifier secondairement, entraînant de la nécrose cellulaire par ischémie et une atrophie de l'organe atteint.
- En *diminuant l'hématopoïèse ou en induisant une hémolyse*, d'où anémie fœtale responsable de RCIU et d'une augmentation du travail du cœur qui peut entraîner des lésions cardio-circulatoires secondaires.

2. a. Les agents viraux :

➤ La rubéole :

L'infection fœtale est toujours secondaire à une virémie. Le degré d'atteinte fœtale dépend de l'âge de la grossesse :

Durant le premier trimestre tous les enfants présentent une **embryopathie** touchant surtout 3 organes cibles : Le cœur, l'œil (cataracte congénitale,

glaucome, rétinopathie), l'oreille interne (surdité neurosensorielle, qui est la manifestation la plus fréquente de la rubéole congénitale). A ces anomalies s'ajoute une arriération mentale (retard psychomoteur).

Au cours des 2  et 3  trimestres : les malformations cong nitaires vraies ne sont plus à craindre. Rarement, l'enfant est atteint d'une ** etopathie**.

La rubéole peut être prévenue facilement par la vaccination de toute jeune femme séronégative avant la grossesse (  la puberté ou lors de l'examen prénuptial). L'efficacité de cette vaccination est de 85%. [25,26]

➤ **Le cytomégalovirus :**

L'infection congénitale due au CMV est un problème de santé publique. C'est la plus fréquente des infections materno tales, elle affecte 1 à 3% des femmes enceintes.

On ne possède actuellement ni vaccin, ni traitement utilisable chez la femme enceinte. Seules 50 à 70% des femmes en âge de procréer sont séropositives pour le CMV, et donc immunisées.

Dans 90% des cas, l'infection étale est asymptomatique à la naissance, mais des séquelles neurosensorielles (retard mental, surdité, cécité par rétinopathie) peuvent encore apparaître pendant les 7 premières années de la vie.

➤ **La varicelle et zona :**

Avant 8 semaines de gestation la varicelle est abortive. Entre 8 et 20 semaines, elle détermine une  etopathie caractérisée par des lésions : cutanées (cicatrices cutanées), neurologiques (microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie corticale ou cérébelleuse) et ophtalmologiques (microphthalmie, cataracte, rétinopathie).

➤ **Autres viroses :**

Herpès génital type 2 : La maladie néonatale est généralement mortelle (nécrose cellulaire généralisée) ou laisse de lourdes séquelles neurologiques.

Le virus HIV (Human Immunodéficiency Virus) : Le risque de contamination materno-fœtale est indiscutable. La maladie ne se déclare qu'après la naissance.

2. b. Les agents parasitaires :

➤ **La toxoplasmose :**

Contractée au cours du premier trimestre peut provoquer: un avortement ou la mort in utéro. Une toxoplasmose congénitale sévère caractérisée par des lésions cérébrales : hydrocéphalie (par sténose de l'aqueduc de Sylvius) ou microcéphalie avec calcifications intracrâniennes et arriération mentale, des lésions oculaires (rétinopathie) et un retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Au cours des 2ème et 3ème trimestres la toxoplasmose peut entraîner une rétinopathie qui, dans certains cas, ne se manifestera qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. La toxoplasmose congénitale constitue l'une des causes de cécité de l'adulte jeune.

➤ **Le paludisme :** Responsable de mort fœtal in utéro.

2. c. Les agents bactériens :

➤ **La listériose :**

Le retentissement sur la grossesse est de 2 ordres : Soit avortement, ou mort in utero à n'importe quel terme (cas le plus fréquent). Soit *listériose congénitale* se manifestant par une infection fœtale généralisée avec micro abcès disséminés

dans la peau et tous les viscères, dont la complication la plus redoutable est une méningo-encéphalite.

- **Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe B.**
- **La syphilis.**

3. Certaines carences vitaminiques :

Comme la carence en acide folique qui peut provoquer des anomalies de la fermeture du tube neural et des anomalies squelettiques.

Il a été démontré qu'un supplément en acide folique, débuté 15 jours avant la fécondation et poursuivi jusqu'à la fin du premier trimestre, diminuait de façon significative la survenue d'anomalies ouvertes du tube neural, chez des **femmes à risque** ayant déjà porté un enfant atteint d'une anomalie de la fermeture du tube neural [23].

C. Les facteurs médicamenteux :[27]

1. La thalidomide :

Est un hypnotique-sédatif qui fut responsable de phocomélies survenues en Allemagne après sa prescription à des femmes enceintes pour le traitement symptomatique des nausées du 1er trimestre, durant la période embryonnaire.

Les malformations sont confinées à des structures dérivées du mésoderme, notamment le cœur et les membres. Les anomalies des membres sont très variées allant de l'**agénésie du radius** à l'**amélie** (absence complète d'un ou plusieurs membres), en passant par la **phocomélie**(le pied et la main sont rattachés au tronc par des segments proximaux rudimentaires). Le mécanisme d'action de la thalidomide n'est pas élucidé.

2. L'isotrétinoïne : [24]

Largement utilisé dans le traitement de l'acné. Prescrit durant le premier trimestre, il provoque un avortement ou des malformations craniofaciales. Les règles de prescription de ce traitement chez les adolescentes et les femmes en période d'activité génitale sont extrêmement strictes.

3. Les antimétabolites :

Ex. méthotrexate et aminoptérine qui antagonisent l'action de l'acide folique. Ce dernier intervient comme cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques impliquées notamment dans le métabolisme des acides nucléiques, en agissant sur la synthèse des bases puriques et d'une base pyrimidique, la thymine ; il intervient ainsi de façon essentielle dans la division cellulaire.

4. Les anticonvulsivants : [23]

Les femmes épileptiques mettent au monde 3 fois plus d'enfants malformés que la population générale. Le retentissement principal de l'épilepsie sur l'embryon est dû aux thérapeutiques. Néanmoins ces traitements sont indispensables.

La triméthadione et la diphénylhydantoïne sont à proscrire formellement (anomalies faciales et cardiaques sévères, retard mental).

La prescription de valproate de sodium est associée à une augmentation du nombre des Spina bifida et des anencéphalies.

La carbamazépine (tégrétol) qui a été longtemps considéré comme l'antiépileptique de choix dans les grossesses, provoque des anomalies faciales mineures.

5. Les anticoagulants oraux :

Les anti-vitamines K dérivés de la coumarine (warfarine par exemple) sont très tératogènes. Ils sont par exemple utilisés chez les patients porteurs de valves cardiaques artificielles. Le **syndrome d'exposition embryonnaire à la warfarine** apparaît en cas d'exposition au 1^{er} trimestre et associe :

- Une hypoplasie majeure de la cloison nasale, non régressive.
- Des anomalies de calcification des épiphyses (épiphyses ponctuées) et des calcifications ectopiques para-articulaires spontanément réversibles au cours de la 1^{ère} année de vie.
- Souvent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, microphthalmie, etc.).

Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres la warfarine expose à un risque des hémorragies fœtales notamment cérébrales et rétinienne occasionnées par le traumatisme de l'accouchement. Les anticoagulants oraux doivent être remplacés par l'héparine qui ne traverse pas le placenta.

D. Les agents toxiques :

1. Le syndrome d'alcoolisation fœtale :

Est certainement la principale cause de malformations en rapport avec la prise d'un produit toxique. Il peut s'accompagner de malformations graves retard mental et retard de croissance, microcéphalie, malformation cardiaque, hypoplasie maxillaire, etc.

2. Les métaux lourds : Surtout le plomb

Le saturnisme maternel est responsable de cas d'arriération mentale et de malformations du système nerveux.

3. Les drogues :

Les effets tératogènes de l'héroïne, de l'amide de l'acide lysergique (LSD), des amphétamines, du cannabis ne sont pas nettement établis. Cependant toutes ces drogues ont le potentiel d'interférer avec l'établissement des connections neuronale.

La cocaïne a des effets vasoconstricteurs en particulier sur les vaisseaux placentaires .L'exposition à la cocaïne entraîne un RCIU et des anomalies du comportement.

La majorité des drogues donnent un syndrome de manque en période néonatale précoce. Celui-ci est caractérisé par une insomnie, une irritabilité, une hyperactivité, une hypertonie, des tremblements, des convulsions, des troubles des rythmes cardiaques. Le traitement du syndrome de sevrage fait appel aux barbituriques ou aux benzodiazépines.

Les agents volatils (colle, solvants) provoquent, en particulier, des anencéphalies[17].

4. Le tabagisme maternel :

Est associé à un risque d'avortement, de prématurité et de RCIU. Les morts subites du nourrisson sont plus fréquentes chez les enfants de mère fumeuse. En revanche, il n'a pas été démontré d'effet tératogène associé au tabagisme, mais avec le changement de mode de vie de la population on pourra voir des effets tératogènes dus au tabagisme dans les années à venir (23).

E. Les agents physiques :

1. Les radiations ionisantes :

Toutes les malformations peuvent se rencontrer : leur type dépend surtout de la date de l'irradiation.

L'action tératogène des radiations ionisantes après radiothérapie a été reconnue dès les années 1930, et confirmée par l'observation des enfants exposés in utero aux radiations des bombes d'Hiroshima et de Nagasaki ou plus récemment à celles générées par l'explosion du réacteur de la centrale de Tchernobyl.

L'utilisation médicale des radiations ionisantes peut aussi être à l'origine de malformations (fortes doses : curiethérapie de contact chez une femme enceinte ; faibles doses : explorations radiographiques chez une femme qui ne se sait pas enceinte).[17]

2. L'hyperthermie :

Expérimentalement, chez la femme, une hyperthermie de plus de 1,5°C durant 24 heures durant les 3 premiers mois de la gestation augmente de façon significative le risque d'anencéphalie et de Spina bifida.

3. Les ultrasons :

Les ultrasons utilisés à des fins thérapeutiques (destruction de calculs rénaux, par ex.) provoquent des lésions cellulaires et sont, par conséquent, potentiellement tératogènes.

F. Les facteurs mécaniques :

1. Maladie des brides amniotiques :

Le primum movens est la rupture précoce de l'amnios aboutissant à la formation de brides amniotiques, c'est une maladie rare « 1/10 000 fœtus nés vivants (39) ». Ces brides peuvent provoquer chez le fœtus des amputations distales asymétriques des membres ou des doigts, des syndactylies ou des strictions. Il n'y a pas de malformation viscérale. [40,41].

2. Les déformations :

Sont souvent la conséquence d'une pression mécanique sur le fœtus: par exemple au cours de l'oligo-amnios. [15]

III. Les malformations de causes inconnues ou multifactorielles :

L'ensemble des mécanismes étiopathogéniques évoqués ci dessus ne représente actuellement pas plus de la moitié des causes de malformations. Un grand nombre de malformations, dont certaines sont très fréquentes (fente labio-palatine, spina bifida), demeurent de cause inconnue. Un certain nombre de malformations congénitales sont multifactorielles. Exemple : la luxation congénitale de hanche, associant un déterminisme génétique (profondeur acétabulaire, degré de laxité ligamentaire) et des facteurs environnementaux (position intra-utérine).[15]

*LES PERIODES DE
SENSIBILITE AUX FACTEURS
TERATOGENES ET LES
MECANISMES DES
MALFORMATIONS
CONGENITALES*

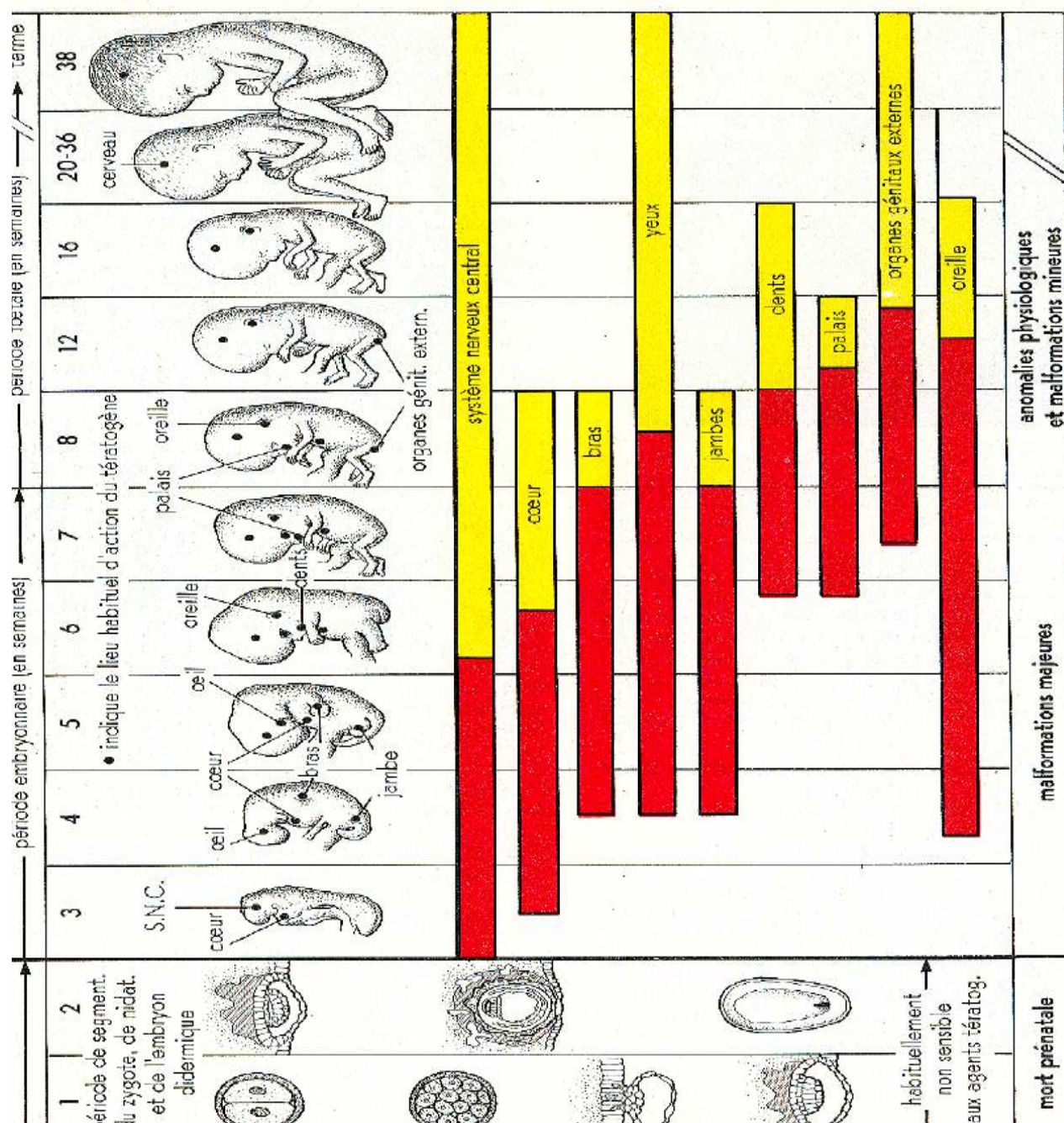


Figure 13 : les périodes de sensibilité aux agents tératogènes. D'après [31].

➤ Interprétation de la figure :

Cette figure explique le niveau de sensibilité aux agents tératogènes au cours de chaque période de la grossesse :

- Les 2 premières semaines de la gestation constituent la période de segmentation du zygote, de nidation et de l'embryon didermique et se caractérisent par la possibilité de mort prénatale, mais habituellement cette période n'est pas sensible aux agents tératogènes.
- Durant la période embryonnaire qui s'étend du 15^{ème} jour à la 8^{ème} semaine de la gestation, les facteurs tératogènes peuvent engendrer des malformations congénitales dites majeures.
- Les anomalies déterminées pendant la période fœtale qui s'étend de la 8^{ème} à la 38^{ème} semaine de la gestation, peuvent être considérées comme des anomalies physiologiques ou peuvent constituer des malformations mineures.

Cette figure montre aussi la période de grande sensibilité aux agents tératogènes pour chaque organe.

I. LES PERIODES DE SENSIBILITE AUX AGENTS TERATOGENES :

A. La période dit d'insensibilité aux agents tératogènes :

Elle s'étend de la fécondation jusqu'à la fin du **stade blastula** et dure environ 2 semaines. Elle inclut par conséquent la **période de la vie libre de l'embryon** (de la fécondation au 6^{ème} jour) et la **nidation** (6^{ème} au 11^{ème} jour).

Durant cette période l'embryon peut être tué (il est notamment sensible à de faibles doses de radiations ionisantes ou d'agents antiméitotiques). S'il n'est pas tué, il se développe normalement après régulation.

Ces possibilités de régulation rendent compte du fait que les cellules de l'embryon au stade morula sont **totipotentes** (un blastomère peut suffire pour reconstruire un individu entier) et qu'au stade blastula leurs potentialités restent très élevées : Une cellule tuée sera donc facilement remplacée.

Aucune anomalie ne peut être déterminée durant cette période, exception faite de mosaïques chromosomiques (cas théorique d'un agent tératogène interférant avec la dynamique du fuseau mitotique).[32]

B. La période de grande sensibilité aux agents tératogènes :

Elle correspond à la **période embryonnaire** du 15^{ème} jour à la fin de la 8^{ème} semaine de la gestation.

Elle comprend : **La gastrulation** (3^{ème} semaine), période au cours de laquelle sont mis en place les 3 **feuillet primitifs (ecto-mésodermes et endoderme)** qui sont les précurseurs de tous les organes, et la **période d'organogenèse** (4^{ème} - 8^{ème} semaines).

Durant cette période, les facteurs tératogènes déterminent des anomalies graves (**embryopathies** ou « **monstruosités** ») qui sont souvent létales, ou au moins très visibles et/ou invalidantes.

En règle générale, les anomalies sont d'autant plus graves qu'elles sont déterminées précocement.

Chaque organe présente une période de sensibilité qui lui est spécifique. Par exemple, la période de grande sensibilité du cœur (20^{ème} au 50^{ème} jour) est précoce, celle des organes génitaux externes est tardive (3^{ème} mois). Le système nerveux central (SNC) est sensible du 18^{ème} jour (date d'apparition de la plaque neurale) jusqu'après la naissance (ni son histogenèse ni sa myélinisation ne sont achevées à la naissance).

Un agent tératogène affecte souvent, simultanément, le développement de plusieurs organes ayant la même période de sensibilité. Dans la genèse d'une association donnée d'anomalies (c'est-à-dire d'un **syndrome poly malformatif**), la **période d'exposition à l'agent tératogène** peut jouer un rôle plus important que la nature de cet agent.

Il existe cependant des **agents tératogènes dont les actions sont spécifiques**, soit parce qu'ils agissent en se liant à des récepteurs qui ne sont exprimés que dans certains organes soit parce qu'ils s'accumulent dans des structures particulières. Exemples :

- Les androgènes n'ont d'action que sur les organes génitaux externes et internes qui sont leurs organes cibles normaux (seuls ces organes expriment le récepteur des androgènes).
- L'iode et les antithyroïdiens n'agissent que sur la thyroïde fœtale.
- Les psychotropes s'accumulent dans le système nerveux central et perturbent son développement de façon préférentielle.[32,33].

C. La période de sensibilité modérée aux agents tératogènes :

Elle couvre **la période fœtale** (de la 8^{ème} à la 38^{ème} semaine du développement). Les anomalies déterminées durant cette période constituent des **fœtopathies**. Durant la vie fœtale se déroulent :

- Quelques phénomènes de **morphogenèse** dont la réintégration de la hernie intestinale physiologique (10^{ème} semaine) et la différenciation des organes génitaux externes au 3^{ème} mois.
- L'**histogenèse**, notamment celle du système nerveux central et des organes des sens.
- Et des **phénomènes de croissance** dans tous les organes.

Les anomalies déterminées durant cette période constituent des **foetopathies**. Les facteurs tératogènes agissants durant cette période peuvent :

- Affecter la **morphogenèse** des organes génitaux externes.
- Affecter, par **destruction cellulaire**, d'autres tissus et organes.
- Surtout affecter **l'histogenèse** du système nerveux et des organes des sens, conduisant à des troubles fonctionnels (retard psychomoteur, troubles de l'humeur, du comportement, de la vision ou de l'audition) qui se manifestent souvent tardivement au cours de la vie post-natale.

Les facteurs tératogènes agissant durant la période fœtale et qui ne perturbent que la fonction sont qualifiés de **facteurs physio- tératogènes**, par opposition aux **facteurs morpho- tératogènes** qui induisent des anomalies de la forme.

Les foetopathies sont très souvent viables et posent un problème de prise en charge médico-sociale plus que les embryopathies.

Certains organes ont une période de sensibilité restreinte qui s'étend bien au-delà du terme de la gestation. C'est notamment le cas du système nerveux central (SNC) dont l'histogenèse et la myélinisation ne sont pas achevées à la naissance. [32)

II. LES MECANISMES DES MALFORMATIONS CONGENITALES :

A. Défaut de prolifération cellulaire :

Il conduit à des **agénésies** totales ou partielles d'une ébauche embryonnaire, ou à des **hypoplasies**. Exemples : **Amélie** (absence d'un membre), **agnathie**

(absence de la mâchoire inférieure), **anophtalmie** (absence de l'ébauche optique).... [34,35].

B. Déficit de migration cellulaire :

L'absence de migration des cellules de la crête neurale peut conduire à l'agénésie des structures qui en dérivent normalement (voir rappel sur la crête neurale). [36].

C. Absence de mort cellulaire :

Au cours du développement normal de nombreuses cellules meurent **par apoptose**.

Ces cellules sont devenues inutiles, voire indésirables, pour l'une des raisons suivantes :

- Elles ont été produites en excès : c'est le cas pour de nombreux neurones dans le système nerveux central et périphérique.
- Elles ont rempli une fonction à un stade donné du développement (ou de l'évolution de l'espèce), puis elles sont devenues inutiles. C'est le cas, chez l'embryon humain, du pronéphros et du mésonéphros qui sont des vestiges évolutifs.
- Elles sont utiles dans un sexe, mais pas dans l'autre : cas des cellules des canaux de Müller qui sont maintenues chez la femelle, mais pas chez le mâle.
- Elles doivent être « sacrifiées » pour permettre le modelage (ou sculpture) d'une structure, c'est-à-dire permettre à cette structure d'acquies sa forme définitive. Dans ce contexte, la mort cellulaire aboutit par exemple au creusement des sillons interdigitaux ou à la formation des lumières des

canaux excréteurs des glandes exocrines. L'absence de mort cellulaire au niveau des sillons interdigitaux est responsable de **syndactylies cutanées** (doigts palmés). L'absence de mort cellulaire dans les cordons pleins qui sont à l'origine des canaux excréteurs des glandes exocrines, conduit à la formation de **kystes glandulaires**.

- Elles doivent être éliminées parce qu'elles n'ont pas migré dans la bonne structure embryonnaire. Par exemple, les cellules germinales primordiales migrent de la vésicule vitelline, à travers le méso du tube digestif primitif jusqu'à la gonade. Les cellules germinales qui s'égarent lors de cette migration doivent être éliminées sinon, elles peuvent donner naissance à des tumeurs, les tératomes embryonnaires.
- Ces cellules sont potentiellement dangereuses pour l'organisme. C'est le cas des thymocytes exprimant des récepteurs capables d'induire des réactions auto-immunes.

Noter que l'apoptose représente parfois la destinée la plus commune des cellules d'un organe embryonnaire. Par exemple, 95% des cellules thymiques meurent par apoptose et jusqu'à 85% des neurones sont éliminés par apoptose dans certains endroits du système nerveux. [42].

D. Excès de mort cellulaire physiologique :

L'action néfaste de l'alcool et celle de l'acide rétinoïque sur le développement de la face est, en partie, due à une exagération de l'apoptose physiologique des cellules de la crête neurale.[38].

E. Perturbation d'un phénomène d'induction embryonnaire :

L'absence d'induction du blastème métanéphrogène par le diverticule urétéral est responsable d'agénésie rénale.[37].

F. Absence ou insuffisance d'un mouvement morphogénétique :

Les mouvements morphogénétiques sont la conséquence :

- De **changements de la forme des cellules** (exemple, la formation de la gouttière neurale à partir de la plaque neurale).
- **D'activités mitotiques différentielles** entre les régions qui composent l'embryon.
- De **changements dans l'orientation des fuseaux mitotiques**.
- De **migrations cellulaires**.

Les mouvements morphogénétiques sont à l'origine de nombreuses structures. Leur absence ou leur réalisation incomplète détermine des anomalies:

- Les absences de fermeture du tube neural sont responsables d'**anencéphalies** et de **rachischisis**
- Les absences de fermeture de la gouttière urétrale, de la fissure optique et de la gouttière lacrimo-nasale donnent respectivement un **hypospadias**, un **colobome rétinien** et une **fissure oblique de la face**
- L'absence de soudure des processus palatins est à l'origine de **fissures palatines**
- L'absence de soudure des bourgeons intermaxillaire et maxillaire est à l'origine des **fentes labiales**.[37]

G. Persistance anormale de structures embryonnaires transitoires :

Exemples :

- **Diverticule de Meckel** : persistance partielle du canal vitellin.
- **Fistule urinaire ombilicale** : persistance partielle de l'allantoïde.
- Une certaine forme de **pseudohermaphrodisme mâle** est due à la persistance des canaux de Müller chez un embryon de caryotype 46, XY.
- **Kystes et fistules branchiales**, par persistance de sinus cervical.[37]

H. Régulations « réparatrices » :

Le manque laissé par une agénésie et une hypoplasie peut être comblé par des fusions anormales d'ébauches. Ces régulations « réparatrices » aboutissent à des anomalies surajoutées.

Exemples :

- L'hypoplasie du cerveau antérieur (prosencéphale) peut se compliquer d'une fusion partielle ou complète des ébauches oculaires sur la ligne médiane (**cyclopie**).
- L'hypoplasie du bourgeon intermaxillaire peut se compliquer de fusion des bourgeons maxillaires sur la ligne médiane (**lèvre en accent circonflexe**).
- L'agénésie des bourgeons mandibulaires peut provoquer la fusion des pavillons des oreilles (**otocéphalie**).
- L'agénésie du bourgeon caudal peut provoquer une fusion des membres inférieurs (**sirénomélie**).

I. Déformations :

Il s'agit d'anomalies congénitales liées à des facteurs mécaniques. Exemples :

- **Syndrome de Potter** dû à la compression du fœtus par l'utérus maternel en cas d'oligo-hydramnios : anomalies de la position des membres, déformations faciales et hypoplasies des poumons.
- Déformations du fœtus par un fibrome utérin, une malformation utérine, etc.
- **Arthrogrypose** due à la limitation intra-utérine des mouvements fœtaux dans des cas de neuropathies, myopathies, masse intra-utérine, d'oligo-hydramnios, ou grossesses gémellaires.

J. Les anomalies accidentelles :

Elles sont dues à la destruction de structures déjà constituées. Il s'agit de nécroses cellulaires d'origine vasculaire par ischémie, embolie ou hémorragie ou secondaires à une infection virale, parasitaire ou bactérienne.



*LES MOYENS DE
DIAGNOSTIC ANTENATAL*



La surveillance médicale de la grossesse existe depuis longtemps. Mais les couples exigent désormais un enfant sans anomalie ni handicap et notre société accepte de plus en plus mal le handicap, quel que soit son intensité. A cette fin, la femme enceinte doit se prêter à des examens prénataux dont le nombre n'a cessé de croître. Le diagnostic prénatal s'inscrit donc dans la logique de la surveillance obligatoire des grossesses et dépasse la politique de santé publique traditionnelle, à savoir la protection de la santé de la mère et du fœtus. Les moyens de diagnostic anténatal comprennent plusieurs techniques :
Les techniques d'imagerie et les techniques cytogénétiques ou biologiques.

I. LES TECHNIQUES D'IMAGERIE :

A.L'échographie :

Se fait dans le cadre des examens prénataux obligatoires de surveillance de la grossesse. Elle permet une détermination précise de l'âge gestationnel et le contrôle du bon développement de l'enfant à naître. Grâce à un système de sonde placé sur le ventre de la femme, un faisceau d'ondes ultrasonores rencontre les organes du fœtus. L'image de synthèse obtenue montre les mouvements du fœtus, sa morphologie, sa vie in utero. En reconnaissant les formes et les volumes, l'échographie permet d'apprécier le bon développement du fœtus et de rechercher la présence d'anomalies morphologiques externes et internes telles que des malformations des membres, des malformations cardiaques ou rénales, ou encore des tumeurs diverses.

60 % des interruptions médicales de grossesses (IMG) sont décidés à la suite d'un examen échographique [43].

Le dépistage des malformations congénitales se fait grâce à l'observation visuelle directe au cours du premier trimestre (à partir de 10 SA-12SA), et à la biométrie et la vélocimétrie échographiques au cours du deuxième et du troisième trimestre. Ces dernières permettent le diagnostic des retards de croissance intra-utérins et des macrosomies fœtales, par comparaison à des courbes de croissance normale. Le diagnostic échographique des retards de croissance peut révéler une hypotrophie ou une hypertrophie fœtale [44].

La liste des malformations dépistées au premier trimestre de grossesse augmente sans cesse [45].

Les développements récents de la technologie échographique 3D/4D ont permis d'apporter un certain nombre de progrès en matière d'imagerie fœtale par ultrasons [46].

B. L'imagerie par résonnance 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 [47,48].

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** [49]. Par ailleurs, l'analyse du signal permet de caractériser les images (sang, liquide, méconium). La biométrie est plus facile et reproductible, en particulier le calcul

des volumes (tumeurs, hypoplasie pulmonaire). Initialement réalisée pour l'étude du cerveau, l'IRM permet couramment aujourd'hui d'explorer les anomalies du volume pulmonaire, les tumeurs 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 [50].

C. La fœtoscopie (ou embryoscopie) :

Nous citons dans cette partie la fœtoscopie, comme moyen de dépistage anténatal, à titre indicatif car le développement de l'échographie et les techniques de ponction sous contrôle échographique ont considérablement réduit les indications de la fœtoscopie. Il s'agit d'un examen intra-amniotique du fœtus, à l'aide de fœtoscopie introduite par voie trans-abdominale, entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée. Elle est indiquée en cas d'arrière pensée de maladie fœtale, suspectée en échographie par un aspect inhabituel des structures superficielles du fœtus et notamment les anomalies de la face. Parmi ses risques, le risque d'avortement qui est élevé, et se situe entre 5 et 10%. [51]

II. LES TECHNIQUES CYTOGENETIQUES ET BIOLOGIQUES :

A. Les techniques de prélèvement :

La décision de réaliser un prélèvement fœtal doit être étudiée au cas par cas et tient compte de l'analyse du rapport bénéfice risque. Le choix de la technique dépend essentiellement de deux éléments : l'indication et le terme.

Ces prélèvements sont idéalement précédés d'une consultation spécifique de discussion et d'information où est obtenu le consentement écrit de la patiente. Les documents concernant la carte de groupe sanguin, la recherche des agglutinines irrégulières récentes et les sérologies — toxoplasmose, rubéole, hépatite B, hépatite C, VIH, CMV — peuvent être vérifiés à cette occasion. Tous ces gestes sont effectués sous écho guidage.

1. L'amniocentèse :

Le prélèvement de liquide amniotique par voie abdominale est le plus ancien et le plus courant des prélèvements fœtaux. Il se fait sous contrôle échographique. 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 accollement de l'amnios au chorion à ces stades de la grossesse.

Le risque de fausse couche après amniocentèse est estimé dans la littérature entre 0,5 et 1 %. Dans les équipes spécialisées en médecine fœtale il est légèrement inférieur, se situant entre 0,2 et 0,5 %. L'expérience de l'opérateur représentant certainement le principal facteur de variabilité de ce chiffre(52).



Figure 14 : Amniocentèse échoguidée. L’aiguille est visualisée dans la cavité amniotique. [52]

2. Biopsie de trophoblaste :

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. Il est alors justifié de ne pas attendre le terme de l’amniocentèse pour un résultat qui serait équivalent. De même, si la clarté nucale fœtale est augmentée à l’échographie de 12 SA, le risque d’anomalies du caryotype peut être considéré dans certains cas comme suffisamment élevé pour

proposer une BT et obtenir ainsi un résultat avant la fin du premier trimestre. Il faut cependant rester prudent dans cette dernière indication. Les lignées cellulaires étudiées avec une BT sont exclusivement trophoblastiques et de ce fait certaines anomalies très rares, comme la tétrasomie 12p. peuvent ne pas être révélées, alors que ce diagnostic est accessible à partir des amniocytes.

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

Deux modes de prélèvement sont possibles : La voie abdominale (préférable à cause de sa simplicité, son faible risque infectieux et sa faisabilité qui est proche de 100%) et la voie transcervicale (son indication préférentielle est la situation postérieure du trophoblaste).

Un prélèvement de tissu placentaire est également possible au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre. La recherche d'une mosaïque confinée au placenta (trisomie 16 ou autre) dans le cadre de l'exploration des retards de croissance sévères qui restent inexpliqués, est une des indications en progression pour ce type de prélèvement. La technique est la même qu'au premier trimestre [52].

3. Le prélèvement de sang fœtal (ou la cordocentèse) :

Il s'agit d'un geste relativement plus délicat que ceux précédemment décrits. Il consiste à prélever, sous contrôle échographique, un échantillon du sang fœtal par ponction de la veine ombilicale du cordon. On détecte ainsi les altérations chromosomiques, des maladies de la peau, les cas d'hémophilie, les hépatites, la rubéole, la toxoplasmose, le VIH, les infections congénitales. Depuis 1983, la prise de sang fœtal est devenue une méthode d'examen complémentaire qui a permis d'ouvrir la voie à une véritable médecine fœtale diagnostique et thérapeutique. Plus tardif encore que les deux autres, il se pratique après la 18^e

semaine et n'est évidemment pas sans risque pour le fœtus. Le risque de perte est de 2% environ [53].

4. Le prélèvement des cellules fœtales dans le sang maternel :

Des études menées sur des échantillons de sang de femmes enceintes indiquent que des cellules fœtales passent dans la circulation maternelle, à raison d'environ une cellule par millilitre de sang au cours des grossesses dont le fœtus a un nombre normal de chromosomes, et d'environ 6 cellules par millilitre lorsque le fœtus est trisomique. Malheureusement, l'extrême rareté de ces cellules et le fait qu'elles sont détectées, le plus souvent, par des méthodes immunologiques, peu spécifiques, excluent d'envisager la réalisation de tests génétiques fiables.

Pour confirmer sans aucune ambiguïté l'origine fœtale, les chercheurs ont combiné à cette sélection par la taille une méthode d'analyse moléculaire : les cellules plus volumineuses sont micro disséquées individuellement, leur ADN extrait et amplifié. Puis des séquences de ce dernier, appelées microsatellites, caractérisées par des répétitions de bases variables selon les allèles, sont amplifiées par la technique dite de PCR, afin de rechercher la présence d'un allèle paternel et d'un allèle maternel. La présence de ces deux allèles permet d'affirmer avec certitude la nature fœtale de chaque cellule.

Il y a une étude qui est prévue pour préciser le nombre de cellules fœtales circulantes à différentes semaines de gestation. Il semble en effet que des cellules soient décelables bien avant la onzième semaine. Ce qui laisse espérer un diagnostic plus précoce et par conséquent un vécu moins anxiogène pour les futurs parents [149]

5. Les ponctions liquidiennes fœtales :

Les collections liquidiennes (kystes, épanchements, masses abdominales anéchogènes) sont accessibles à la ponction écho guidée. Ce geste peut être à la fois diagnostique, par le dosage de l'œstradiol pour affirmer l'origine ovarienne d'un kyste, et thérapeutique par la réduction du volume de la masse liquidienne. La position fœtale est, dans ces situations, déterminante pour la faisabilité et la simplicité de la ponction. Si l'orientation du fœtus n'est pas favorable, il faut essayer de le mobiliser et en cas d'échec attendre qu'il change spontanément de position [52].

6. La biopsie des tissus fœtaux :

Les indications sont devenues exceptionnelles du fait du développement de la génétique moléculaire.

B. La place de la biologie dans le diagnostic anténatal :

Grâce à la biologie moléculaire que le diagnostic prénatal a beaucoup progressé dans la mesure où il est devenu plus précoce, plus rapide et plus spécifique (54).

1. Etude du caryotype fœtal : [55]

1. a. Les techniques du caryotype fœtal :

i. Le caryotype fœtal classique :

Le diagnostic prénatal bénéficie de l'adaptation aux prélèvements ovulaires (villosités chorales, liquide amniotique, sang fœtal, urines...) des techniques de cytogénétique élaborées initialement sur les fibroblastes ou les lymphocytes circulants. De tous ces prélèvements, le plus utilisé est l'amniocentèse qui ramène du liquide amniotique contenant des cellules provenant de différents

tissus fœtaux. Ces cellules, présentes en très petit nombre (10 cellules vivantes par millilitre), sont cultivées pour obtenir des métaphases en quantité suffisante pour établir le caryotype. Des améliorations techniques permettent aujourd'hui d'obtenir un résultat en 6 à 10 jours, dans la 13^{ème} semaine d'aménorrhée.

Les chromosomes sont marqués par différents procédés, une alternance de bandes claires et sombres permettant alors de les reconnaître.

ii. Le caryotype en haute résolution :

Lorsqu'une meilleure résolution est nécessaire à l'étude d'un remaniement chromosomique, il est possible, sur des amniocytes en culture et des lymphocytes fœtaux, d'effectuer un caryotype dit en ((haute résolution)).

Cette technique produit un grand nombre de cellules à un stade plus précoce de prophase tardive ou de pro métaphase et permet l'obtention de chromosomes plus longs sur lesquels on peut dénombrer jusqu'à 850 bandes de 3 millions de paires de base environ. Les points de cassure ou les petites délétions peuvent ainsi être précisés.

iii. Hybridation in situ :

Le principe de cette technique repose sur la complémentarité entre les deux brins de la double hélice d'ADN. Un fragment d'ADN marqué (sonde) s'apparie(hybridation) à la séquence d'ADN correspondante sur les chromosomes ; on peut ainsi déterminer le nombre et la localisation de séquences spécifiques.

L'hybridation in situ peut être utilisée en cytogénétique prénatale essentiellement dans trois situations : Le diagnostic des aneuploïdies, le diagnostic des syndromes associés à des micro délétions et l'identification des marqueurs chromosomiques et des remaniements complexes.

1. b. Les indications du caryotype fœtal :

- **Age maternel :** La première indication est celle liée à l'âge maternel, supérieur ou égal à l'âge de 38 ans le jour de la ponction. Cette indication, de loin la plus fréquente, donne lieu à l'établissement d'un caryotype fœtal standard.
- **Anomalie chromosomique parentale :** La deuxième indication concerne les couples dont l'un des conjoints est porteur d'un remaniement chromosomique équilibré (translocation ou inversion).
- **Antécédents d'anomalies chromosomiques :** Lorsqu'un couple a eu une grossesse avec caryotype anormal, le caryotype fœtal est indiqué, bien que le risque de récurrence ne soit pas supérieur au risque lié à l'âge maternel pour les anomalies de nombre. Pour les anomalies de structure survenues in situ, il n'y a pas non plus de risque notable de récurrence et le caryotype est réalisé avec les techniques habituelles. Pour les anomalies héritées, on rejoint la deuxième indication.
- **Diagnostic de sexe :** Le diagnostic du sexe chromosomique est réalisé lorsqu'il y a un risque de maladie génétique liée au sexe.
- **Signes d'appel échographiques.**

2. Les marqueurs sériques maternels :[60]

2. a. Alpha-Foetoprotéine :

L'AFP est présente dans les urines fœtales puis dans le liquide amniotique, puis rejoint le sang maternel par diffusion transplacentaire ou transamniotique. Les taux sériques maternels sont de l'ordre du nanogramme par litre avec un pic de concentration vers 32–36 SA. Le rôle de l'alpha-foeto-proteine chez le fœtus est

inconnu, cependant la modification de sa concentration dans le sérum maternel témoigne très souvent d'une anomalie fœtale [56].

2. b. hCG :

Des études récentes ont fait état de l'intérêt de doser l'hCG entre la 16 et la 18SA de grossesses apparemment normales. La découverte de taux supérieurs aux taux habituellement rencontrés à cet âge gestationnel pourrait être en relation avec une trisomie 21 [57].

2. c. Estriol :

Au 3ème trimestre, le dosage d'Estriol est indiqué en cas de suspicion de souffrance fœtale chronique, tout particulièrement en cas d'hypertension gravidique sévère, de diabète, et de retard de croissance intra-utérin [57].

2. d. Inhibine-A dimerique :

E.M. Wallace et Coll. ont évalué l'inhibine-A dimerique comme marqueur du syndrome de Down au cours du deuxième trimestre. Ce marqueur utilisé seul permet une sensibilité de 62% et une spécificité de 94,7%. Ils ont alors conclu que ce nouveau marqueur est prometteur dans le dépistage anténatal de la trisomie 21 [58].

2. e. Les dosages a triple-test : AFP+HCG+μE3

Le triple-test en cours de grossesse est indiqué en cas de suspicion de : Tératome sacro-coccygienne, Spina bifida, anomalie de la paroi abdominale, atrésie de l'œsophage et Trisomies 13, 18, 21.[58,59]

3. Le sérodiagnostic des maladies infectieuses :

Ce domaine a considérablement évolué. Grâce à la biologie moléculaire, la plupart des maladies responsables d'embryo-fœtopathies sont diagnosticables in utero et certaines peuvent bénéficier d'un traitement.[54]

4. L'analyse moléculaire :

Les techniques d'analyse moléculaire sont utilisées pour le diagnostic anténatal des anomalies génétiques héréditaires. La quasi-totalité des indications retenues pour réaliser un diagnostic prénatal avec ces techniques concerne les couples à risque. Les techniques utilisées font appel à la complémentarité des bases de l'ADN. Ainsi, un segment d'ADN bien identifié et complémentaire de la séquence génomique à étudier permet de cibler précisément cette séquence.

Deux approches sont possibles : l'utilisation de sondes moléculaires et la technique PCR. Avec la génétique moléculaire, il est possible de rechercher une mutation à partir de n'importe quelles cellules du liquide amniotique ou du trophoblaste.

Les méthodes d'analyse directe consistent à mettre en évidence la lésion moléculaire elle-même : possible si la nature de la mutation responsable de l'affection a pu être préalablement identifiée dans la famille. Souvent, il est impossible d'analyser directement la mutation en cause. Le seul recours reste la méthode de diagnostic indirect qui permet de suivre la transmission du gène supposé muter grâce à des marqueurs proches lesquels ont pour effet de différencier la région chromosomique portant le gène muté de celle portant son homologue normal.

Les limites de la biologie moléculaire : Des difficultés pratiques telles que la présence de cellules maternelles dans le prélèvement fœtal, une contamination minime par de l'ADN étranger qui sera amplifié par la technique de PCR ou la mise en évidence fortuite d'une autre paternité [150].



CLASSIFICATIONS DES ANOMALIES



Il existe plusieurs classifications des malformations congénitales, mais la plus utilisée est la classification internationale des maladies (61) qui divise les anomalies congénitales en deux groupes : les anomalies de développement et les anomalies chromosomiques.

I. LES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT :

A. Les malformations du système nerveux central	B. Les malformations du système cardio-vasculaire
• Anencéphalie • Acéphalie • agénésie cérébrale • Anencéphalomyelie • Cranioschisis spina bifida • Hydrocéphalie • Amyélie • Encéphalocèle : • Microcéphalie • Microgyrie • Micromyélie • Hydromyélie • Méningocèle • Méningoencéphalocèle • Myéloméningocèle	• Tronc artériel commun • Dextroposition de l'aorte • Ventricule droit à double issue • Tétralogie de Fallot • Ventricule unique • Communication inter auriculaire • Agénésie des valvules • Maladie d'Ebstein • Insuffisance mitrale • Rétrécissement mitral • Dextrocardie • Persistance du canal artériel • Coarctation de l'aorte

C. Les malformations au niveau de la tête et du cou	D. Les malformations de l'appareil digestif
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 » comprennent : (62) • Division palatine • Bec de lièvre Les anomalies de l'œil comprennent • Anophtalmie • Buphtalmie • Cataracte congénitale • Colobome • Ablépharie • Ptosis • Albinisme oculaire Les anomalies de l'oreille, de la face et du cou comprennent : • Polyotie • Tragus • Microtie • Pterygion du cou • Macrochéilie • Macrostomie	• Aglossie • Macroglossie • Langue plicaturée • Atrésie du canal salivaire • Fistule broncho-œsophagienne • Brachy-œsophage • Mégadolicho-œsophage • Sténose du pylore • Hernie hiatale • Cardiospasme • Diverticule de Meckel • Imperforation anale • Mégacôlon • Volvulus de l'intestin • Vésicule biliaire intra-hépatique Les malformations congénitales de l'abdomen comprennent : • Omphalocèle • Laparoschisis • Fistule omphalo-entérique et de l'ouraque • Extrophie vésicale • Kystes du cordon
E. Les malformations du système uro-génital	F. Les malformations du système ostéo-articulaire
Les anomalies de l'appareil génital comprennent : • Utérus double. • Imperforation de l'hymen.	• Dolichocéphalie • Syndrome de Potter • Torticollis congénital • Lordose posturale • Scoliose posturale

• Ectopie testiculaire. • Cryptorchidie. • Hypospadias. • Hermaphrodisme Les anomalies de l'appareil urinaire comprennent : • Rein poly kystique. • Hydronéphrose • Reins ectopiques • Rein en fer a cheval • Duplicité urétérale • Duplication du rein	• Luxation de la hanche • Pied bot varus équin • Polydactylie • Syndactylie • Coxa valgie • Coxa –vara • Genu valgum • Hallus valgus
--	---

II. LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES :

Les principales aberrations chromosomiques comprennent :[61]

- **syndrome de down :**

C'est dit aussi trisomie 21, un état pathologique du à la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21^{ème} paire et caractérisé cliniquement par un syndrome dysmorphique très stéréotypé, une débilité mentale et de fréquentes malformations viscérales.

- **syndrome d'Edwards :**

C'est dit aussi trisomie 18, c'est une malformation complexe par aberration

chromosomique portant sur la 18^{ème} paire, associant des malformations craniofaciales et digitales et des malformations viscérales.

- **syndrome de Patau :**

C'est dit aussi trisomie 13, un syndrome malformatif par aberration chromosomique portant sur la 13^{ème} paire, associant des graves anomalies craniofaciales et oculaires avec fréquemment polydactylie et surdité.

- **syndrome du cri du chat :**

Syndrome malformatif du a une délétion de la moitié du bras court du chromosome 5 associant des dysmorphismes et bien sur un cri particulier évoquant la plainte du chat.

- **syndrome de Turner :**

Caractérisé par une agénésie ovarienne associée à un dysmorphisme caractéristique (nanisme, implantation basse des cheveux).

- **syndrome de klinefelter :**

Dysgénésie gonadique masculine due à une anomalie gonosomique avec excès de chromosomes X. le syndrome s'accompagne d'une atrophie testiculaire.

Il existe une autre classification qui regroupe les malformations congénitales en deux entités [63] :

- ❖ **Les malformations cliniquement inapparentes** où il est difficile d'établir le diagnostic, elles sont caractérisées par l'apparition de plusieurs complications.
- ❖ **Les malformations cliniquement apparentes à la naissance** dont le diagnostic est évident.

L'objectif de notre revue est de discuter les principales et les plus fréquentes anomalies de la 2^{ème} entité, c'est-à-dire les anomalies congénitales visibles à la naissance. Ces malformations sont :

- Les anomalies congénitales apparentes de fermeture du tube neural
- Les anomalies congénitales du pénis
- Les malformations congénitales apparentes de la paroi abdominale
- Les fentes labio-palatines
- Les malformations congénitales apparentes des mains et des pieds
- Les malformations angiomateuses cutanées.



LES MALFORMATIONS

CLINIQUEMENT

APPARENTES



I. LES ANOMALIES DE FERMETURE DU TUBE NEURAL :

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) désignent un ensemble de malformations congénitales résultant d'un **défaut de fermeture du tube neural lors de la 4^{ème} semaine de développement embryonnaire**. Cet accident peut survenir à tous les niveaux de la plaque neurale, de l'extrémité rostrale (céphalique) à l'extrémité caudale, sur une étendue variable. Il en résulte des anomalies du tissu nerveux correspondant (cérébral ou médullaire), ainsi que des méninges, des structures osseuses (vertèbres ou crâne) et des téguments.

On distingue deux formes principales : les **dysraphies encéphaliques** (anencéphalie, encéphalocèle, etc.) et les **dysraphies médullaires** (ou **Spinabifida**). Ces malformations sont particulièrement fréquentes (1/1 000 grossesses en France actuellement [64]).

Plusieurs auteurs ont noté l'influence de facteurs sociaux, les AFTN étant plus fréquentes dans les milieux défavorisés (peut être en rapport avec une carence nutritionnelle)[65].

Enfin, il existe un déséquilibre de sex-ratio, en particulier en cas d'**anencéphalies**, trois fois plus fréquentes en cas de fœtus féminin[66].

A. Les dysraphies encéphaliques :

1. Définitions :

➤ Anencéphalie :

C'est l'absence de voûte crânienne, avec dégénérescence du cerveau exposé au liquide amniotique, laissant place à un tissu conjonctivo-vasculaire à la base du

crâne. Le tronc cérébral est généralement présent. Il s'y ajoute une dysmorphie faciale caractéristique, en « faciès de batracien », du fait d'une protrusion exagérée des globes oculaires. L'anomalie peut se prolonger par une non-fermeture du tube neural rachidien plus ou moins étendue (craniorachischisis ou anencéphalodysraphie).

➤ **Exencéphalie :**

Elle est le plus souvent considérée comme l'équivalent de l'anencéphalie, à un degré moindre (absence partielle de la voûte crânienne), ou à un stade évolutif antérieur (nécrose moins avancée du tissu cérébral).

➤ **Encéphalocèle (figure.15) :**

Il s'agit d'un défaut localisé d'ossification de la voûte crânienne avec hernie de méninges et de liquide céphalorachidien, avec ou sans tissu cérébral (faisant la distinction entre méningo-encéphalocèle et méningocèle pure), avec ou sans couverture cutanée. En cas de méningo-encéphalocèle, le volume de tissu cérébral hernié est très variable ; il s'y associe toujours des anomalies de développement cérébral (troubles de migration neuronale, agénésie commissurale variable). Lorsque les cavités ventriculaires sont entraînées dans la hernie, le terme de méningo-hydro-encéphalocèle est employé.

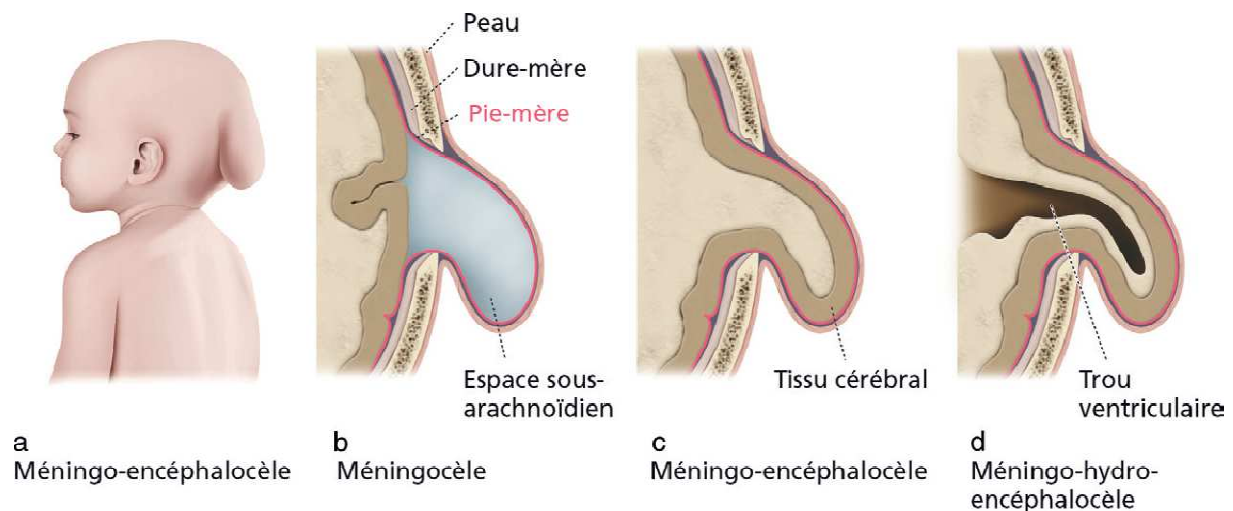


Figure.15 : Différents types de méningo-encéphalocèle. **D'après 64**

2. Diagnostic anténatal :

Il est généralement fait lors de l'échographie de fin du 1^{er} trimestre. **L'anencéphalie** devrait être reconnue à ce terme par l'échographiste qui ne peut réaliser la coupe classique de mesure du diamètre bipariétal en l'absence de voûte crânienne au-dessus des orbites (**fig. 16**) et du fait de la non-visualisation des plexus choroïdes en « ailes de papillon ». Dans le cas d'une **exencéphalie**, ces signes sont partiels.

Le diagnostic d'une **encéphalocèle** est plus difficile au 1^{er} trimestre, surtout si elle est de petite taille, et ne se fait alors qu'à l'échographie du 2^{ème} trimestre : on visualise une hernie liquidienne ou contenant du tissu cérébral échogène, s'extériorisant à travers un défaut osseux le plus souvent occipital ; il est alors important d'évaluer les lésions cérébrales associées.



Figure.16 : Anencéphalie (échographie à 12 SA) , d’après [64].

Dans tous ces cas, un contrôle du caryotype fœtal est recommandé, par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse selon le terme de diagnostic. Si la grossesse est poursuivie, il faut rechercher par l'échographie des malformations associées. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut, si nécessaire, préciser le pronostic en différenciant une ménigocèle pure d'une méningo-encéphalocèle (présence de tissu cérébral hernié) et en recherchant des lésions cérébrales associées.

3. Pronostic :

Dans les cas **d'anencéphalies/exencéphalies**, le pronostic est très mauvais.

En cas **d'encéphalocèle**, le pronostic est variable. Il dépend essentiellement de son contenu (avec ou sans tissu cérébral), de son volume, de sa localisation, ainsi que des malformations associées, en particulier cérébrales.

B. Les dysraphies médullaires ou Spina bifida :

1. Définitions :

Au sens littéral, le terme **spina bifida** (« épine bifide ») désigne une absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs. On en distingue plusieurs formes anatomiques :

Spina bifida cystica : les structures méningées et nerveuses font saillie à travers l'ouverture des arcs vertébraux, formant une tuméfaction plus ou moins épidermée. On parle de méningocèle s'il s'agit d'une simple poche d'arachnoïde contenant du liquide céphalorachidien (**fig. 17**), ou de myéloméningocèle (forme la plus fréquente) lorsque les structures nerveuses sont herniées dans la tuméfaction.

Spina bifida aperta (myéloschisis ou rachischisis) : il y a rupture des téguments ainsi que des méninges en regard de l'ouverture des arcs vertébraux ; la moelle présente un aspect de plaque neurale dont les bords sont en continuité avec le revêtement cutané (**fig. 18**).

Spina bifida occulta : il n'intéresse que l'arc vertébral postérieur ; les structures méningées et nerveuses sont à leur emplacement habituel et les téguments sont indemnes.

Spina-lipome : située en région lombosacrée, il associe l'ouverture d'arcs vertébraux postérieurs et un lipome intra- et extra rachidien.



Figure.17 :Méningocèle lombaire épidermée chez un nouveau-né à terme. La taille de la tuméfaction va doubler en quelques jours, conduisant à une chirurgie à J10. L'évolution est excellente à l'âge de 3 ans.**D'après [64].**



Figure.18 : Rachischisis dorsal bas et lombaire. **D'après [66]**

Le spina bifida siège le plus souvent en région lombosacrée (90 %), parfois en région thoracique ou cervicale. Une malformation d'Arnold-Chiari de type II (ACII) est souvent associée aux Spina bifida cystica et aperta (80 à 90 % des cas).

2. Dépistage anténatal :

2. a. Diagnostics biochimiques :

Ils ont un intérêt limité en regard de l'échographie. En population générale, le dépistage des AFTN repose sur le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) sérique maternelle.

En cas d'AFTN, l'AFP diffuse vers le liquide amniotique puis dans le sérum maternel où les taux augmentent proportionnellement à l'importance de la lésion ouverte. L'augmentation de l'AFP est aussi constatée en cas d'ouverture

abdominale antérieure (omphalocèle, laparoschisis), en cas de syndrome néphrotique fœtal, d'anasarque fœtal ou encore en cas de contamination du liquide amniotique par du sang fœtal (à la suite d'une amniocentèse traumatique par exemple). À l'inverse, quand l'AFTN est couverte par une peau saine (en cas de méningocèle), les concentrations restent normales.

Cependant, il a été déjà largement démontré que l'échographie peut remplacer le dosage sérique maternel d'AFP pour le dépistage d'AFTN [67,68].

2. b. L'échographie du 2^{ème} trimestre :

Le diagnostic est fait le plus souvent lors de l'échographie morphologique de 22 semaines d'aménorrhée (SA), ou lors d'une échographie morphologique précoce indiquée par un taux d'alpha-foetoprotéine sérique maternel élevé.

Ce sont généralement les signes indirects (au niveau cérébral) qui attirent l'attention et aident à faire le diagnostic, surtout pour les formes aperta plus discrètes. La coupe de mesure du diamètre bipariétal permet de remarquer la déformation du crâne en « citron » (aplatissement des os frontaux lié à la basse pression intracrânienne).

Les signes échographiques directs précisent ensuite la malformation causale, en balayant le rachis dans les trois plans de l'espace, et en analysant à la fois les vertèbres, le revêtement cutané et le contenu herniaire (**fig. 19 et 20**).



Figure.19 :Spina bifida cystica lumbosacrée en coupe transversale (échographie à 16 SA).D'après [64]

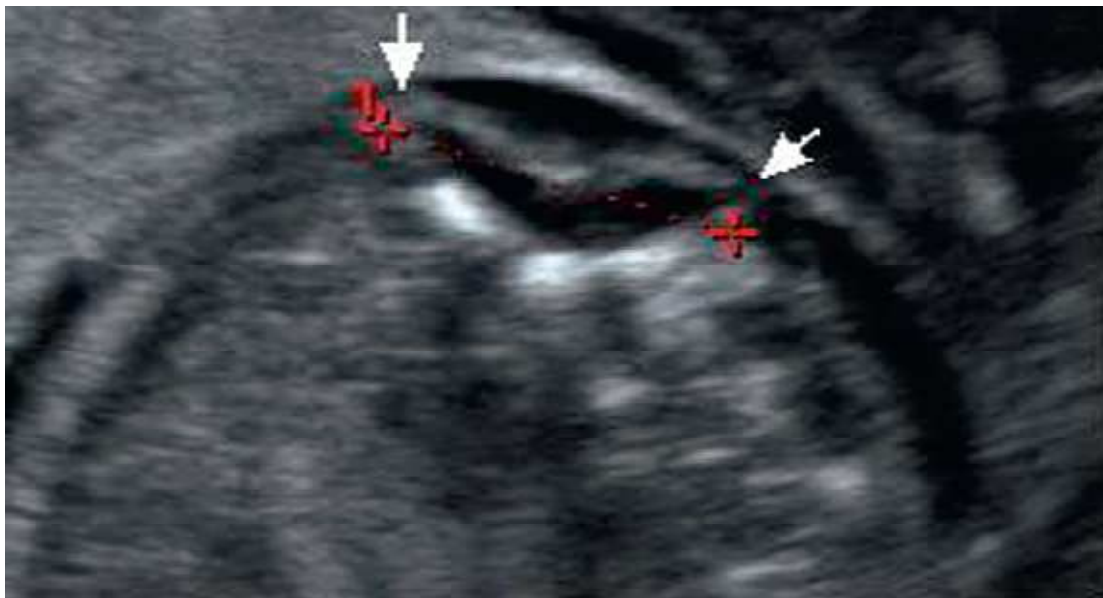


Figure.20 : Spina bifida aperta lombaire en coupe transversale (échographie à 22 SA).

L'échographie tridimensionnelle peut compléter l'étude du rachis fœtal : elle semble apporter une plus grande précision dans l'estimation du niveau et de l'étendue des spina bifida, avec une meilleure concordance postnatale [69,70].

Le diagnostic échographique du spina bifida est parfois possible dès l'échographie du 1er trimestre devant une irrégularité de la partie caudale (71,72) ; la visualisation du 4e ventricule cérébral, récemment décrite [73] et encore à évaluer, pourrait permettre la détection précoce d'une malformation d'Arnold-Chiari et aider au diagnostic de spina bifida.

3. **Pronostic :** Il est souvent sévère, rarement précis

À la naissance, le nouveau-né risque de présenter une malformation d'Arnold-Chiari symptomatique, qui peut mettre en jeu le pronostic vital durant les premiers jours de vie (compression du tronc cérébral responsable d'une défaillance respiratoire), ou une hypertension intracrânienne. Dans ces cas, une intervention neurochirurgicale rapide s'impose (décompression du tronc cérébral, dérivation ventriculo-péritonéale). Il existe aussi un risque infectieux lorsque le spina bifida n'est pas épidermisé (accueil du nouveau-né dans un sac stérile).

À moyen et long termes, les principales complications sont les suivantes [64] :

- Une **hydrocéphalie** de degré variable, dont l'impact sur le développement cognitif est influencé par les complications des dérivations (obstruction et infections, imposant une révision des shunts).
- Une **altération motrice et sensitive des membres inférieurs**, dont la sévérité dépend du niveau lésionnel.

- Une **altération des fonctions sphinctériennes**: il s'agit de troubles urinaires (troubles urodynamiques, incontinence urinaire) et de la continence anale.
- Des **troubles de la sexualité et fertilité**.



Figure.21 : Aspect d'un mort –né anencéphale. **D'après [74].**



Figure.22 : un nouveau-né qui présente une hydrocéphalie. D'après [74]

II. LES ANOMALIES DU PENIS :

Les malformations du pénis représentent une part très importante des malformations génito-urinaires vues en urologie pédiatrique. Il s'agit le plus souvent de malformations dont les conséquences sont exclusivement esthétiques. Plus rarement, les conséquences peuvent mettre en jeu la fonction urinaire ou sexuelle. Ces malformations sont en général détectées dès la naissance ou, au plus tard, dans la petite enfance. Néanmoins un certain nombre d'entre elles ne peut être vu qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte, ou encore se présenter sous la forme de complications tardives du traitement chirurgical initial [75].

Dans cette partie, on va détailler les hypospadias et les épispadias, car ce sont les malformations génito-urinaires les plus fréquentes, sans oublier de dire qu'il y a une autre grande entité des malformations urogénitales constituée par les ambiguïtés sexuelles qui posent des problèmes

psychologiques, éthiques et économiques pour la famille, la société, les professionnels de santé et même pour le sujet atteint.

A. L'hypospadias :

1. Définition et étiologies :

Le mot « hypospadias » vient de la racine grecque « hypo » en dessous et « spade » ouverture. La définition de cette malformation repose sur l'anomalie de la position du méat. Toutefois, l'hypospadias n'est pas limité à une anomalie du méat, mais correspond à un défaut de développement des tissus de la partie ventrale du pénis [75,76].

Trois anomalies sont retrouvées chez un garçon porteur d'un hypospadias (**Fig. 23**) :

- un méat ectopique ;
- une hypoplasie des corps spongieux et du tissu cutané entraînant une « coudure » plus ou moins prononcée ;
- un tablier préputial dorsal.

C'est une malformation très fréquente, elle touche **8 nouveau-nés sur 1000**[63].

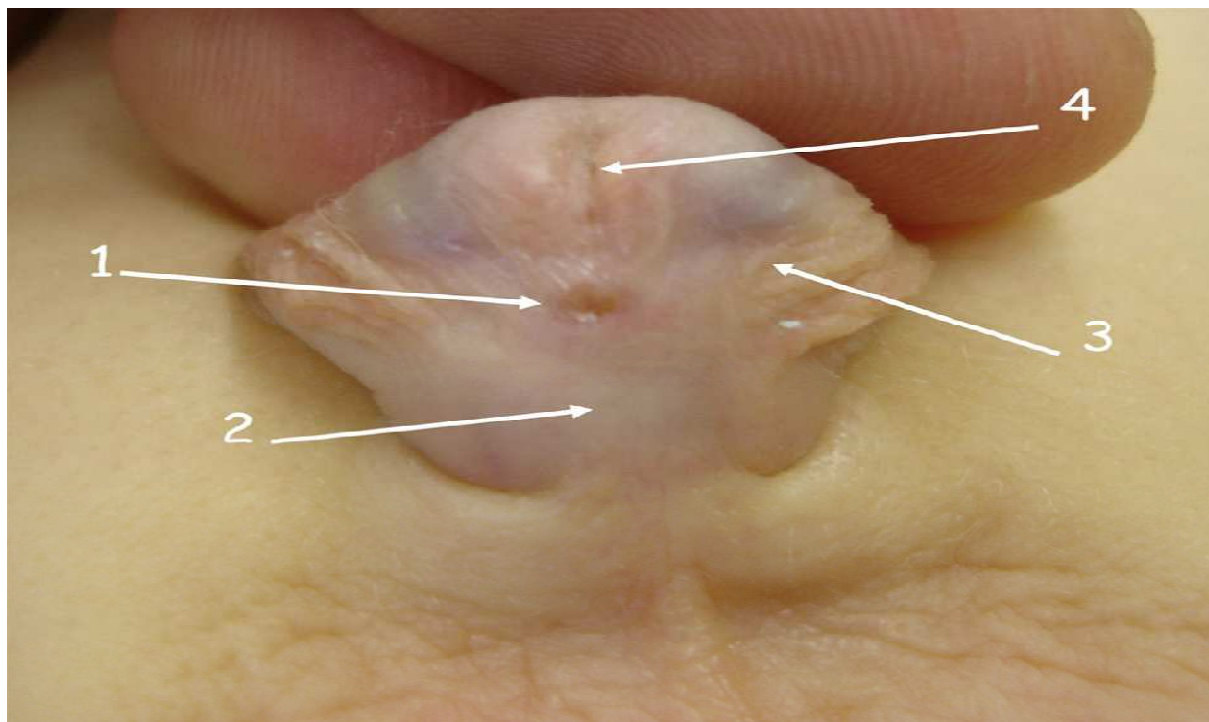


Figure.23 : Les trois anomalies retrouvées chez un garçon porteur d'un hypospadias : **1** : un méat ectopique ; **2** : une hypoplasie des corps spongieux et du tissu cutané entraînant une courbure plus ou moins prononcée ; **3** : un tablier préputial dorsal ; **4** : méat orthotopique borgne. **D'après [77]**

L'étiologie des hypospadias est encore inconnue. Les causes suspectées sont multiples avec un rôle central des androgènes au cours des premières semaines de vie intra-utérine. Ont été évoqués [78,79]:

- Un déficit endocrinien par insuffisance de sécrétions ou de récepteurs ;
- Les anomalies génétiques pouvant aboutir à un hypospadias sont variées et peuvent concerner aussi bien les cascades enzymatiques hormonales que les facteurs de croissance responsables de la formation de l'urètre pénien [80];

- Une ischémie est suspectée devant la fréquence des hypospadias chez les enfants hypotrophes. On note également une augmentation de fréquence dans les grossesses gémellaires et souvent le plus petit des jumeaux est touché [81] ;
- L'environnement : les individus sont de plus en plus souvent en contact avec des perturbateurs endocriniens *estrogène-like* expliquant l'augmentation de fréquence de cette anomalie [82].

2. Les formes cliniques :

Les différentes formes sont classiquement définies selon la position du méat, l'aspect du prépuce et des tissus de la face ventrale du pénis [76].

On distingue les formes pénoscrotales (**Fig. 24**), périnéales (**Fig. 25**), péniennes et balaniques (**Fig. 26**). La position du méat n'est pas le seul facteur de sévérité. L'importance de la courbure, le degré d'hypoplasie des tissus ventraux, la largeur de la plaque urétrale et la taille du pénis sont également déterminants pour préjuger des difficultés opératoires et du résultat final. Inversement, on peut fréquemment voir un prépuce incomplet avec un méat urétral en place «hypospadias raté ou avorté ». Le traitement, s'il est jugé souhaitable, se limite à la reconstruction du prépuce ou à la réalisation d'une posthectomie.



Figure 2 : Formes pénoscrotales. **D'après [77]**



Figure.25 :

Formes
périnéales.

D'après 77



Figure.26 :
 Hypospadias
 balanique sous
 un prépuce
 complet.
D'après [77]

3. Les anomalies associées :

Le plus souvent, l'hypospadias est isolé sans anomalie associée. Il peut néanmoins être intégré dans des syndromes polymalformatifs. Il est classique de rechercher des anomalies du haut appareil (un reflux, une hydronéphrose, duplicité, etc.). Néanmoins, si les uretères, les reins et la vessie sont normaux sur les échographies anténatales, il n'est pas nécessaire de renouveler les examens après la naissance.

Les anomalies génitales associées seront systématiquement recherchées. Une cryptorchidie unilatérale peut être rencontrée dans 10 % des cas. Les cryptorchidies bilatérales associées à un hypospadias postérieur peuvent entrer

dans le cadre d'états intersexués. Ils relèvent d'une prise en charge dans des centres de référence et doivent inciter à la prudence pour la déclaration du sexe de naissance encas d'association hypospadias et cryptorchidie.

4. Le traitement :

Le traitement est chirurgical mais il n'est pas obligatoire. S'il s'agit pour les hypospadias sévères d'une indication fonctionnelle, dans un grand nombre de cas le but de l'intervention est esthétique : redonner au pénis un aspect « normal ».

Lorsque la fonction sexuelle ou de reproduction peut être compromise par une courbure importante et par un méat très proximal, la réparation s'impose. Mais, la courbure de la verge sur les hypospadias antérieurs non opérés finit presque toujours par s'atténuer alors qu'elle semble « se fixer » en cas d'opération incomplète.

Un adulte prenant l'avis d'un urologue pour un hypospadias jamais opéré doit être considéré avec circonspection :si, jusqu'alors le patient a eu des érections droites, a pu contrôler ses mictions, que son méat est pénien moyen, et surtout qu'il a jusque-là supporté cette particularité, il est certainement déraisonnable de lui proposer une intervention. On sait depuis longtemps qu'il est plus difficile d'obtenir un résultat satisfaisant en intervenant après la puberté [83,84].

De plus, des patients âgés, porteurs d'un hypospadias jamais opéré se présentent « comme tout le monde » aux consultations d'urologie générale : dans la quasi-totalité des cas, ils ont eu une vie normale, et de manière surprenante une verge droite en érection.

B. L'épispadias :

1. Définition- Généralités :

L'épispadias est une ouverture dorsale de l'urètre « ouvert en dessus ». Fréquemment associé à une exstrophie vésicale, il est isolé dans 10 % des cas. Le méat urétral se situe soit au niveau du gland, de la face dorsale du pénis, ou en regard de la symphyse pubienne. Dans ce cas, l'atteinte du sphincter entraîne une incontinence urinaire. On distingue donc des épispadias continents et incontinents (**Fig. 27**).

La plaque urétrale est sur la face dorsale, mais profonde et entourée par le relief des corps caverneux.

Le plus souvent, le prépuce est incomplet prenant l'aspect d'un tablier préputial ventral. Dans les formes glandulaires le prépuce peut être complet, le diagnostic ne se faisant qu'après le décalottage, et parfois à l'âge adulte(**Fig.28**).

Les épispadias sont rares par rapport aux hypospadias, ils touchent environ un nouveau-né sur 50 000 naissances [63]. Ces anomalies sont souvent associées à une incontinence par malformation sphinctérienne, et dans ce cas diagnostiqués dès la petite enfance. L'atteinte du sphincter dans les formes pénienues est appréciée par la clinique et éventuellement par la cystographie rétrograde. Dans les formes les plus graves, le diagnostic anténatal est parfois réalisé.

La réalisation d'une échographie rénale et d'une urétrographie est justifiée, à la recherche d'une anomalie associée. Si c'est le cas, une association syndromique sera à rechercher [75].



Figure.27 : Epispadias pénien continent. **D'après [77].**

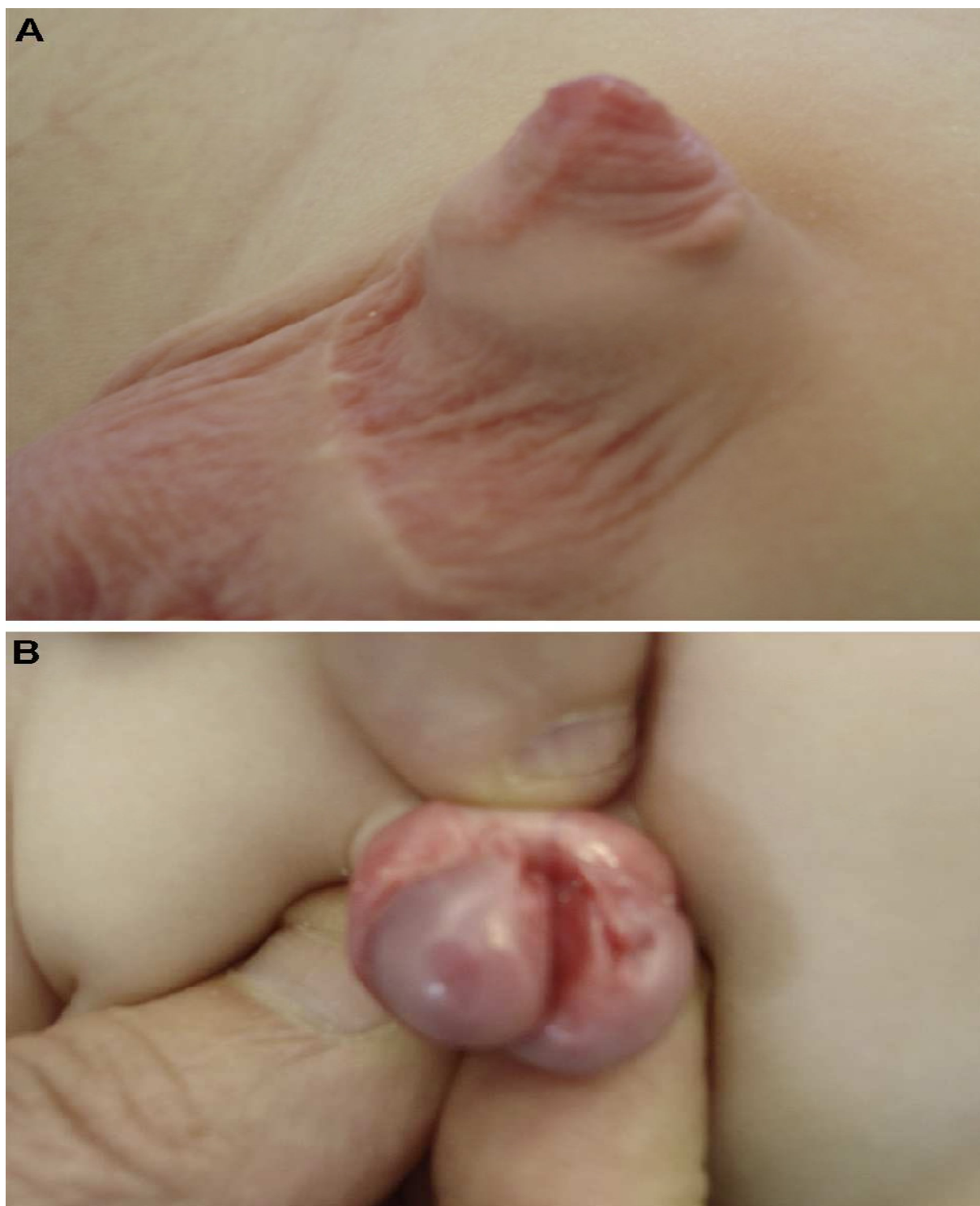


Figure.28 : Epispadias glandulaire sous un prépuce complet. **D'après [77].**

2. Les étiologies :

Elle apparaît commune à l'épispadias, l'exstrophie vésicale, et l'exstrophie cloacale. On attribue ces malformations à un déficit en mésoderme de la région sous-ombilicale avec persistance de la membrane cloacale au pôle céphalique par rapport aux tubercules génitaux.

La découverte de facteurs tératogènes entraînant des exstrophies cloacales oriente plutôt vers une hypothèse vasculaire [85].

3. Le traitement :

Le traitement chirurgical en un temps est généralement admis. Les formes continentes peuvent être opérées à l'âge de six mois. Dans les formes incontinentes et d'exstrophie vésicale, il est classique que la cure soit réalisée en période néonatale, mais il n'y a pas de consensus formel [86].

Les suites opératoires peuvent être compliquées, même très tardivement, de fistule et de sténose, et aussi d'infections chroniques sur poils intra urétraux. Une perte du gland ou des corps caverneux a été décrite, probablement due à une dissection imprudente [87]. À long terme le résultat esthétique est souvent analysé comme moyen, du fait de la petite taille de la verge. Mais un résultat fonctionnel convenable ne doit pas faire oublier le risque tumoral de la vessie chez ces patients arrivés à l'âge adulte.



Figure.29 :

Epispadias
pénien.

**D'après
[63]**

III. LES MALFORMATIONS DE LA PAROI

ABDOMINALE :

Les malformations de la paroi antérieure du fœtus constituent un large spectre d'affections hétérogènes de gravité et de pronostic variables. Le dépistage de la plupart de ces malformations peut être réalisé précocement grâce à l'échographie. Si une anomalie survient au cours du développement embryonnaire de la paroi abdominale (voir le chapitre des rappels embryologiques), le défaut pariétal peut siéger :

- à la jonction thoraco-abdominale [coelosomie supérieure : ectopia cordis, bifidité sternale, le syndrome de Cantrell (omphalocèle sus-ombilicale, fente sternale et ectopie cardiaque)] ;

- au niveau de la région péri-ombilicale (coelosomie moyenne : omphalocèle et laparoschisis, le syndrome du cordon ombilical court, la séquence des bandes amniotiques) ;
- au niveau de la région pelvienne (coelosomie inférieure : exstrophie vésicale et cloacale).

Le diagnostic anténatal doit permettre de préciser le type de malformation et de rechercher l'existence de malformations ou d'anomalies du caryotype associées.

Dans ce chapitre, nous détaillerons les malformations les plus fréquentes de la paroi abdominale qui sont : Le laparoschisis, l'omphalocèle et l'exstrophie vésicale.

A. Laparoschisis :

1. Définition et physiopathologie :

Le laparoschisis correspond à une aplasie de la paroi abdominale antérieure située à droite de l'implantation du cordon qui est normale. L'intestin éviscéré est toujours le siège d'une mal rotation et d'une absence de fixation secondaire à la paroi abdominale postérieure. L'aplasie est toujours de petite taille et intéresse tous les plans : péritoine, muscles et peau. Le cordon ombilical est normal et quasiment toujours séparé de l'orifice pariétal par un pont cutané intact.

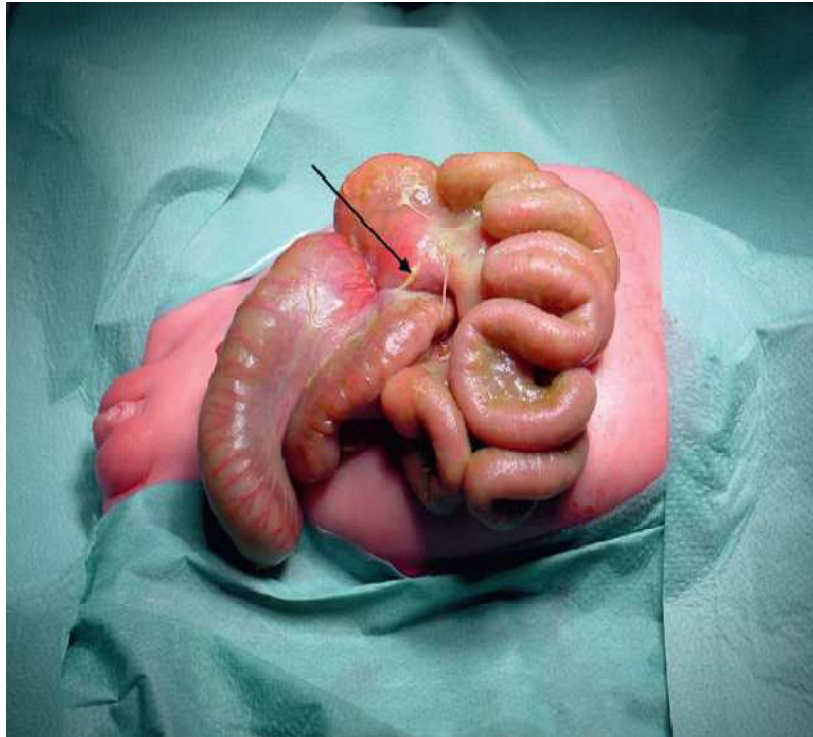


Figure.30 :

Laparoschisis. Vue opératoire. Périviscérite (flèche). D'après [87].

Plusieurs hypothèses pathogéniques ont été proposées [88] :

- accident vasculaire de l'artère ombilico-mésentérique droite [89] ;
- absence d'involution de la veine ombilicale droite conduisant à une nécrose de la paroi abdominale [90].

La fréquence du laparoschisis est de 1 à 2,5 pour 10 000 naissances avec une égale fréquence entre les deux sexes. L'augmentation de l'incidence laisse supposer l'implication de facteurs tératogènes environnementaux [91]. L'incidence des malformations associées (souvent d'origine ischémique) est rare (8,6 %) et le risque d'anomalie chromosomique n'est pas augmenté [92].

2. Diagnostic anténatal :

Le diagnostic est actuellement le plus souvent fait lors de l'échographie du 1er trimestre. Les critères diagnostiques [88] sont :

- la présence d'anses intestinales (grêle et côlon parfois), non recouvertes par une membrane, flottant librement dans le liquide amniotique et faisant hernie à travers un orifice para-ombilical droit ;
- le cordon ombilical est normalement inséré au bord gauche du défaut pariétal.

D'autres organes peuvent être éventuellement herniés : le côlon, l'estomac, plus rarement le système génito-urinaire, mais jamais le foie. Cependant, la présence d'autres organes herniés doit faire craindre une malformation plus complexe et rechercher des malformations associées. Le laparoschisis étant dans la majorité des cas non associé à une aberration chromosomique, la réalisation d'un caryotype est discutée.



Figure.31 : Laparoschisis. Dilatation digestive intra-abdominale (flèche).

D'après [87]

3. Le traitement et pronostic :

Le traitement est chirurgical. L'intervention a lieu rapidement après stabilisation hémodynamique.

Le pronostic est bon avec un taux de survie dépassant les 90 %. En cas de périviscérite sévère, le pronostic néonatal immédiat peut être compromis et la morbidité postnatale augmentée. La réintégration des anses intestinales responsable d'une augmentation délétère de pression abdominale et d'une accentuation des phénomènes ischémiques peut compromettre le pronostic vital.

B. L'omphalocèle :

1. Définition et épidémiologie :

L'omphalocèle est due à l'absence de fermeture de la paroi ventrale de l'embryon avant 11 SA. C'est une hernie médiane à travers l'orifice du cordon ombilical d'une partie des viscères abdominaux. Elle peut contenir l'intestin grêle, le côlon, l'estomac et le foie, et est recouverte par un sac translucide formé du péritoine et de l'amnios espacés par la gelée de Wharton. Le cordon est inséré en haut du sac. Le défaut abdominal est de taille variable.

Sa fréquence est de 1 pour 2 000 à 4 000 naissances avec un ratio de 5 fœtus masculins pour 1 fœtus féminin(87). Il n'existe pas de cause tératogène connue ni de relation avec l'âge maternel. Les malformations associées sont fréquentes et s'intègrent dans de nombreux syndromes polymalformatifs, avec ou sans anomalies chromosomiques.



Figure.32 : omphalocèle. D'après [63]

2. Diagnostic anténatal :

Le diagnostic échographique est possible à partir de la 11^{ème} SA sur les critères suivants (**fig.33**) [88] :

- présence d'une masse médiane au niveau de la paroi abdominale, limitée par une membrane et contenant des viscères, mieux visible en coupe sagittale puisqu'elle permet d'identifier la veine ombilicale qui encorbel le défaut abdominal ;
- insertion anormale du cordon au sommet de la malformation.

Il est extrêmement rare que le sac limitant l'omphalocèle se rompe in utéro.

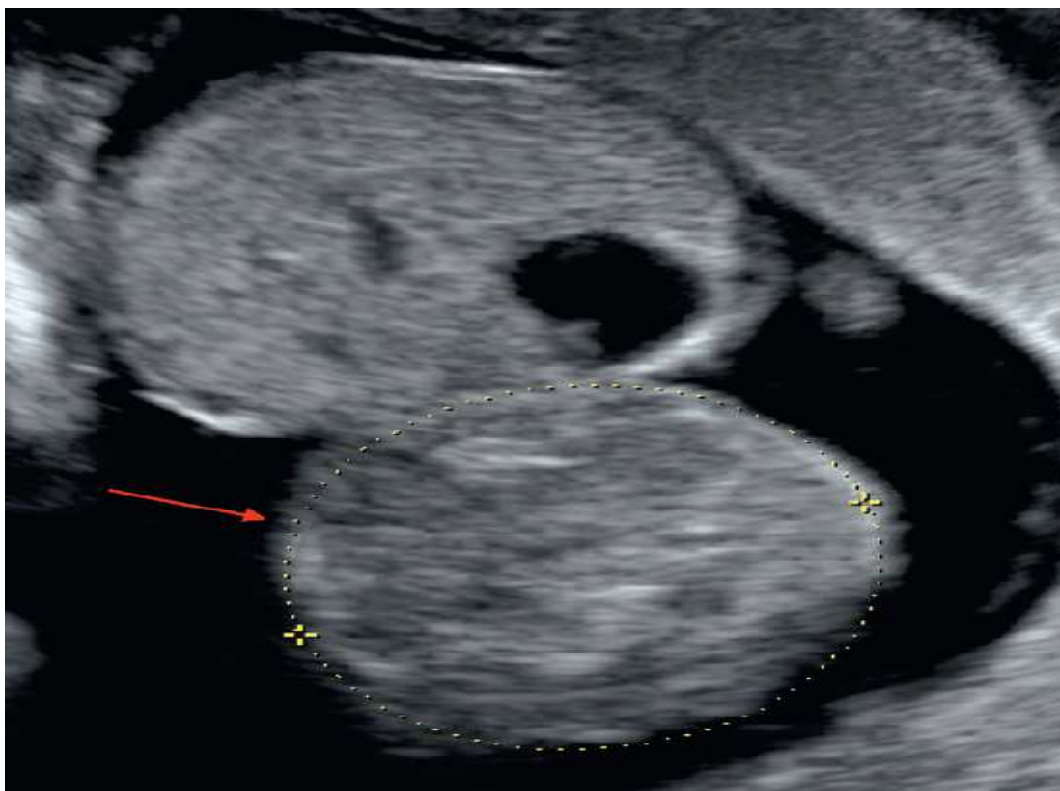


Figure.33 : Omphalocèle. Diagnostiqué ici au 1^{er} trimestre (flèche). **D’après [8]**

Une fois le diagnostic d'omphalocèle posé, la recherche de malformations associées (67 à 88 % des cas) **(93)** doit être systématique car leur présence augmente le risque d'aneuploïdie et conditionne le pronostic et la prise en charge. Les anomalies les plus fréquentes regroupent : Les cardiopathies (30 à 50 %) ; les malformations craniofaciales ; les malformations du système nerveux central, du système gastro-intestinal (moins que dans le laparoschisis), du système génito-urinaire (4 à 15 % des cas) ou du système musculo-squelettique et un syndrome poly malformatif (syndrome de Beckwith- Wiedemann qui associe une macrosomie, une macroglossie et une viscéromégalie).

Un caryotype obtenu par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, doit toujours être réalisé à la recherche des anomalies chromosomiques qui sont associées à

une omphalocèle dans 10 à 15 % des cas lorsqu'elle est isolée et jusqu'à 40 % des cas lors d'associations malformatives [87].

3. Traitement et pronostic :

Dès la naissance, on protégera les viscères herniés dans un sac plastique stérile (sac à grêle) et on devra stabiliser l'état hémodynamique du nouveau-né avant la chirurgie. L'intervention a pour but la fermeture pariétale et la réintégration des viscères herniés dans l'abdomen. Le traitement de l'omphalocèle dépend essentiellement du diamètre du défaut pariétal[94].

Le pronostic dépend essentiellement de la taille et du contenu de l'omphalocèle et aussi de la présence ou non de malformations associées. Le taux de survie postnatale des formes isolées est de 95 % [87].

C. L'extrophie vésicale :

1. Définition et épidémiologie :

L'extrophie vésicale (**figure.34**) fait partie des coelosomies inférieures. La vessie est ouverte vers la cavité amniotique, sa paroi antérieure faisant défaut ; la muqueuse de sa paroi postérieure, plus ou moins végétante, se poursuit directement par le plan cutané avoisinant [95].



Figure.34 :
L'extrophie
vésicale.D'a
près [63]

L'extrophie vésicale peut constituer une malformation isolée, partielle ou complète, qui est l'entité la plus fréquente. Elle peut aussi faire partie d'une forme élargie avec extrophie cloacale, d'un syndrome poly malformatif complexe tel que le complexe omphalocèle, extrophie vésicale, imperforation anale, Spina bifida (OIES) ou encore rentrer dans le cadre de la maladie des membranes amniotiques et s'intégrer au Limb body wall complex syndrome [96].

Cette malformation est plus fréquente chez les garçons (3 pour 1) et est de l'ordre de 1 sur 30 000 naissances [97].

Embryologiquement, cette malformation est due à un défaut de développement de la membrane cloacale, empêchant la migration du mésenchyme vers la ligne médiane. L'extension anormale à des degrés divers de la lame entoblastique dans l'épaisseur du tubercule génital pourrait expliquer tous les types de membrane urogénitale anormale, donc tous les degrés d'exstrophie.

2. Diagnostic anténatal :

La vessie peut être reconnue dès 11 semaines d'aménorrhée(SA) dans la plupart des cas (environ 80 %) et ce, d'autant plus qu'un contrôle est fait dans les 20 à 30 minutes qui suivent en cas d'absence de visualisation de la vessie [96].

Le signe échographique essentiel est l'absence permanente de visualisation de la vessie lors de deux examens à 30 minutes d'intervalle, alors que le haut appareil urinaire est normal ainsi que la quantité de liquide amniotique(98). En coupe sagittale, il existe un bombement « fripé » de la paroi.

Elle peut parfois s'associer à d'autres éléments malformatifs : fistule recto-vésicale, agénésie colique, imperforation anale, malformation génitale.

3. Traitement et pronostic :

La correction chirurgicale est très complexe et nécessite plusieurs temps opératoires. Le chirurgien doit résoudre trois problèmes : le problème urinaire, le problème génital et le défaut pariétal. Cela suppose la fermeture de la vessie dans les deux premiers jours de la vie avec allongement et libération de la verge en même temps et à partir de l'âge de 4 à 5ans ou plus tard si possible, on réalise une réimplantation anti reflux et une reconstruction cervico sphinctérienne [87].

Cependant, quelle que soit la méthode employée, cette chirurgie connaît un grand nombre d'échecs étant donné l'ampleur de la malformation.

Les risques majeurs de cette malformation sont l'incontinence urinaire dans les deux sexes et les séquelles au niveau de la verge chez le garçon, ils constituent les principaux facteurs pronostiques de la maladie.



Figure.35 : extrophie vésicale opérée. D'après [63]

IV. LES FENTES LABIO PALATINES :

A. Définition-Epidémiologie :

Les fentes labio-palatines ou becs-de-lièvre (ancienne dénomination) sont les malformations les plus rencontrées de la sphère orofaciale [99]. Ce sont des dysmorphoses congénitales résultant d'une embryopathie par défaut d'accolement entre les bourgeons faciaux. Ces anomalies, toujours très stables

topographiquement, se produisent entre les 4^{ème} et 7^{ème} semaines d'aménorrhée au moment de la formation du palais [100,101].

On estime à 1/700 à 1/1000 naissances vivantes les chances de survenue des fentes orofaciales pour différentes populations à travers le monde avec des variations considérables liées aux origines géographiques, à l'appartenance ethnique, et aux conditions socioéconomiques[102].

Les fentes labio-palatines sont plus fréquentes chez les garçons (environ deux garçons pour une fille) et les cas sévères sont souvent de sexe masculin [104].

Mange et al. [102] rapportent que les fentes orofaciales sont associées à d'autres anomalies congénitales bien que la fréquence et le type des malformations associées varient considérablement selon les études. Cependant, environ 70 % des fentes orofaciales ne sont pas associées à d'autres anomalies physiques ou de développement [102].

Les fentes labio-palatines peuvent être unilatérales ou bilatérales. Dans leur forme unilatérale, elles sont deux fois plus fréquentes à gauche qu'à droite.

B. Les formes cliniques :

Plusieurs formes de fentes sont observées, suivant la région anatomique concernée :

1. **La fente labiale** est caractérisée par la présence d'une ou de deux fissurations verticales (fentes) au niveau de la lèvre supérieure et dans les cas les plus sévères, elle peut s'étendre jusqu'au bas du nez ou de la gencive supérieure. La fente labiale peut se développer d'un seul côté (**unilatérale**) ou des deux côtés (**bilatérale**) résultant en l'absence de fusion du mésenchyme facial.



Figure.36: fente labiale unilatérale.
D'après [103]



Figure.37 : Fente labiale bilatérale. **D'après [103]**

2. **La fente palatine** est une malformation congénitale où le toit de la bouche se développe d'une façon anormale durant la grossesse conduisant à une fissuration (fente) qui peut s'étendre jusqu'à la cavité nasale. La fente palatine peut toucher soit le voile, soit le palais entier et atteint parfois la lèvre.

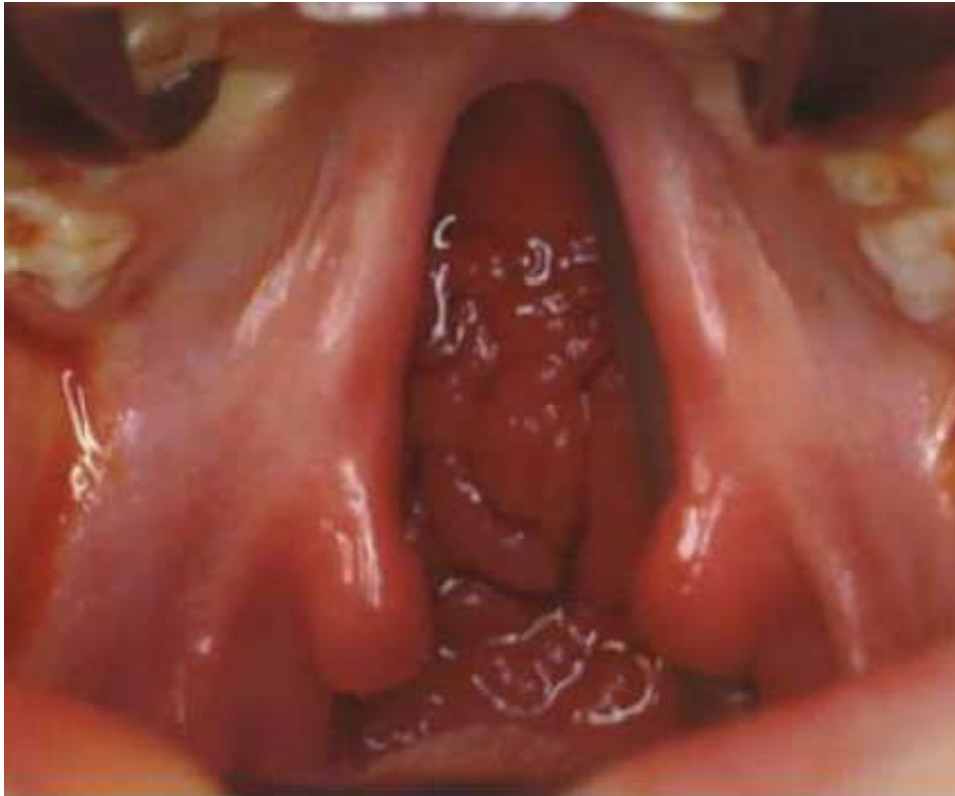


Figure.38 : Fente palatine. D'après [103]

3. **La fente labio-palatine** : La fente concerne la lèvre mais se prolonge aussi vers l'arrière en divisant l'arcade dentaire et le palais.



Figure.39 : fente labiale et palatine bilatérale. D'après [103]

C. Les étiologies :

Bien que la cause des fentes labiales et palatines ne soit pas connue, plusieurs études suggèrent qu'elle est multifactorielle avec des facteurs aussi bien génétiques qu'environnementaux. Chez 20 à 30 % des patients avec fente unilatérale gauche, il y a association de facteurs héréditaires [99].

En fait, **l'origine multifactorielle** est le plus souvent retenue :

- L'hérédité joue certainement un rôle dans la transmission des fentes oro-faciales [105].
- Plusieurs gènes défectueux ont été étudiés et mis en relation avec les fentes oro-faciales avec des associations alléliques et des pénétrances variables [106].
- Certains facteurs environnementaux jouent également un rôle (carence en acide folique, thalidomide, rétinoïdes.....).

D. Traitement :

Depuis longtemps, la réparation chirurgicale de la fente labiale était réalisée après l'âge de 3 mois. Cette réparation tardive était motivée par le risque anesthésique néonatal et les difficultés opératoires à reconstruire des structures anatomiques petites et à obtenir des résultats satisfaisants [107, 108]. Actuellement, grâce aux progrès récents de l'anesthésie pédiatrique et à l'évolution des techniques opératoires, la réparation chirurgicale précoce des fentes donne des résultats excellents [109, 110].

Chez nous, le traitement chirurgical consiste à reconstruire la lèvre à l'âge de 3 mois puis le palais à l'âge de 12 mois, sans oublier la nécessité d'un traitement complémentaire (orthodontie, phonation).

V. LES MALFORMATIONS CONGENITALES APPARENTES DES MAINS ET DES PIEDS :

A. Les malformations congénitales de la main :

Il naît chaque année en France 1000 à 1200 enfants porteurs d'une anomalie congénitale de la main ou du membre supérieur. La main est une partie du corps très souvent exposée au regard des autres. Sa fonction est capitale. Les formes anatomo-cliniques de ces anomalies peuvent être illimitées. C'est la raison pour laquelle la prise en charge doit être globale et multidisciplinaire[111].

Les deux malformations les plus fréquentes sont les polydactylies et les syndactylies.

1. Les syndactylies :

Toutes formes confondues, les syndactylies représentent l'anomalie la plus fréquente rencontrée à la main [112]. L'insuffisance ou l'absence de mécanisme de segmentation de chaque chaîne digitale entre la 6ème et 8ème semaine de vie intra-utérine est responsable d'un accolement d'un ou plusieurs doigts (**figure.40**). L'incidence est de l'ordre d'un cas de syndactylie isolée pour 2000 à 2500 naissances [113].

L'examen doit rechercher d'autres anomalies des membres (épaule, main controlatérale, pieds) s'intégrant dans un syndrome général. La syndactylie peut être « complète » lorsque l'accolement concerne la totalité de la longueur digitale ou « incomplète » lorsque l'accolement ne concerne que la portion proximale de deux segments digitaux adjacents.

Le traitement est chirurgical. Il comporte la libération des segments accolés associée le plus souvent à une plastie cutanée de la commissure interdigitale. L'intervention doit être proposée avant l'établissement des automatismes de préhension et de l'indépendance des mouvements digitaux (entre l'âge de 6 mois et 2 ans).

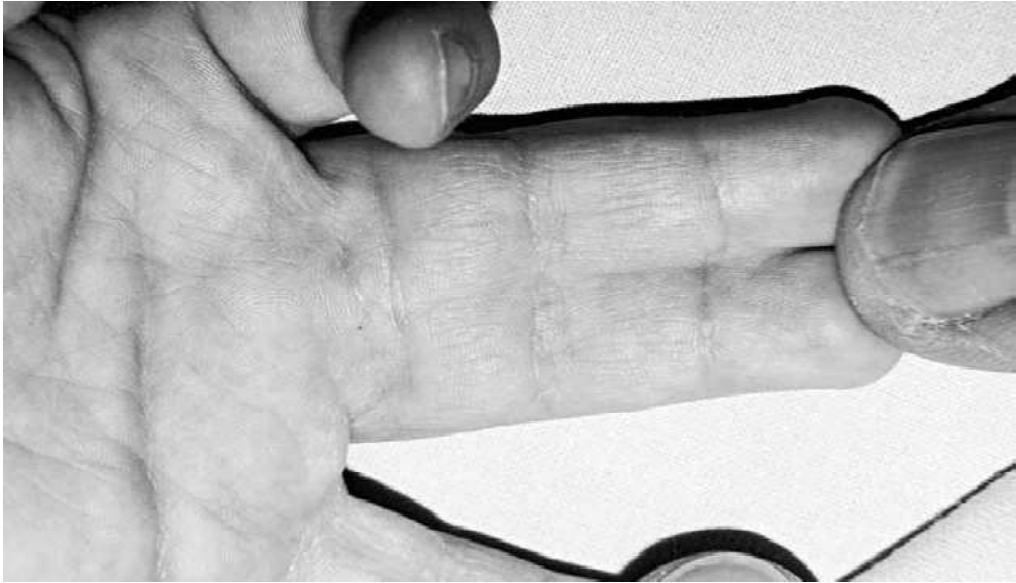


Figure.40 : Syndactylie complète et simple entre les 3^{ème} et 4^{ème} rayons.

D'après [114].

2. Les polydactylies ou « doigts surnuméraires » :

Elles sont classées selon l'axe organogénétique, nous décrivons :

- Les polydactylies pré -axiales : Intéressent le bord radial de la main (Duplications du pouce) **Figure.41**;
- Les polydactylies centrales : Intéressent les II, III et IV rayons, ce sont les duplications les plus rares ;
- Les polydactylies post-axiales ou hexadactylies : Intéressent le V rayon, c'est-à-dire le bord ulnaire de la main.

Ces anomalies sont fréquentes et peuvent survenir dans 1,5 à 13 naissances pour 1000. Il existe une variabilité ethnique avec une fréquence accrue des polydactylies pré- axiales en Asie alors que les polydactylies post -axiales sont plus fréquentes dans les populations d'origine noire africaine **[113]**.

La duplication du pouce est dans la majorité des cas unilatéral et isolé. Parfois, elle peut être associée à d'autres anomalies de la main : triphalangisme, syndactylie, brachydactylie, dystrophie unguéale. Les duplications font rarement partie de syndrome poly malformatifs.

Le traitement des duplications du pouce peut être complexe si l'anomalie concerne plusieurs pièces osseuses. Dans ce cas, il est préférable d'attendre l'âge de 12 à 18 mois pour réaliser un traitement chirurgical aussi complet et précis que possible.

Le traitement des polydactylies post- axiales est plus simple. Il s'agit souvent d'un bourgeon digital appendu au bord ulnaire de la main par une mince lame cutanée qui entoure un fin pédicule vasculaire. Il est possible de réaliser une ligature de ce pédicule dès la naissance au moyen d'un fil chirurgical. Il est également possible, notamment lorsque la base d'implantation est large, voire dans les cas de réelle duplication du cinquième rayon, de réaliser une excision chirurgicale sous anesthésie à partir de l'âge de quatre à six mois.



Figure.41 : Duplication du pouce. **D'après [114].**

3. Les clinodactylies :

Il s'agit d'une déviation due à une anomalie de la première phalange qui peut être soit triangulaire soit trapézoïdale, et pouvant aller jusqu'à la phalange delta (**Figure.42**). Cette anomalie est rarement isolée et s'associe parfois à une déviation radiale [115].



Figure.42 : Clinodactylie du 5^{ème} doigt. D'après [114]

4. Les symbrachydactylies :

La symbrachydactylie associe une brièveté digitale à une syndactylie cutanée (**Figure.43**). Il s'agit d'une anomalie non héréditaire, habituellement unilatérale et ne touchant pas les pieds. Leur fréquence est estimée de 1/10 000 à 1/40 000 naissances [116]. La main atteinte est toujours plus petite que la main controlatérale et il existe fréquemment une hypoplasie globale du membre concerné. Il faut rechercher une aplasie des chefs sternocostaux des muscles grand et petit pectoral, constituant le syndrome de Poland.



Figure.43 :
Symbrachydactylie.
D'après [114]

N. B : Il existe plusieurs malformations de la main, mais dans notre revue, nous avons détaillé les malformations congénitales apparentes de la main, les plus fréquentes et les plus rencontrées à la naissance.

B. Les anomalies congénitales des pieds :

1. Classification des anomalies des pieds :

Les premiers bourgeons du membre inférieur apparaissent chez l'embryon dès la quatrième semaine de gestation. Un mois plus tard, le pied a déjà sa morphologie finale ; il se présente alors en position varus et équin. Le redressement du pied s'effectue de manière physiologique au début du 3^{ème} mois.

On distingue ainsi [117] :

- les malformations rares et survenant pendant la période embryonnaire : l'anomalie est alors définitive, son traitement est palliatif et différé ;
- les déformations précoces (pied bot varus équin, pied convexe, pied serpent) qui surviennent au début de la période fœtale : elles sont raides et justifient rapidement une prise en charge spécialisée ; leur pronostic fonctionnel est variable ;
- les déformations tardives, qui surviennent en fin de période fœtale : elles sont d'origine posturale et souvent appelées malpositions (metatarsus adductus, pied calcaneus, piedvarus, pied supinatus). Ce sont les déformations les plus fréquentes, souvent réductibles et de traitement simple.

2. Les principales anomalies congénitales des pieds :

2. a. Pied bot varus équin :

Il s'agit de l'anomalie du pied la plus fréquente à la naissance (un enfant pour 500 naissances) [118]. La déformation se situe dans les trois plans de l'espace et associe : un équin du pied, un varus de l'arrière-pied et une adduction-supination de l'avant-pied.

Cette déformation est le plus souvent isolée (on parle de pied bot varus équin idiopathique), mais doit attirer l'attention de l'examineur à la recherche d'autres anomalies squelettiques (instabilité de hanche, malformations rachidiennes, anomalies du système nerveux central ou périphérique).

Le traitement doit être débuté sans délai après la naissance. Il peut faire appel à des techniques basées sur une rééducation intensive précoce (technique «fonctionnelle ») ou par la réalisation de plâtres correcteurs successifs [118].



Figure.44 :

Pied bot
varus équin.

**D'après
[119].**

2. b. Pied convexe « congénital » :

Le pied convexe congénital est une malformation beaucoup plus rare que le pied bot varus équin. Il est de pronostic beaucoup plus réservé [120]. Il associe : Un équin irréductible du talus, une dislocation talo-naviculaire avec luxation dorsale de l'os naviculaire, un avant-pied en dorsiflexion et éversion.

Le traitement est difficile, habituellement chirurgical.



Figure.45 : Pied convexe associant un équin du talus et du calcaneus, et une dislocation talo-naviculaire. **D'après [113].**

2. c. Les malpositions des pieds :

Ces déformations sont très fréquentes et sont la conséquence d'une posture intra-utérine. Elles sont donc considérées comme « quasi physiologiques » et s'opposent aux déformations raides que sont le pied bot varus équin et le pied convexe congénital.

- Le **pied « calcanéovalgus »** ou **pied « talus »** est en position de flexion dorsale et en éversion jusqu'à toucher la face antérieure du tibia. Il n'y a aucune malformation osseuse. La normalisation se fait spontanément en trois à six mois. Des manipulations douces par les parents dans le sens de la flexion plantaire de la cheville peuvent être préconisées (**Fig. 46**). Le diagnostic différentiel du pied calcanéovalgus est le pied convexe congénital (cf. supra). En

cas de doute clinique, la réalisation de radiographies confirme le positionnement normal de l'arrière-pied et l'absence de luxation dorsale du naviculum. [113]

- Le « **metatarsus adductus** » entraîne une déformation en adduction de l'avant du pied. L'arrière-pied est en position normale (**Fig. 47**). La déformation est habituellement réductible, sans aucune rigidité et se corrige spontanément en deux ou trois ans. Bien que cette malposition soit habituellement d'évolution très rapidement favorable, quelques cas sont faiblement réductibles, et peuvent nécessiter un traitement associant de la rééducation et une immobilisation par attelles. [113]



Figure.46 : Pied « calcanéovalgus », caractérisé par une flexion dorsale très ample, la face dorsale du pied venant en contact avec la face antérieure du tibia (A). D'après [113].



Figure.47 :Metatarsus varus. Il ne concerne pas l'arrière-pied qui est en position normale. La déformation est habituellement souple et réductible, et comporte une adduction des métatarsiens et des phalanges. **D'après [113]**

2.d. Les anomalies des orteils :

Les malformations par :

- *Excès de nombre* : Ce sont les **polydactylies**.
- *Excès de volume* : Ce sont les **macrodactylies**.

Les malformations par :

- *Défaut de longueur* : la **maladie amniotique** par amputation secondaire à des brides amniotiques et la **brachymétatarsie** responsable de métatarsien court.
- *Défauts de rayon* : absence de rayon dans le cadre d'une **ectromélie** longitudinale du membre inférieur, le **pied fendu** ou « pied en pince de homard, pied en fourche, pied en crochet, cleft foot » due à une agénésie du rayon médian. L'atteinte est généralement bilatérale, la transmission autosomique dominante. L'atteinte identique des mains est présente très souvent. L'association d'autres malformations est aussi fréquente (Fente labio-palatine, urogénitale).



Figure 48 : Ectromélie longitudinale. D'après [113].

- *Défauts de segmentation* : Ce sont les **syndactylies** simples ou complexes.



Figure 49 : Syndactylie des orteils. **D'après [113].**

VI. LES MALFORMATIONS ANGIOMATEUSES :

Les angiomes constituent un groupe hétérogène d'affections les plus souvent congénitales ou de survenue précoce comportant des tumeurs régressives (ou hémangiomes) et des malformations stables portant sur les capillaires, les veines ou les vaisseaux lymphatiques. La très grande majorité des angiomes n'a aucun caractère héréditaire.

Les hémangiomes et les lymphangiomes constituent les malformations angiomateuses les plus fréquentes à la naissance. Ce sont des malformations sans gravité et les complications peuvent survenir en cas d'angiomes multiples, énormes ou de siège dangereux.

A. Les hémangiomes :

L'hémangiome (HMG) est la tumeur la plus fréquente du nourrisson, retrouvée chez plus de 10 % d'entre eux. Il est formé par une prolifération hyperplasique transitoire du mésenchyme angioformateur, amas de cellules endothéliales alimenté et drainé par des néo- vaisseaux [121,122]. Le terme «immature» souligne son potentiel évolutif triphasique avec :

- une phase d'évolution comprise entre les deux premiers mois et le huitième mois de vie ;
- une phase de stabilisation jusqu'au 18^{ème} mois ;
- une phase de lente régression parfois prolongée jusqu'à l'âge de huit ans.

Cliniquement, il se présente comme une masse ou une tache cutanée, de couleur rouge-framboise et peu dépressible, caractérisée par un développement explosif durant la première semaine ou le premier mois de la vie.

1. L'origine de l'hémangiome :

Pour certains auteurs, les HMG seraient d'origine embryonnaire, reliquat mésodermique des précurseurs de l'arbre vasculaire [123,124]. Pour d'autres, ils seraient dus à une dysrégulation dans le contrôle de la croissance endothéliale [125], elle-même provoquée par une infection à papillomavirus [123,126]

2. L'épidémiologie :

L'HMG est la tumeur la plus fréquente de l'enfant, atteignant 10 à 12 % des nourrissons [127]. Il est présent chez 30 % des prématurés de moins de 1800g [128]. Sa présence à la naissance est difficile à quantifier, les données de la littérature étant discordantes : pour Bowers, 59 % des cas sont présents à la naissance [129], 51,8 % pour Maleville [130], et 70,5 % pour Samet [131]. Selon Eschwege, 19 % des HMG sont présents le premier jour de la naissance et 40 % apparaissent le premier mois de vie [132]. Pour Hidano, 75 % des HMG apparaissent après la troisième semaine de vie [133].

L'HMG atteint le plus souvent l'enfant de sexe féminin [127], le ratio variant de 2F/1G à 5F/1G selon les séries [129, 131, 134]. Certains auteurs pensent que cette prépondérance féminine pourrait trouver une explication dans le fait que les consultations de nourrissons féminins sont plus fréquentes en raison de l'impact esthétique de l'HMG [135].

L'incidence est plus grande chez l'enfant blanc (1,7 %) que chez l'enfant noir (0,6 %) [130] et il ne semble pas y avoir de facteurs héréditaires [128, 129].

3. Aspects cliniques :

Trois formes d'hémangiomes immatures peuvent être distinguées :

- **L'HMG cutané :** Il est purement cutané, constitué d'une nappe rouge d'abord lisse puis saillante, brillante, posée sur une peau saine. C'est « la fraise » du langage populaire [136], terme véhiculé au XVIIIème et XIXème siècles, né de la croyance d'Hippocrate que la mère pouvait marquer de ses envies son fœtus en gestation [137] (**Fig. 50**).



Figure 50 : Hémangiome cutané. D'après [138].

- **HMG sous cutané** : Il constitue une tuméfaction, sous-cutanée, saillante, chaude mais non battante, sous une peau saine ou discrètement bleuté et/ou télangiectasique [127] (**Fig. 51**).



Figure 51 : Hémangiome sous cutané. D'après [138].

- **HMG mixte** : C'est l'aspect le plus fréquemment rencontré, associant une composante cutanée et une composante sous-cutanée. Les trois quarts des HMG évoluent sur ce mode. La nappe cutanée apparaît la première, la composante sous cutanée se développe secondairement et soulève, en la débordant la zone rouge (**fig.52**).

L'HMG est souvent unique, parfois multiple avec en général deux ou trois éléments séparés, exceptionnellement plus. Dans de rares cas, l'HMG cutané est profus, réalisant alors le tableau d'hémangiomatose miliaire diffuse du nouveau-né, caractérisé par des dizaines voire des centaines de petites lésions angiوماتoses éruptives, fréquemment associées à des localisations viscérales [139,140].



Figure 52: Hémangiome mixte. D'après [138]

B. Les lymphangiomes :

Il s'agit de dilatations lymphatiques qui peuvent être macro ou microlymphatiques. Les lymphangiomes superficiels ont l'aspect de petites vésicules d'un millimètre de diamètre groupées sur une zone cutanée. Ils s'accompagnent souvent de localisations profondes, parfois volumineuses (plusieurs centimètres de diamètre). Ils subissent de temps à autre des poussées inflammatoires et peuvent se révéler à l'occasion d'une telle poussée.



Figure 53 : Malformation lymphatique (ML) macrokystique. **D'après [141].**

*MOYENS DE PREVENTION DES
MALFORMATIONS
CONGENITALES*

La diversité des causes et des déterminants des troubles congénitaux impose l'application d'une gamme diversifiée d'approches préventives et thérapeutiques, dont certaines soulèvent des problèmes éthiques et sociaux.

Selon l'OMS, des mesures préventives de santé publique, prises avant ou autour de la conception, diminuent la fréquence de certaines anomalies congénitales. La prévention primaire de celles-ci comporte notamment:

- L'amélioration du régime alimentaire des femmes en âge de procréer, en veillant à un apport journalier suffisant en vitamines et sels minéraux, en particulier l'acide folique et l'iode, et en éliminant ou en restreignant la consommation de produits nocifs, notamment l'alcool.
- La lutte contre le diabète avant la conception ou pendant la grossesse, au moyen de conseils, d'une prise en charge de l'excès pondéral, d'un régime alimentaire et, au besoin, de l'administration d'insuline.
- Le fait d'éviter de s'exposer à des substances dangereuses dans l'environnement (comme les métaux lourds, les pesticides, certains médicaments) au cours de la grossesse.
- L'accroissement et le renforcement de la formation du personnel de santé et des autres personnes concernées par la promotion de la prévention des malformations congénitales.
- L'amélioration de la couverture vaccinale, en particulier contre le virus de la rubéole, chez l'enfant et la femme. Cette maladie peut être évitée grâce à la vaccination pendant l'enfance. Le vaccin anti- rubéoleux peut également être administré aux femmes qui ne sont pas encore immunisées au moins un mois avant la grossesse.

- L'amélioration et le renforcement de la formation du personnel de santé et des autres personnes travaillant pour la prévention des malformations congénitales.

Dans certains pays comme la France, Il est prouvé que la supplémentation en acide folique réduit ou minimise le risque de certaines anomalies congénitales notamment les anomalies de fermeture du tube neural. Selon les directives de la Direction générale de la santé, publiées en août 2000 [142], la prévention par l'acide folique est préconisée comme suit :

- Insister auprès de femmes en âge de procréer sur la nécessité de consommer des aliments riches en folates : légumes verts, légumes secs, agrumes, etc. ;
- Pour les femmes à risque élevé (antécédent de grossesse avec AFTN, femmes obèses ou ayant un diabète, femmes traitées par acide valproïque ou carbamazépine) : apport d'acide folique à la dose de 5 mg/j dès qu'elles envisagent une grossesse et au moins 4 semaines avant et 8 semaines après la conception ;
- Pour toutes les femmes ayant un projet de grossesse et sans antécédent particulier : apport d'acide folique à la dose de 0,4 mg/j, en débutant 4 semaines avant et 8 semaines après la conception.

Il faut noter que, bien que n'ayant pas démontré l'intérêt de cette prévention en cas de prise d'acide valproïque, la recommandation s'applique à la dose de 5 mg/j d'acide folique, une étude ayant montré une diminution des fausses couches spontanées. Il faut ajouter que les femmes traitées par acide valproïque doivent avoir une contraception et être informées de la nécessité de consulter leur médecin avant de prévoir une grossesse afin d'envisager le remplacement du

médicament. Cela est possible chez la plupart des femmes épileptiques, ou lorsque les patientes prennent ce médicament pour une autre indication (troubles bipolaires, etc.). S'il n'y a pas d'alternative à ce traitement, la grossesse doit être considérée comme à risque et doit bénéficier du suivi approprié, en utilisant la dose la plus faible possible d'acide valproïque, en trois prises par jour pour réduire les fluctuations des concentrations sériques [143].

Malheureusement, dans notre pays, il n'existe pas une stratégie bien conduite pour prévenir la survenue des malformations congénitales et diminuer les taux de mortalité néonatale par ces anomalies.

*LA PLACE DU CONSEIL
GENETIQUE*

I. DEFINITION ET BUTS DU CONSEIL

GENETIQUE :

Le conseil génétique permet d'expliquer, avec une formulation adaptée à l'interlocuteur, le mode de transmission et le type d'analyse effectuée ainsi que ses résultats et leurs conséquences, afin de lui permettre de bien comprendre la situation dans le dessein de prendre les décisions qui lui conviennent le mieux[144].

Par ailleurs, il permet d'informer le couple sur l'état actuel du diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes, et quand celui-ci est possible, il précise le type de prélèvement, la fiabilité des résultats, les avantages et les inconvénients des examens à effectuer.

La prise en charge repose sur la collaboration d'une équipe multi-disciplinaire permettant d'aider à la gestion des problèmes médicaux, obstétricaux, psychologiques et éthiques soulevés.

II. LES MOYENS DU CONSEIL GENETIQUE :

Les moyens du conseil génétique en médecine fœtale sont tous les outils dont on dispose actuellement pour arriver à un diagnostic précis [145].

A. Entretien préliminaire :

L'enquête génétique constitue la première mais aussi la plus importante des étapes du conseil génétique.

Les résultats d'une anamnèse familiale peuvent être clairement représentés en établissant un arbre généalogique. Au moment de dessiner l'arbre, celui-ci est établi autour de la personne consultante, elle est appelée le sujet ou patient index et marquée d'une flèche. Ses parents, frères et sœurs et ses enfants (parents du 1^{er} degré) sont ajoutés successivement. L'arbre généalogique est ensuite élargi aux grands-parents, aux oncles et tantes paternels et maternels (parents du 2^{ème} degré) et à leurs familles. L'arbre généalogique ou une légende annexée doivent comporter les indications suivantes : Date ou année de naissance, date de la dernière surveillance ou année de décès ; viennent s'y ajouter en cas de maladie : le nom de cette dernière, l'âge de la personne au moment du diagnostic, le médecin traitant et le lieu du séjour hospitalier. Les informations manquantes ou douteuses doivent être clairement signalées comme telles. Lorsqu'il se rend chez son médecin ou à l'hôpital pour une évaluation, chaque patient devrait disposer du maximum d'informations pour établir un arbre généalogique.

Un bon arbre généalogique constitue un véritable dossier permanent de l'information génétique d'une famille qui peut être transmis et interprété sans difficultés.

B. Recours aux laboratoires :

1. **Cytogénétique :** Le caryotype fœtal est proposé dans plusieurs circonstances (voir le chapitre du diagnostic anténatal).
2. **Dosage enzymatique :** Le dosage enzymatique est effectué sur une biopsie de trophoblaste dans le cadre d'un diagnostic prénatal quand il y a un cas index documenté dans la famille.

De même, le dosage de l'acétylcholinestérase au niveau du liquide amniotique dans le spina bifida ou des enzymes digestives quand il y a une suspicion de péritonite méconiale procurent une aide au diagnostic [146].

3. **Dosage métabolique :** De plus en plus, la biologie moléculaire apporte son aide au diagnostic, qui se fera assez précocement pendant la grossesse sur une biopsie de trophoblaste:

- lorsque le gène est cloné, une recherche directe de la mutation est possible ;
- lorsque le gène est seulement localisé, c'est par une recherche indirecte, grâce aux microsatellites, que le diagnostic est possible.

La législation rend obligatoire une consultation médicale de conseil génétique et la signature par le patient d'un formulaire de consentement éclairé avant toute étude génétique en biologie moléculaire.

4. **La radiologie :** voir la partie du diagnostic anténatal.

5. **Laboratoire de foetopathologie :** L'examen foeto -placentaire est un examen spécialisé qui nécessite un protocole spécifique. La réalisation d'un examen macroscopique, microscopique et neuropathologique d'un fœtus mort-né présentant un syndrome malformatif non étiqueté est indispensable pour aider au diagnostic. L'examen d'anatomopathologie est complété par des radiographies du squelette complet et des photographies de l'enfant [147].

C. Recours aux banques de données :

Les applications de l'informatique à la génétique médicale sont classées en plusieurs catégories [148], dont :

- les bases de données sur les maladies génétiques: système d'aide au diagnostic;
- les bases de données sur le gène ;
- les bases de données sur les ressources en services dans le domaine de la génétique médicale et des nouveaux modes de collaboration entre experts.

III. A QUI S'ADRESSE-T-IL ?

1- Les couples sollicitent le plus souvent un conseil génétique après la naissance d'un premier enfant atteint d'une malformation ou d'une maladie génétique ou possiblement génétique.

2- Parfois, il peut s'agir d'un antécédent familial plus lointain, en particulier dans les maladies liées au chromosome X.

3- Dans certains cas, c'est l'un des conjoints qui est lui-même atteint d'une pathologie dont il souhaite connaître les risques de transmission à sa descendance.

4- Un dernier cas de figure concerne les maladies génétiques à expression tardive (comme la chorée de Huntington) où le conseil génétique s'adresse à un individu adulte qui souhaite connaître son statut vis à vis de la maladie.

IV. QUAND ?

Idéalement, le conseil génétique doit être donné avant une grossesse, ce qui laisse le temps de préciser le diagnostic, de compléter l'enquête familiale, de réaliser d'éventuels examens complémentaires et d'accompagner psychologiquement le couple dans sa décision. Lorsque l'antécédent familial concerne un premier enfant du couple, la chronologie idéale du conseil génétique par rapport à la révélation du handicap est difficile à déterminer: trop précoce, la consultation risque d'être mal acceptée par un couple uniquement préoccupé par l'avenir de l'enfant; trop retardée, elle risque d'être négligée par le médecin traitant et la famille et seulement sollicitée lorsqu'une grossesse ultérieure est déjà en cours, ce qui complique singulièrement le conseil génétique.

Donc, Le conseil génétique doit précéder le dépistage prénuptial et le diagnostic prénatal des troubles congénitaux et fournir aux couples à risque des informations sur les issues attendues de la grossesse et les options disponibles pour sa prise en charge.



CONCLUSION



Les malformations congénitales constituent une cause importante de morbidité et mortalité. L'identification des facteurs de risque propre à chaque pays permet des mesures de prévention spécifiques. La surveillance des femmes enceintes, l'éducation des jeunes femmes en âge de procréer et le suivi des grossesses doivent être des priorités de santé publique.

Les anomalies congénitales cliniquement apparentes représentent l'une des parties les plus importantes des malformations, mais il existe une autre partie qui regroupe les malformations inapparentes qui nécessitent un examen postnatal rigoureux pour les diagnostiquer.

Mais une question très importante qui se pose en ce qui concerne l'amélioration du diagnostic anténatal et la prise en charge des malformations congénitales dans notre pays, au cours des années à venir.



RESUMES



Résumé

Titre : Les malformations congénitales cliniquement apparentes à la naissance (Revue de la littérature).

Mots clés : Malformations congénitales, étiologies, mécanismes, diagnostic anténatal, prévention, conseil génétique.

Auteur : BOUNAAJA Lamiae.

Les malformations congénitales représentent l'une des principales causes de morbidité et mortalité et l'un des problèmes sérieux pour la famille du sujet atteint ainsi que pour la santé publique. L'étiologie de ces malformations est multifactorielle, déterminée par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux.

L'objectif de notre revue est d'analyser les facteurs de risque impliqués dans la survenue des malformations congénitales, d'expliquer les mécanismes responsables des malformations congénitales et de citer les principaux moyens utilisés dans le diagnostic anténatal de ces anomalies à savoir l'échographie, l'IRM et la biologie moléculaire.

Ainsi, nous avons détaillé les principales malformations congénitales apparentes à la naissance et qui sont :

- Les anomalies de fermeture du tube neural ;
- Les malformations du pénis : l'hypospadias et l'épispadias ;
- Les malformations de la paroi abdominale ;
- Les fentes labiopalatines ;
- Les malformations des mains et des pieds ;
- Les angiomes cutanés congénitaux.

Notre revue va discuter aussi : les principales recommandations de l'organisation mondiale de la santé en ce qui concerne la prévention de la survenue des malformations congénitales et surtout l'apport en acide folique pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural et d'autres anomalies congénitales et le rôle que peut jouer le conseil génétique pour réduire les taux de décès et de morbidité dus aux anomalies congénitales.

Summary

Title :Congenital malformations clinically apparent at birth (Literature).

Keywords: Congenital malformations, etiologies, mechanisms, prenatal diagnosis, prevention, genetic counseling.

Author:Bounaaja lamiae.

Congenital malformations are one of the leading causes of morbidity and mortality and a serious problem for the family of the affected individual and public health. The etiology of these malformations is multifactorial, determined by a combination of genetic and environmental factors.

The objective of our review is to analyze the risk factors involved in the occurrence of congenital malformations, to explain the mechanisms of congenital malformations and to cite the main means used in prenatal diagnosis of these anomalies namely ultrasound, MRI and molecular biology.

So, we have detailed the major congenital malformations apparent at birth and they are:

- Abnormalities of neural tube closure;
- The defects of the penis: Hypospadias and epispadias;
- Palatal cleft lip fissures;
- Malformations of the hands and feet;
- Congenital cutaneous hemangiomas.

Our review will also discuss: the main recommendations of the World Health Organization as regards the prevention of the occurrence of congenital malformations and especially folic acid to prevent abnormal neural tube defects and other congenital anomalies and the potential role of genetic counseling to reduce the rates of death and morbidity due to congenital malformations.

ملخص

العنوان: التشوهات الخلقية المرئية سريريا عند الولادة

المصطلحات الرئيسية : التشوهات الخلقية المسببات الآليات التشخيص قبل الولادة الحماية الاستشارة الوراثية

من انجاز بونعجة لمياء

تعد التشوهات الخلقية من إحدى أهم أسباب ارتفاع معدل الأشخاص المرضى و نسبة الوفيات و واحدة من المشاكل العويصة بالنسبة لعائلة الشخص المصاب و كذلك بالنسبة للصحة العامة مسببات هذه التشوهات متعددة و تتضمن كلا من العوامل الوراثية و البيئية

الهدف من البحث هو تحليل العوامل المساهمة في حدوث التشوهات الخلقية إبراز آلياتها وتعداد أهم الوسائل المستعملة في تشخيصها قبل الولادة كالفحص بالموجات فوق الصوتية الرنين المغناطيسي و استعمال علم الاحياء الجزيئي

كذلك قمنا بتوضيح أهم التشوهات الخلقية المرئية سريريا عند الولادة و التي هي كالتالي

التشوهات الناتجة عن عدم إغلاق الأنبوب العصبي

تشوهات القضييب مبال تحتاني و مبال فوقاني

العيوب الخلقية لجدار البطن

فتحات الشفة المشقوقة

تشوهات الأيدي و الأرجل

الأورام الوعائية الجلدية

لقد قمنا أيضا بمناقشة أهم توصيات منظمة الصحة العالمية فيما يتعلق كيفية الحماية لمنع ظهور هذه التشوهات الناتجة عن عدم إغلاق الأنبوب العصبي و من تشوهات أخرى و دور الاستشارة الوراثية في الخفض من نسب الوفيات الناتجة عن هذه التشوهات



LEXIQUE



➤ **Mosaïcisme :**

S'explique par l'apparition de la mutation au cours du développement : plus la mutation survient tôt dans le développement de l'embryon, plus la proportion de cellules mutées est importante.

➤ **Empreinte parentale :**

Est un mécanisme de régulation de l'expression des gènes qui repose sur des modifications épigénétiques de l'ADN, caractérisées par une absence d'altération de la séquence des gènes ou des séquences régulatrices et une réversibilité à chaque génération.

➤ **Génétique mendélienne :**

Est la partie de la génétique dont la transmission des caractères, d'une génération à la suivante, chez les êtres sexués, animaux ou végétaux, suit les lois de Gregor Mendel. Il existe en effet des caractères ou des gènes transmis qui ne suivent pas ces lois, par exemple les ADN mitochondriaux.

➤ **Sirénomélie :**

Une maladie fœtale grave qui se traduit (pour la part la plus immédiatement visible) par une fusion des membres inférieurs qui rappelle la sirène dans l'imaginaire collectif (c'est-à-dire avec une queue de poisson).

➤ **Cellules totipotentes :**

Ovule fécondé ou cellules issues des premières divisions de cet œuf jusqu'au quatrième jour (morula). Ces cellules sont les seules à permettre le développement d'un individu complet à condition d'être placé *in-vivo* pour permettre une orientation de l'embryon impossible *in-vitro*. C'est seulement à ce stade que peut s'opérer un clonage reproductif (vrais jumeaux) par scission embryonnaire. Étymologiquement totipotence signifie « tout pouvoir » indiquant que théoriquement ces cellules peuvent être différenciées en tout type cellulaire

de l'organisme qu'elles devaient conduire à former (cellules épithéliales, neuronales, hépatiques...).

➤ **Syndrome de Potter :**

Série de malformations caractéristiques du nouveau-né suite à un oligo-hydramnios. Elle se caractérise par une agénésie rénale, un faciès typique et des malformations des quatre membres.

➤ **Malformation d'Arnold Chiari type II :**

Ptose du vermis inférieur, de la protubérance et de la moelle allongée dans le canal cervical, à travers un foramen magnum élargi. Elle est toujours associée à une myéloméningocèle.

➤ **Cryptorchidie :**

C'est l'arrêt de la migration du testicule en un point quelconque de son trajet normal entre la région lombaire où il se forme et le scrotum où il doit se trouver à la naissance.

➤ **Ectopie testiculaire :**

C'est une aberration de la migration testiculaire.

➤ **Maladie des brides amniotiques :**

Un ensemble de malformations congénitales complexes, intéressant principalement les membres, mais aussi la région cranio-faciale et l'axe thoraco-abdominal. 2 théories principales physiopathologiques s'opposent : la rupture précoce de l'amnios (théorie exogène) conduirait à la formation des brides fibreuses, qui seraient elles-mêmes responsables par strangulation des malformations observées ; la théorie endogène privilégie une origine vasculaire, les brides n'ayant alors aucun rôle causal.

➤ **Acide folique :**

Plus connu sous le nom de vitamine B9 est le précurseur de la méthionine, un acide aminé. À ce titre, elle intervient dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN et est donc particulièrement employée pour renouveler les cellules, en particulier au cours des périodes de croissance.

➤ **Acéphalie :** absence de tête.

➤ **Agénésie cérébrale :**

Il s'agit d'un défaut de développement du cerveau par absence de maturation ou manque de son ébauche embryonnaire.

➤ **Amyélie :** C'est l'absence de la moelle épinière.

➤ **Microgyrie :** c'est une circonvolution cérébrale de taille anormalement petite.

➤ **Micromyélie :** C'est un développement anormalement faible de la moelle épinière.

➤ **Hydromyélie :**

C'est une dilatation au niveau du canal de l'épendyme, remplie du liquide céphalo-rachidien.

➤ **Dextroposition de l'aorte :**

Implantation anormale de l'aorte dont l'origine est plus ou moins déplacée à droite.

➤ **Tétralogie de Fallot :**

Communication interventriculaire avec atrésie ou sténose de la valvule pulmonaire, Dextroposition de l'aorte et hypertrophie du ventricule droit.

➤ **Maladie d'Ebstein :**

C'est une cardiopathie caractérisée par l'accolement plus ou moins étendu de la valvule tricuspide de la paroi ventriculaire droite.

➤ **Dextrocardie :** c'est la présence du cœur dans l'hémi-thorax droit.

➤ **Pterygion du larynx :** c'est un voile conjonctival tendu au niveau du larynx.

➤ **Poumon en miroir :** C'est une malformation caractérisée par la parfaite symétrie de deux arbres bronchiques.

➤ **Séquestration pulmonaire :**

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

➤ **Anophtalmie :** c'est l'absence d'un ou des deux globes oculaires.

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

➤ **Colobome :**

C'est une fissure congénitale partant de la lèvre supérieure et aboutissant à la paupière inférieure homologue.

➤ **Ablépharie :** c'est l'absence de paupière.

➤ **Albinisme oculaire :** c'est la coloration rougeâtre de l'iris.

➤ **Polyotie :** c'est la présence de petits nodules sous-cutanés cartilagineux.

➤ **Microtie :**

C'est une aplasie totale ou partielle uni ou bilatérale du pavillon de l'oreille avec ou sans atteinte du conduit auditif.

➤ **Macrostomie :**

C'est une malformation de la face, caractérisée par une ouverture latérale de l'orifice buccal en direction de l'oreille.

➤ **Aglossie :** c'est l'absence de langue.

➤ **Langue plicaturée :**

Elle est caractérisée par un épaississement de la langue, qui est molle, étalée, dont la face dorsale est parcourue de nombreux plis et dont la muqueuse présente une hypertrophie papillaire.

➤ **Utérus double :**

C'est une 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.

➤ **Hermaphrodisme :**

C'est un état intersexuel, défini par la présence chez le même sujet de tissu testiculaire et de tissu ovarien.

➤ **Dolichocéphalie :**

Elle est caractérisée par un allongement de la tête, notamment du crâne.

➤ **Coxalgie :**

C'est une déformation de l'extrémité supérieure du fémur, caractérisée par une ouverture excessive de l'angle cervico-diaphysaire.

➤ **Hallus valgus :**

C'est une déformation caractérisée par une déviation en dehors du gros orteil.



BIBLIOGRAPHIE



1. Collège français des pathologistes (copath). Pathologie de développement : malformations congénitales. Date de création du document 2011-2012
2. Auteurs P.Dechelotte, A.L.Delezaïde. mai 2005, pathologie du développement. chapitre IV
3. OMS. Aide-mémoire N° 370 Janvier 2014.
Adresse web : www.who.ma
4. Jean Marie Menier, Brigitte Dorian Embryologie et Biologie du développement Ellipses 1997
5. Hachette Multimédia Encyclopédie.
Adresse web : http://fr.encyclopédie.yahoo.com_2001
6. Physiologie de la reproduction.
Adresse web : http://www.chu-toulouse.fr/fiv_1g/html/p2.htm
7. Claude CARATERO².cours d'embryologie. Faculté de médecine et de pharmacie. Rabat
8. F.Encha-Razavi, E. Escudier Embryologie.2002. Encyclopédie médicochirurgicale 5-001-A-50
9. Claude-lamis Galien. Biologie,3 Reproduction et développement .collection PUF,édition : octobre,1993.
10. Institut national de recherche pédagogique. Développement embryonnaire de l'homme (Homo sapiens sapiens)
11. M.Hill.UNSW Embryology
12. Valérie Devillaine.Embryologie
13. Y.Wassif, M.D.Histologie de l'appareil reproducteur de la femme
14. Institut Camegic, stades du développement embryonnaire
15. D'après Stevenson RE et collaborateurs (Edit): Human malformation and related anomalies. New York oxford university press.1993.p115
16. Séries de rapports techniques N°488
17. 41983826 JSOC

18. Consanguinité : Mireille Boisvertand Francine M. Mayer. Mortalité infantile et consanguinité dans une population endogène du Québec. Source population (french edition) 49eme année N°3 (May-Jun 1994) pp.685-724
19. Butler, N, Benham, D.G: Perinatal Mortality: the first report of the british perinatal mortality survey. E and S. Livingston Lid. Edinburgh and London.1963
20. Hendricks, C.H : obstet.gyneco, 1955, 6 :592
21. Pedersen.L.M, Tygstrup,I, Pedersen: Lancet, 1964. 1:1124
22. Kaye,B.M,Reaney, B.V: obstet.gyneco,1962, 19:618
23. Dale P Lewis, Don C Van, Dyke, Phyllis J Stumbo, and Mury J Berg.Annals of pharmacs therapy July-August 1998, vol 32, 7-8, pp 802-817
24. Archives de pédiatrie, volume 5, issu 9, Septembre 1998, Pages 1046-1047 AM Dos Santos, C Vaillot JM Bedes Pan, D Fontan, JM Guillard
25. Liggins, G.C, Phillips, L.I: Brit,Med.J,1963, 1:711
26. Lundstrom, R: Actu Paediat, 1962,51: (suppl.133), I,
27. OMS série rapports techniques N°364,1967
28. Sutter (Jean) et Léon Tabatt « effets des mariages consanguins sur la descendance », population, 6, 1951,59-82
29. Bittles (A.H), W.M.Masen, J.Greene , N.A,RAO, “reproduction behavior and health in consanguinees mariages” science,252 ,1991, 789-794
30. Basaran (N) et Al.”The effect of consanguinity on the reproductive wastage in the turkish population” clinical genetics ,36, 1989, 168-173
31. Moore. l’être humain en développement, 1974
32. Manuel Mark. Cours de tératologie, 2007. 1^{er} chapitre. Faculté de médecine de Strasbourg.
33. Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)

Adresse web : www.crat.org

34. Clavert JM. Embryologie pathologique et pathogénie. In : Griffet J, Clement JL, Daoud A, editors. Les anomalies congénitales du membre supérieur. Montpellier : Sanramps Medical 1998.
35. Gilbert A. Les malformations du pouce et des doigts. In : Griffet J, Clement JL, Daoud A, editors. Les anomalies congénitales du membre supérieur. Montpellier : Saramps Medical: 1998

36. Institut d'embryologie. Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg. Pr Manuel Mark
37. Agarwal P, Wylie JN, Calceran J, Arkhitko O, Li C, Deny C, Fetal, TBX 5 is essential for forelimb bud initiation following patterning of the limb field in the mouse embryo development 2003 ; 130-623 ; 33
38. Rallis C, Bruneau BG. Del Buono J, Seidman CE, Seidman JG, Nissim S, Fetal TBX5 is required for forelimb bud formation and continued out growth development 2003 130:2741-51
39. Luebke HJ, Reiser CA, Paul RM, Fetal disruptions: assessment of frequency, heterogeneity and embryologic mechanisms in a population referred to a community-based stillbirth assessment program. Am J Med Genet 1990; 36: 56-72
40. Rombants JJ, Barbier O, La sequence disruptive et la maladie des brides amniotiques. In : Griffet J, Clement JL, Daoud A, editors. Les anomalies congénitales du membre supérieur Montpellier : Sanramps Medical 1998
41. Torpin R, Amniochorionic mesoblastic fibrinous strings and amniotic bands: associated constricting fetal malformations or fetal death. Am J obstet gynecol 1965; 91:65-75
42. Francis PH, Richardson MK, Brickell PM, Tickler C, Bone morphogenetic proteins and a signaling pathway that controls patterning in the developing chick limb development 1994; 120: 209-18
43. J.M. Jouannic , J.L. Bénifla :Apport des nouvelles techniques d'imagerie fœtale au diagnostic prénatal des malformations : Contribution of new techniques of fetal Imaging to the prenatal diagnosis of fetal malformations. Nouvelles imageries en pédiatrie 2008;15:p715-p717.
44. Balouet, P. Hamel, D. Domessent, C. Allouche. Estimation du poids fœtal par la mesure de la graisse des membres, application au diagnostic de l'hypotrophie. Edition Masson. Paris 1994.
45. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at 11-14 weeks ultrasound scan. Prenat Diagn 2002; 22:1-4.
46. J.M. Jouannic*, J.-L. Bénifla : Apport des nouvelles techniques d'imagerie fœtale au diagnostic prénatal des malformations : Contribution of new techniques of fetal Imaging to the prenatal diagnosis of fetal malformations. Nouvelles imageries en pédiatrie 2008;15:p715-p717
47. Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A, Amoh Y, Nakashita S, Dodo Y. Fast MR imaging in obstetrics. Radiographics 2002;22(3):563-80.

- 48.** Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT, Vandenbussche FP, van Buchem MA, Valk J, et al. Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2000;15(6):364–72.
- 49.** Caire JT, Ramus RM, Magee KP, Fullington BK, Ewalt DH, Twickler DM. MRI of fetal genitourinary anomalies. *Am J Roentgenol* 2003;181(5):1381–5.
- 50.** Fogel MA, Wilson RD, Flake A, Johnson M, Cohen D, McNeal G, et al. Preliminary investigations into a new method of functional assessment of the fetal heart using a novel application of "real-time" cardiac magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(5):475–80.
- 51.** Huch A., Benz J : Checklist obstétrique, Traduction par : AKERBERG F
Paris Vigot, 1995.pp : 37-41
- 52.** R. Levy *, J.-S. Arfi, F. Daffos Examens complémentaires :
Techniques de prélèvements foetaux, Fetal sampling techniques.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 31 (2003) 550–55
- 53.** Renée Toussaint, étude du diagnostic prénatal, d'après genethique.org.
- 54.** F.Forestier :
Place de la biologie dans le diagnostic prénatal, Involvement of foetal biology in prenatal diagnosis. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 127–135.
- 55.** S.Serrero, P Eydoux, C Nesmann.
Diagnostic prénatal : acquisitions récentes en cytogénétiques.
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 1997 :12 :165-8 Elsevier, Paris.
- 56.** P Calvas.
Place du dosage de l'alpha-foeto-proteine sérique maternelle dans le diagnostic prénatal des anomalies foetales.
Immunoanal Biol Spec (1992) 33, 33-38 33 © Elsevier, Paris
- 57.** THOULON J.M
Quoi de neuf en obstétrique en 1997? Diagnostic prénatal.
Encyclop.med.chir. Elsevier-paris, gynécologie-obstétrique, 5-000-A-01, 1998, 4p.
- 58.** THIX .J. PRENATAL SERUM SCREENING OF ANEUPLOIDY AND OF NEURAL TUBE DEFECTS IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY AMONG THE POPULATION OF LUXEMBOURG. EVALUATION OF THE RISK BY THE TRIPLE TEST (AFP+THCG+UE3).
BULL.SOC.SCI.MED.GRAND DUCHE LUXEMB. 1997, 134, 1, PP:25-29
- 59.** Ross H.L, Elias S:

Maternal serum screening for fetal genetic disorders.
Obstet.Gynecol.Clin.North Am., 1997,24,1,pp:33-47

60. HERLICOVIEZ M. :

Surveillance hormonale de la grossesse. Hormonologie.

TECHNIQUES EN OBSTETRIQUE.PARIS 1997. PP:30-36

61. OMS, classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé annexes. 10^{ème} version, Canada, pp : 655-694.

62. LANGMAN J : Embryologie médicale, développement humain normal et pathologique. 1994. 2ème édition Paris Masson 1994.

63. Cours de chirurgie pédiatrique, faculté de médecine de casablanca, 2003-2004.

64. P. Poulain, A-S. Cabaret. Le diagnostic prénatal en pratique, 2011, chapitre 12, pages 131-141.

65. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr 2000 ; 30 : 313–32.

66. LangmanJ, Sadler TW. Embryologie médicale. Éditions Pradel ; 2007.

67. Norem CT, SchoenEJ, WaltonDL, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-foetoprotein for neural tube defect screening. Obstet Gynecol 2005 ; 106 : 747–52.

68. Kooper AJA, De BruijnD, VanRavenwaail-ArtsCMA, et al. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AF-AFP assays for the detection of neural tube defects. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 29–33.

69. JohnsonDD, PretoriusDH, Riccabona M, et al. Three dimensional ultrasound of the fetal spine. Obstet Gynecol 1997 ; 89 : 434–8.

70. Lee W, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by three-dimensional ultrasonography. J Ultrasound Med 2002 ; 21 : 619–26.

71. BernardJP, Suarez B, RambaudC, et al. Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation : direct and indirect ultrasonographic semeiology. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 406–9.

72. BlaasHG, Eik-NesSH, IsaksenCV. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 ; 16 : 25–9.

73. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency : towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 ; 35 : 133–8.
74. Thèse EL FDILI, malformations congénitales dépistées en anténatal au service d'obstétrique au CHU Hassan II à Fes.
75. Moog R. Malformations congénitales de la verge. *EMC-Pédiatrie-Maladies Infectieuses* 2007;1—10 [4-083-D-40].
76. Mure PY, Vigier S, Gordouza D, Demede D, Mouriquand P. Chirurgie des hypospades. *EMC - Techniques chirurgicales-urologie* 2011;1—17 [41—340].
77. B. Boillot, Y. Teklali, R. Moog, S. Droupy. *Progrès en urologie*, volume 23, issue 9, July 2013, pages 664-673.
78. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 2001;178:99—105.
79. Feyaerts A, Forest MG, Morel Y, Mure PY, Mouriquand P. Endocrine screening in 32 consecutive patients with hypospadias. *J Urol* 2002;168:720—5.
80. Utsch B, Albers N, Ludwig M. Genetic and molecular aspects of hypospadias. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:297—302.
81. Kurzrock EA, Karpman E. Hypospadias: pathophysiology and etiological theories. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1: 288—95.
82. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol* 2000;163:951—6.
83. Viville C. L'hypospadias de l'adulte : à propos de 15 observations. *Prog Urol* 1993;3:415—8.
84. Moudouni S, Tazi K, Nouri M, Koutani A, Hachimi M, Lakrissa A. L'hypospadias de l'adulte. *Prog Urol* 2001;11:667—9.
85. Manner J, Kluth D. The morphogenesis of the exstrophyepispadias complex: a new concept based on observations made in early embryonic cases of cloacal exstrophy. *Anat Embryol (Berl)* 2005;210:51—7.
86. Caione P, Capozza N. Evolution of male epispadias repair: 16-year experience. *J Urol* 2001;165:2410—3.
87. A-G. Cordier, A. Benachi, le diagnostic prénatal en pratique, 2011, chapitre 17, pages 187-197.

- 88.** Brun M, Maugey-Laulom B, Rauch-Chabrol F, et al. Diagnostic prenatal ultrasonography of malformations of the fetal anterior abdominal wall. *J Radiol* 1998 ; 79 : 1461–8.
- 89.** Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis : abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalo-mesenteric artery. *Semin Perinatol* 1983 ; 7 : 294–8.
- 90.** Glick PL, Harisson MR, Adzick MS. The missing link in the pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 1985 ; 20 : 406–9.
- 91.** Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis : demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994 ; 50 : 44–53.
- 92.** Poulain P, Milon J, Frémont B, et al. Remarks about the prognosis in case of antenatal diagnosis of gastroschisis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994 ; 54: 185–90.
- 93.** Gilbert WM, Nicolaides KH. Fetal omphalocele associated malformations and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 1987 ; 70 : 633–5.
- 94.** Jan D, Nihoul-Fekete C. Manuel national de chirurgie pédiatrique viscérale. Omphalocèle-Laparoschisis 1998 ; 1–5.
- 95.** Lee EH, Shim JY. New sonographic finding for the prenatal diagnosis of bladder exstrophy: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:498–500.
- 96.** Ardaens Y, Kholer M, Favre R, Guérin du Masgenêt B. Pathologie de la paroi et du contenu abdominal. *Échographie en pratique obstétricale*, Masson; 2001. 277–92.
- 97.** Gearhart JP, Jeffs RD. Extrophy-epispadias complex and bladder anomalies. In: Campbell ES, editor. *Urology*. Philadelphia: PA: WB Saunders; 1998. p. 1940–75.
- 98.** C. Furtos, G. Chene, M-N Varlet, F. Varlet, P. Seffert, C. Chauleur. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, volume 38, issue 10, october 2012, pages 624-630.
- 99.** Omo-Aghoja VW, Omo-Aghoja LO, Ugboko VI, Obuekwe ON, Saheeb BDO, Feyi-Waboso P. and al. Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria. *Afr Health Sci* 2010; 10(1):31—9.
- 100.** Couly G. Développement embryonnaire de la face. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier SAS, Paris). Stomatologie*. 22-001-A-20, 1990: 8p.
- 101.** Babuto JM, Azzis. Malformations faciales. Manuel de chirurgie pédiatrique (chirurgie viscérale). 1998, Rennes.

- 102.** Mange M, Campbell R, Gilyoma J, Magori CC, Kilalo M, Mazyala E, et al. An assessment of orofacial clefts in Tanzania, Published online 2011, doi:10.1186/1472-6831-11-5.
- 103.** Guide des malformations congénitales, version 2, dernière modification, Février 2013.
- 104.** Thèse de Hugentobler Max, Anselme, alvéoloplasties secondaires dans le traitement des fentes labio-maxillo-palatines, université de Genève.
- 105.** Adell. R, Lekholm. U, Branemark. P. I, a 15 year study of osteointegrated implants in the treatment of edentulous jaw, *Int J Oral Surg* 6: 387, 1981.
- 106.** Cohen M.M.Jr, Etiology and pathogenesis of orofacial clefting, oral and maxillofacial surgery clinics of North America, 12:3, 379-397, 2000.
- 107.** Skoog T. Plastic Surgery. Philadelphia: Saunders; 1974.
- 108.** Millard Jr. DR. Cleft Graft. Boston: Little Brown; 1976.
- 109.** Freedlander E, Webster MH, Lewis RB, et al. Neonatal cleft lip repair in Ayrshire; a contribution to the debate. *Br J Plast Surg* 1990;43:197–202.
- 110.** Mcheik JN, Levard G, Vergnes P, et al. Réparation chirurgicale précoce des fentes labiales. *Ann Chir Plast Esthet* 2002;47:204–9.
- 111.** Gazarian A, Gonnaud F, Queney-Rouyer AP. Trois regards, une consultation. Prise en charge interdisciplinaire des anomalies congénitales de la main. *Le Pédiatre* 1998; 200(40):6–11.
- 112.** Manske PR, Oberg KC. Classification and developmental biology of congenital anomalies of the hand and upper extremity. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(Suppl. 4):3—18.
- 113.** R. Vialle, C. Thevenin-Lemoine, A. Rogier, A. Badina *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Volume 26, Issue 3, June 2013, Pages 161-174
- 114.** J. Leroux, J.-P. Camilleri, S. Bourelle, J. Cottalorda *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Volume 18, Issue 2, March 2005, Pages 49-54
- 115.** Gilbert A. Les malformations du pouce et des doigts. In: *Les anomalies congénitales du membre supérieur*. Montpellier: Sauramps Médical; 1998. p. 135–53.
- 116.** SFCPP, section française de chirurgie plastique pédiatrique, malformations congénitales de la main, 2011.

- 117.** F. Chotel, R. Parot, J. Bérard Archives de Pédiatrie, Volume 12, Issue 6, June 2005, Pages 797-801
- 118.** Chotel F, Parot R, Durand JM, Garnier E, Hodgkinson I, Berard J. Initial management of congenital varus equinus clubfoot by Ponseti's method. Rev Chir Orthop 2002;88:710—7.
- 119.** P. Boulot, G. Captier, G. Criballet, le réseau périnatal naître et grandir en Languedoc Roussillon, anomalies congénitales des pieds, Juin 2010.
- 120.** Chotel F, Parot R, Berard J. Congenital foot malformations. Arch Pediatr 2005;12:797—801.
- 121.** Breviere GM, Enjolras O, Lemarchand-Venencie F. Les hémangiomes immatures de l'enfant. Rev Prat 1992;42(16):2011—7.
- 122.** Cambazard F. Les angiomes immatures du nourrisson. Pédiatrie 1988;43:427—31.
- 123.** Cannista C, Standoli L. L'implication virale dans les angiomes immatures : hypothèse étiopathogénique et études immunohistochimiques sur 11 cas. Pathol Biol 1994;42(2):150—5.
- 124.** Cooper PH, Mills ES. Subcutaneous granuloma pyogenicum. Arch Dermatol 1982;118:30—3.
- 125.** Folkman J. Toward a new understanding of vascular proliferative disease in children. Pediatrics 1984;74:850—6.
- 126.** Lu YL, Sobis H, Van Hove L, et al. Polyomavirus-induced hemangiomas in graft of visceral yolk sac and embryos. Eur J Cancer Clin Oncol 1985;21:631-6.
- 127.** Enjolras O. Angiomes : hémangiomes et malformations vasculaires. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Dermatologie 12-715-A10,1996.
- 128.** Mulliken JB, Young AE. In: Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations. Philadelphia: WB Saunders CO; 1988. p. 483.
- 129.** Bowers RE, Graham EA, Thomlinson KM. The naturel history of the strawberry nevus. Arch Dermatol 1960;82:667—80.
- 130.** Maleville J, Taieb A, Roubaud E, et al. Hémangiomes cutanés immatures : études épidémiologiques de 351 cas. Ann Dermatol Venerol 1985;112:603—8.
- 131.** Samet S. Les hémangiomes cutanés immatures. À propos de 108 cas. Thèse Med. Sfax 1995 N°872.

- 132.** Eschwege E, Lellouch J, Shwatz D, et al. Étude épidémiologique des angiomes tubéreux cutanés et sous-cutanés. *Arch Fr Pediatr* 1966;23:703–6.
- 133.** Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry marks in the newborn. *Br J Dermatol* 1972;87:138–44.
- 134.** Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, et al. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491–8.
- 135.** Fin MC, Glowacki J, Mulliken BJ, et al. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Ped Surg* 1983;18(6):894–900.
- 136.** Enjolras O, Herbreteau D, Lamarchand F, et al. Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles : classification. *J Mal Vasc* 1992;17:2–19.
- 137.** Enjolras O, Riche MC, Mulliken JB, Merland J. Atlas des hémangiomes et malformations vasculaires superficielles. Paris: Medsi Mc Graw Hill; 1990.
- 138.** D. Casanova, F. Norat, J. Bardot, G. Magalon *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, Volume 51, Issues 4–5, August–October 2006, Pages 287–292
- 139.** Hamdi F, Cuny JF, Truchetet F, et al. Hémangiomatose diffuse néonatale à propos d'un cas avec tétralogie de Fallot. *Ann Pediatr (Paris)* 1993;40(10):625–7.
- 140.** Teillac D, Pariente D, Latouche X, et al. Hémangiomatose néonatale diffuse. *Ann Dermatol Venerol* 1985;112:765–6.
- 141.** M. Barreau, A. Dompormartin *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 141, Issue 1, January 2014, Pages 56–67
- 142.** Direction générale de la santé. Recommandations pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Communiqué août ; www.sante.gouv.fr. 2000 .
- 143.** US Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects : US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 626–31.
- 144.** Cramer DW, Wise LA. The epidemiology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:331–339.
- 145.** Lyonnet S, Munnich A. *Génétique pédiatrique*. Vélizy: Doin; 1998.
- 146.** Faivre L, Cormier-Daire V, Chrétien D, Christoph Von Kleist-Retzow J, Amiel J, Dommergues M, et al. Determination of enzyme activities for prenatal diagnosis of respiratory chain deficiency. *Prenat Diagn* 2000;20:732–737.

- 147.** Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gerard B, Rotig A, Saudubray JM, et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994;**228**:35–51.
- 148.** Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; **8**:1061–1066.
- 149.** Giovanna Vona, unite INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Faculté de médecine Necker, Paris, le 21 janvier 2002.
- 150.** C. Coutton, V. Satre, F. Amblard et F. Derillard : Diagnostic prénatal des maladies génétiques. Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale.

Serment d'Hippocrate

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, honneur et les mobiles 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'imposera entre mon devoir et mon patient.**
- * Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- * Même sous la menace, je n'utiliserai pas de mes connaissances, médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- * Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

Déclaration de Genève,

1948

قسم ابقراط

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 بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس- السويسي -
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 98

سنة: 2014

التشوهات الخلقية المرئية سريرياً مرجع استعراضي أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة : بونعجة لمياء

المزداة في: 19-01-1988 بسيدي قاسم

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التشوهات الخلقية المسببات الآليات التشخيص قبل الولادة الحماية
الاستشارة الوراثية .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة : فاطمة منصوري
مشرف	السيد : عمر شقيري
أعضاء	السيدة : فاطمة جابوريك
	السيد : خالد فتحي
	أستاذة في علم التشريح الدقيق
	أستاذ في علم الأنسجة والأجنة
	أستاذة في طب الأطفال
	أستاذ في التوليد وأمراض النساء