

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 116

MALFORMATIONS CONGINETALES :
REVUE DE LITTERATURE ET ETUDE A PROPOS DE 10 CAS COLLEGES
AU SERVICE DE PEDIATRIE DE CHR PRINCESSE LALLA MERIEM DE LARACHE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Mounia LASSOUAD
Née le 19 Juin 1990 à Larache

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Malformations congénitales – Facteur de risque – Fenugrec

JURY

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

RAPPORTEUR

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. M. BARKYOU

Professeur d'Histologie Embryologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
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

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

Novembre 1998

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
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 OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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 HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 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*

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

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*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

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. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

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
 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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

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 Said*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

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. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

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. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

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

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. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

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*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 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*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015


RABAT
Mohammed VI
Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALIL



Dédicaces

*A mes chers parents HAVARI WAFAE et
LASSOUAD CHOVAIB*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et
l'amour que je vous porte.*

*Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement,
je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.*

*A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant
qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous
combler à mon tour.*

A mon frère LASSOUAD AMINE

A mon adoré.

*Je te remercie pour les moments de joie et d'enfance qu'on a partagé
ensemble. Et je te souhaite bonheur et prospérité dans ta vie.*

A ma grande mère REGRAGUI ZOHRRA

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer mon profond amour envers toi .Tu es ma seconde mère et t'avoir dans ma vie est une grande bénédiction du dieu.

Je demande à Allah de te protéger pour moi et pour la famille.

*A mes grands-parents HAVARI MOHAMED et
LASSOUAD LEKBIR*

Je vous remercie pour votre soutien et vos prières tout au long de mon parcours universitaire.

Que dieu vous protège et vous accorde sante et prospérité.

A ma tante HAVARI AMAL

Tu es plus qu'une tante pour moi .Tu es mon amie et mon guide dans la vie.

Ton grand cœur m'a toujours ébloui par sa générosité sans comparable.

Je te souhaite tout le bonheur du monde et je te dédie ce travail de thèse.

A mon oncle HAVARI CHAOUKI

Je n'oublierai jamais ton principal rôle dans mes études de médecine.

Je te dédie spécialement ce travail de thèse comme preuve d'amour et de respect, et surtout pour te remercier du soutien que tu m'as procuré tout au long de mon parcours.

A mes oncles maternels et leurs petites familles

Merci pour l'encouragement et le soutien que vous m'avez accordé.

Et veuillez trouver dans cette dédicace l'expression de mes sentiments d'affection et de respect.

A ma tante et mon oncle paternels

Je vous dédie cette thèse et je vous souhaite santé et prospérité.

*A mes cousins et cousines HAVARI NABIL, PEREZ
SALIMA, PEREZ YOUSSEF, HAVARI ILYASS*

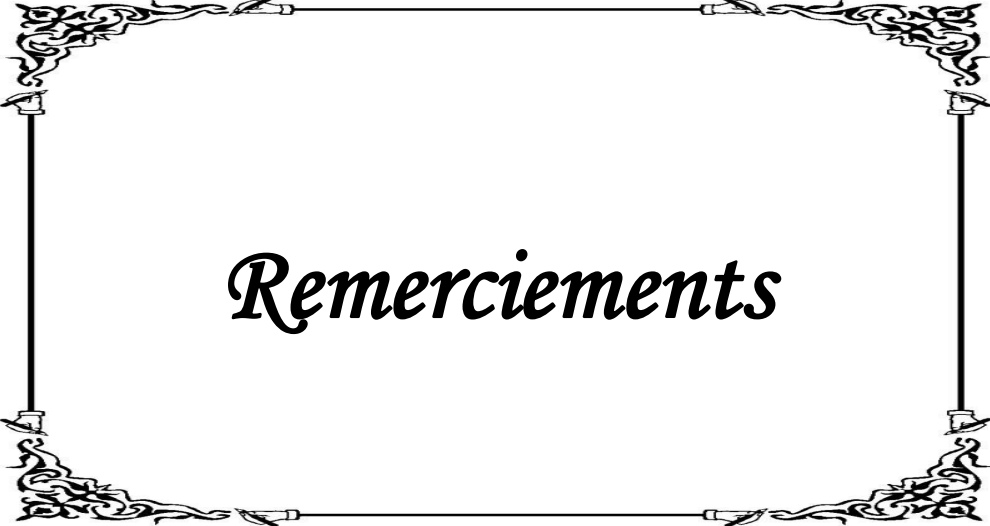
*Veillez trouver dans cette dédicace la preuve de mon affection et de mon
amour.*

Que dieu vous protège tous.

*A mes amies MRINI SOUKAINA, MEZOVAR
MERIEM, BRIKI JIHAD, LARBI KARIMA*

Je vous aime de tout mon cœur .et je vous dédie spécialement ce travail.

Que dieu vous bénisse.



Remerciements

A

Notre maître et présidente de thèse

Madame A.KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique Rabat

Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez chère présidente et maitre, croire à l'expression de notre plus profond respect et notre sincère admiration.

A

Notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur O.CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie Rabat

Vous nous avez guidé tout au long du travail, avec bienveillance et flexibilité. Votre accueil si simple, pour l'une de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A

Notre maître et juge de thèse :

Monsieur A.GAOUZI

Professeur de Pédiatrie Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

A

Notre maître et juge de thèse

Madame M.BARKYOU

Professeur d'Histologie Embryologie Rabat

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissantes de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

ABREVIATIONS :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ARN	: Acide ribonucléique
BT	: Biopsie trophoblastique
CAV	: Communication Auriculo-Ventriculaire
CIV	: Communication Inter-Ventriculaire
CMPV	: Centre Marocain de Pharmacovigilance
CMV	: Cytomégalovirus
DED	: Disque embryonnaire didermique
DET	: Disque embryonnaire tridermique
EUROCAT	: European Congenital Anomalies and Twins
FCS	: Fausse couche spontanée
ICBDMS Systems	: International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring
IMC	: Indice de masse corporelle (= poids/taille ²)
IMG	: Interruption médicale de grossesse
InVS	: Institut national de Veille Sanitaire
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
MC	: Malformations congénitales
OMS	: Organisation mondiale de la santé

PSF	: Prélèvement de sang fœtal
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
SA	: Semaine d'aménorrhée
SNC	: Système nerveux central
TORCH	: Toxoplasmose - Rubéole - CMV - Herpes simplex virus -
autres (Others)	
USA	: États-Unis d'Amérique



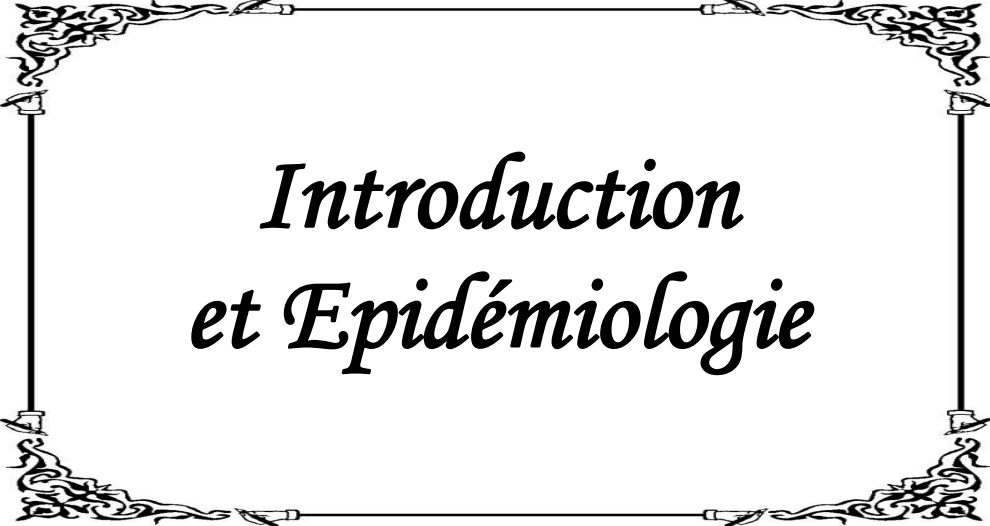
Sommaire

Introduction et Epidémiologie	1
Rappels embryologiques	6
A. Gamétogenèse	7
1. Ovogenèse	7
2. Spermatogenèse	9
B. De la fécondation a la nidation	10
C. Période Embryonnaire	12
D. Période fœtale	12
Généralités sur les malformations congénitales	15
A. Définition	16
B. Historique	16
C. Classification	18
1. Classification selon la gravité	18
a. Les malformations majeures :	18
b. Les malformations mineures :	19
2. Classification selon la pathogenèse	19
a. Déformation :	19
b. Disruption :	20
c. Malformation :	20
d. Dysplasie :	20
3. Classification selon la clinique	21
a. Malformations apparentes / inapparentes :	21
b. Malformations isolées / multiples :	21
c. Classification selon l'organe impliqué :	22
4. Classification selon l'étiologie	36
D. Etiologies des malformations	36
1. Causes intrinsèques	36
a. Les malformations d'origine monogénique :	36
b. Les malformations d'origine chromosomique :	39
2. Cause extrinsèques :	40
a. Le sexe :	40
b. L'âge maternel :	41

c.	L'âge paternel :	41
d.	Niveau socio-économique :	42
e.	Les facteurs obstétricaux :	42
f.	La pathologie maternelle chronique :	43
g.	Les causes infectieuses :	46
h.	Les facteurs nutritionnels :	49
i.	Le mode de vie :	50
j.	Les médicaments :	52
k.	Les agents physiques :	56
l.	L'exposition chimique :	57
m.	Autres facteurs :	58
3.	Causes multifactorielles :	59
E.	Le diagnostic anténatal :	60
1.	Les techniques d'imagerie :	60
a.	L'échographie :	60
b.	L'imagerie par résonnance magnétique :	61
2.	Les techniques cytogénétiques et biologiques :	61
a.	L'amniocentèse :	61
b.	La biopsie de trophoblaste BT:	62
c.	Le prélèvement de sang fœtal PSF:	62
d.	Le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel :	63
	Matériels et méthodes :	65
	Résultats :	69
A.	Etude Descriptive :	70
1.	Fréquence des malformations congénitales :	70
a.	Fréquence globale :	70
b.	Fréquence mensuelle :	70
2.	Consanguinité :	71
3.	Caractéristiques maternelles :	72
a.	Origine géographique :	72
b.	Niveau socio-économique :	73
c.	Profession :	73

d.	Age maternel :	74
e.	Parité :	74
f.	Antécédent d'avortement :	75
g.	Pathologie chronique et prise médicamenteuse :	75
h.	Infections maternelles :	76
i.	Fièvre maternelle :	77
j.	Histoire familiale de malformations :	77
k.	Supplémentation en acide folique :	77
l.	Consommation de fenugrec :	79
m.	Surpoids maternel :	80
n.	Tabagisme :	80
o.	Procréation médicalement assistée :	81
4.	Déroulement de la grossesse	81
a.	Age gestationnel :	81
b.	Suivi de la grossesse :	81
c.	Présentation :	81
5.	Mode d'accouchement	82
6.	Caractéristiques du nouveau-né	82
a.	Sexe :	82
b.	Poids de naissance :	83
c.	Apgar à une minute :	83
d.	Gémellité :	84
e.	Type de malformation :	84
f.	Devenir immédiat :	85
7.	Diagnostic anténatal	85
Discussion		88
A.	Fréquence des malformations congénitales	89
B.	Malformations congénitales et consanguinité	89
C.	Malformations congénitales et caractéristiques maternelles	90
1.	Origine géographique :	90
2.	Niveau socio-économique :	90
3.	Age maternel :	91

4. Parité :	91
5. Antécédent d'avortement :	91
6. Pathologie chronique maternelle :	92
7. Prise maternelle de médicaments :	92
8. Infections maternelle :	93
9. Fièvre maternelle :	93
10. Histoire familiale de malformations :	94
11. Supplémentation en acide folique :	94
12. Consommation de fenugrec :	95
13. Surpoids maternel :	95
14. Tabagisme :	96
15. Procréation médicalement assistée :	96
D. Malformations congénitales et déroulement de la grossesse	96
1. Age gestationnel :	96
2. Suivi de la grossesse :	97
E. Malformations congénitales et mode d'accouchement	97
F. Malformations congénitales et caractéristiques du nouveau-né	98
1. Sexe :	98
2. Poids de naissance :	98
3. Apgar à une minute :	98
4. Gémellité :	99
5. Type de malformation :	99
6. Devenir immédiat :	100
G. Malformations congénitales et diagnostic anténatal :	100
Récapitulatif des résultats	102
Conclusion	109
Résumés	113
Bibliographie	117



Introduction et Epidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

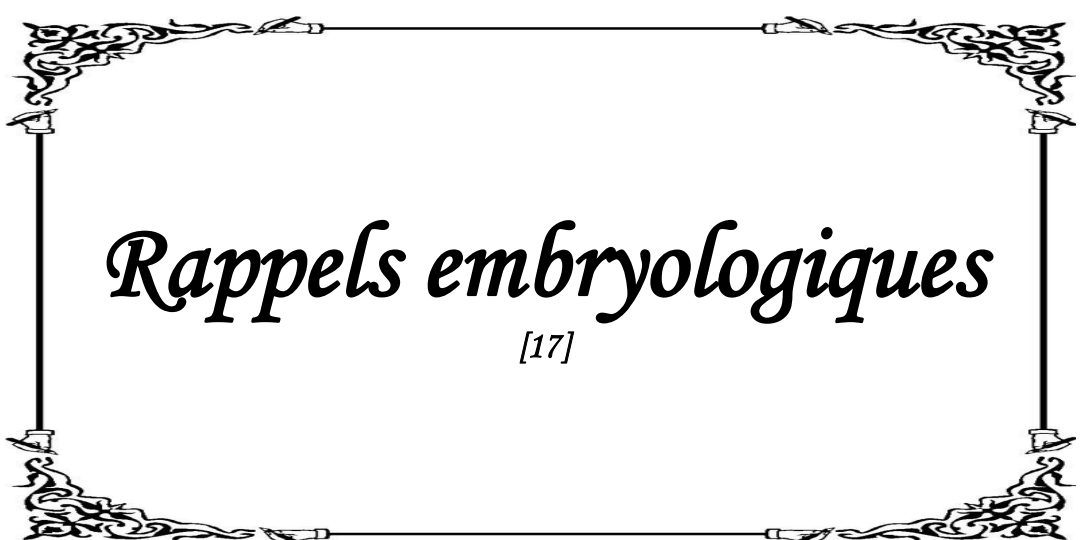
En Afrique noire, les quelques données retrouvées en Côte d'Ivoire [14] et au Congo Brazzaville [15] attribuent aux malformations congénitales une fréquence hospitalière de 5 %.

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

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

Les objectifs ultimes de cette étude sont :

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



Rappels embryologiques

[17]

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

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

A. Gamétogenèse

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

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

1. Ovogenèse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Spermatogenèse

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

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

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

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

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

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

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

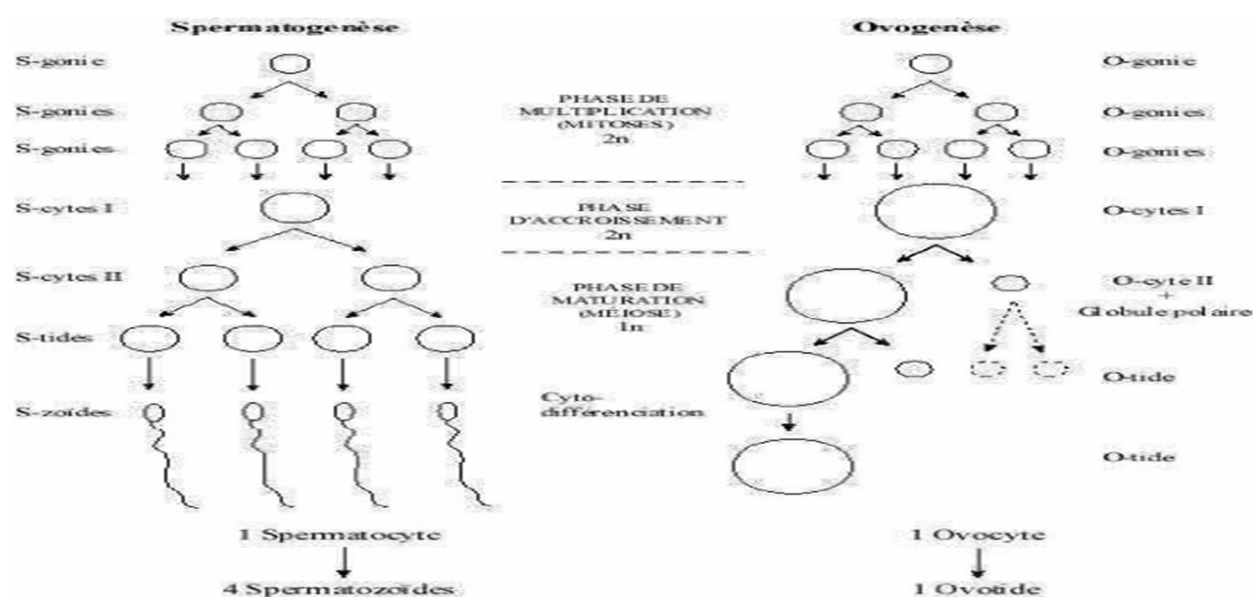


Figure 1: Gamétogenèse [18]

B. De la fécondation à la nidation

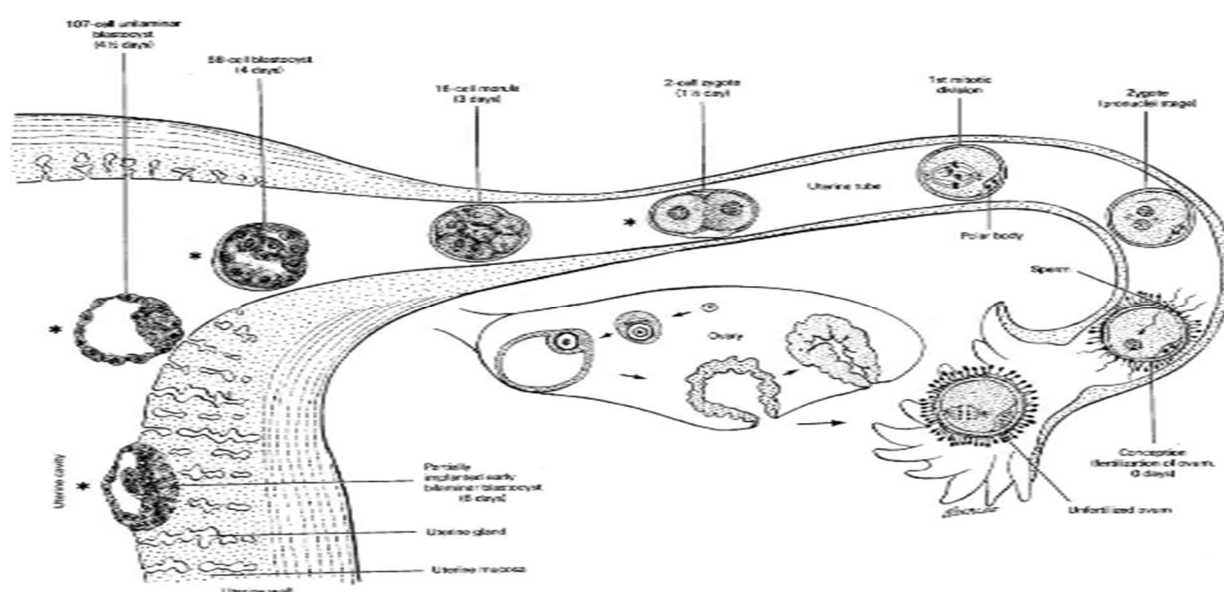


Figure 2: De la fécondation à la nidation [18]

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

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

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

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

Au 5^{ème}-6^{ème} jour, le blastocyste est libre dans la cavité utérine. Au 7^{ème} jour il s'accroche à l'endomètre par son pôle embryonnaire ; c'est l'implantation.

C. Période Embryonnaire

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

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

D. Période fœtale

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

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

Avec la période fœtale, on entre dans une phase de maturation et de croissance volumique. Les mécanismes spécifiques de l'embryologie (hyper prolifération cellulaire, migrations cellulaires, différenciation cellulaire à partir

de cellules souches) tendent à s'estomper même si certains perdureront toute l'existence.

✚ La gravité des malformations congénitales dépend du moment de leur survenue au cours du développement embryo-fœtal : [19]

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

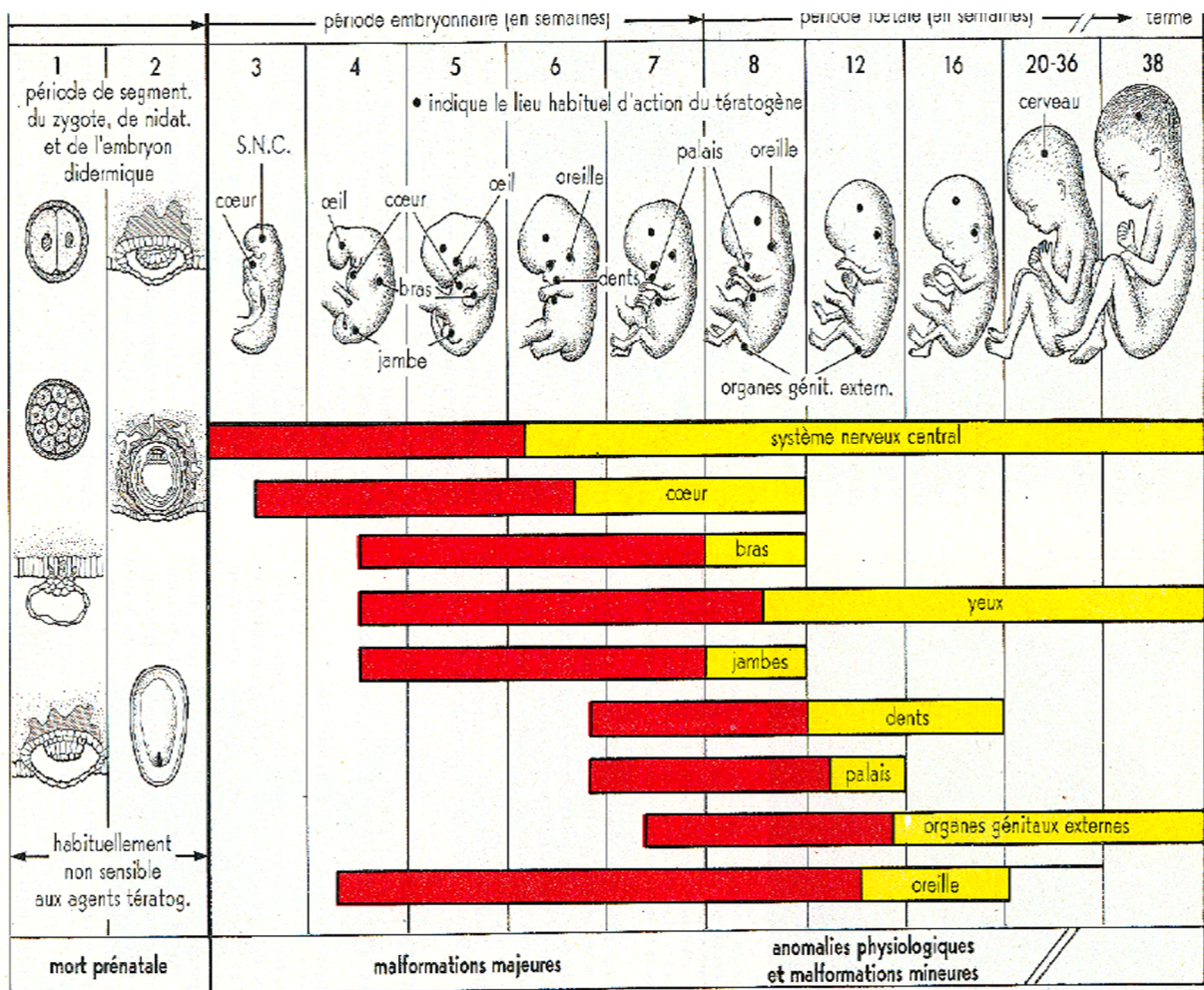


Figure 3 : Périodes à risque d'apparition de malformations congénitales pendant le développement humain. [20]

*Généralités sur les
malformations congénitales*

A. Définition

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

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

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

B. Historique

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

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

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

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

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



Figure 4 : un cas du bébé Thalidomide [23]

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

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

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

C. Classification

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

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

1. Classification selon la gravité

a. Les malformations majeures :

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

b. Les malformations mineures :

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

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

2. Classification selon la pathogenèse

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

a. Déformation :

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

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

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

b. Disruption :

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

c. Malformation :

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

d. Dysplasie :

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

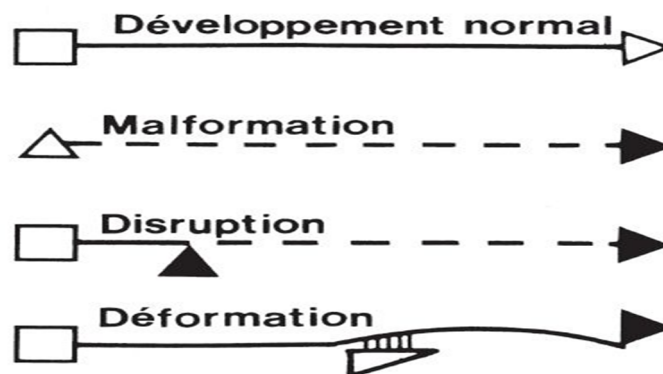


Figure 5 : Processus pathogènes aboutissant aux anomalies congénitales [29]

3. Classification selon la clinique

a. Malformations apparentes / inapparentes :

- Apparentes : cliniquement décelables : dont le diagnostic est évident à l'examen clinique.
- Inapparentes : où il est difficile d'établir le diagnostic cliniquement, nécessitant ainsi des explorations complémentaires.

b. Malformations isolées / multiples :

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

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

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

c. Classification selon l'organe impliqué : [30]

❖ Les malformations du système nerveux central (SNC) :

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

- Hydromyélie : dilatation au niveau du canal de l'épendyme, remplie du liquide céphalo-rachidien.
- Méningocèle : Hernie méningée seule à travers un défaut rachidien postérieur.
- Myéloméningocèle : Hernie de la méninge et du tissu nerveux malformé à travers un défaut rachidien postérieur.



Cas d'anencéphalie [31]



Cas d'hydrocéphalie [30]



Cas de Spina Bifida [30]



Cas de Spina Bifida [31]



Cas de microcéphalie [31]



Cas d'encéphalocèle [31]

Figure 6 : Exemples de malformations du SNC

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

- Tronc artériel commun : absence de cloisonnement entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Un seul vaisseau part du cœur.
- Dextroposition de l'aorte : implantation anormale de l'aorte dont l'origine est plus ou moins déplacée à droite.
- Ventricule droit à double issue : naissance anormale de l'aorte et de l'artère pulmonaire à partir du ventricule droit. Le ventricule gauche ne peut s'évacuer que par une communication interventriculaire.
- Tétralogie de Fallot : communication interventriculaire avec atrésie ou sténose de la valvule pulmonaire, dextroposition de l'aorte et hypertrophie du ventricule droit.
- Ventricule unique : Un seul ventricule dans lequel s'ouvrent les deux orifices mitral et tricuspide.
- Communication interauriculaire : l'existence entre les deux oreillettes d'une communication en rapport avec l'absence de cloison ou la persistance du foramen oval.
- Agénésie des valvules pulmonaires : absence totale ou partielle des valves pulmonaires, associée à une dilatation de l'artère pulmonaire.
- Maladie d'Ebstein : cardiopathie caractérisée par l'accolement plus ou moins étendu de la valvule tricuspide de la paroi ventriculaire droite.
- Insuffisance mitrale : reflux du sang du ventricule gauche dans l'oreillette gauche, du fait d'un défaut d'étanchéité de la valvule mitrale déterminant une hypertrophie du ventricule gauche.

- Rétrécissement mitral : réduction plus ou moins importante de l'orifice délimité par le bord libre des valves mitrales.
- Dextrocardie : présence du cœur dans l'hémithorax droit.
- Persistance du canal artériel : persistance de la voie de dérivation fœtale qui permet au sang de l'artère pulmonaire de rejoindre l'aorte sans passer par les poumons.
- Coarctation de l'aorte : sténose de l'isthme aortique entraînant le développement d'une circulation collatérale de suppléance.

❖ **Les Malformations du système respiratoire :**

- Atrésie des choanes : occlusion des orifices postérieurs des fosses nasales par lesquels elles communiquent avec le nasopharynx.
- Pterygion du larynx : voile conjonctival tendu au niveau du larynx.
- Stridor laryngé : affection caractérisée par l'apparition d'un bruit respiratoire, souvent associé à des troubles de la déglutition et à des accès de dyspnée.
- Poumon en miroir : malformation caractérisée par la parfaite symétrie de deux arbres bronchiques.
- Kyste bronchogénique : tumeur médiastinale résultant du développement tardif d'un bourgeon aberrant détaché de la trachée ou d'une grosse bronche.
- Kyste aérien du poumon : formation siégeant à l'intérieur du parenchyme pulmonaire et qui contient de l'air.

- Broniectasie : dilatation des bronches avec rupture de la charpente musculo-élastique.
- Séquestration pulmonaire : caractérisée par la séparation d'une masse de tissu broncho-pulmonaire de ses connexions normales. Ce territoire privé de ventilation et de vascularisation est le plus souvent vascularisé par une artère aberrante provenant de l'aorte.

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

- Les fentes labio-palatines ou « bec de lièvre », les fentes gingivales et les fentes palatines. Plusieurs degrés sont possibles jusqu'aux fentes bilatérales totales ou « gueule de loup ».
- Les anomalies de l'œil :
 - Anophtalmie : absence d'un ou des deux globes oculaires.
 - Buphtalmie : distension de l'œil sous l'effet de l'augmentation de la pression intraoculaire observée dans le glaucome congénital.
 - Cataracte : opacité congénitale du cristallin.
 - Colobome : fissure congénitale partant de la lèvre supérieure et aboutissant à la paupière inférieure homologue.
 - Ablépharie : absence de paupière.
 - Ptosis : abaissement de la paupière supérieure le plus souvent incomplète.
 - Albinisme oculaire : coloration rougeâtre de l'iris.

- Les anomalies de l'oreille, de la face et du cou comprennent :
 - Polyotie : la présence de petits nodules sous-cutanés cartilagineux.
 - Tragus : saillie du pavillon de l'oreille située en avant du conduit auditif externe.
 - Microtie : aplasie totale ou partielle, uni ou bilatérale du pavillon de l'oreille avec ou sans atteinte du conduit auditif.
 - Pterygion du cou : l'existence d'une bride cutanée uni ou bilatérale au niveau du cou.
 - Macrochéilie : épaissement pathologique de l'une ou des deux lèvres.
 - Macrostomie : malformation de la face, caractérisée par une ouverture latérale de l'orifice buccal en direction de l'oreille.



Cas de fente labio-palatine [31]



Cas de microphthalmie [31]



Cas d'anotie [31]



Cas d'anophtalmie [31]

Figure 7 : Exemples de malformations de la face

❖ Les malformations de l'appareil digestif :

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

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

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

- Omphalocèle : Défect pariétal plus ou moins étendu intéressant tous les plans de la paroi abdominale au niveau de l'ombilic.
- Gastroschisis : Eviscération anténatale, à la droite du cordon qui est normalement inséré sur la paroi abdominale.
- Extrophie vésicale : défaut pariétal bas avec ouverture de la vessie. La muqueuse vésicale fait saillie au niveau de cette ouverture et se continue directement avec la peau.



Cas de Gastroschisis [31]



Cas d'omphalocèle [31]

Figure 8 : Exemples de malformations de l'abdomen

❖ Les malformations du l'appareil uro-génital :

- Utérus double : dualité utérine consécutive à l'arrêt du développement embryonnaire caractérisée par l'existence de deux corps utérins qui se rejoignent au niveau du col ou qui présentent chacun leur propre col utérin.
- Imperforation de l'hymen : absence de la perforation de la membrane muqueuse qui normalement obstrue incomplètement l'orifice vaginal.
- Ectopie testiculaire : aberration de la migration testiculaire.
- Cryptorchidie : conséquence de la migration incomplète du testicule qui se trouve en dehors du scrotum.
- Ambiguïté sexuelle : état intersexuel, défini par la présence chez le même sujet d'organes génitaux féminins et masculins à des degrés variables.
- Hypospadias : ouverture de l'urètre sur la face antérieure de la verge.
- Epispadias : ouverture de l'urètre sur la face dorsale du pénis.
- Rein polykystique : envahissement du parenchyme rénal par d'innombrables formations kystiques.
- Hydronéphrose : distension du bassinet et des calices, atrophie du parenchyme rénal.
- Reins ectopiques : absence de migration des reins dans la région lombaire. Ils restent en position pelvienne mais peuvent être fonctionnels.
- Rein en fer à cheval : jonction des deux pôles inférieurs des reins.



Cas d'hypospadias [31]



Cas d'ambiguïté sexuelle (+imperforation anale) [31]

Figure 9 : Exemples de malformations urogénitales

8 Les malformations du système ostéo-musculaire :

- Dolichocéphalie : allongement de la tête, notamment du crane.
- Torticolis congénital : mouvement anormal de la tête et du cou en rotation latérale.
- Lordose posturale : incurvation du rachis à convexité antérieure, qui ne persiste pas en position couchée.
- Scoliose posturale : incurvation latérale du rachis, qui ne persiste pas en position couchée.
- Luxation de la hanche : perte permanente anormale des rapports normaux des surfaces articulaires.

- Pied bot varus équin : attitude pernicieuse du pied sur la jambe, telle que le pied ne repose plus sur le sol par ses points d'appui normaux.
- Polydactylie : malformation caractérisée par l'existence d'un ou plusieurs doigts supplémentaires au niveau des mains ou des pieds.
- Syndactylie : malformation caractérisée par l'absence de séparation entre les doigts ou les orteils.
- Coxa valga : déformation de l'extrémité supérieure du fémur, caractérisée par une ouverture excessive de l'angle cervico-diaphysaire.
- Coxa vara : déformation de l'extrémité supérieure du fémur, caractérisée par une fermeture anormale de l'angle cervico-diaphysaire.
- Genu valgum : déformation caractérisée par une angulation latérale externe de la jambe par rapport au fémur.
- Hallux valgus : déformation caractérisée par une déviation en dehors du gros orteil.
- Réduction transverse du membre : Absence totale ou partielle ou hypoplasie sévère de l'une des composantes d'un membre.



Cas de malformation réductionnelle du membre supérieur gauche [31]



Cas de malformation réductionnelle du membre inférieur gauche [31]



Cas de polydactylie [31]



Cas de pieds bots [31]

Figure 10 : Exemples de malformations des membres

4. Classification selon l'étiologie

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

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

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

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

D. Etiologies des malformations

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

1. Causes intrinsèques

a. Les malformations d'origine monogénique :

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

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

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

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

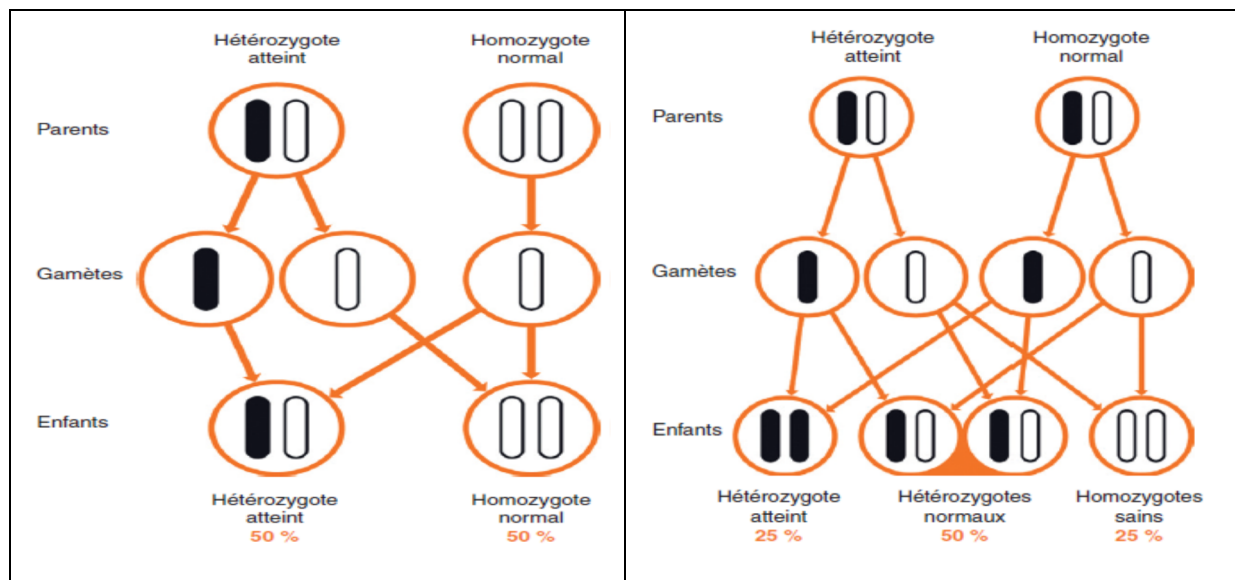


Figure 11 : Schémas de la transmission d'une anomalie autosomique dominante (à gauche) et récessive (à droite) (gène muté en noir) [33]

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

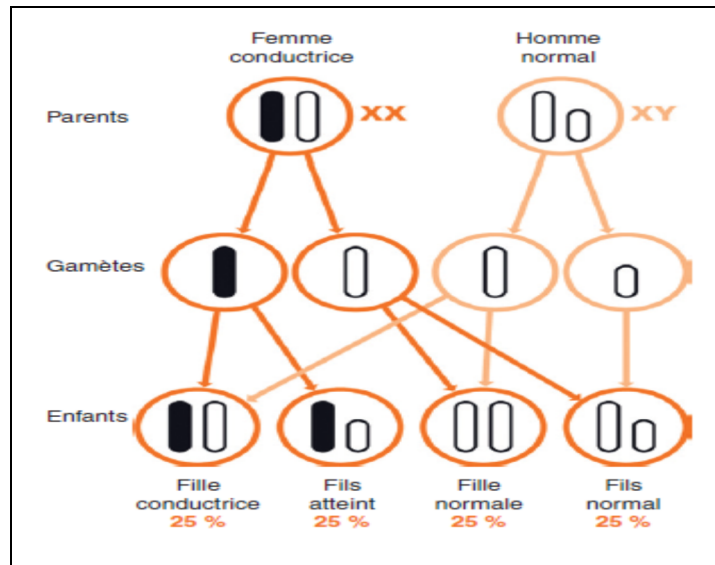


Figure 12 : Schéma de transmission pour une femme conductrice d'une maladie récessive liée à l'X (le gène muté est en noir) [33]

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

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

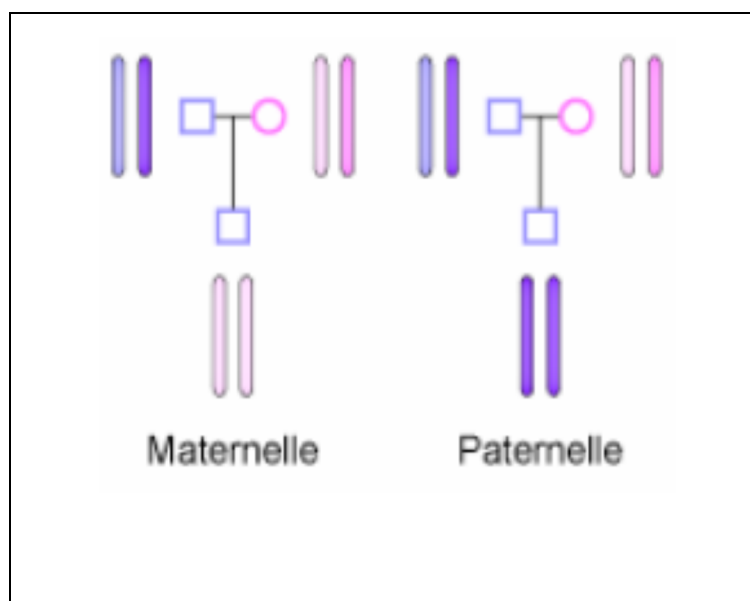


Figure 13 : Schéma d'isodisomie parentale [32]

b. Les malformations d'origine chromosomique :

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

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

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

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

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

2. Cause extrinsèques :

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

a. Le sexe :

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

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

b. L'âge maternel :

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

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

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

c. L'âge paternel :

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

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

d. Niveau socio-économique :

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

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

e. Les facteurs obstétricaux :

❖ Antécédent de d'avortement :

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

❖ **Parité**

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

Pour les autres malformations les résultats étaient divergents.

❖ **Gémellité :**

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

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

f. La pathologie maternelle chronique :

❖ **Diabète maternel :**

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

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

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

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

❖ **Epilepsie :**

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

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

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

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

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

❖ Hypertension artérielle :

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

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

❖ Phénylcétonurie

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

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

❖ **Asthme Maternel :**

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

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

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

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

g. Les causes infectieuses :

❖ **Rubéole**

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

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

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

❖ **Varicelle - Zona**

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

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

❖ **Cytomégalovirus**

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

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

❖ Toxoplasmose

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

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

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

❖ Autres :

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

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

h. Les facteurs nutritionnels :

❖ Obésité :

L'obésité est définie, selon l'OMS, comme un IMC ≥ 30 kg/m² [80].

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

Il semble également exister un excès de risque de malformations cardiaques et de malformations multiples pour les femmes en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) par rapport à celles ayant un poids normal [72].

❖ Dénutrition :

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

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

❖ Carence vitaminique et supplémentation :

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

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

❖ **Autres apports nutritionnels :**

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

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

i. Le mode de vie :

❖ **Consommation maternelle d'alcool :**

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

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

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

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

❖ **Consommation maternelle de tabac :**

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

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

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

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

❖ **Consommation maternelle de Fenugrec :**

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

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

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

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

❖ Profession maternelle :

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

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

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

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

j. Les médicaments :

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

❖ La thalidomide :

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

Le risque de tératogénicité est maximal entre le 34^e et le 50^e jour de la grossesse [96].

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

❖ Les médicaments anticonvulsivants :

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

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

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

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

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

❖ Les médicaments antihypertenseurs :

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

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

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

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

❖ Les rétinoïdes :

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

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

❖ AINS :

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

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

❖ Lithium :

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

❖ Les anticoagulants oraux :

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

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

❖ **Les corticoïdes :**

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

❖ **PMA :**

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

k. Les agents physiques :

❖ **L'hyperthermie :**

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

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

❖ **Radiations ionisantes :**

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

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

1. L'exposition chimique :

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

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

❖ Quelques exemples historiques :

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

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

❖ **Solvants :**

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

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

❖ **Autres produits chimiques :**

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

m. Autres facteurs :

❖ **La contrainte mécanique :**

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

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

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

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

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

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

3. Causes multifactorielles :

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

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

E. Le diagnostic anténatal :

Les moyens de diagnostic anténatal comprennent plusieurs techniques :

Techniques d'imagerie.

Techniques cytogénétiques ou biologiques.

1. Les techniques d'imagerie

a. L'échographie :

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

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

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

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

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

b. L'imagerie par 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 [122].

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

2. Les techniques cytogénétiques et biologiques [123]

a. L'amniocentèse :

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

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

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

b. La biopsie de trophoblaste BT:

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

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

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

c. Le prélèvement de sang fœtal PSF:

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

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

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

d. Le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel : [124,125]

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

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

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

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

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



Matériels et méthodes

Cette étude rétrospective a eu lieu au service de pédiatrie du CHR Princesse Lalla Meriem à la ville de Larache, sur une période de 1 an s'étendant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2015.

✓ **Critères d'inclusion :**

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

✓ **Les paramètres étudiés :**

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

Fiche d'exploitation des malformations congénitales :

Caractéristiques maternelles :

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

Caractéristiques du nouveau-né :

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

✓ **L'étude descriptive et revue de littérature :**

- la première étape consiste en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- La deuxième en une comparaison avec les données de littérature.

✓ **Difficultés et limites de l'étude :**

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

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

Notre étude a porté sur 10 « cas » avec malformations congénitales cliniquement décelables.



Résultats

A. Etude Descriptive

1. Fréquence des malformations congénitales :

a. Fréquence globale :

De Janvier 2015 à Décembre 2015 nous avons identifié 10 cas de malformations congénitales cliniquement apparentes sur un total de 7809 naissances, soit une fréquence globale de 0,12 %.

b. Fréquence mensuelle :

Tableau 1: Prévalence mensuelle des cas malformés durant l'année 2015.

Mois	Nombre de naissances	Nombre de cas	Incidence %
Janvier	560	1	0.17%
Février	489	0	0%
Mars	701	0	0%
Avril	598	1	0.16%
Mai	577	1	0.17%
Juin	611	0	0%
Juillet	620	1	0.16%
Aout	787	2	0.25%
Septembre	841	2	0.23%
Octobre	703	2	0.28%
Novembre	619	0	0%
Décembre	703	0	0%

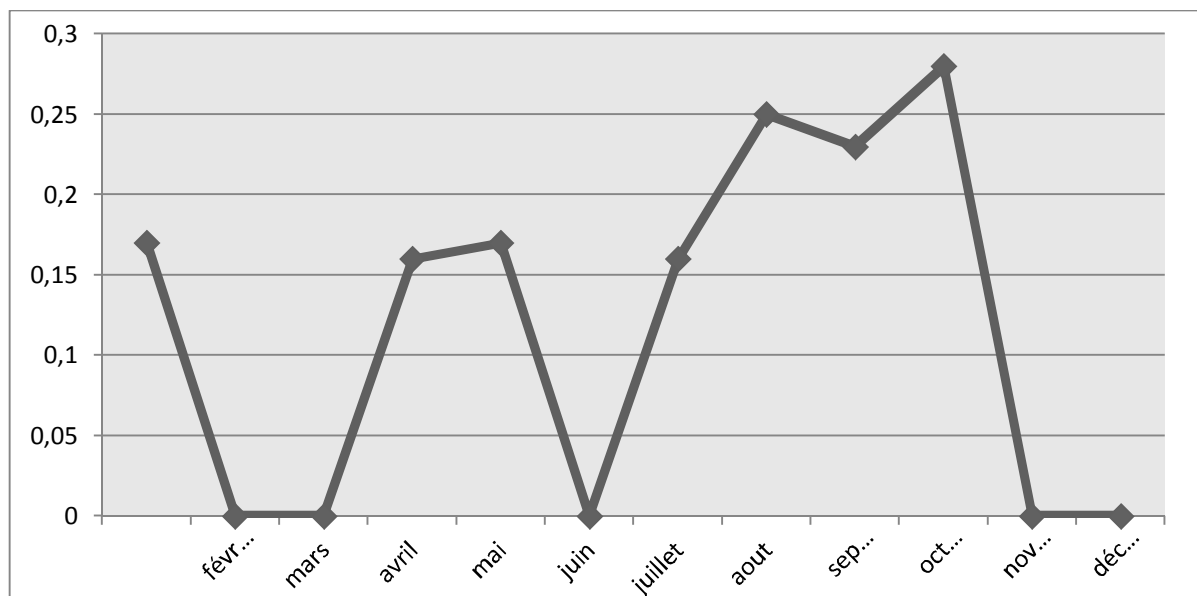


Figure 14 : variation mensuelle de la prévalence des malformations

2. Consanguinité :

La consanguinité a été constatée chez 3 cas (30%) :

- 3 cas $\Rightarrow$ Consanguinité de 1^{er} degré.
- 0 cas $\Rightarrow$ Consanguinité de 2^{ème} degré.

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

Consanguinité	Nombre de cas	Pourcentage %
1 ^{er} degré	3	30
2 ^{ème} degré	0	0
Non	7	70

3. Caractéristiques maternelles :

a. Origine géographique :

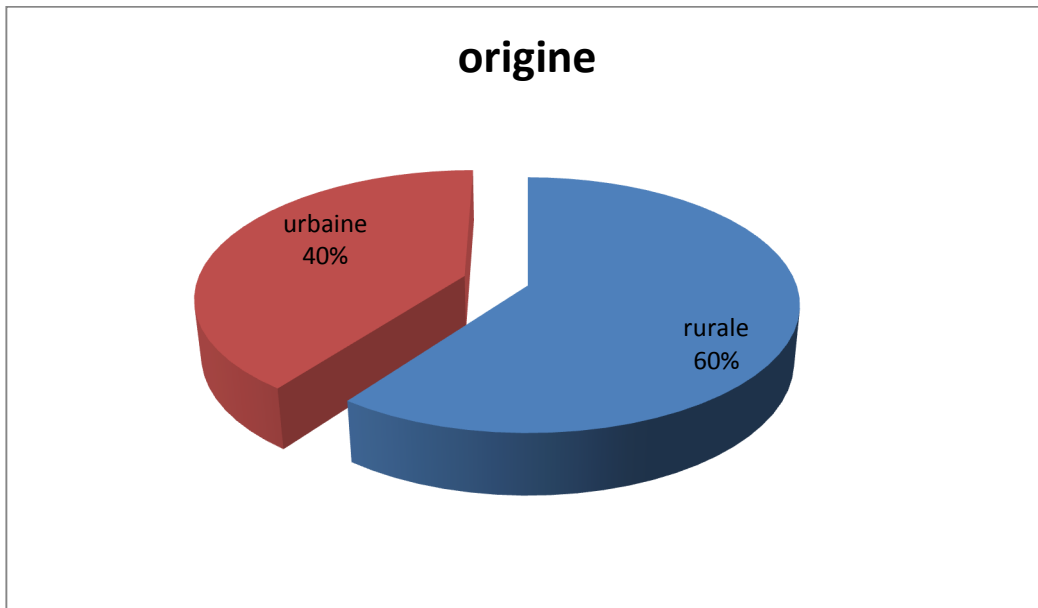


Figure 15: Répartition des cas malformés selon l'origine

La répartition selon la provenance maternelle a montré une prédominance de l'origine rurale (6 cas) :

- ❖ Parmi les communes rurales, lehyayda a été la plus pourvoyeuse en malformations avec un effectif de 3 cas (50 %).
- ❖ Les communes urbaines les plus représentées sont :
 - Manar 1: 1 cas (25%).
 - Manar 2 : 1 cas (25%).
 - Likhirou 1 cas (25%).
 - El ouafae 1 cas (25%).

b. Niveau socio-économique :

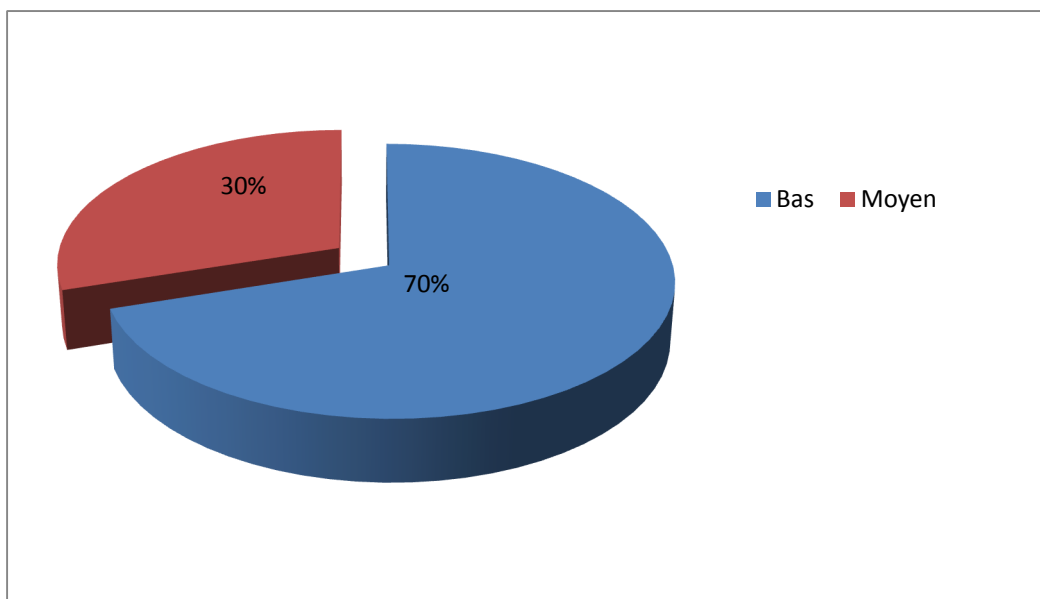


Figure 16: Répartition des cas malformés selon le NSE

Le bas niveau socio-économique a été associé à 7 nouveau-nés malformés soit 70 % des cas.

c. Profession :

Tableau 3 : Répartition des cas selon la profession maternelle

Travail maternel	Nombre de cas	Pourcentage %
Femme au foyer	2	20
Ouvrière industrielle	4	40
Ouvrière agricole	4	40

- 20% des mères de nouveau-nés malformés étaient des femmes au foyer.
- 4 mères étaient des ouvrières dans les industries de Danon ,de couture,et du poisson.
- 4 mères étaient des ouvrières agricoles dans l'agriculture de la fraise .

d. Age maternel :

Dans notre étude, l'âge maternel moyen était 30ans $\pm$ 11 avec des extrêmes allant de 19 ans à 41 ans.

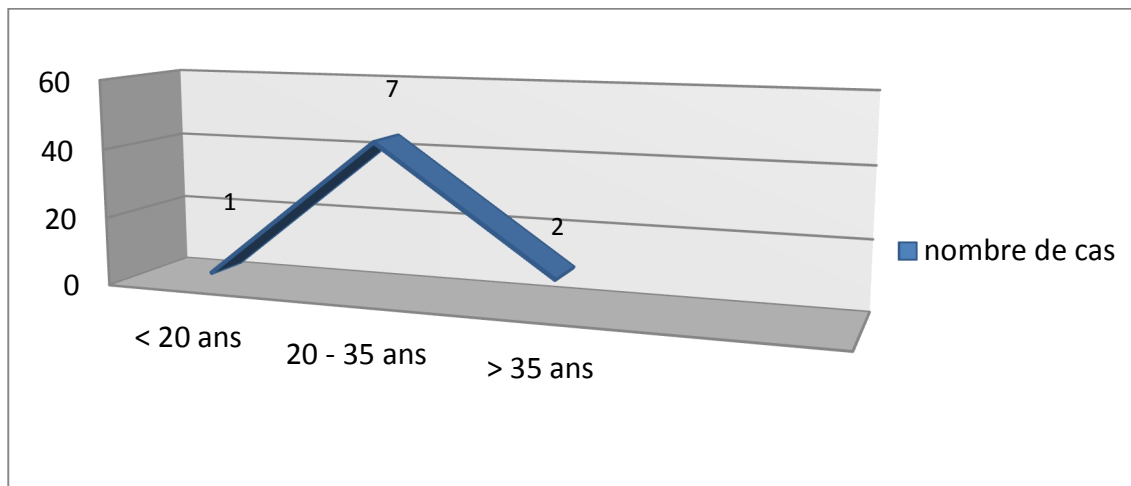


Figure 17 : Répartition des cas selon les tranches d'âge maternel

Un pic a été constaté chez les nouveau-nés de mères appartenant à la tranche d'âge entre **20 -35 ans** (70%).

e. Parité :

La Médiane du nombre de parité chez les mères de nouveau-nés malformés était de 4,5 parités [1 ; 8].

Tableau 4 : Répartition des cas selon la parité maternelle

Parité	Nombre de cas	Pourcentage %
P1 (primipare)	1	10
P2 –P3 (paucipare)	5	50
P4 – P6 (multipare)	3	30
$\geq$ P7 (grande multipare)	1	10

50% des cas malformés ont été observés chez les mères paucipares, suivies des multipares 30% alors que les grandes multipares et primipares ne représentaient que 10% des cas pour chaque catégorie .

f. Antécédent d'avortement :

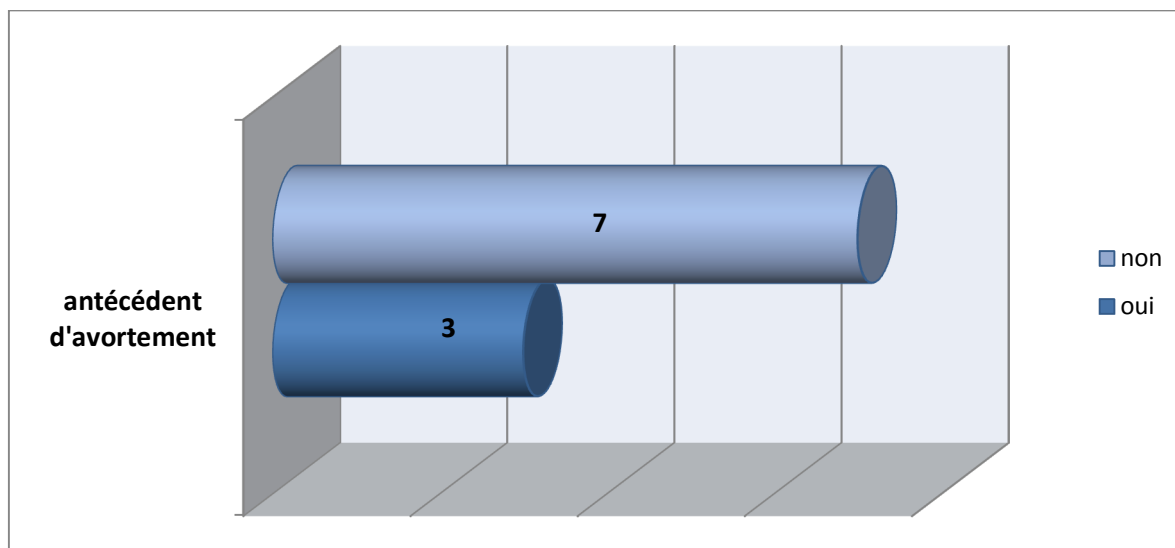


Figure 18:Antécédent d'avortement chez les mères de nouveau-nés malformés

Des antécédents d'avortement ont été retrouvés chez 3 mères de nouveau-nés malformés (30%). Toutes avaient subi un seul avortement.

g. Pathologie chronique et prise médicamenteuse :

Tableau 5 : nouveau-nés malformés et pathologie maternelle

Pathologie chronique	Nombre de cas	Pourcentage %
Oui	3	30
Non	7	70

❖ Toutes les mères étaient en bonne santé apparente, en dehors de 3 femmes qui souffraient des pathologies suivantes :

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

Pathologie	Effectif	Pourcentage %
Diabète	1	33,33
Anémie	2	66,66

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

- Aspirine
- Paracétamol
- Omeprazol

h. Infections maternelles :

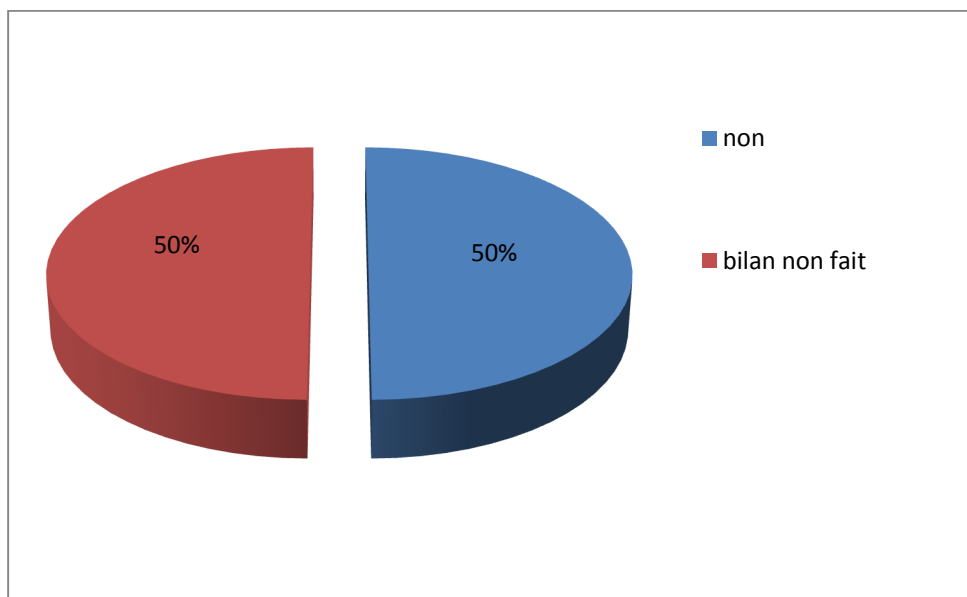


Figure 19 : Répartition des cas selon l'infection maternelle

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

i. Fièvre maternelle :

Tableau 7 : Répartition des cas selon la notion de fièvre maternelle

Fièvre au 1 ^{er} Trimestre	Nombre de cas	Pourcentage %
OUI	5	50
NON	5	50

Des épisodes de fièvre maternelle au premier trimestre ont été rapportés chez 5 mères de nouveau-nés malformés (50%).

j. Histoire familiale de malformations :

Une seule mère d'un nouveau-né malformé (10%) avait des antécédents familiaux de malformations congénitales .et c'était la même malformation que du nouveau –né (omphalocèle).

k. Supplémentation en acide folique :

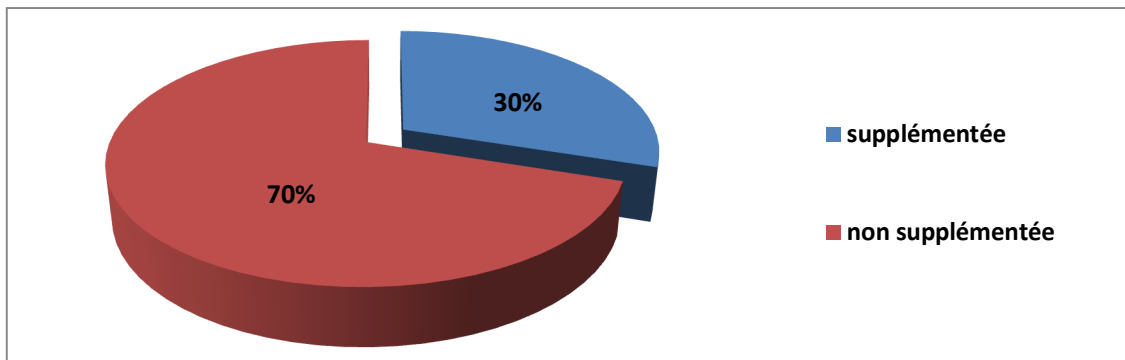


Figure 20 : Répartition des cas selon la prise maternelle d'acide folique

L'absence de supplémentation en acide folique a été retrouvée chez 7 mères de nouveau-nés malformés soit 70%.

Dans notre étude, les types de malformations les plus observés chez ces nouveau-nés de mères non supplémentées en acide folique sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Types de malformations chez les nouveau-nés de mères non supplémentées

Type de malformation	Effectif (N = 7)	Pourcentage %
Polymalformations	2	20
Omphalocèle	1	10
Fente labiale	1	10
Hydrocéphalie	2	20
Trisomie 21	1	10

Les anomalies du SNC et les polymalformations sont les plus rencontrées en association avec la non supplémentation en acide folique avec un pourcentage de 20% pour chaque catégorie.

1. Consommation de fenugrec :

3 mères de nouveau-nés malformés avaient rapporté la notion de consommation de fenugrec au cours de la grossesse soit 30%.

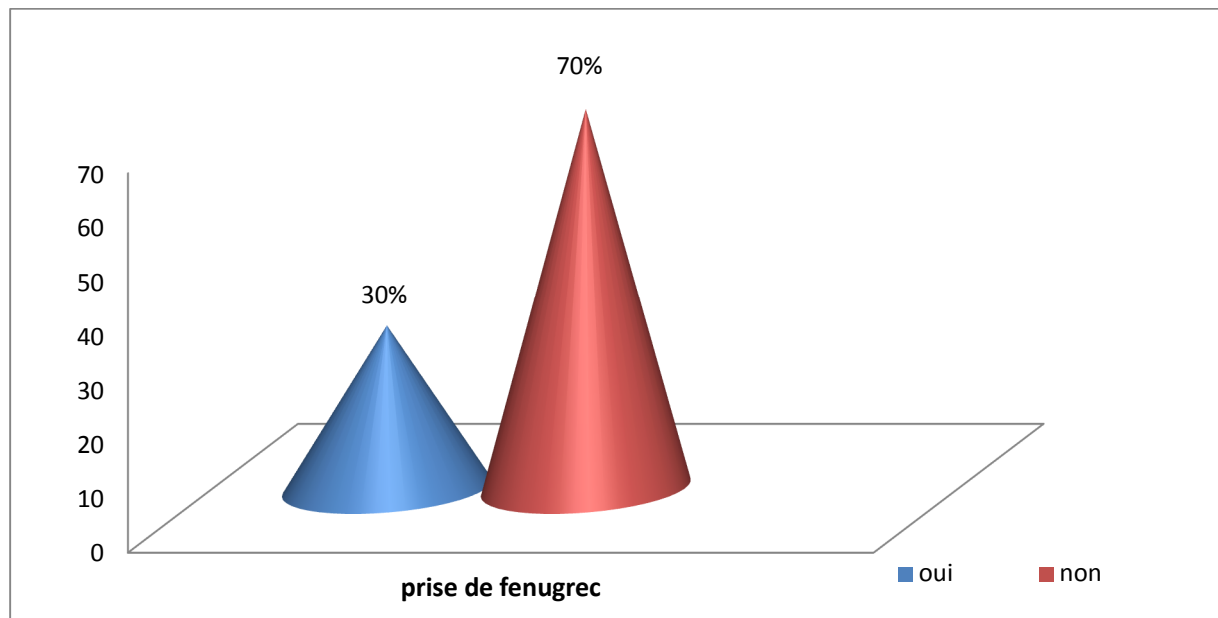


Figure 21 : Répartition des cas selon la prise maternelle de fenugrec

Les types de malformations les plus observés chez ces 3 nouveau-nés figurent dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Types de malformations chez les nouveau-nés de mères ayant pris le fenugrec

Type de malformation	Effectif (N=3)	Pourcentage %
Trisomie 21	1	33,33
Fente labiale	1	33,33
Asymétrie de l'os maxillaire inférieur	1	33,33

m. Surpoids maternel :

40 % des mères de nouveau-nés malformés avaient un surpoids au cours de la grossesse.

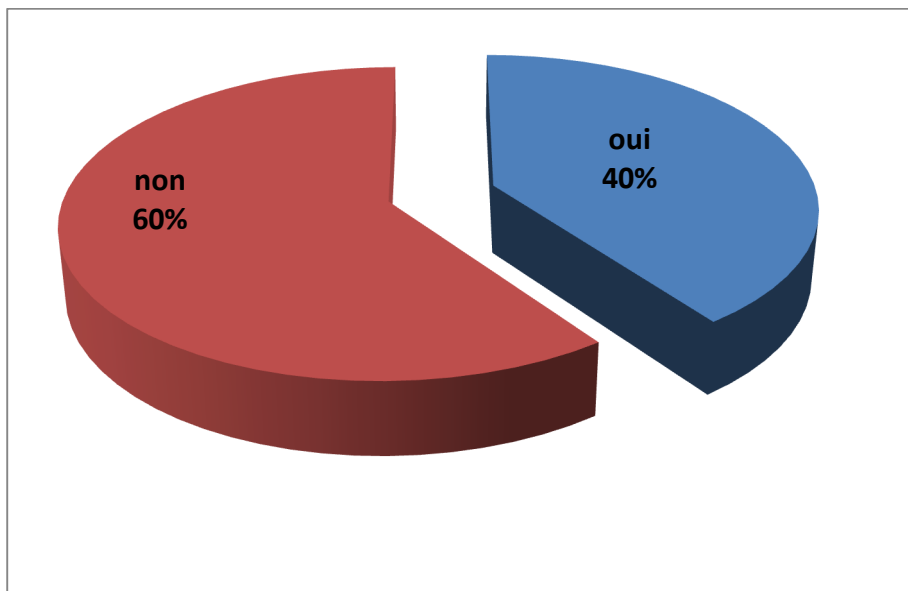


Figure 22 : Répartition des cas selon le surpoids maternel

n. Tabagisme :

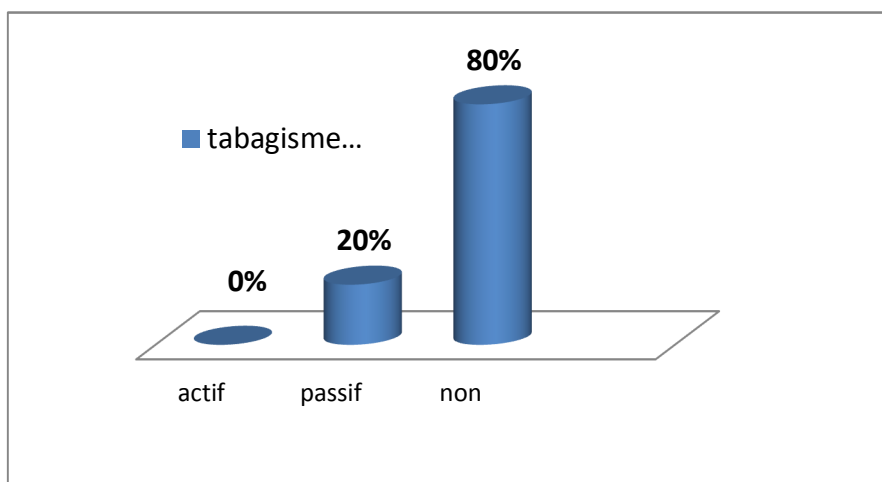


Figure 23 : Répartition des cas selon l'exposition tabagique maternelle

Aucune mère de nouveau-né malformé n'avait fumé au cours de la grossesse. En revanche, 2 mamans (20%) avaient été exposées à un tabagisme passif.

o. Procréation médicalement assistée :

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

4. Déroulement de la grossesse

a. Age gestationnel :

La grossesse était menée à terme chez tous cas .

b. Suivi de la grossesse :

Tableau 10 : Répartition des cas malformés selon le suivi de la grossesse

Grossesse suivie	Effectif	Pourcentage %
Oui	6	60
Non	4	40

Aucune consultation ou bilan prénatal n'a été réalisé chez 4 mères de nouveau-nés malformés (40%).

c. Présentation :

9 cas malformés sont nés d'une présentation céphalique et 1 seul par siège.

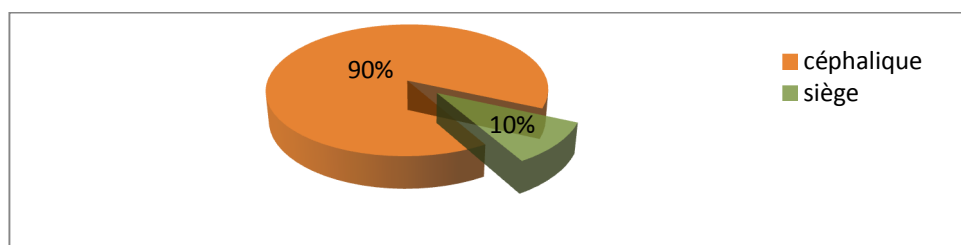


Figure 24 : Répartition des cas selon la présentation

5. Mode d'accouchement

Tableau 11 : Répartition des cas malformés selon la voie d'accouchement

Voie d'accouchement	Effectif	Pourcentage %
Voie basse	10	100
Césarienne	0	0

Tous les nouveau-nés malformés étaient issus d'un accouchement par voie basse.

6. Caractéristiques du nouveau-né

a. Sexe :

Le sexe- ratio était de 2,33 : 7 garçons /3 filles. On note une prédominance masculine.

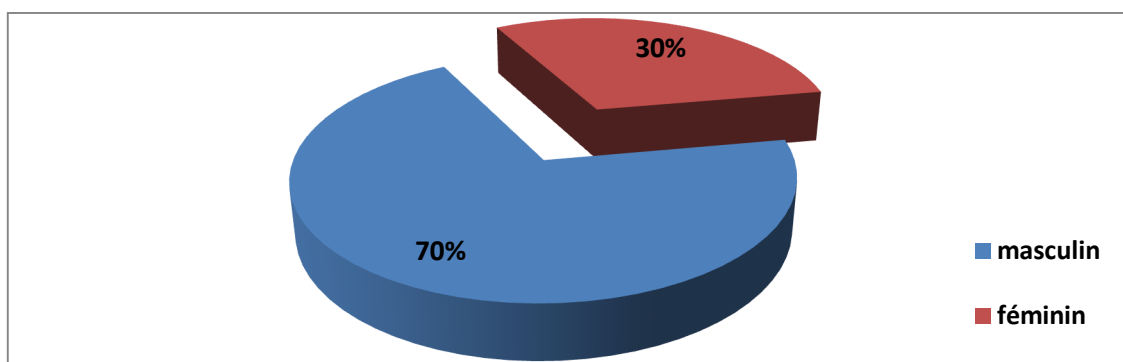


Figure 25 : Répartition des cas selon le sexe

b. Poids de naissance :

La Médiane du poids de naissance chez les nouveau-nés malformés était de 3050 g [2000 ; 4100]. Les valeurs extrêmes étaient de 2000g pour le poids de naissance minimal et 4100g pour le poids maximal.

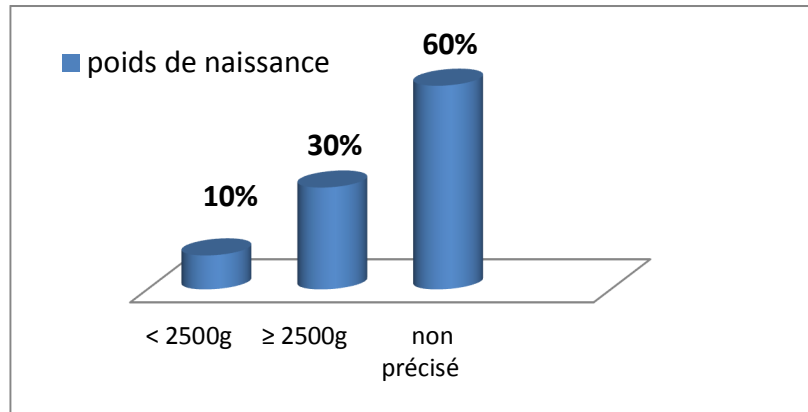


Figure 26 : Répartition des cas selon le poids de naissance

Il est né 1 nouveau-né malformé de petit poids (< 2500g) et 3 de poids normal (≥ 2500g). Alors que celui des 6 autres cas n'a pas été précisé.

c. Apgar à une minute :

1 nouveau-né malformé était en détresse et 9 étaient normaux .

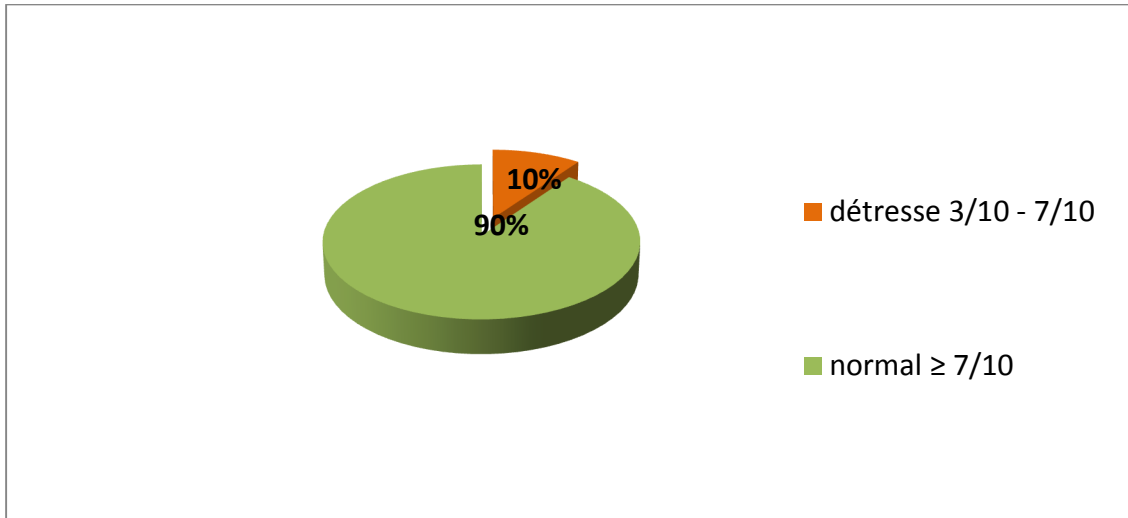


Figure 27 : Répartition des cas selon le score d'Apgar à 1 min

d. Gémellité :

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

e. Type de malformation :

Tableau 12 : Répartition des cas malformés en fonction du type

Type de malformation	Nombre de cas N = 10	Pourcentage %
Trisomie 21	1	10
Hydrocéphalie	2	20
Cardiopathie congénitale	1	10
Poly malformations	2	20
Fente labiale	1	10
Omphalocele	1	10
Malformation d'oreille	1	10
Asymétrie de l'os maxillaire inférieur	1	10

❖ Les syndromes polymalformatifs étaient observés dans 20% des cas.

Le premier associe une dysmorphie faciale à une hernie ombilicale, et le deuxième une extrophie vésicale à un épispadias.

❖ Parmi les malformations isolées, l'hydrocéphalie était la plus observée 20%.

f. Devenir immédiat :

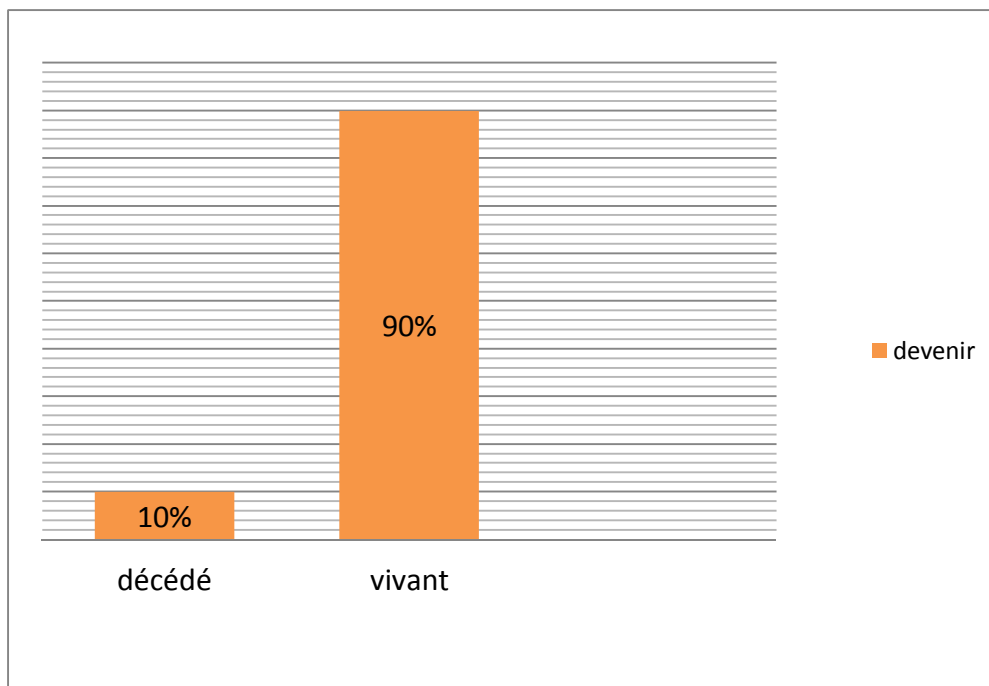


Figure 28 : Répartition des cas selon le devenir dans les 24 heures

La mortalité par malformation était de 10% (1 décès sur 10).

7. Diagnostic anténatal

Aucun cas de malformation congénitale n'était diagnostiqué avant la naissance.

Tableau 13 : Tableau descriptif récapitulatif des différentes caractéristiques des cas étudiés :

VARIABLES	CARACTERISTIQUES
Age maternel	30±11
< 20 ans	1(10%)
20 – 35 ans	7(70%)
> 35 ans	2(20%)
Consanguinité	
Oui	3(30%)
Non	7 (70%)
Origine	
urbaine	4(40%)
rurale	6(60%)
Bas niveau socioéconomique	7 (70%)
Parité maternelle	4,5 [1 ;8]
P1	1 (10%)
P2 –P3	5(50%)
P4 – P6	3(30%)
≥ P7	1(10%)
Antécédent maternel d’avortement	3(30%)
Pathologie chronique maternelle	3 (30%)
Prise maternelle de médicaments	4 (40%)
Infection maternelle type TORCH	0
Fièvre maternelle	5(50%)
Histoire familiale de malformation	1(10%)
Acide folique	
supplémentée	3(30%)
non supplémentée	7 (70%)
Prise maternelle de fenugrec	3(30%)
Surpoids maternel	4(40%)
Tabagisme	
actif	0
passif	2 (20%)
PMA	0
Age gestationnel	
Prématuré	0
A terme	10 (100%)
Suivi de la grossesse	
oui	6 (60%)
non	4(40%)
Mode d’accouchement	
voie basse	10(100%)
voie haute	0

Présentation céphalique siège	9(90%) 1(10%)
Sexe du nouveau-né féminin masculin	3(30%) 7 (70%)
Poids de naissance <2500g ≥2500g Non précisé	3050 [2000 ; 4100] 1(10%) 3(30%) 6 (60%)
Apgar à 1 minute < 3 3 – 7 ≥ 7	0 1(10%) 9 (90%)
Etat du nouveau-né sain malformé	12616 (99,56%) 56 (0,44%)
Type de malformation isolée polymalformations	8(80%) 2 (20%)
Devenir immédiat décédé vivant	1(10%) 9(90%)
Diagnostic anténatal postnatal	0 10(100%)
Gémellité	1 (10%)



Discussion

A. Fréquence des malformations congénitales

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

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

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

B. Malformations congénitales et consanguinité

La consanguinité a été décrite comme facteur principal lié à la survenue des MC. Dans notre étude ce taux était de 30 % , et par conséquent la consanguinité représente un facteur de risque de survenue des MC .

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

C. Malformations congénitales et caractéristiques maternelles

1. Origine géographique :

Dans notre étude, nous avons constaté une relation entre malformation et origine géographique des parents. Les mères des nouveau-nés malformés étaient surtout issues des milieux ruraux 60%. Ce résultat est superposable à celui retrouvé dans une étude chinoise où une disparité urbaine-rurale de la prévalence des MC, particulièrement des anomalies du tube neural, a été démontrée. [127]

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

2. Niveau socio-économique :

Le niveau socio-économique de la mère a été étudié en relation avec la survenue de MC. Dans notre étude nous avons noté une forte représentativité des femmes issues de bas statut socio-économique 70%, par conséquent celui-ci représente un facteur de risque de survenue des MC.

Dans la littérature, les associations les plus reportées pour le bas niveau socio-économique sont les fentes orales [128] et les malformations du tube neural [36]. Les explications possibles concernant cette association peuvent être un mode de vie différent (malnutrition) et des expositions professionnelles ou domestiques différentes.

3. Age maternel :

Dans notre étude, l'âge moyen des mères de nouveau-nés malformés était $30 \text{ ans} \pm 11$ avec des extrêmes allant de 19 ans à 41 ans. Un pic a été constaté à la tranche d'âge entre 20 -35 ans chez les deux groupes (70%), ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée à la maternité Souissi de Rabat. [16]

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

4. Parité :

Il ressort de notre étude que le risque malformatif était augmenté chez les mères paucipares (50%), suivies des multipares (30%) alors que les grandes multipares et les primipares ne représentaient que (10%) pour chaque catégorie.

Cependant, Rabah et al ont associé la multiparité à une prévalence accrue de MC (54%) [12]. Sipila et al ont constaté une augmentation de la fréquence des malformations congénitales à partir de 4 parités [129]. Cependant Perveen et Tyyab ont trouvé plus de malformations congénitales chez les nouveau-nés de mères primipares [130].

5. Antécédent d'avortement :

Quant à l'antécédent de fausse couche/avortement, on note un taux de 30% dans notre étude .Ce qui corrèle avec le taux reporté dans une étude égyptienne. [12]

Ceci pourrait probablement être dû à des anomalies sévères de développement incompatibles avec la vie.

6. Pathologie chronique maternelle :

Dans notre étude, une relation a été établie entre malformation et pathologie maternelle chronique par un taux de 30% . Le diabète représente 33,33% de ces pathologies.

Ce qui rejoint les études Sabiri et al qui ont retrouvé que le diabète maternel ancien a été lié de façon significative à la survenue des MC [16].

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

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

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

7. Prise maternelle de médicaments :

Nous avons objectivé une association entre la prise de médicaments durant la grossesse et le risque malformatif (40%). Les médicaments incriminés sont surtout l'aspirine et le paracétamol.

Ce taux est très proche de celui reporté par la série égyptienne (36,32%).
[12]

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

8. Infections maternelle :

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

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

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

- Entre 1997 et 2006, 324 infections maternelles au virus de la rubéole ont été diagnostiquées et elles ont été à l'origine de 33 nouveau-nés malformés.
- Quant à l'infection au CMV, 277 infections congénitales annuelles ont été identifiées entre novembre 2004 et janvier 2005.
- Pour la toxoplasmose congénitale, un nombre de cas annuels compris entre 400 et 800, dont 100 à 200 avec des séquelles, a été estimé au cours de l'année 2000.

9. Fièvre maternelle :

Dans notre étude la fièvre maternelle au premier trimestre a été rapportée chez 5 mères de nouveau-nés malformés (50%).

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

10. Histoire familiale de malformations :

L'histoire familiale de MC était présente chez 10% des mères de malformés.

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

11. Supplémentation en acide folique :

Il ressort de notre étude que le risque malformatif était augmenté chez les mères non supplémentées en acide folique 70%.

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

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

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

12. Consommation de fenugrec :

Dans notre contexte marocain, la prise de fenugrec, qui compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires, est largement répandue. Notre étude a montré une association entre la prise maternelle de fenugrec et la survenue de MC estimée à (30%). Notre résultat rejoint celui de l'étude réalisée à la maternité Souissi à Rabat [16].

Les malformations les plus représentées en association avec la prise de fenugrec étaient la fente labiale, trisomie 21, et malformation d'oreille.

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

13. Surpoids maternel :

Dans notre étude, 40% des mères de nouveau-nés malformés étaient en surpoids.

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

14. Tabagisme :

20% des mères de nouveau-nés malformés ont été exposées au tabagisme passif et aucune ne fumait de manière active.

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

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

15. Procréation médicalement assistée :

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

D. Malformations congénitales et déroulement de la grossesse

1. Age gestationnel :

Tous les nouveau-nés malformés étaient nés à terme dans notre étude. Ce résultat contredit celui de Chiabi et al qui ont associé la prématurité aux MC et ceci de manière significative ($p = 0.013$). [141]

Alors que notre étude va dans le même sens de celle réalisée à la maternité Souissi de Rabat. [16]

2. Suivi de la grossesse :

La grossesse n'était pas surveillée chez 40 % des malformés. Donc on conclue que le non suivi de la grossesse constitue un facteur de risque de malformation congénitale.

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

E. Malformations congénitales et mode d'accouchement

On a remarqué dans notre étude que la présentation de siège représentait 10% des cas.

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

F. Malformations congénitales et caractéristiques du nouveau-né

1. Sexe :

Dans notre étude, il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratio égal à 2,33.

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

2. Poids de naissance :

Il est né 1 nouveau-né de petit poids ($< 2500\text{g}$) dans le groupe des malformés (10%). Ce qui ne représente pas un taux très important.

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

3. Apgar à une minute :

Dans notre étude seulement un seul cas avait un apgar entre 3 et 7, alors que les 9 autres malformés avaient un score > 7 . Ce qui laisse suggérer que le score d'apgar n'était pas un fort marqueur pour les MC (10%).

4. Gémellité :

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

Dans notre étude la gémellité représentait (10%) de l'ensemble des cas malformés.

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

5. Type de malformation :

Les syndromes polymalformatifs étaient observés dans 20% des cas.

Le premier associe une dysmorphie faciale à une hernie ombilicale, et le deuxième une extrophie vésicale à un épispadias.

Parmi les malformations isolées, l'hydrocéphalie était la plus observée 20%.

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

Type de malformation	Notre étude (Larache)	Sabiri et al (Rabat) [16]	Grover (Chine) [145]	Alshehri (Arabie Saoudite) [143]
Polymalformations	20%	30%	----	----
Système nerveux central	20%	40%	40%	26,1%
Face	30%	25%	----	3,6%
Appareil urogénital	10%	----	3,8%	7,1%

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

6. Devenir immédiat :

Dans notre étude 1 nouveau-né malformé est décédé durant les premières 24 heures .Donc un taux de 10% est décrit.

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

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce taux élevé de mortalité :

- ✓ Le type de malformations : les syndromes polymalformatifs et les anomalies du SNC restent les plus meurtrières.
- ✓ Le retard de la prise en charge : pour des raisons d'éloignement.
- ✓ L'insuffisance des moyens techniques quant à l'efficacité de cette prise en charge.
- ✓ L'état de l'enfant : à savoir l'état de prématurité.

G. Malformations congénitales et diagnostic anténatal :

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

Dans notre étude, aucun cas n'était diagnostiqué en anténatal. Et cela intéresse aussi bien les femmes qui n'ont pas suivi leur grossesse que celles qui

l'ont suivie (60%). Ce qui pousse à poser la question sur la qualité de la formation en échographie de dépistage prénatal surtout chez les médecins généralistes.



Récapitulatif des résultats

Au terme de cette étude, nous pouvons retenir que :

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

*Les polymalformations (20%) et les hydrocéphalies (20%) ont été les plus rencontrées dans cette étude.

*La consanguinité était observée chez 30 % des malformés, rejoignant la littérature.

*Une disparité urbaine-rurale de la prévalence des malformations congénitales a été constatée. Mêmes résultats marqués par la littérature.

*Une forte représentativité des femmes issues de bas statut socio-économique (70%) a été remarquée, concordant avec les données de la littérature.

*L'âge moyen des mères de nouveau-nés malformés était de 30ans $\pm$ 11. Un pic de prévalence a été constaté à la tranche d'âge entre 20 -35 ans, ne rejoignant pas la littérature où l'âge maternel avancé > 35 ans constitue un facteur de risque majeur.

*Les mères paucipares étaient les plus représentées (50%) suivies des multipares (30%) alors que les grandes multipares et les primipares ne représentaient que (10%) pour chaque catégorie. Les résultats décrits dans la littérature concernant la parité restent divergents.

*3 mères de nouveau-nés malformés (30%) avaient rapporté des antécédents d'avortement. Ce qui corrèle avec une étude égyptienne.

*Toutes les mères de nouveau-nés malformés étaient en bonne santé apparente en dehors de 3 femmes qui souffraient de pathologies chroniques (30%) et 40% ont avoué avoir pris des médicaments durant le premier trimestre de leur grossesse. Ces résultats concordent avec ceux reportés dans la littérature.

*La fièvre maternelle au premier trimestre a été rapportée chez 5 mères de nouveau-nés malformés (50%) .Ceci rejoint les résultats de la littérature.

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

*L'histoire familiale de malformation congénitale était présente chez 10% des cas. La littérature décrivait des résultats proches de ceci .

*Le risque malformatif était augmenté chez les mères non supplémentées en acide folique 70%. Des résultats similaires ont été reportés dans la littérature.

*3 mères de nouveau-nés malformés avaient rapporté la notion de consommation de fenugrec au cours de la grossesse soit 30%. Nous rejoignons ainsi les données décrites dans notre contexte marocain.

*40% des mères de nouveau-nés malformés étaient en surpoids. Nous rejoignons ainsi la littérature.

*Aucune mère de nouveau-né malformé ne fumait de manière active et 20% étaient exposées à un tabagisme passif. La littérature laisse suggérer que le tabagisme (passif ou actif) contribue aux MC.

*La prématurité n'était pas un facteur de risque dans notre étude .Ce résultat ne rejoint pas la littérature.

*Aucune consultation de suivi ou bilan prénatal n'ont été réalisés chez 4 mères de nouveau-nés malformés (40%). Résultat concordant avec les données de littérature.

*Seulement un nouveau-né malformé était issu d'une grossesse gémellaire (10%) et aucun n'a été issu d'une procréation médicalement assistée.

*1 cas était issu d'une présentation de siège (10%) .

*Il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratio égal à 2,33. Les données de la littérature concernant le sexe restent divergentes.

*La Médiane du poids de naissance chez les nouveau-nés malformés était de 3050 g [2000 ; 4100] , ceux nés avec un petit poids (< 2500 g) représentaient 10%, alors que la littérature décrit un taux plus important, celui de 71,04%.

*90% des nouveau-nés malformés avaient un apgar > 7 . Cela contredit les données de la littérature considérant les malformations congénitales parmi les principales causes de mortalité néonatale.

*Aucun cas de malformation congénitale n'était diagnostiqué avant la naissance.

*La comparaison entre 5 études faites au Maroc sur les malformations congénitales cliniquement apparentes : à Rabat en 2013, à Kenitra en 2013, à Salé en 2014 et à Tétouan en 2014, Larache 2015.

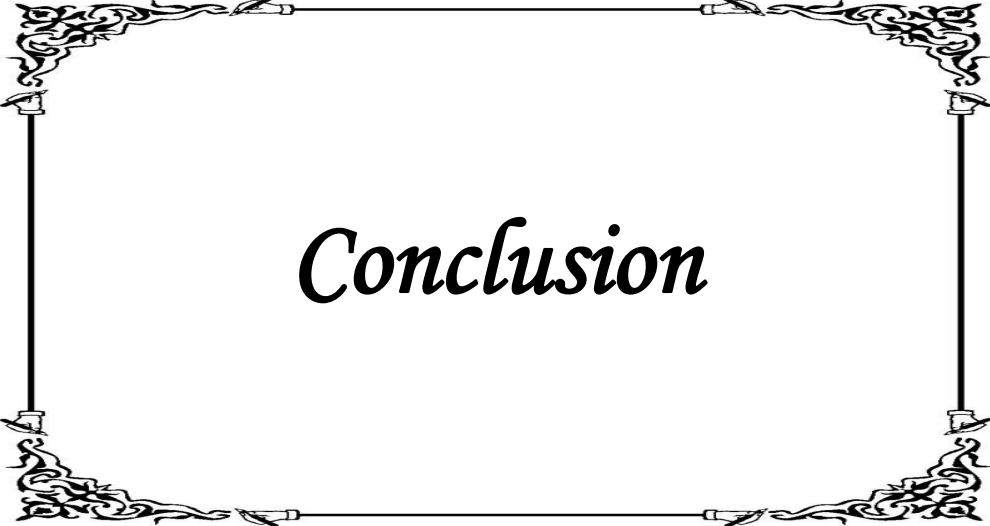
Tableau 20 : Tableau comparatif des études réalisées au Maroc

Variables	CHR Larache	CHR Salé [149]	Maternité Souissi Rabat [147]	CHR Kenitra [146]	CHR Tétouan [148]
Âge maternel moyen	30	32.2	27.2	28.7	26.5
Consanguinité					
Oui	3(30%)	3(42.8%)	19 (47.5%)	12 (21.4%)	2 (20%)
Non	7(70%)	4(57.1%)	21(42.5%)	16(28.6%)	8(80%)
Origine					
Urbaine	4(40%)	4(57.1%)		53.6%	30%
Rurales	6(60%)	3(42.8%)		46.4%	70%
parité maternelle					
primipare	1(10%)	1(14.1%)		18(32.1%)	7(70%)
paucipare	5(50%)	5(71.4%)		26(46.43%)	2(20%)
multipare	4(40%)	1(14.1%)	20(50%)	12(21.4%)	1(10%)
Bas NSE	7(70%)	3(42.8%)		31(55.4%)	60%
Pathologie chronique maternelle	3(30%)	00	20(50%)	5(8.9%)	00
Prise maternelle de médicaments et/ou de plantes durant la grossesse	4(40%)	00	22(55%)	4(7.1%)	00
Acide folique : Non supplémentée	7(70%)	7(100%)		25(44.6%)	
Histoire familiale de malformation	1(10%)	1(14.2%)	11(27.5%)	4(7.1%)	00
Âge gestationnel					
<37 SA	0	1(14.2%)	37±3	8(14.3%)	2(20%)
≥37SA	10(100%)	6(85.7%)		48(85.7%)	8 (80%)
Surveillance de la grossesse :					
Oui					
Non	6(60%) 4(40%)	3(42.8%) 4(57.1%)	22(55%) 18(45%)	30(53.6%) 26(46.4%)	3(30%) 7(70%)
Sexe du nouveau-né					
♀	3(30%)	4(57.1%)	20(50%)	30(53.6%)	4(40%)
♂	7(70%)	3(42.8%)	20(50%)	24(42.8%)	6(60%)
Poids de naissance	3050g	3200g	2900g ±899	3000g	2900g
Apgar à 1 min <7	1(10%)	2(28.5%)	2(5%)	34(60.7%)	4(40%)
Type de malformation :					
Isolée					
Polymalformations	8(80%) 2(20%)	7(100%) 00	28(70%) 12(30%)	33(58.9%) 23(41.1%)	8(80%) 2(20%)
Gémellité	1(10%)	00	8(20%)	1(1.78%)	1(10%)
Décès durant les premières 24 heures	1(10%)	3(42.8%)	7(17.5%)	29(51.8%)	00

* NSE : niveau socio-économique. ♂ : masculin. ♀ : féminin.

- ✓ On remarque que l'âge moyen maternel varie entre 26,5 ans et 32,2 ans dans les différentes études.
- ✓ Le facteur de la consanguinité est présent dans chaque étude avec un taux significatif surtout pour la région de rabat (47.5%).
- ✓ les régions de Larache et Tétouan enregistrent des taux très proches en ce qui concerne l'origine rurale de la mère .Le même constat pour les régions de Kenitra et Salé qui enregistrent respectivement (46.4%) et (42.8%).
- ✓ Le bas NSE est d'un facteur de risque de MC dans toutes les études réalisées, surtout à Larache et Tétouan par des taux respectifs de 70%, et 60%.
- ✓ Aucune pathologie maternelle chronique n'avait été notée à Tétouan ou Salé, par contre Kenitra note un taux de 8,9%, Larache de 30%et rabat celui de 50%.
- ✓ La même chose avait été décrite pour la prise médicamenteuse ou de plantes .Tétouan et Salé n'avaient noté aucun cas, alors que Kenitra ,Larache et Rabat avaient noté respectivement des taux de (7.1%),(40%),et (55%).
- ✓ La non supplémentation en acide folique avait été trouvée chez 100% des mères de nouveau-nés malformés à Salé, et chez 70% à Larache, Kenitra avait enregistré un taux moins faible .
- ✓ A Rabat l'histoire familiale de malformations est un facteur de risque important ,ce qui contredit l'étude faite à Tétouan.
- ✓ La prématurité était marquée par un taux variant entre 14,2 % et 20% dans les études faites à Tétouan, Salé et Kenitra, alors que dans notre étude tous les bébés étaient nés à terme.

- ✓ Une grande proportion de mères n'avaient pas suivi leur grossesses dans toutes les études faites.
- ✓ Dans la région du nord (Larache, Tétouan) le sexe féminin reste prédominant, alors que pour les villes de Kenitra et Salé le sexe masculin était le plus noté chez les bébés malformés.
- ✓ La moyenne Du poids de naissance était entre 2900g et 3200g.
- ✓ Le taux le plus élevé de nouveau-nés malformés avec un apgar inférieur à 7 à la 1min est celui de Kenitra (60.7%).Rabat enregistre le taux le plus bas.
- ✓ Tétouan et Larache avaient trouvé le même taux de poly malformations 20 %.en contrepartie Rabat et Kenitra avaient enregistré des taux très proches .Salé n'a constaté par ailleurs aucun cas.
- ✓ Même résultat constaté en ce qui concerne la gémellité.
- ✓ Un taux de mortalité de 51.8% était trouvé à Kenitra, dans notre étude on avait noté celui de 10%, Tétouan n'avait enregistré par ailleurs aucun cas.



Conclusion

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

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

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

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

Du mois de Janvier 2015 à Décembre 2015, nous avons mené une étude rétrospective à visée descriptive au service de pédiatrie du CHR Princesse Lalla Meriem de Larache.

A l'issue de cette étude, les éléments suivants ont été retenus comme facteurs de risque de MC: **le bas niveau socio-économique, l'origine rurale, la consanguinité, la non supplémentation en acide folique, la consommation de fenugrec, la pathologie chronique maternelle, et la prise médicamenteuse.**

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

Nos résultats nous permettent de recommander :

- L'éducation et la prise en charge des femmes enceintes à risque, au cours des consultations prénatales afin d'équilibrer ou traiter toute affection curable susceptible d'être en cause de malformation congénitale.
- Le renforcement de la politique de supplémentation des femmes en acide folique en périconceptionnel.

- La sensibilisation maternelle au cours des consultations prénatales vis-à-vis de l'effet tératogène du fenugrec.
- La surveillance échographique de la grossesse, qui doit être de plus en plus systématisée, comme moyen de dépistage à la portée de notre pays.
- La formation continue des généralistes en matière de l'échographie de dépistage prénatal.
- La mise en place de centres de référence labellisés permettant de :
 - Faciliter le diagnostic des malformations congénitales.
 - Définir et diffuser des protocoles de prises en charge.
 - Coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique.
 - Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé.

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

Jean Henri BAUDET

Professeur au collège de médecine des hôpitaux de Paris



Résumés

RESUME

Titre : Les malformations congénitales : Revue de la littérature et étude à propos de 10 cas colligés au service de pédiatrie du CHR Princesse Lalla Meriem de Larache.

Auteur : LASSOUAD Mounia.

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

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

Notre travail comprend une revue de la littérature sur les malformations congénitales et une étude rétrospective à visée descriptive des malformations observées au service de pédiatrie du CHR Princesse Lalla Meriem de Larache sur une période d'une année de janvier 2015 à décembre 2015.

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

7809 naissances ont été colligées, 10 porteuses de malformations soit une prévalence globale de 0,12 %.

Les malformations retrouvées sont les polymalformations (2 cas), l'hydrocéphalie (2 cas), trisomie 21 (1 cas), la fente labiale (1 cas), l'omphalocèle (1cas), la malformation d'oreille (1 cas), la cardiopathie congénitale (1cas), l'asymétrie de l'os maxillaire inférieur (1 cas).

Les éléments suivants ont été retenus comme facteurs de risque de MC: le bas niveau socio-économique, l'origine rurale, la consanguinité, la non supplémentation en acide folique, la consommation de fenugrec, la pathologie chronique maternelle, et la prise médicamenteuse.

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

SUMMURY

Title : Congenital malformations: Review of the literature and study of 10 cases collected at the pediatric service of the hospital Princess Lalla Meriem in Larache .

Author : LASSOUAD Mounia.

Key words: Congenital malformation; Risk factor; Fenugreek.

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

Our work includes a review of the literature on congenital malformations and a retrospective, descriptive study carried out at the pediatric service of the hospital Princess Lalla Meriem in Larache over 1 year period from January 2015 to December 2015.

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

7809 births were collected, 10 carriers of malformations corresponding to an overall prevalence of 0.12%.

The malformations found were the poly malformations (2 cases), the hydrocephalus (2 cases), trisomy 21 (1 case), the cleft lip (1 case), the umbilical hernia (1 case), the ear malformation (1 case), the congenital heart disease (1 case),and the asymmetry of the lower maxillary bone (1 case).

The following elements were retained as risk factors of congenital malformations : the low socioeconomic status, the origin rural, the consanguinity, the lack of folic acid supplementation, taking fenugreek during pregnancy, the maternal chronic disease, and drugs taking.

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

ملخص

العنوان : التشوهات الخلقية : استعراض الكتابات و دراسة 10 حالة تم جمعها بقسم طب الاطفال بمستشفى الاميرة لالة مريم بالعرائش.

من طرف: لسود منية

الكلمات الأساسية : تشوه خلقي ؛ عامل خطر ؛ حلبة.

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

تشتمل هذه الأطروحة على مراجعة و استعراض لما كتب حول التشوهات الخلقية، و دراسة بأثر رجعي تهدف إلى وصف حالات التشوهات التي تم جمعها بقسم طب الاطفال بمستشفى الاميرة لالة مريم بالعرائش. على امتداد سنة واحدة، خلال الفترة ما بين يناير 2015 و ديسمبر 2015.

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

تم جمع 7809 ولادة ، منها 10 تحمل تشوهات خلقية بمعدل انتشار يساوي 0,12% .

التشوهات التي تم إيجادها هي كالتالي : التشوهات المتعددة (حالتان) ، استسقاء الرأس (حالتان) ، التثلث الصبغي 21 (حالة واحدة) ، الشفة المشقوقة (حالة واحدة) ، الفتق السري (حالة واحدة) ، تشوه الأذن (حالة واحدة) ، المرض القلبي الخلقي (حالة واحدة) و عدم تماثل الفك السفلي (حالة واحدة) .

العناصر التالية تم رصدها كعوامل خطر للتشوهات الخلقية: الوضع الاجتماعي والاقتصادي المتدني، الاصل القروي، زواج الأقارب، عدم تناول مكملات حمض الفوليك، تناول الحلبة خلال فترة الحمل، المرض المزمن للام ، و تناول الادوية.

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



Bibliographie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- [146] Imane Chabbar. Les malformations congénitales : revue de la littérature et étude à propos de 56 cas colligés au CHR de Kenitra. Thèse médicale numéro :102.2014
- [147] Sabiri N, Kabiri M, Karboubi L, Bouziane A, Barkat A. Facteurs de risque des malformations congénitales : étude prospective à la maternité Souissi de Rabat au Maroc. Journal de pédiatrie et de puériculture 2013 ; Volume 26 : 198-203.
- [148] EL BAYOMI Omar .Les malformations congénitales : revue de la littérature et étude à propos de 10 cas colligés au CHR de Tétouan. Thèse médicale numéro :26.2015.
- [149] JERAF Narjisse .Les malformations congénitales : revue de la littérature et étude à propos de 7 cas colligés au CHR de Salè. Thèse médicale année 2015

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

التشوهات الخلقية:

استعراض الكتابات ودراسة 10 حالات تم جمعها
بقسم طب الأطفال بمستشفى الأميرة لالة مريم بالعرائش

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: منية لسود

المزودة في: 19 يونيو 1990 بالعرائش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تشوه خلقي - عامل خطر - حبة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: عائشة خرباش

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: مليكة بركيو

أستاذة في علم الأنسجة والأجنة