

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SECONDAIRE - SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
un peuple - un but - une foi

UNIVERSITE DU MALI

FACULTE DE MEDECINE, DE
PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE

ANNEE 1999 38
N° :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
MALFORMATIONS CONGENITALES
A PROPOS DE 60 CAS
A L'UNITE DE REANIMATION DU
SERVICE DE PEDIATRIE DU
CHU GABRIEL TOURE**

THESE PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE..... 1999

DEVANT LA FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE
DU MALI POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

· OUMAR BAH

EXAMINATEURS

PRESIDENT DU JURY	: P ^r ABDOU ALASSANE TOURE
MEMBRE DU JURY	: Dr TRAORE MARIAM SYLLA
DIRECTEUR DE THESE	: P ^r MAMADOU MAROUF KEITA
CO-DIRECTEUR DE THESE	: D ^r MAHAMADOU BALLA CISSE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Sékou SIDIBE	Ortho.Traumatologie
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman COULIBALY	Ortho.Traumatologie
Mme TRAORE J.THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adama SANGARE	Ortho-Traumatologie
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme Konipo Fanta TOGOLA	ORL
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Ibrahim ALWATA	Ortho.Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

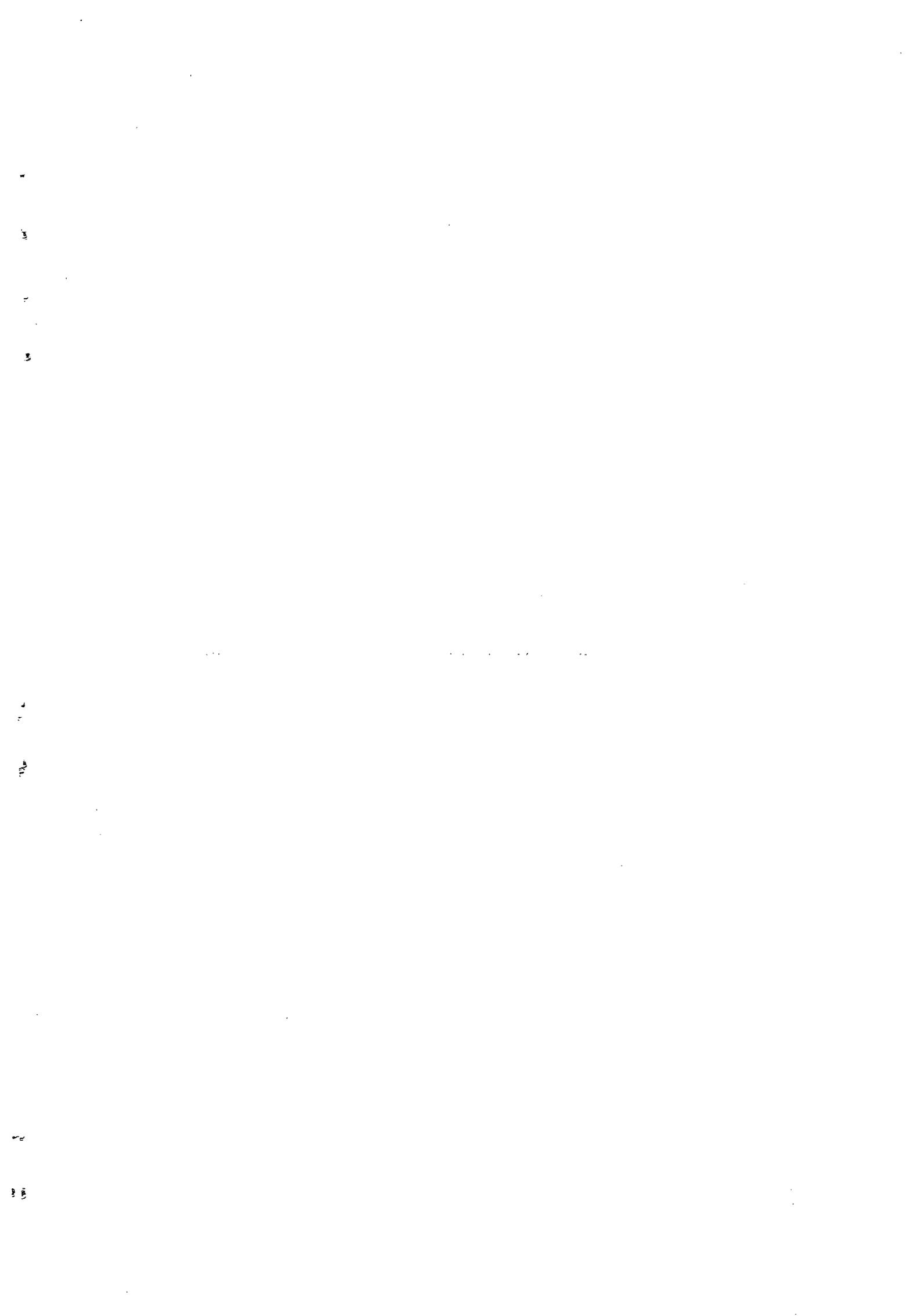
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Path.Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T.TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie, Chef de D.E.R.
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yénimégué A.DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S.MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie



4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr N'yenigue Simon KOITA	Chimie organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I.MAIGA	Bactériologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Kaourou DOUCOURE	Physiologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A.THERA	Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

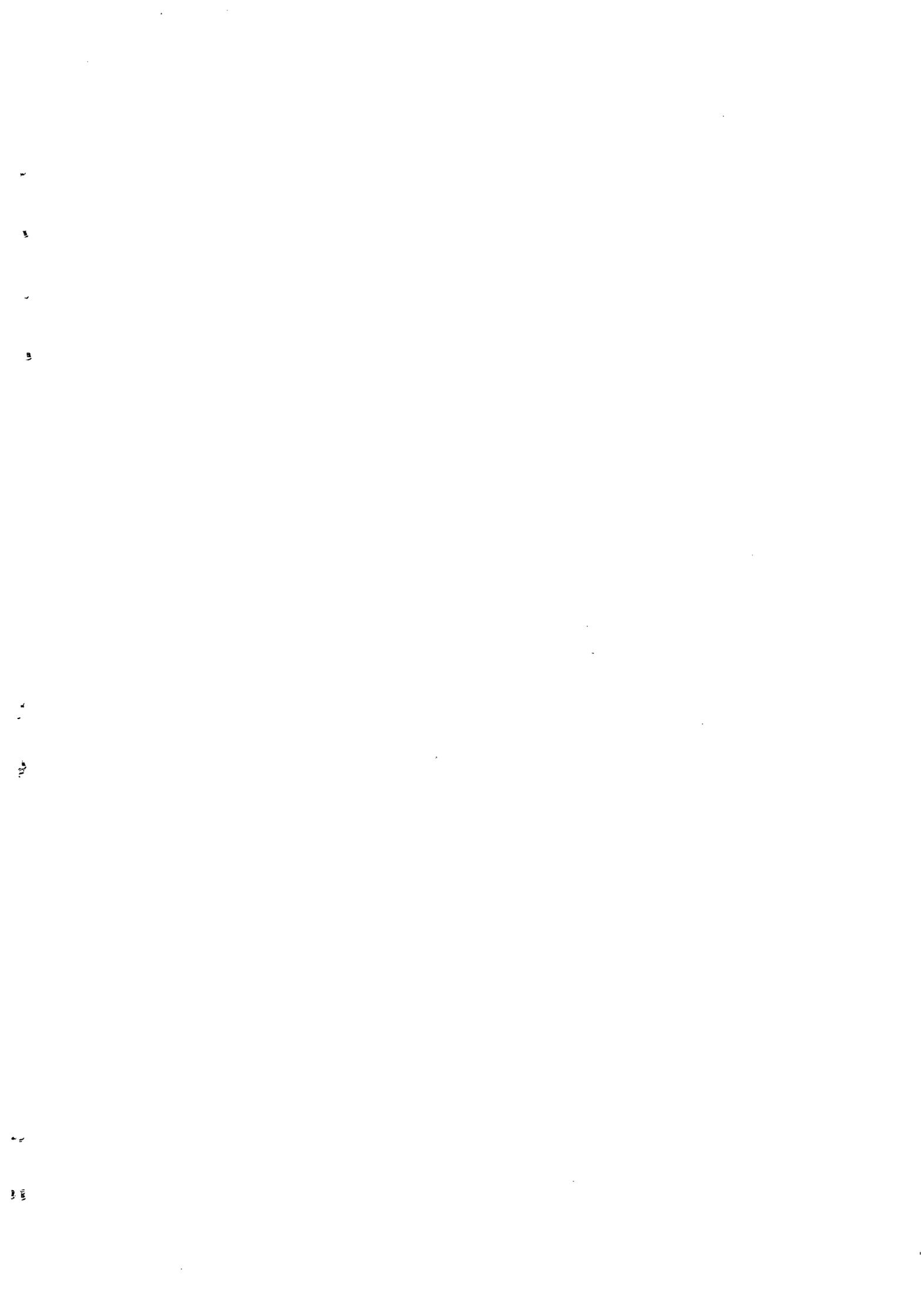
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Méd. Int.
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de D.E.R
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Physiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med. Interne
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Séydou DIAKITE	Cardiologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Diankiné KAYANTAO	Pneumologie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie



Mr Mamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

3. ASSISTANTS

Mr Cheick Oumar GUINDO	Neurologie
------------------------	------------

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie, Chef de D.E.R.

3. MAITRE ASSISTANT

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

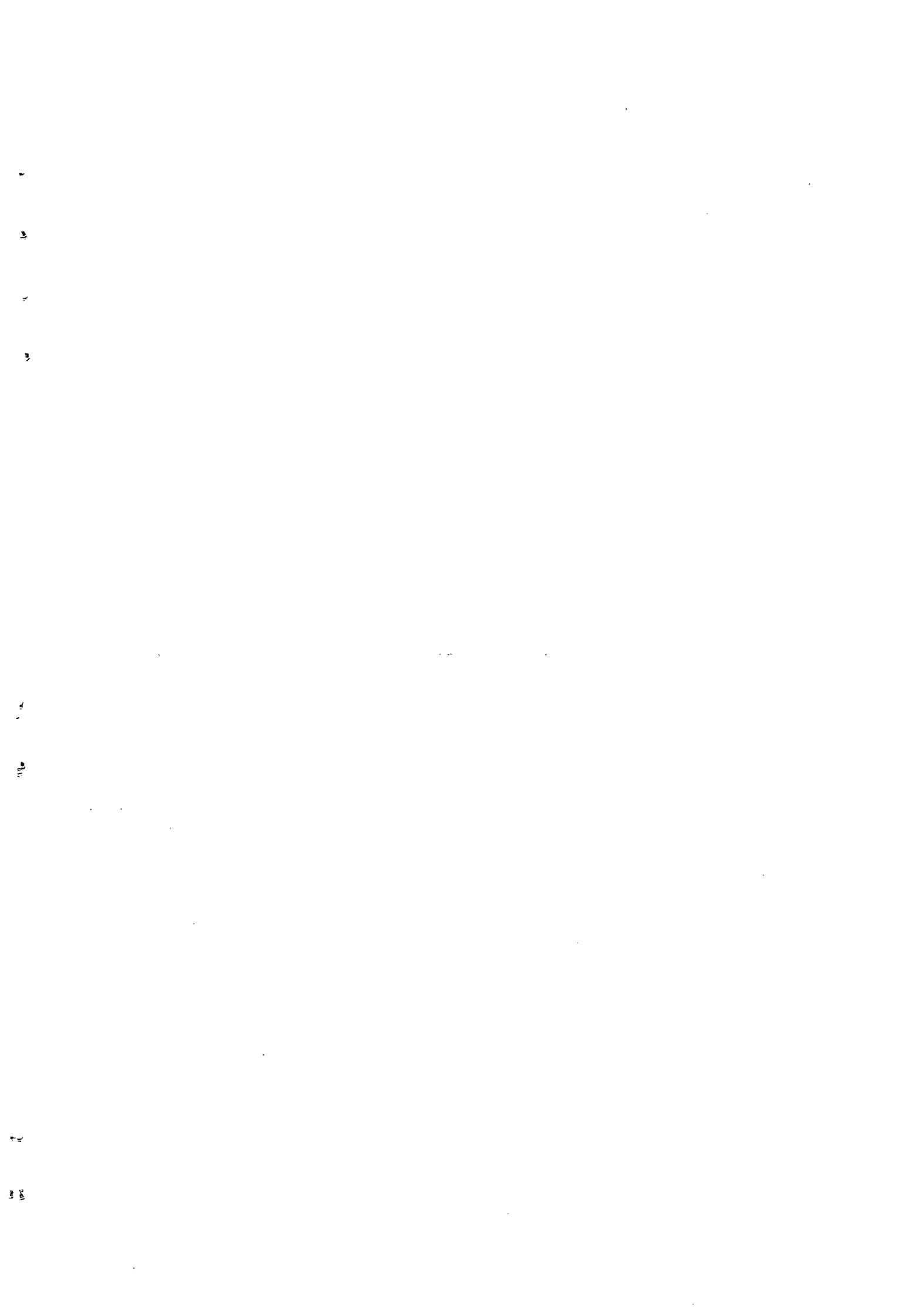
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique, Chef de D.E.R.
---------------------	---------------------------------------

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE	Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique



4. MAITRES ASSISTANTS

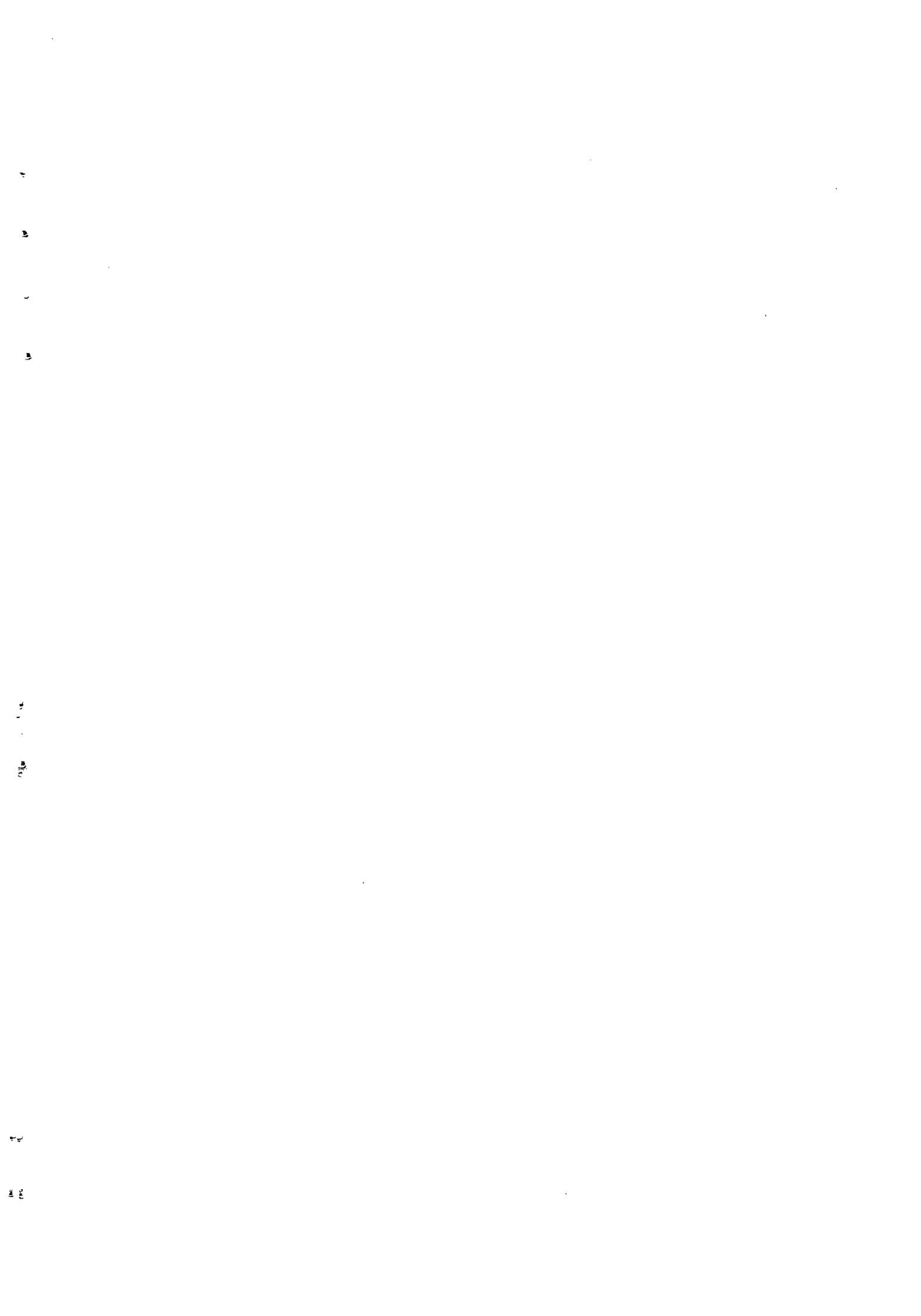
Mr Bocar G.TOURE	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

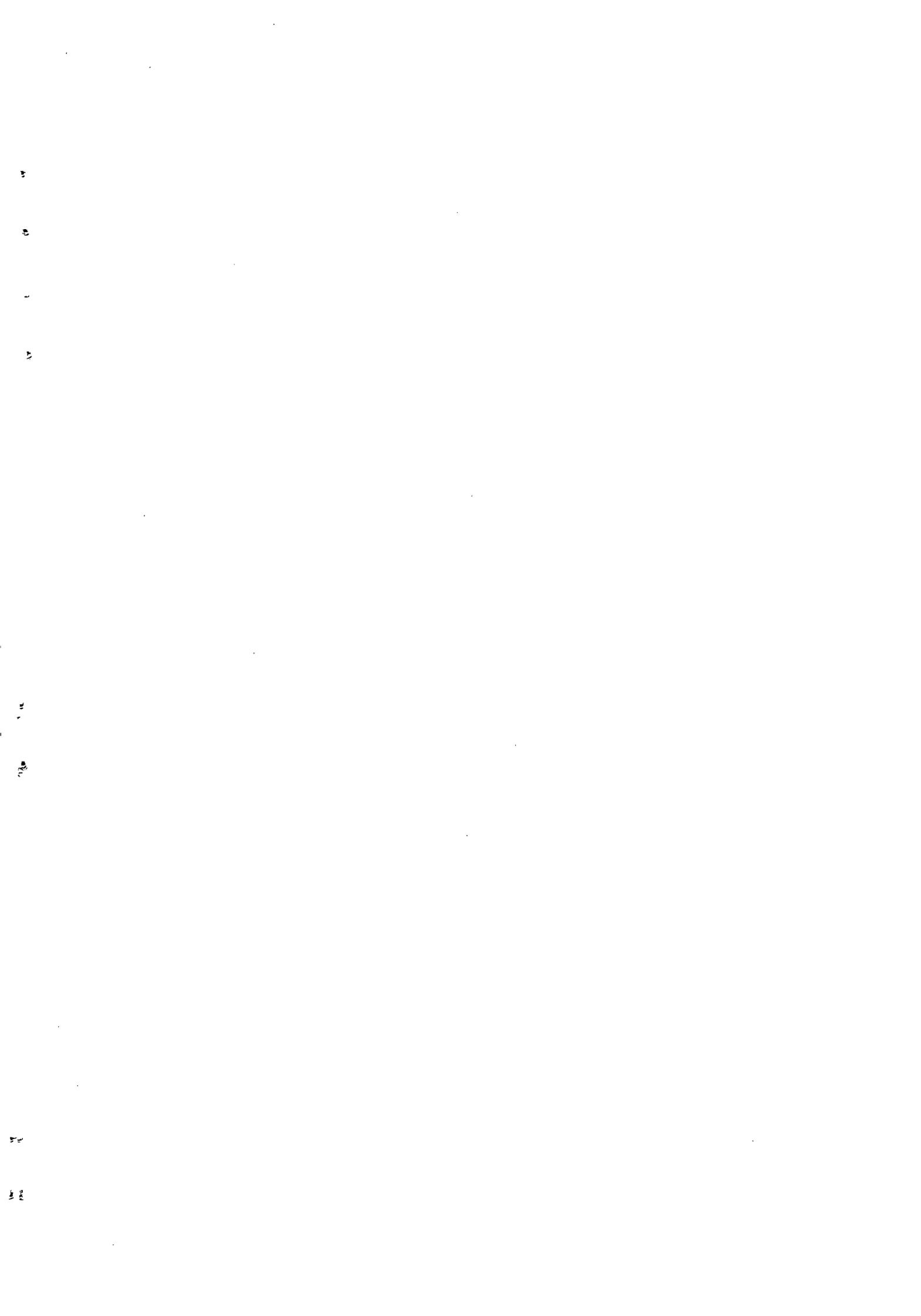
Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bakary I.SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléyman GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Nyamanto DIARRA	Mathématiques
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr M.BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr B.FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE



DEDICACES



Dédicaces :

Je dédie cette thèse :

- A l'éternel le Roi :
Que toute la gloire vous revienne !
- A mon père : Macki Oumar Bah,
Vous avez été un exemple pour moi et vous continuez de me guider. Ce travail est à vous.
- A mes mères : Awa Sidibé, Maimouna Keita, Yvonne Sangaré,
Pour tous les sacrifices que vous avez consentis, vos conseils ne m'ont jamais manqué tout au long de mes études. Trouvez ici, l'expression de ma profonde gratitude et mon affection.
- A mes frères et sœurs :
Attachement fraternel, restons unis.
- A mes oncles :
Toutes mes reconnaissances et mon affection.
- A mes tantes :
Toutes mes reconnaissances et mon affection.
- A mon grand-père : Feu Oumar Bah,
Vous auriez été fier d'assister à cette cérémonie, toute ma reconnaissance et mon affection, repose en paix le vieux.
- A mes cousins et cousines :
Tous mes remerciements pour votre soutien moral.
- A ma femme : Ténin Traoré
Tu as été un modèle, merci pour votre soutien constante.
- A ma fille : Feue Maimouna Oumar Bah,
Ta présence était souhaitée mais l'éternel l'a voulu autrement, que ton âme repose en paix.
- A Mamadou Bethe et famille :
Toute ma reconnaissance et mon affection.
- A Mr. Bekaye Samaké et famille :
J'ai trouvé chez vous une autre famille, vous m'avez adopté et traité comme fils, profonde gratitude, que Dieu vous le rende.
- Au Dr. Kalifa Keita :
J'ai beaucoup apprécié votre courage et votre audace concernant les affaires.
Vous avez été pour moi un modèle.

5

10

15

20

25

30

35

40

- Aux Docteurs : Kadiatou Bah, Fousseini Traoré, Awa Diall
Vos conseils m'ont toujours été bénéfiques.
- A Mr. Amadou Wattara et famille :
Toute ma reconnaissance et mon affection, merci de votre soutien moral et matériel.
- A Mr. Moussa Sylla et famille :
Pour le soutien moral et matériel, sincère remerciement.
- A Mr. Mamadou Camara et famille :
Pour le soutien moral et matériel, sincère remerciement.
- A Mr. Deme et famille :
Pour le soutien moral et matériel, sincère remerciement.
- Au vieux Mama Sow :
Pour le soutien moral et matériel, sincère remerciement.
- A la famille Traoré et Diarra :
Pour le soutien moral, sincère remerciement.
- A Mr. Mamadou Traoré dit Vieux et famille :
Toute ma reconnaissance et mon affection, sincère remerciement.
- A la famille Bah, Traoré, Sow, Sidibé et Keita :
Pour ma reconnaissance et mon affection.
- A Mr. Amadou Bah et famille :
Pour ma reconnaissance et mon affection.
- A tous mes ami(e)s singulièrement Moriké Keita, Baba Keita, Maimouna Berthé, Korotoumou Sangaré :
Vous qui êtes si précieux.
- A tous les internes des hôpitaux de Bamako :
Pour l'esprit d'équipe et de Collaboration.
- A tous les anciens internes des hôpitaux :
Pour vos conseils.
- A mes chers amis et promotionnaires : Mamadou Traoré, Brehima Berthé, Abdou Haladou, Demba Diarra, Oumar Touré, Djénéba Sacko, Fatoumata Bagayogo, Nathalie Grah, Salif Fomba, Boubacar Traoré, Sylvin B. Keita, Boubacar Fofana, Zakaria Coulibaly et Drissa Mama Diarra :
Pour l'esprit d'équipe et de Collaboration étroite, que ce travail resserre d'avantage nos liens d'amitié.
- Aux jeunes internes : Mariam Maiga, Korotoumou Welé Diallo, Djibrila Kanté :
Reconnaissance et mon affection.

11

12

13

14

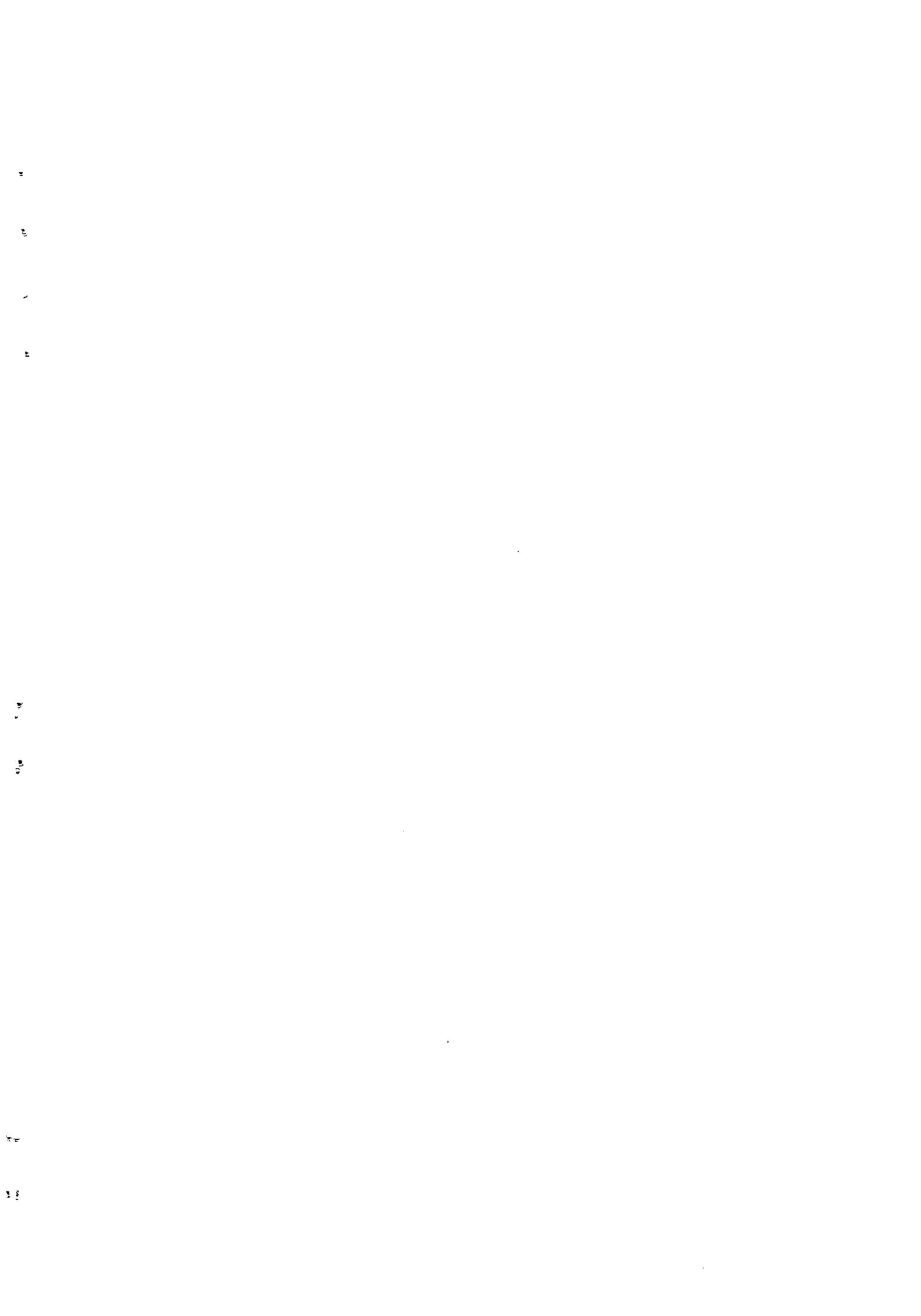
15

16

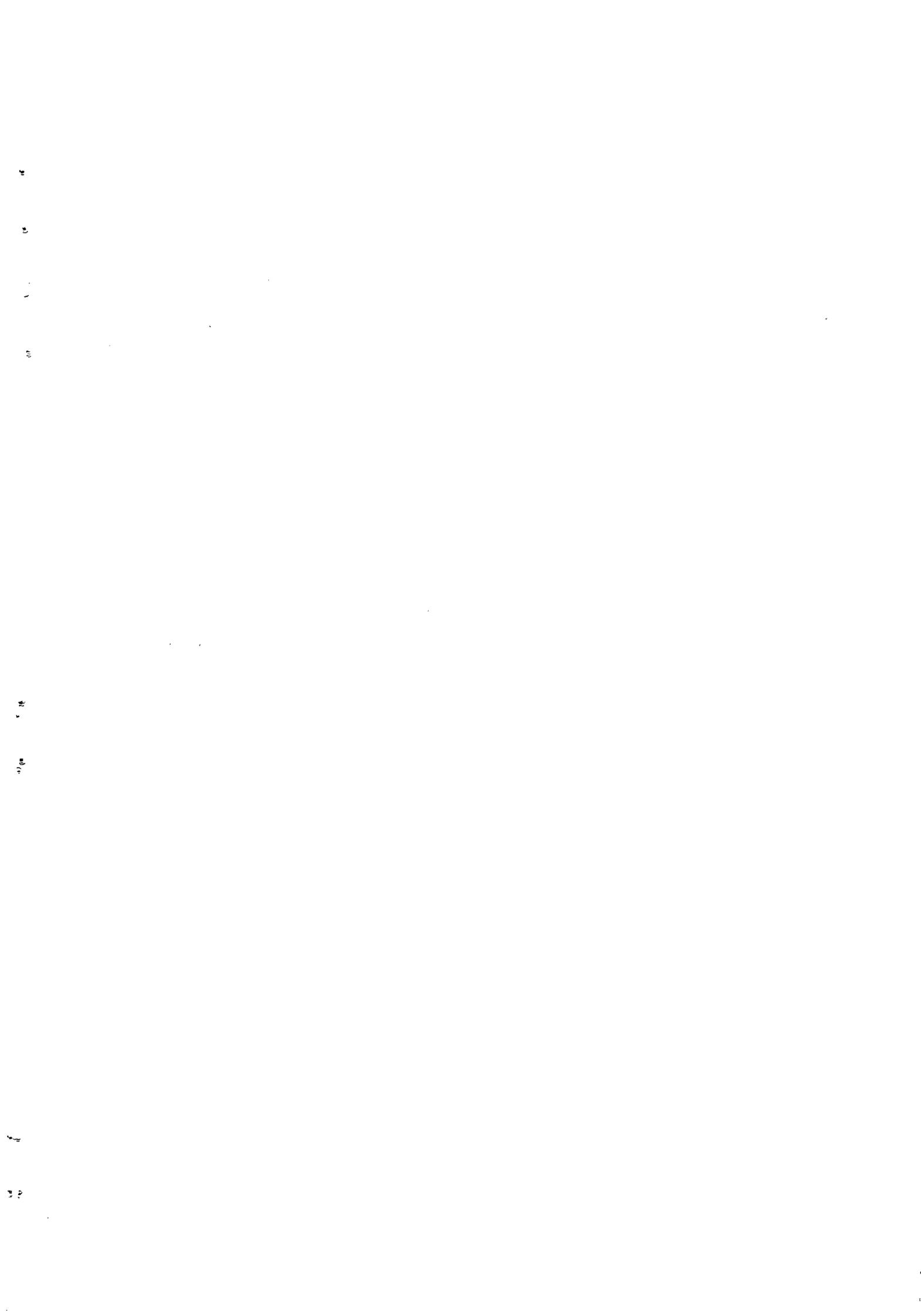
17

18

- A tous mes enseignants du primaire et du secondaire :
Reconnaissance et mon affection.
- A tous mes promotionnaires de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odonto-stomatologie :
Ma reconnaissance et mon affection.
- A tous le personnel de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré :
Ma reconnaissance et mon affection.
- A tous ceux qui n'ont pas été cité : Vous n'êtes pas oublié
Ma reconnaissance et mon affection.
- A mes aînés : Dr. Drissa Coulibaly, Dr. Bafo Simpara, Dr. Alassane Coulibaly, Dr. Lassine Sissoko, Dr. Faical Sow :
Ma reconnaissance et mon affection.



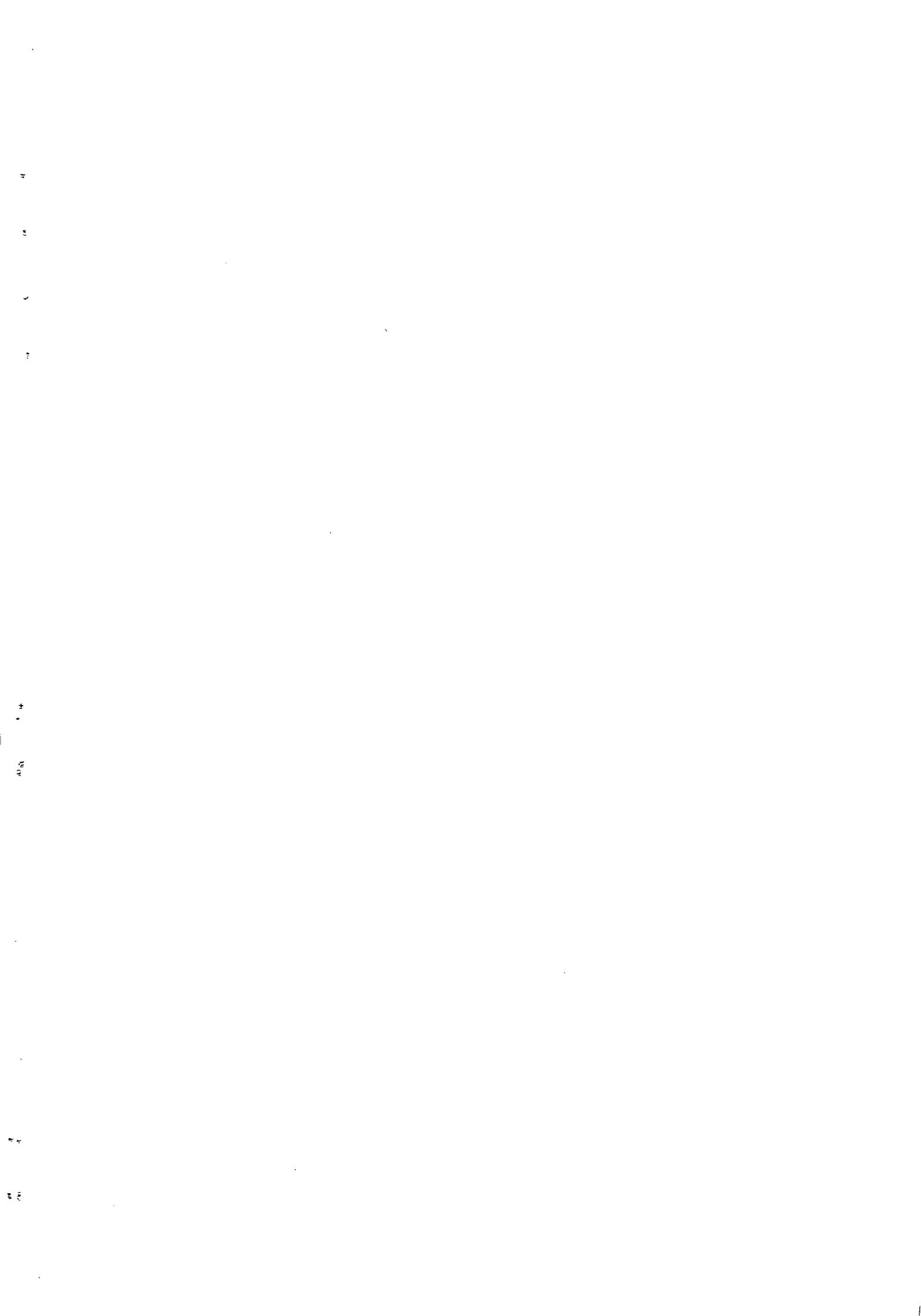
REMERCIEMENTS



Remerciements :

Mes remerciements vont :

- Dr. Traoré Mariam Sylla :
Ce travail est le vôtre, merci pour votre Collaboration et votre constante disponibilité.
- Au Dr. Akory Ag Iurname :
Pour votre contribution inestimable et vos documents.
- Au Dr. Tiéman Coulibaly :
Pour votre Collaboration et votre constante disponibilité.
- Au Dr. Touré Safiatou Coulibaly :
Ce travail est le vôtre, sincère remerciement.
- Au Dr. Coulibaly Adizatou :
Pour votre contribution inestimable.
- Au Dr. Boubacar Togo :
Pour votre contribution et vos conseils.
- Au Dr. Broulaye Traoré :
Pour votre contribution inestimable.
- Au Dr. Diallo Aminata :
Pour votre contribution inestimable.
- Au Mr. Bemba Sogodogo et Collaborateur :
Merci pour votre sincérité et votre disponibilité.
- A Mme Aiché Mallaé :
Pour votre bonne Collaboration.
- A Mme Traoré Tenin Kamissoko :
Pour votre soutien moral et matériel.
- A Mlle Fatoumata Keita :
Pour le travail fastidieux et délicat d'informatisation, trouvez ici mes sincères remerciements.
- Aux collègues internes Demba Diarra, Madou Traoré et Mariam Maiga :
Pour l'esprit d'équipe et de Collaboration franche.
- Aux personnels de la Pédiatrie 1 :
Pour leur bonne Collaboration.
- Aux personnels de la réanimation en particulier Mme Niagalé Soucko, Awa Luicienne Traoré, Coura Traoré, Fatoumata Keita, Ténin Koné et Adama Traoré :



Votre franche et entière Collaboration et votre constante disponibilité tout au long de ce travail.

- Aux chers amis de la Pédiatrie : Maimouna Wattara, Emile Sidibé, Modibo Diakité, Safiatou Koné, Aminata Diarisso, Niagalé Coulibaly :
Pour votre franche Collaboration.
- A tous le personnel de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie :
- A tous le personnel de la Pédiatrie du CHU Gabriel Touré :
Pour leur Collaboration.
- A tous ceux qui de loin ou de près ont contribué à la réalisation de ce travail :



Président de Jury

Professeur Abdou Alassane Touré :

Professeur Agrégé en Ortho-Traumatologie
Chef de service d'Ortho-Traumatologie du CHU Gabriel Touré,
Professeur à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie.

Nous sommes heureux de l'honneur que vous faites en acceptant de présider le Jury de cette thèse malgré vos multiples occupations.

Nous avons été impressionnés par votre culture, votre modestie, ainsi que la qualité de l'enseignement que vous nous avez offert durant des années.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et l'assurance de notre très haute considération.



Notre maître juge

Docteur TRAORE Mariam SYLLA :

Assistante, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail. Nous avons pu apprécier vos grandes qualités scientifiques et votre disponibilité.

Nous vous prions d'accepter nos sincères reconnaissances.

Notre maître et juge Codirecteur

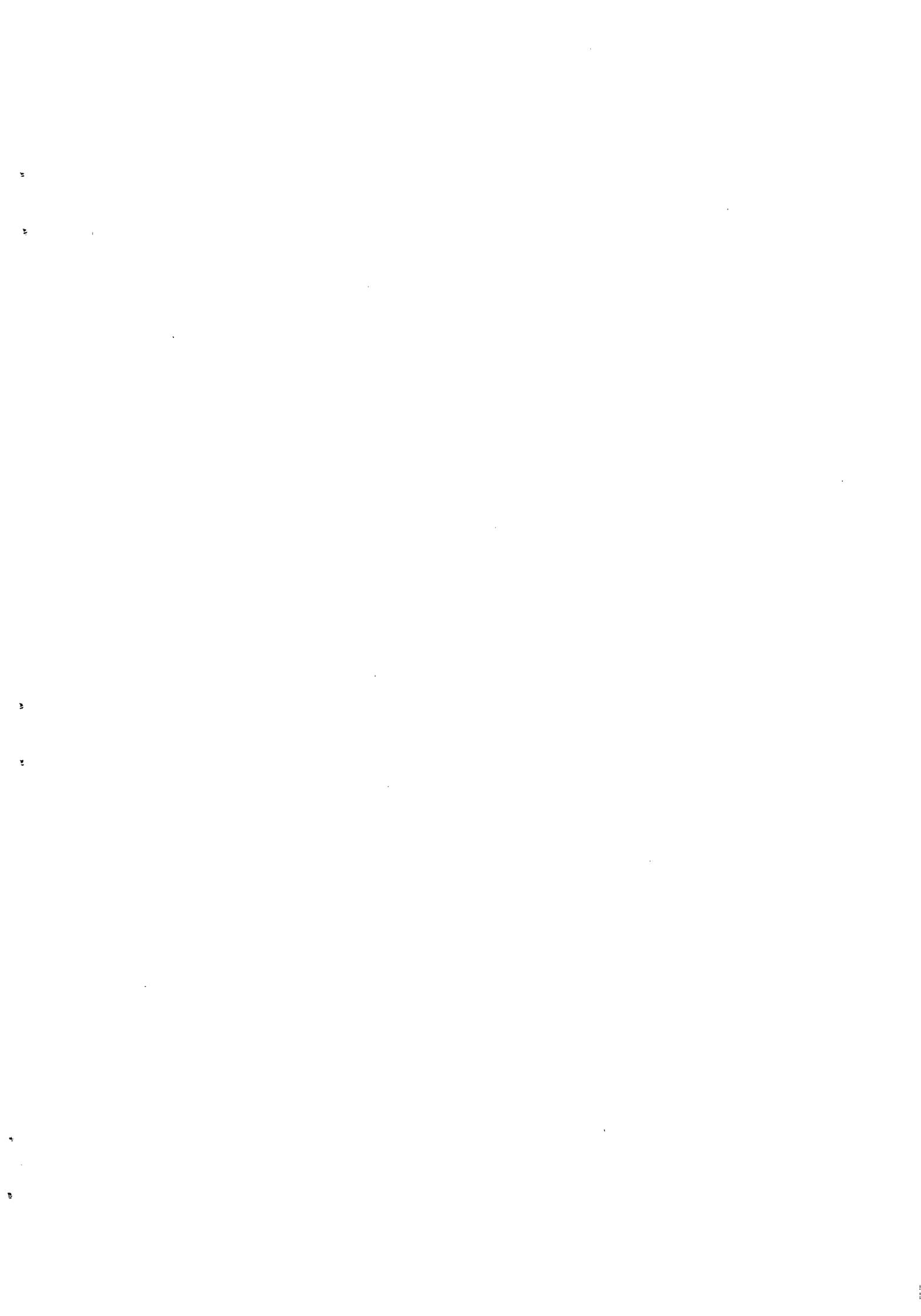
Docteur Mahamadou Balla Cissé :

Assistant, chef de clinique à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher maître, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail et de le juger enfin.

Nous avons pu vous approcher à plusieurs reprises et nous avons apprécié votre courage, votre esprit du travail bien fait et toute votre modestie.

Cher maître, nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.



Notre maître et Directeur de thèse

Professeur Mamadou Marouf Keita :

Professeur Agrégé en Pédiatrie
Chef de service de la Pédiatrie du CHU Gabriel Touré
Professeur à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie.

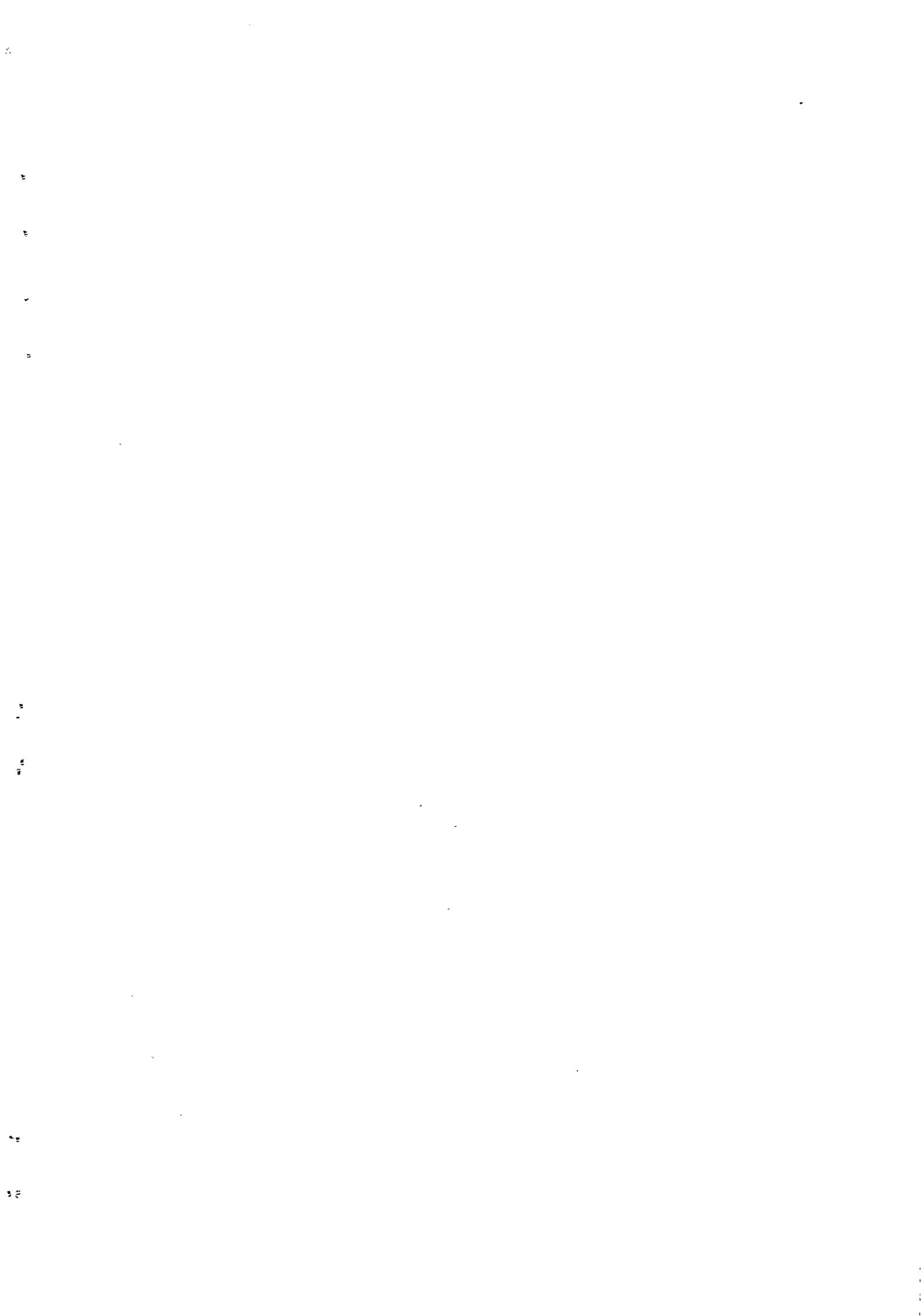
Infatigabilité, admirable, rigueur et assiduité, vous êtes de cela cher maître.

Vous avez toujours eu le goût du travail bien fait. Votre disponibilité et votre simplicité sont connus de tous.

Vous avez toujours voulu que votre formation ne souffre d'aucune faille.

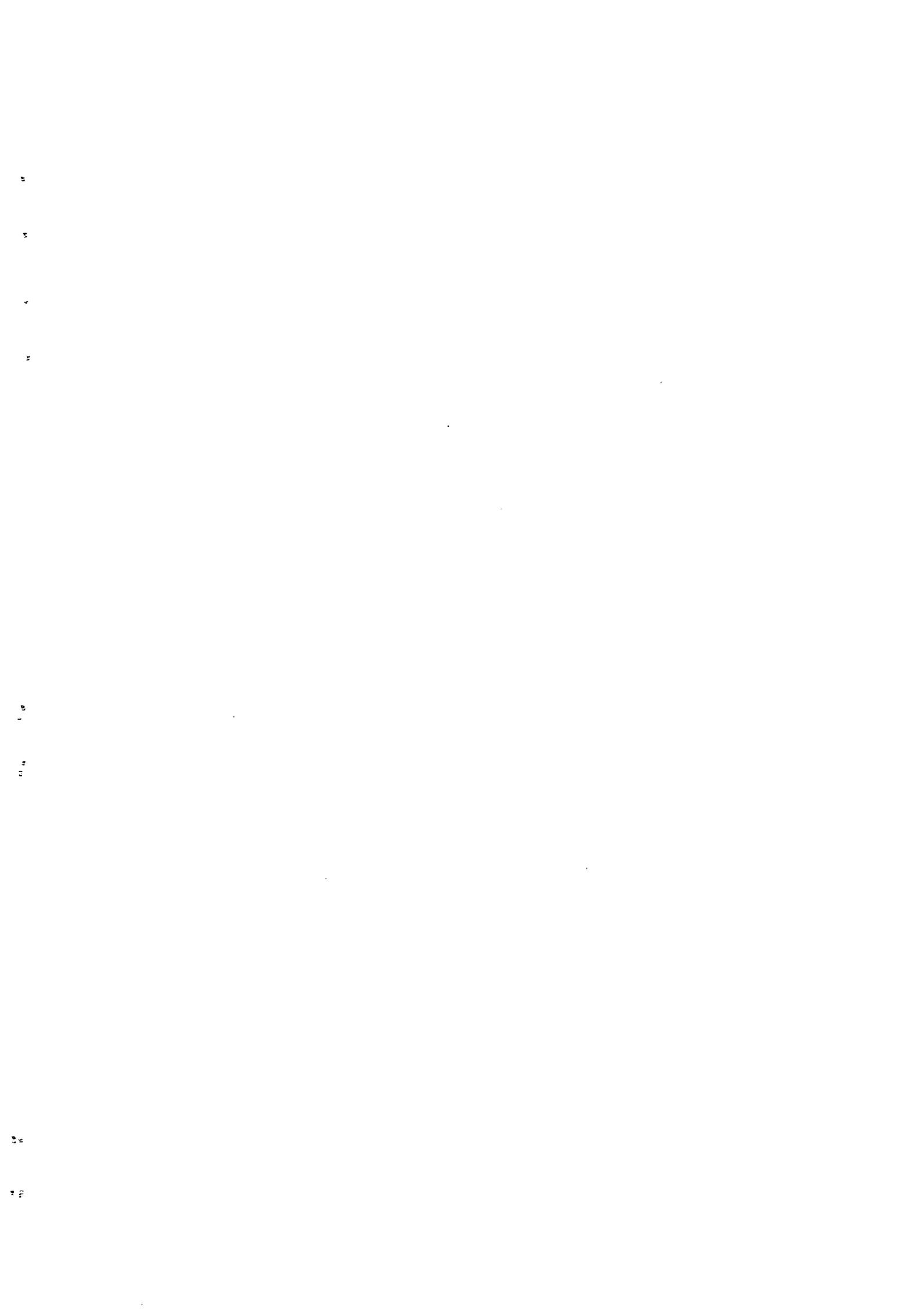
Profonde admiration, vous nous avez fait honneur en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Sincères remerciements et profond respect.

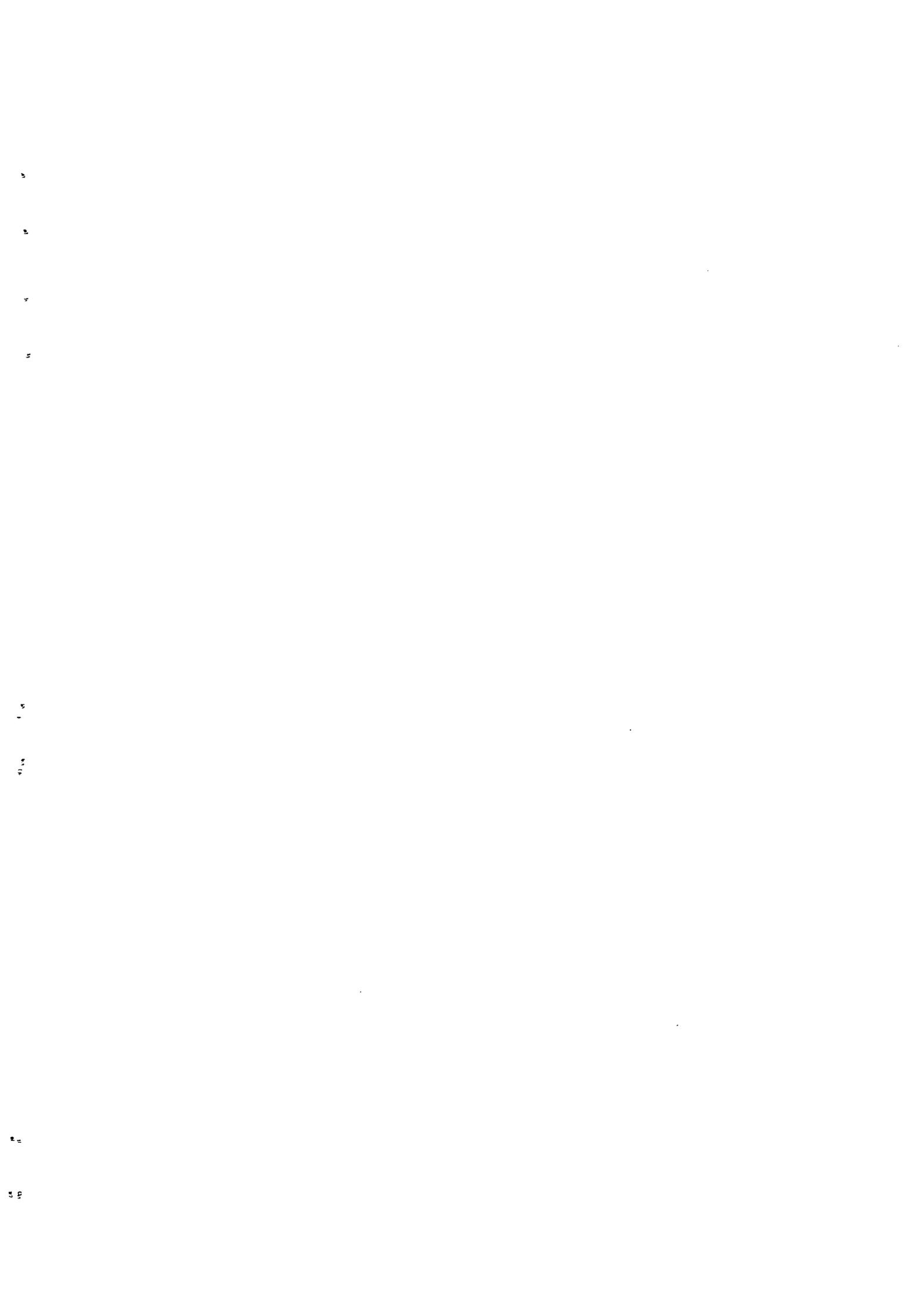


Mots utiles et abréviations

CHU G T	:	Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré
CV	:	Commune V
CIA	:	Communication inter-auriculaire
Coll.	:	Collaborateur
Devenir immédiat	:	évolution au cours du 1 ^{er} jour d'hospitalisation
FSH	:	Hormone de Stimulation Folliculaire
IGM	:	immunoglobuline M
LSD	:	Acide Lysergique Diéthyllamide
Malformations mineures	:	Malformations qui n'altère ni la structure, ni le fonctionnement de l'organe atteint.
Malformations majeures	:	Malformations qui gênent le fonctionnement de l'organe atteint et à une conséquence psychologique.
Multipare	:	Se dit d'une femme qui a eu plusieurs enfants.
ORL	:	oto-rhino-laryngologie
Parent 1 ^{er} degré	:	1 ^{ère} arrière génération.



INTRODUCTION



A. Introduction

Une malformation congénitale est un vice de structure anatomique, externe ou interne, isolé ou multiple, fixe ou évolutif présente à la naissance. Elle est due à un trouble de l'embryogénèse. C'est une anomalie macroscopique existant à la naissance même si elle n'est pas immédiatement décelable.

Un malformé est conçu à la fois comme un drame familial et un événement digne de mobiliser la recherche médicale (J.M, Robert). Ce drame familial est tellement vaste, qu'il touche à toute les disciplines de la médecine.

Ces anomalies congénitales ont parfois une explication héréditaire, mais dans la majorité des cas aucune cause génétique n'est retrouvée. L'étude des malformations congénitales est devenue un domaine important de la médecine néonatale et de la chirurgie pédiatrique grâce au progrès de la technologie médicale. Elle déborde souvent les domaines de la médecine avec ses implications sociales, économiques, morales et même philosophiques.

Dans la littérature, la fréquence globale des malformations congénitales est estimée à 3-5 % dans la population générale dont 1,2% sont diagnostiqués en période néonatale.

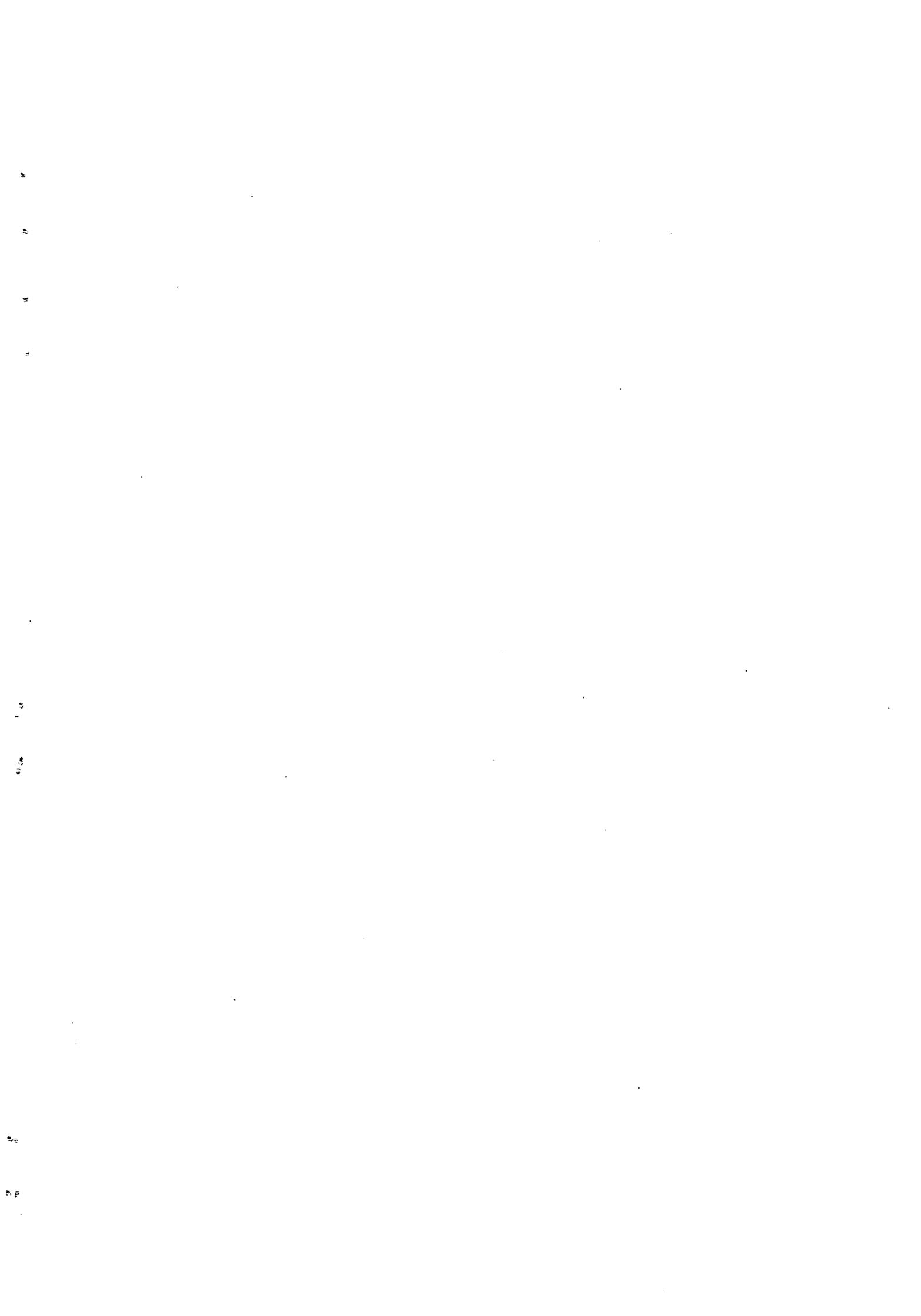
Dans les pays „développés“ où les progrès de l'hygiène et de la médecine ont fortement diminué les affections acquises, les anomalies congénitales constituent un véritable fléau au premier plan des problèmes de santé publique. Aux U.S.A la fréquence est élevée avec 8,76% et, le plus bas en Allemagne 2,20% (85).

Par contre, dans les pays dit „en voie de développement“, la mortalité et la morbidité liées à cette affection sont probablement importantes. Toutefois elles restent masquées par d'autres affections néonatales occupant le devant de la scène telles que:

- les infections,
- la souffrance fœtale
- la prématurité
- les lésions obstétricales et les carences nutritionnelles.

Une enquête mondiale portant sur 20 millions de naissances a donné 0,83 % selon les certificats de naissance, 1,26% d'après les dossiers d'hospitalisations, 4,5% d'après un examen complet en milieu pédiatrique.

- A Abidjan une étude prospective de 8 mois réalisée dans l'unité néonatalogie du service de Pédiatrie du CHU de Cocody, a donné 31 cas soit 4,9% des admissions dont : 55,8 % de monomalformations, 45,2% de polymalformations (35).
- Au Togo une étude épidémiologique de type cas témoins qui s'est déroulée dans deux principales maternités de Lomé (maternité du centre de santé de Lomé et celle du CHU de Lomé-Tokoin, du 18 novembre 1985 au 31 décembre 1989) portant sur 11.066 naissances a donné une incidence de 3,86 % de naissances vivantes (5).



- Au Cameroun, sur une période effective de 51 mois (1^{er} juin en 1992 au 31 août 1996) portant sur 1568 nouveau-nés vivants à l'hôpital général de Yaoundé. 94 nouveau-nés étaient malformés (soit 6%) (85).
- Au Sénégal sur une période effective de 5 ans et demi en 1983. Déogratias MANAMA et Coll.orateurs ont retenu 188 malformés dont 133 enfants avaient une malformation isolée. 26 enfants avaient plus d'une malformation tandis que 29 enfants étaient atteints d'un syndrome malformatif bien défini (38).
- Au Sénégal de 1971 à 1975 (5 ans) M. Fall a colligé 205 observations de malformation à l'unité néonatalogie au cours d'une étude rétrospective (45) .
- Au Mali peut d'étude ont porté sur les malformations congénitales, ce modeste travail constitue un préliminaire ouvrant les portes à des études plus approfondies de ces pathologies souvent occultées par les maladies néonatales dites préoccupantes.

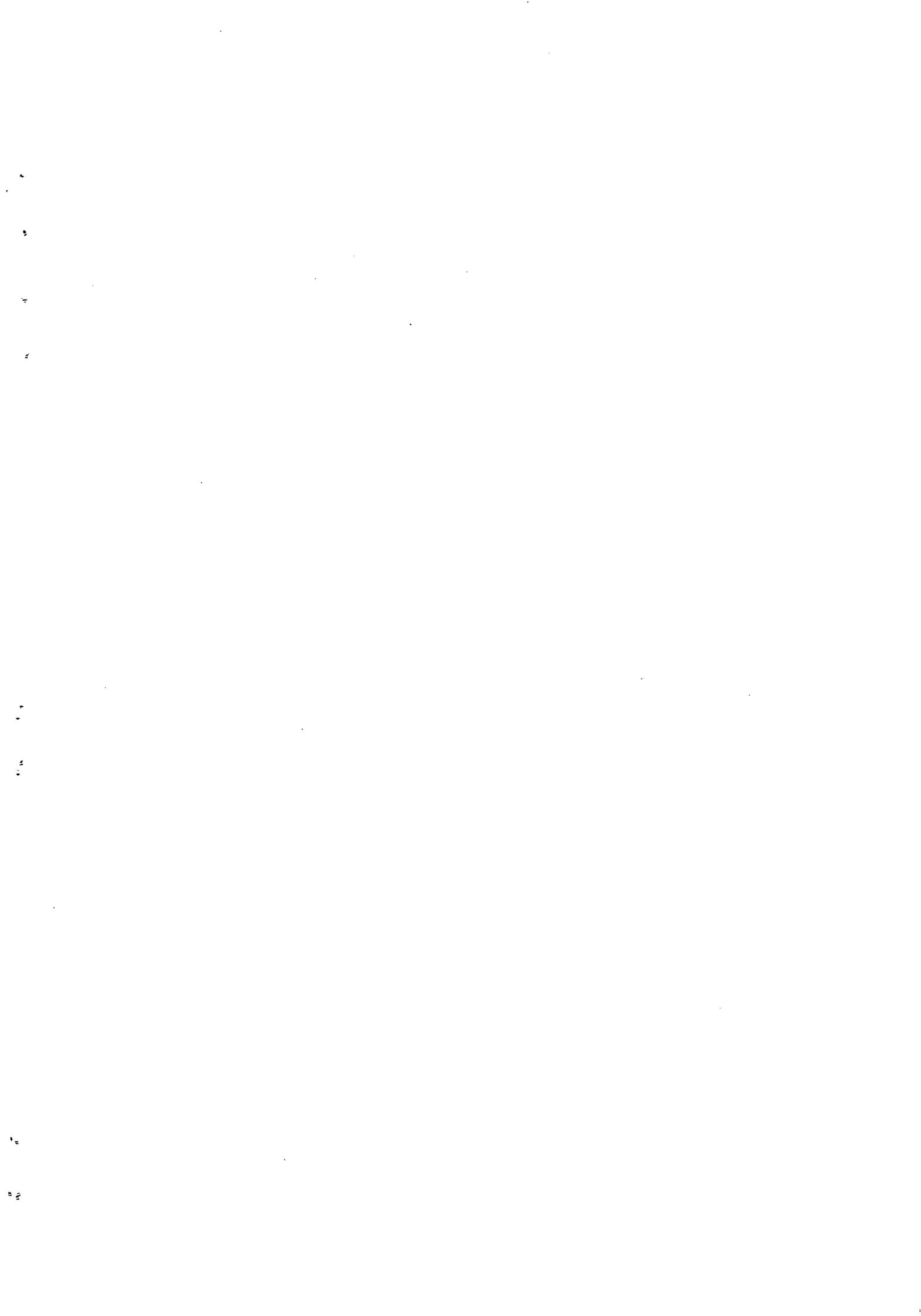
B Objectifs :

1. Objectifs généraux :

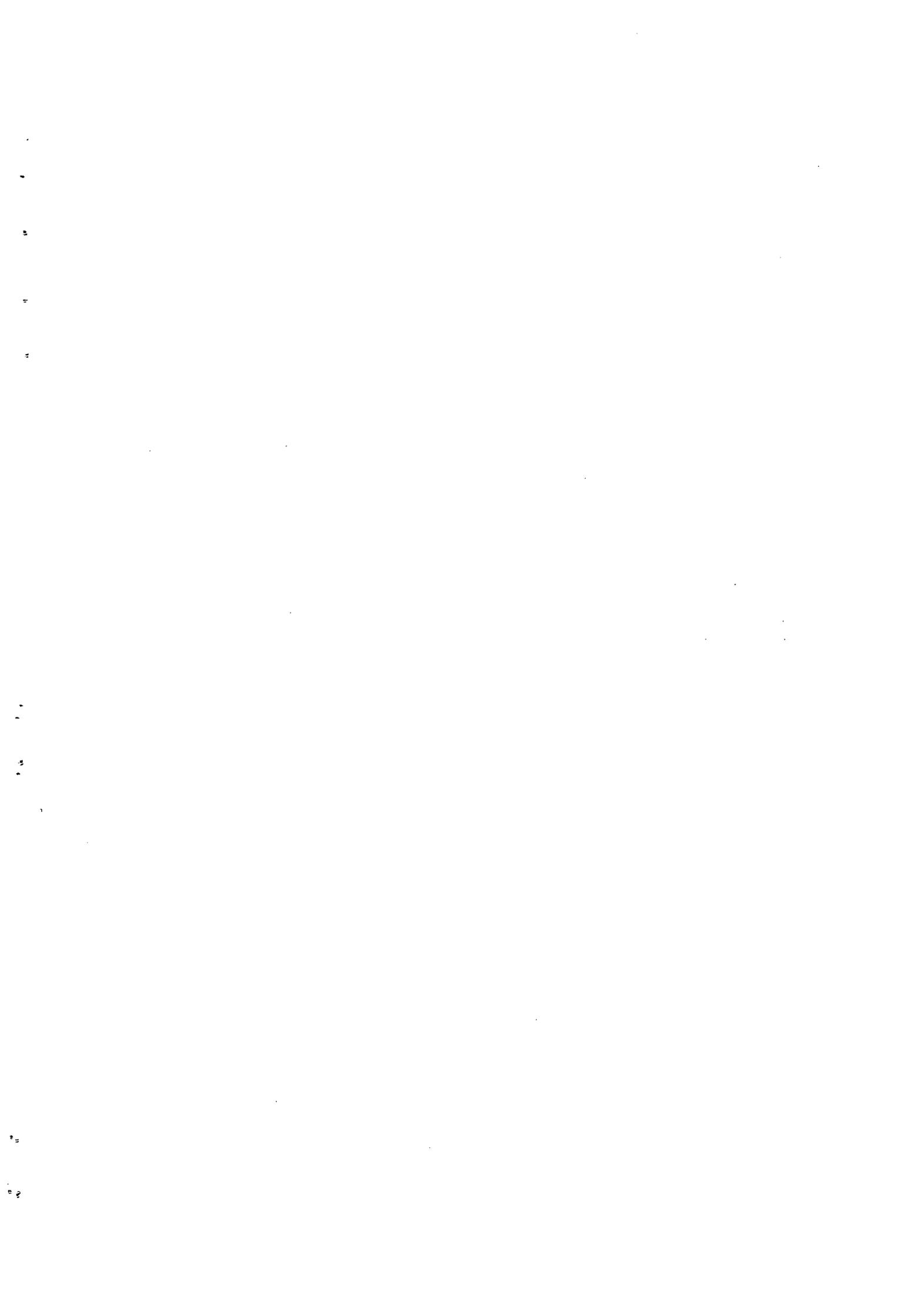
- Déterminer l'importance des malformations congénitales dans la morbidité du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré de Bamako du 1^{er} janvier au 30 septembre 98.
- Décrire les caractéristiques cliniques des nouveau-nés malformés recus pendant la même période.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer la prévalence hospitalière des malformations congénitales ;
- Décrire les différents types de malformation congénitale adressée au service de Pédiatrie du 1^{er} janvier 1998 au 30 septembre 1998 ;
- Evaluer un devenir immédiat du nouveau-né malformé.



GENERALITES



C Généralités sur les malformations congénitales :

La malformation congénitale étant une erreur de la morphogenèse. Cependant, il faut différencier des malformations: Les déformations, les séquelles orthopédiques d'une position Intra-Utérine défectueuse. Par exemple, les pieds-bots curables par réduction immédiate et contention plâtrée.

Trois principaux groupes d'étiologies sont reconnues aux anomalies congénitales :

- les facteurs tératogènes,
- les facteurs génétiques ou chromosomiques,
- l'interaction des facteurs génétiques multiples et les facteurs exogènes encore mal élucidés.

L'étude des malformations utilise des méthodes génétiques suivantes :

- enquête familiale (arbre généalogique),
- enquête biologique et parfois cytogénétique.
- Méthode tératogène (expérimentale et clinique) qui a ses avantages, ses inconvénients et ses limites. Toutefois elle ne permet pas de résoudre le problème de tératologie dans l'étiologie des malformations congénitales chez l'homme.

1 Epidémiologie :

L'origine des malformations congénitales est diverse ; Il s'agit surtout des référés des différentes maternités et autre unité de gynéco-obstétrique. Ils sont le plus souvent référés à la pédiatrie pour motifs divers en plus de l'anomalie congénitale entre autres :

- Infections et souffrance fœtale.

1.1 Fréquence globale :

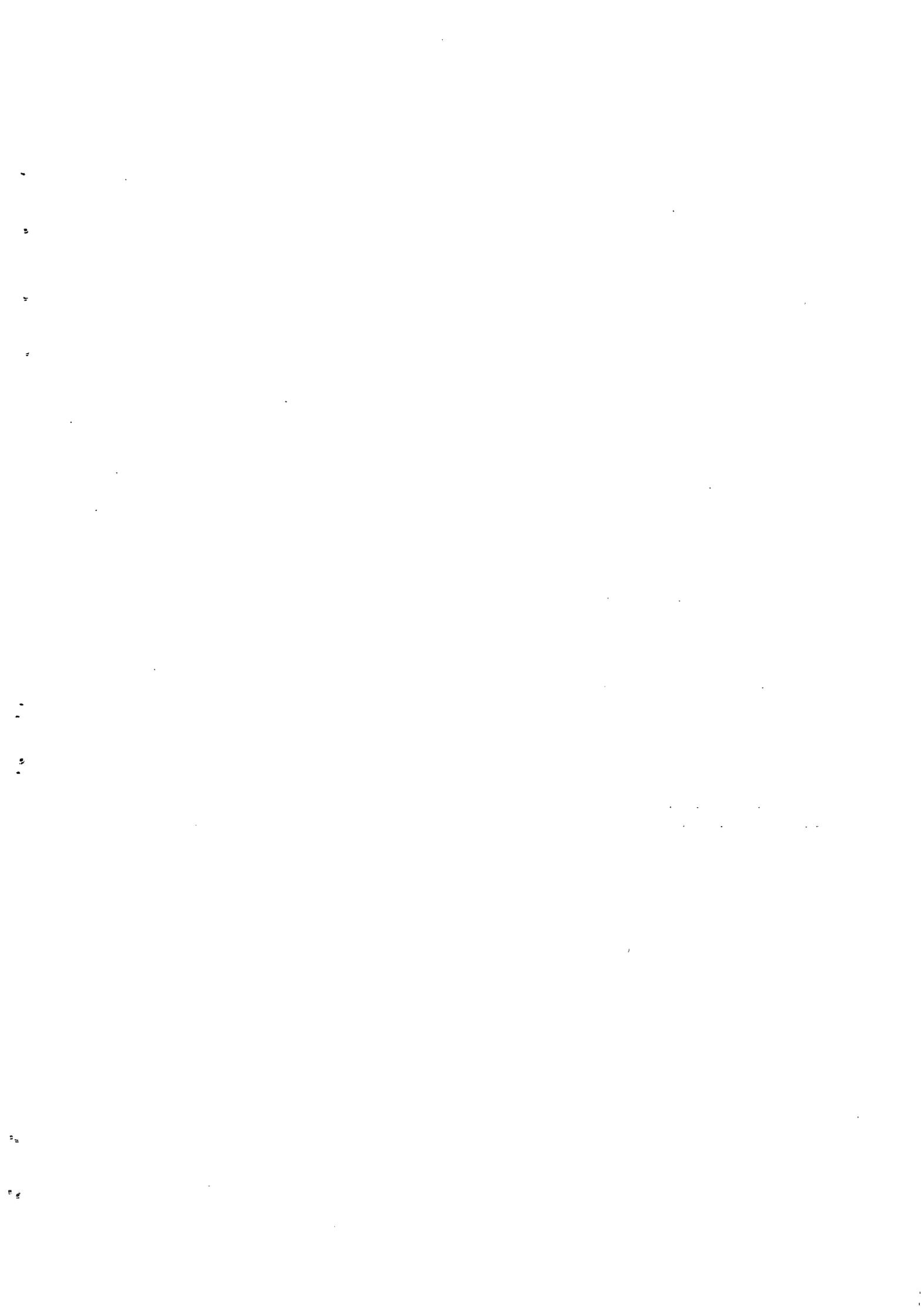
En général, elle est estimée par rapport au nombre d'accouchement.

Stevenson et Coll. (85) au cours d'une enquête de l'OMS en 1966 trouve une fréquence globale de 1,27% de malformations à la naissance en excluant les malformations mineures.

Une étude rétrospective réalisée à Strasbourg entre 1979-1980 par Stoll C : et Roth M. P. (86) a donné une fréquence de 1,93% sur 49.665 accouchements en série continue pendant 25 ans (1950-1974).

Bugnon P. trouve 1.238 cas, soit un taux de 2,13% (26).

C, H, Roux et Coll. (78) en 5 ans au cours d'étude prospective et dans les meilleures conditions que celle des auteurs déjà cités (enregistrement systématique des cas de malformations, autopsie systématique des mort-nés et de nouveau-nés décédés après l'accouchement) et en Collaboration avec le laboratoire d'Embryolo-pathologie sis dans les mêmes locaux que le service de Gynéco-obstétrique ont trouvé une fréquence de 3,37% (429 cas sur 13.335 accouchements).



En Australie, Drew J. H. et Coll. (43) trouvent sur 10.454 naissances en 4 ans 454 cas de malformations mineures, soit 6,5%.

En concluant cette brève revue de la littérature, on peut donc affirmer que le taux des malformations dépistées à la naissance est très variable et en fonction des méthodes de dépistage utilisées. On peut cependant estimer que 2 à 5% des nouveau-nés sont malformés.

1.2 Facteurs influents la fréquence globale :

Les facteurs socio-économiques :

Les auteurs n'ont pas trouvé d'influence du niveau socio-économique dans la survenue des malformations congénitales (26, 70, 86).

Environnementaux :

Les études orientées vers l'analyse des variations régionales de la fréquence des malformations trouvent que les malformations sont plus fréquentes en milieu urbain qu'en milieu rural. Ils incriminent même la pollution industrielle.

Le mois et la saison :

Les auteurs ne trouvent pas de différence significative entre les différents mois de l'année dans la survenue des malformations.

Le temps :

D'après les résultats de Mourozie M. et Coll. (66) effectué :

- 1941-1950, ont trouvé 20 malformations sur 6.002 accouchements (0,33%)
- 1956-1965, 110 malformés sur 10.000 accouchements (1,02%)

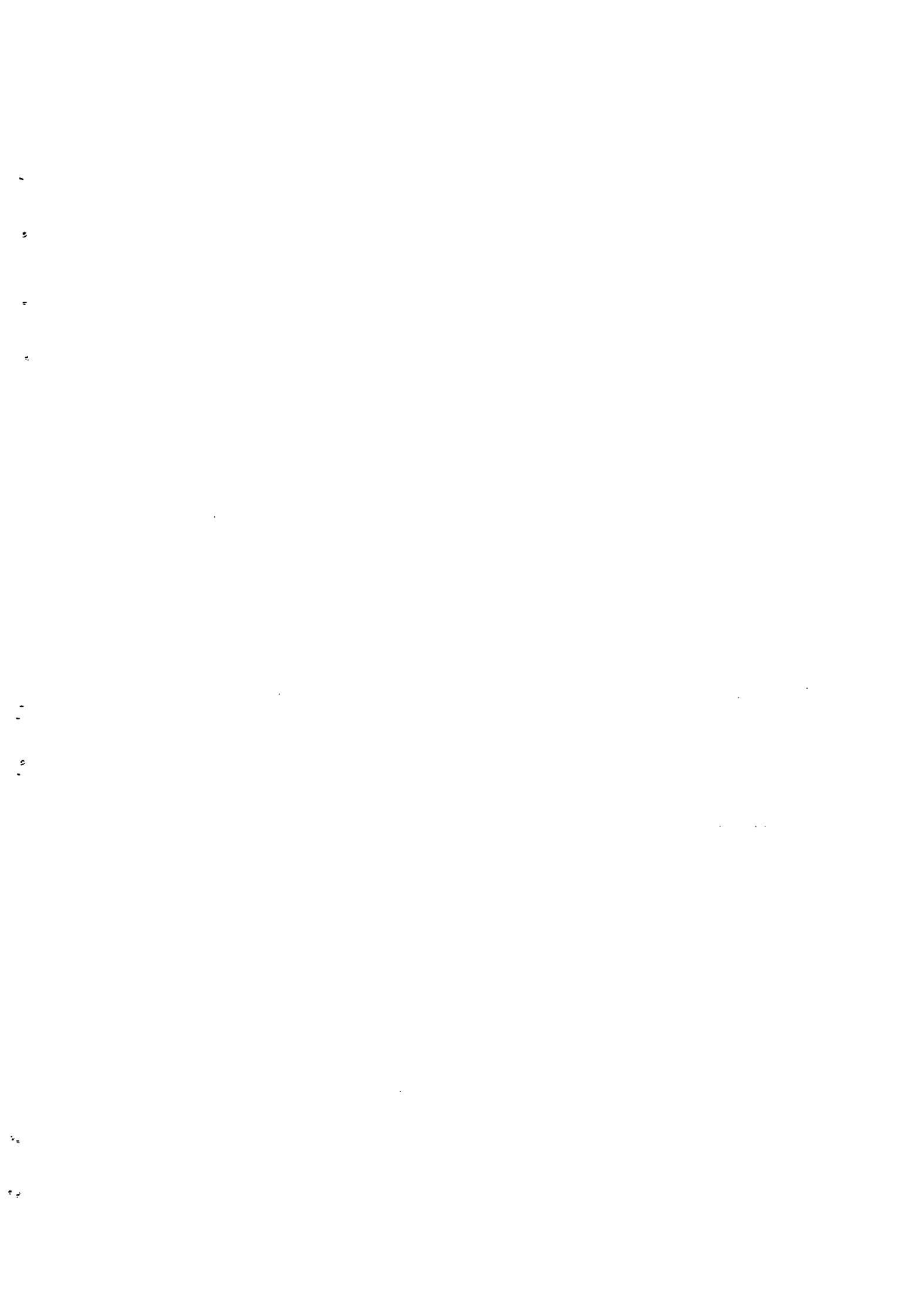
Il ressort une augmentation de la fréquence qu'ils essayent d'expliquer par le changement des conditions de vie entre les deux périodes étudiées et incriminent les facteurs de pollution notamment alimentaire et médicamenteuse.

P. Bugnon dans sa thèse sur une période de 25 ans trouve un taux annuel variant entre 0,93% et 5,02%.

Au cours de l'étude, de 1950 à 1966, les dossiers étaient succincts, la pratique non systématique des vérifications anatomiques des enfants mort-nés macérés ou non élimine un taux non négligeable de malformations dans cette population. Ces deux raisons peuvent expliquer en partie pourquoi il a obtenu les taux les plus bas de malformations dans la période allant de 1950-1966.

Les cinq dernières années envisage (1970-1974) de l'étude de P. Bugnon montre par contre un taux élevé de malformation. Pendant cette étude l'examen néonatal était pratiqué par un pédiatre, qui notait toutes les anomalies y compris les malformations dites mineures.

Il a conclu que «le taux d'enfants malformés a évolué avec les conditions de l'examen néonatal ».



▪ L'âge de l'enfant étudié :

Malgré les meilleures conditions d'examen Néonatal, beaucoup de malformations passent inaperçues et sont découvertes plus tard des études entreprises dans ce sens prouvent que le taux des malformations à la fin de la première année de la vie est le double de celui observée à la naissance.

▪ Fréquence relative par type et par appareil touché :

Il varie selon beaucoup de facteurs parmi lesquels un majeur : Les moyens de dépistages des malformations.

* Fréquence par type :

Selon Ekelund H. une malformation mineure n'altère pas ou peu la structure et le fonctionnement de l'appareil touché, elle n'a pas non plus de conséquences psychologiques.

Dans son enquête sur les malformations mineures et majeures chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à un an : trouve 9,6% de malformations mineures parmi les enfants examinés (6200 enfants) et 3,3% de malformations majeures (unique ou multiples).

▪ Malformations par appareil touché :

La fréquence relative des malformations par appareil touché est très variable et même plus variable que la fréquence globale d'enfants malformés dans différentes populations. Elle varie selon les régions, la race, l'ethnie, le niveau socio-économique et les méthodes de dépistage.

Considérant la grande variété des résultats, des problèmes de classifications et des conditions d'enquêtes, on peut donc conclure que la fréquence des malformations par appareil touché peut s'établir comme suit :

- Groupe I : Appareil le plus touché demeure l'appareil locomoteur.
- Groupe II : Les appareils les plus fréquemment touchés :
 - Cœur
 - SNC
 - Urogénital
 - Tractus digestif
 - Face
 - Chromosomes.
- Groupe III : Appareils peu ou rarement touchés
 - Peau et phanères
 - Organe de sens
 - Glande endocrine



2 Facteurs Epidémiologiques maternels :

Beaucoup de facteurs maternels susceptibles d'influencer la survenue de malformations ont été étudiés. Certains résultats sont contradictoires et ne permettent pas de prouver une réelle influence de ces facteurs. A l'heure actuelle certaines caractéristiques de la femme attirent l'attention parmi lesquelles l'âge, la parité, l'activité de la mère pendant la grossesse, la situation familiale, l'origine géographique, les grossesses antérieures, les pathologies de la grossesse en cours et les antécédents familiaux.

1.1 Age maternel :

Certains auteurs face à la question selon laquelle l'âge maternel a-t-il une influence sur la fréquence globale des malformations ou tout simplement sur la survenue de malformations d'un appareil particulier ? Ont trouvé un risque accru de la naissance d'un malformé de mère dès l'âge de 30 ans.

Pour P. Bugnon, le risque malformatif est accru chez les femmes dès l'âge de 30 ans mais surtout après 35 ans.

D'autres auteurs (Briard Roux Stoll) ne trouvent pas de corrélations entre l'âge maternel et la survenue de malformations sauf dans la trisomie 21 dont le risque est accru chez les enfants des mères âgées est devenu classique. C'est ainsi que pour Lambotte (62), la trisomie 21 dont l'incidence est de 1 cas pour 2000 à 2500 naissances vivantes chez les femmes de 20 ans, s'observe une fois sur 300 dans le cas des femmes de 35 - 39 ans. Son incidence augmente progressivement jusqu'à 1 cas sur 50 naissances et peut être 1/35 pour les enfants dont la mère est particulièrement âgée.

2.2 La parité :

▪ La multiparité :

Briard M. L. constate que sans d'autres facteurs la survenue de malformation chez une multipare n'a pas de relation évidente. Mais comme la parité et l'âge maternel étant directement liés, P. Bugnon a cherché lequel des deux facteurs est prépondérant et ceci en fonction de l'appareil atteint. Il trouve :

*** Les atteintes ne dépendant que de l'âge :**

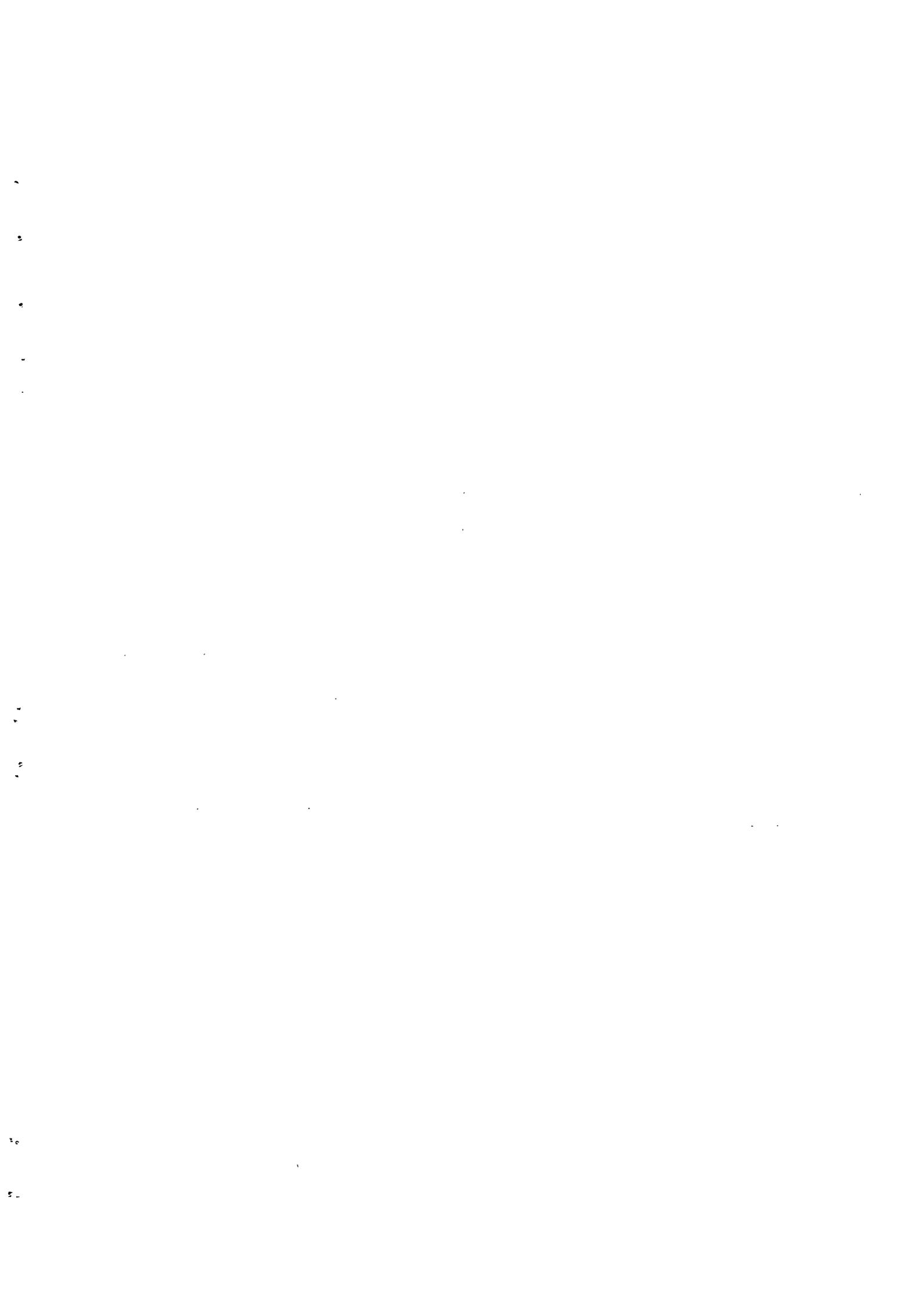
- l'appareil locomoteur,
- l'appareil cardio-vasculaire,
- l'appareil digestif,
- chromosome.

*** Les atteintes ne dépendant que de la parité :**

- système urinaire (plus important pour la parité supérieure ou égale à 4)

*** Les atteintes indépendantes de l'âge comme de la parité :**

- l'appareil génital,
- système nerveux central.



▪ Primiparité :

Elle s'accompagne d'une plus grande fréquence d'atteintes du tube neural (Hydrocéphalée et spina-bifida) et du système uro-génital (Hypospadias) selon Lambotte C.

2.3 L'activité professionnelle de la femme pendant la grossesse :

Les auteurs ne semblent pas avoir une influence.

2.4 Situation familiale :

Dans la série P. Bugnon a noté qu'il existe plus de mère célibataire parmi les mères d'enfants malformés que dans une population témoin accouchant à la même maternité.

2.5 L'origine géographique et ethnique :

Dans cette hypothèse Stoll C. au cours d'une étude prospective a conclu que le risque de donner naissance à un malformé serait accru pour les femmes habitant l'agglomération urbaine.

M. Thermos dans sa thèse sur les Ichtyoses congénitale en 1977 trouve une incidence plus élevée chez les Toucouleurs et les Peuhls et explique cette constatation par un degré plus élevé de consanguinité que dans les autres ethnies au Sénégal.

2.6 Les grossesses antérieures :

En excluant les Interruptions volontaires de la grossesse, les résultats rapportés ne sont toujours pas concordants.

▪ Antécédants d'avortements spontanés et de mort-nés :

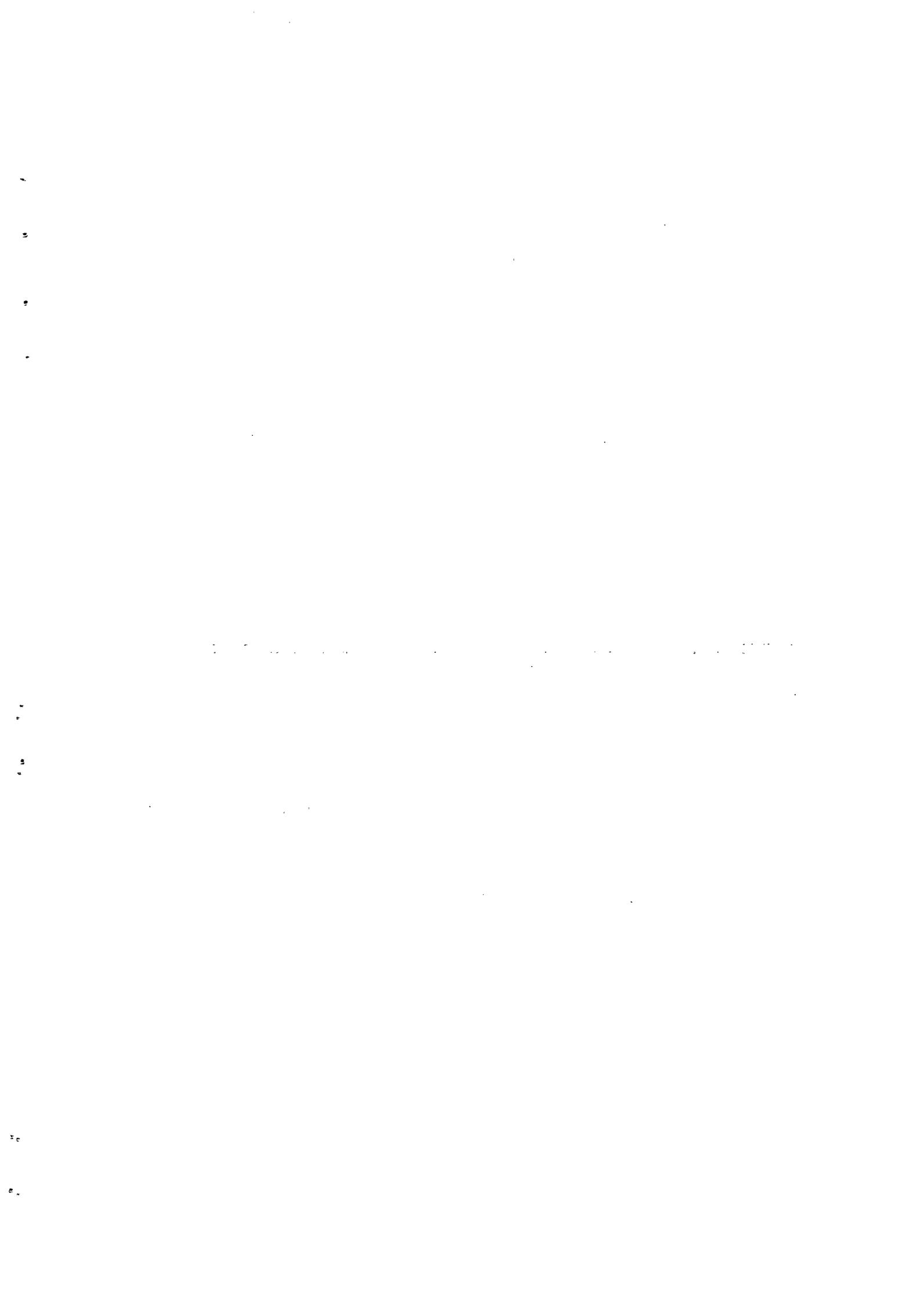
Briard M.L. en 1975 trouve que le pourcentage des avortements spontanés et de mort-nés dans les grossesses antérieures est significativement plus élevé que chez les femmes témoins au contraire P. Bugnon en 1979 Roux C.H. en 1982 à l'hôpital S^t Antoine (Paris) ne trouvent aucune différence de risques entre les femmes ayant fait des mort-nés ou des avortements spontanés dans leur grossesse antérieures et les femmes témoins.

▪ Antécédants d'enfants malformés :

Le risque de survenir d'un enfant malformé chez une femme ayant fait un malformé dépend de la cause :

pour les malformations génétiques (monogénique) à transmission mendélienne, le risque de récurrence est très élevé (50% pour les autosomiques dominants, 25% pour les autosomiques récessifs et celle liées au sexe.

Dans le cas d'une étiologie multifactorielle (Hérédité polygénique, facteurs exogènes) le risque de récurrence est relativement faible. Pour de telles malformations des tables de récurrence ont été dressées après enquêtes dans la population par Bonatti-Pellie et Coll.



Les risques de renouvellement d'une malformation par abération chromosomique est également faible sauf lorsque l'un des parents (la mère le plus souvent) est porteur d'une anomalie chromosomique constitutionnelle.

2.7 Les pathologies de la grossesse en cours :

▪ Métrorragie :

Celle du premier trimestre sont plus fréquentes au cours d'une grossesse avec malformation rapporté par Rumeaux Ruquette et Roux C.H. en 1982

▪ Maladie aigüe :

Le rubéole est fortement incriminée dans les étiologies des malformations ainsi que certains virus, parasites et bactéries qui sont étudiés dans le chapitre étiopathogénie (cause exogène).

▪ Maladies chroniques :

*** Le Diabète**

Il est un facteur connu de perturbation de la reproduction à tous ses stades : c'est un facteur de stérilité, d'avortement, de prématurité, d'hypotrophie fœtale et de mortalité périnatale. Son rôle tératogène est plus controversé. Cependant, il semble que les malformations seraient trois fois plus fréquentes chez les enfants de mères diabétiques. Il s'agit de malformations de tous types. Le problème des antidiabétiques est évoqué dans le chapitre étiopathogénie.

*** La phénylcétonurie :**

Elle est responsable dans un certain nombre de cas de malformation (microcéphalie).

L'atteinte fœtale serait due à l'hyperphénylalaninémie bien tolérée par la mère.

D'ailleurs un traitement diététique de la forme enceinte phénylcétonurique permet d'empêcher l'apparition des malformations.

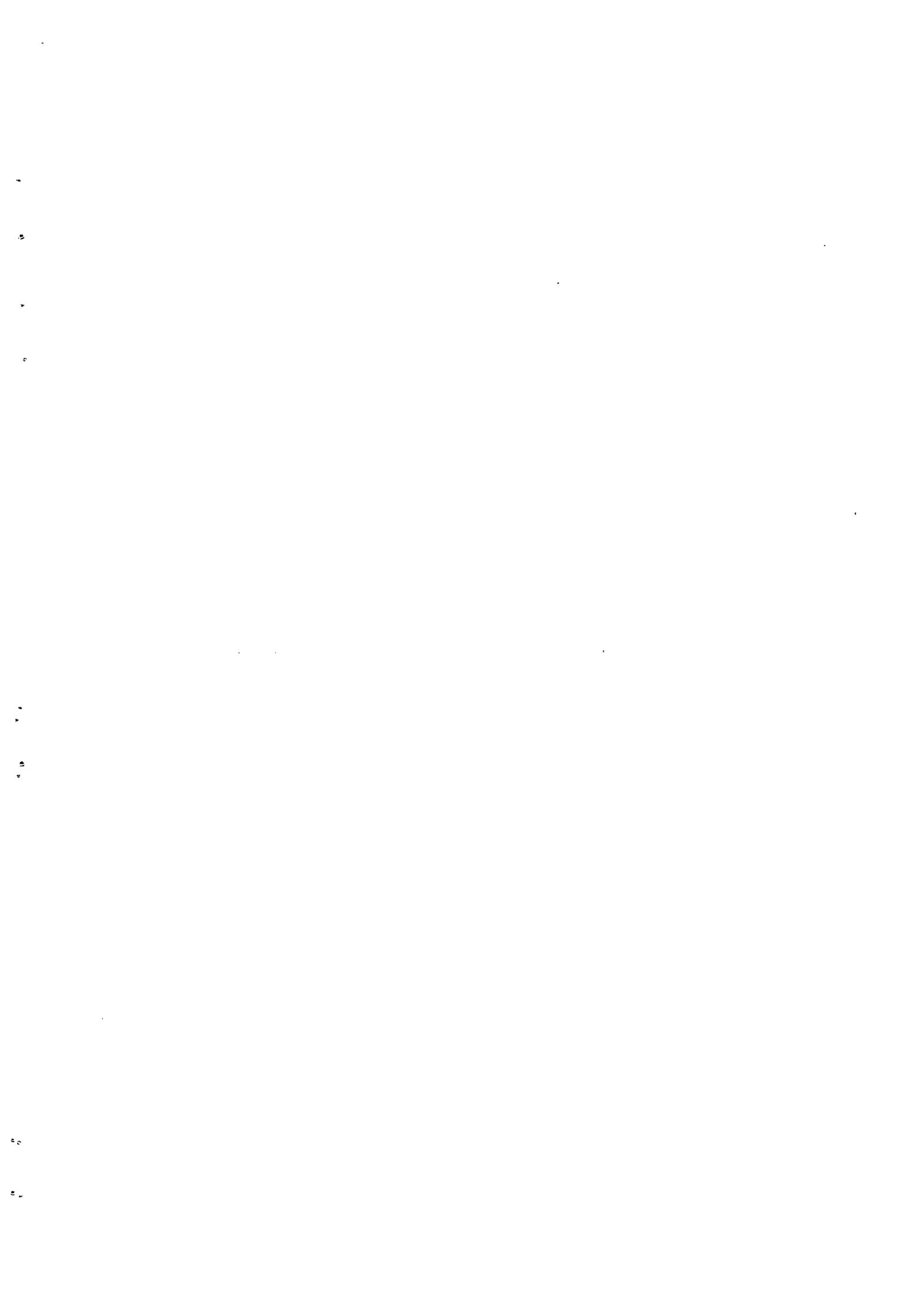
Ces observations sont rares mais elles sont très intéressantes car elle montre qu'un dysmétabolisme maternel latent peut être responsable de malformations fœtales.

2.8 Antécédents familiaux :

L'enquête génétique familiale (maternelle et paternelle) est capitale dans la recherche de facteurs héréditaires à cet effet l'arbre généalogique est utile :

L'étude de Wolf C. M. a propos des fentes labiales illustre bien la nécessité d'une telle enquête : l'anamnèse familiale positive et fréquente des malformations dans la fratrie :

- Anamnèse négative : 2,24%
- Cas parmi les parents du 4^o degré : 3,69%
- Cas parmi les parents du 3^o degré : 6,9%
- Cas parmi les parents du 2^o degré : 9,91%
- Père ou mère atteint : 15,55%



3 Les caractéristiques de l'enfant malformé :

Pour dresser le portrait type de l'enfant malformé certains paramètres ont fait l'objet d'études parmi elle :

- L'état de l'enfant à la naissance
- Le sexe
- Le poids, le terme, la taille de naissance
- Les grossesses multiples.

3.1 L'état de l'enfant à la naissance : (né vivant ou mort-né)

La mortalité et la survenue de malformation sont deux caractères étroitement liés. En effet puisse que la fréquence de malformations dans une population de nouveau-né vivant est de 2 à 5%. Celles des malformés mort-nés est plus élevé comme rapporté par :

- 12,45% mort-nés (Etude rétrospective selon Briard M. L.) (25) et
- 14,28% mort-nés (Etude rétrospective de Roux CH en 1982) (80).

3.2 Le sexe :

Pour beaucoup d'auteurs il n'existe pas de différence significative entre le taux d'enfants malformés de sexe masculin et ceux de sexe féminin.

Cependant, il existe une réelle différence de répartition entre le sexe et l'appareil touché.

Pour Briard ML (25), la trisomie 21, les pieds Bots, les malformations réno-urinaire se rencontrent plus volontiers chez le garçon tandis que les atteintes du tube neural, les luxations de la hanche seraient plus fréquentes chez la fille. Selon les Bugnon P. atteints génito-urinaires et de la face sont plus fréquents chez les garçons alors que celles du système cardio-vasculaire, de l'appareil digestif et des chromosomes le sont chez la fille.

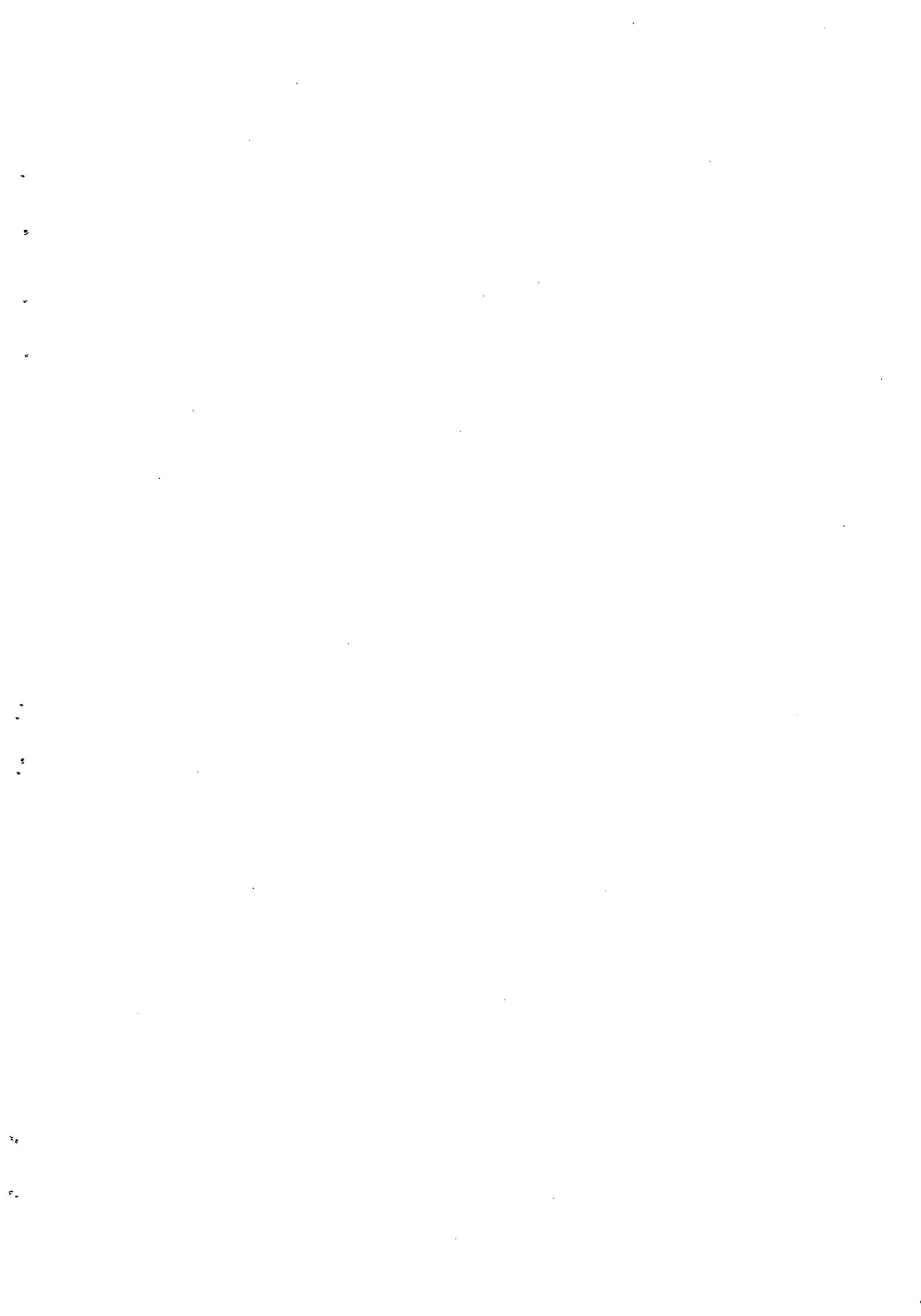
3.3 Terme, poids et la taille de naissance :

La naissance prématurée est plus fréquente dans la population d'enfant malformé présentant des malformations majeures.

Les malformés majeures s'accompagnent le plus souvent d'un petit poids de naissance, une notion semblable est retrouvée pour la taille des enfants malformés.

3.4 Grossesses multiples :

La relation entre les grossesses multiples et les malformations n'est pas bien établie et reste à discuter. Mais il semble que les grossesses qu'elles soient uniques ou multiples n'aient pas d'influence sur la survenue des malformations congénitales (26, 86).



2. Ethiopathogénie

Le futur être humain peut être soumis à 3 types d'agressions : les facteurs génétiques, les facteurs d'environnements, au centre un groupe d'affection où la génétique et l'environnement ont chacun leur part, mais de façon variable.

Les facteurs génétiques seraient la cause d'environ 10% des malformations. Ne font pas partie des facteurs d'environnements qui peuvent provoquer une mutation génétique ou une aberration chromosomique qui sont difficilement évaluables.

Le reste des malformations sont d'origine multifactorielle (environ 90%), c'est à dire génétique et environnemental. C'est dans ce groupe qu'on retrouve la plupart des malformations isolées assez fréquente comme : l'anencéphalie, le spina bifida, la fente labiale avec ou sans fente palatine, la luxation congénitale de la hanche.

Une malformation découle de facteurs pouvant s'exprimer à 3 périodes différentes :

- avant la conception,
- au moment de la conception,
- après la conception.

Beaucoup de facteur teratogènes peuvent agir à une l'une ou l'autre des deux périodes provoquant soit :

- une géno-mutation (avant conception),
- une aberration chromosomique (au moment de la conception),
- une embryofœtopathie malformative (après le conception).

2.1 Avant la conception :

Il s'agit d'affections héréditaires. Les gamètes sont porteurs d'anomalies géniques le plus souvent et très rarement d'anomalies chromosomiques.

2.1.1 Anomalies géniques malformatives :

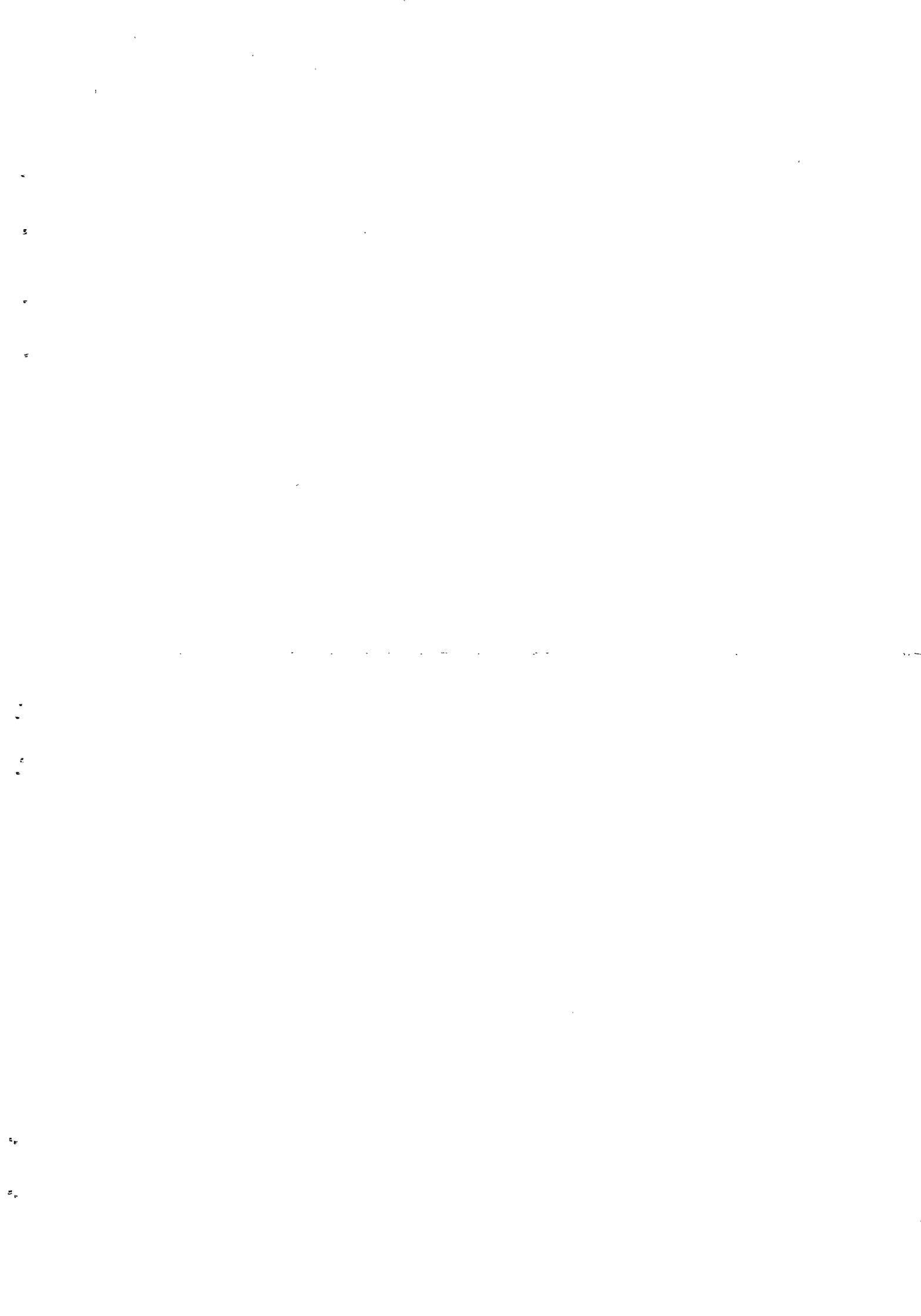
Beaucoup d'anomalies géniques sont responsable d'erreurs innées du métabolisme. Un certains nombre d'anomalies géniques sont responsables des malformations congénitales. Elles se transmettent selon les lois de l'hérédité mendélienne.

- Hérédité autosomique dominante : (Fig. 1)

Le risque de transmission à la descendance est de 50%; c'est le cas de :

- l'achondroplasie,
- la maladie faciale ou syndrome de Franceschetti,
- du syndrome cardio-digital de Holt Oram.

Ces malformations se transmettent d'une génération à l'autre sans interruption. C'est pourquoi elles sont dites „d'hérédité verticale“.



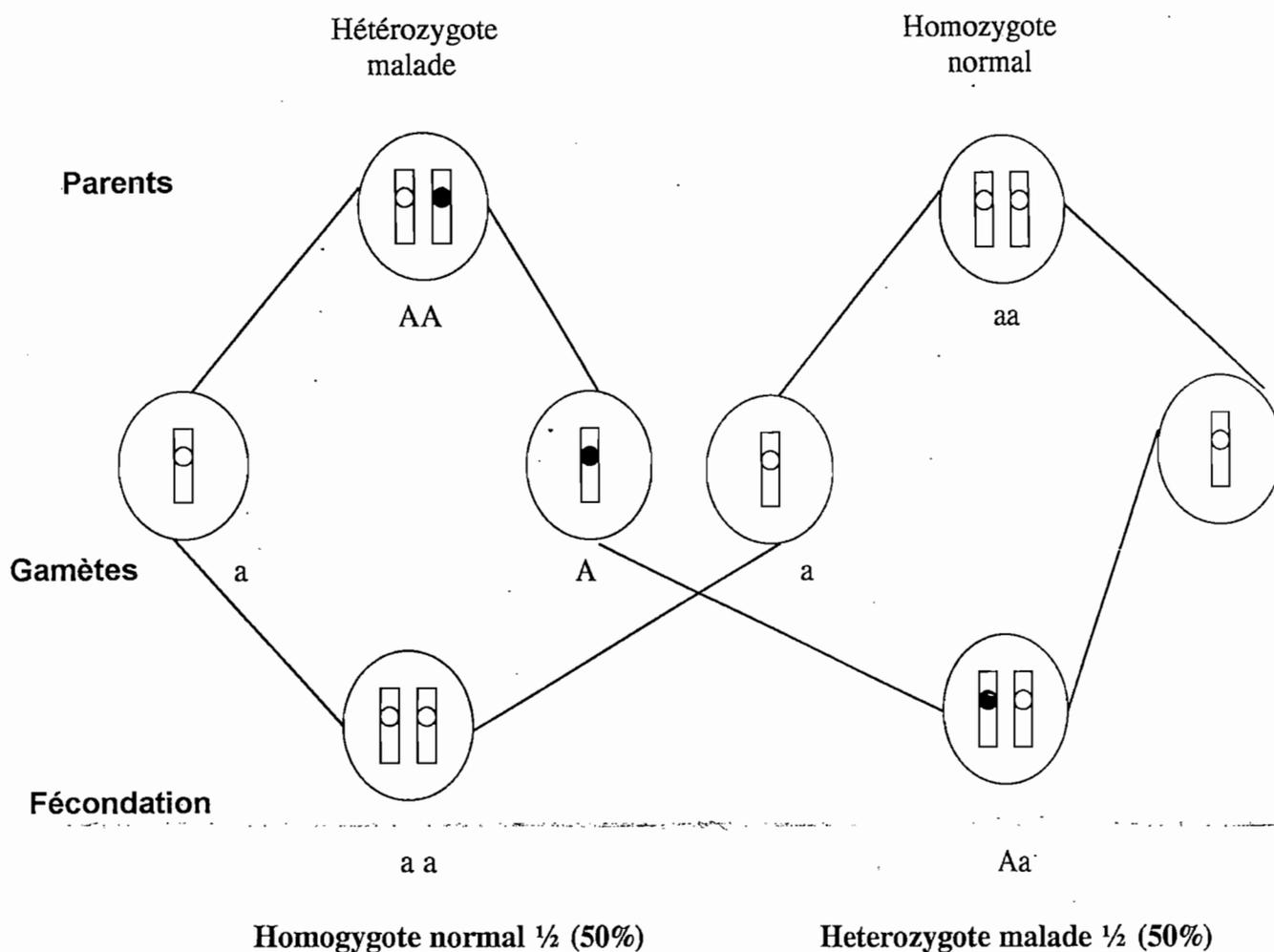


Fig 1: Schema hérédité dominante (Element de génétique humaine: J. M. Robert, P. Trouillas, C. Martini).

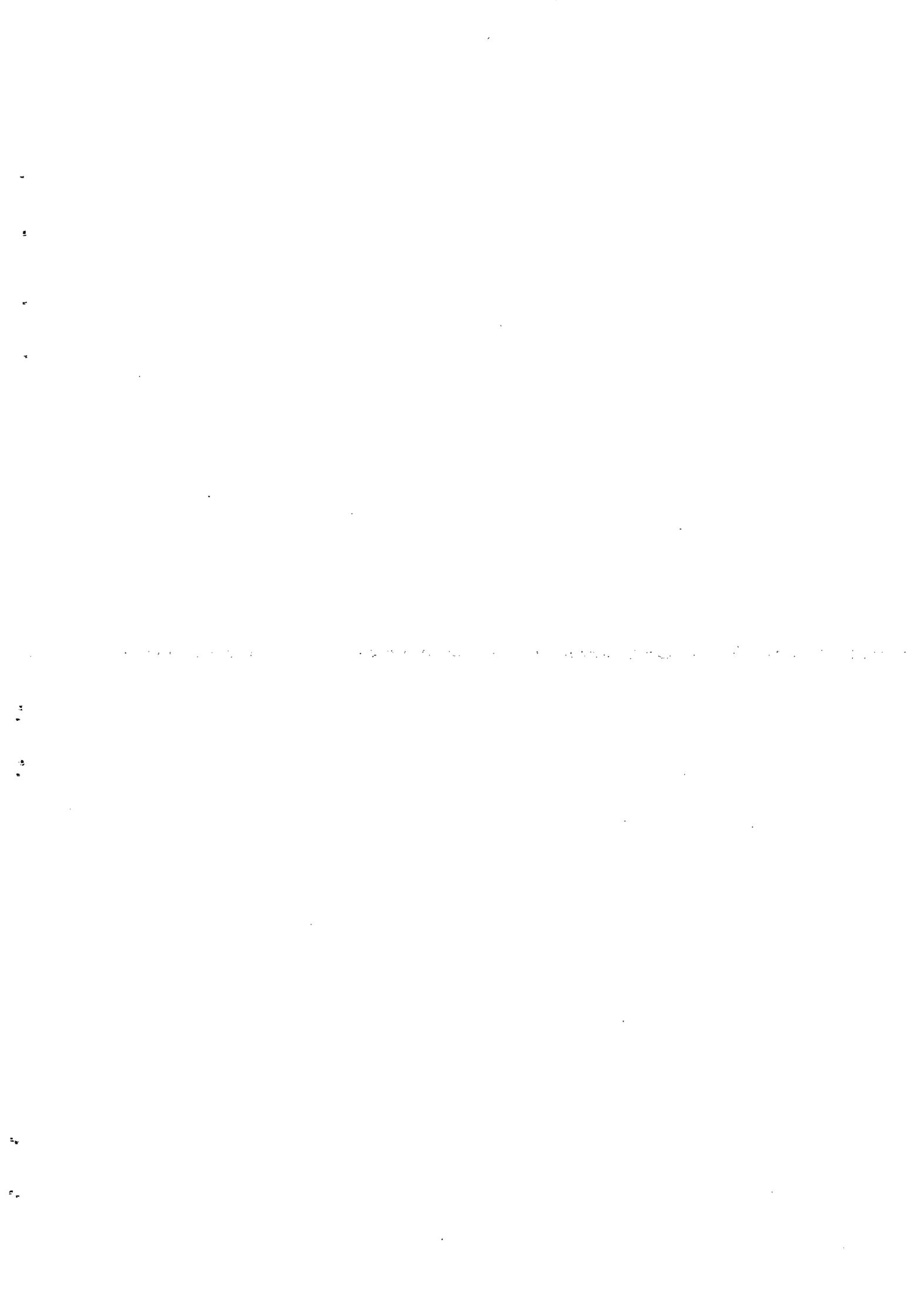
▪ Hérédité récessive autosomique (Fig. 2)

Le malformé a reçu un gène taré de chacun de ses parents. Il est homozygote. Ce sont des parents hétérozygotes (ne possédant qu'un seul gène anormal).

La probabilité pour que chaque hétérozygote transmette le gène anormal a un enfant est de 50%. Lorsque deux hétérozygotes se marient, le risque d'avoir un enfant malformé est de 25%.

Ce type de transmission est appelé „hérédité horizontale“ parce que la plupart du temps, l'affection se limite a une génération. Exemple : La pycnodysostose, certaines formes de microcéphalie, le glaucome congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales qui se traduit par un pseudo-hermaphrodisme féminin.

C'est dans ce mode de transmission recessive que la consanguinité des parents jouent un rôle dans la survénue des malformations d'origines géniques.



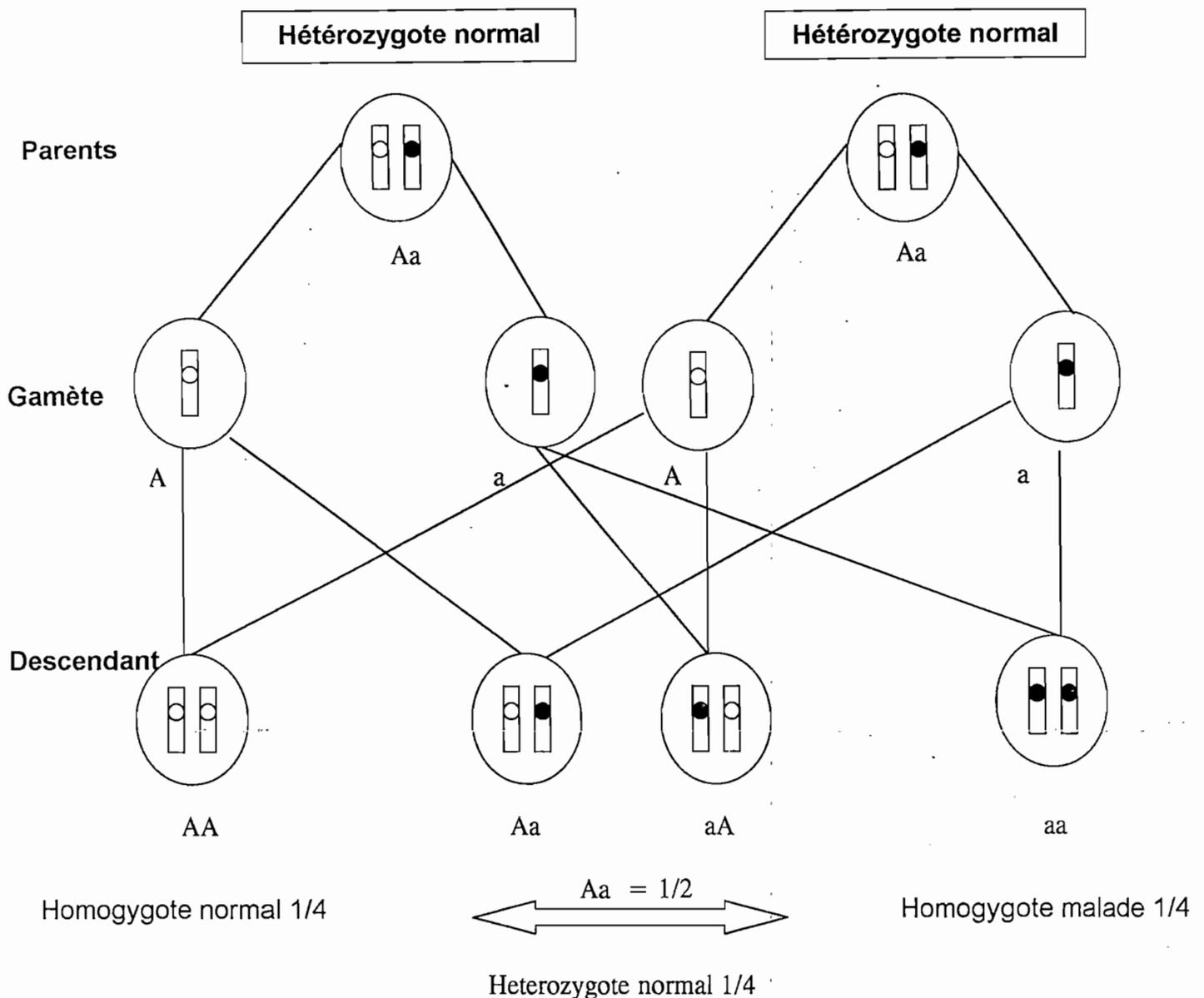


Fig. 2: Schema hérédité RECESSIVE (J.M. Robert et Coll.).

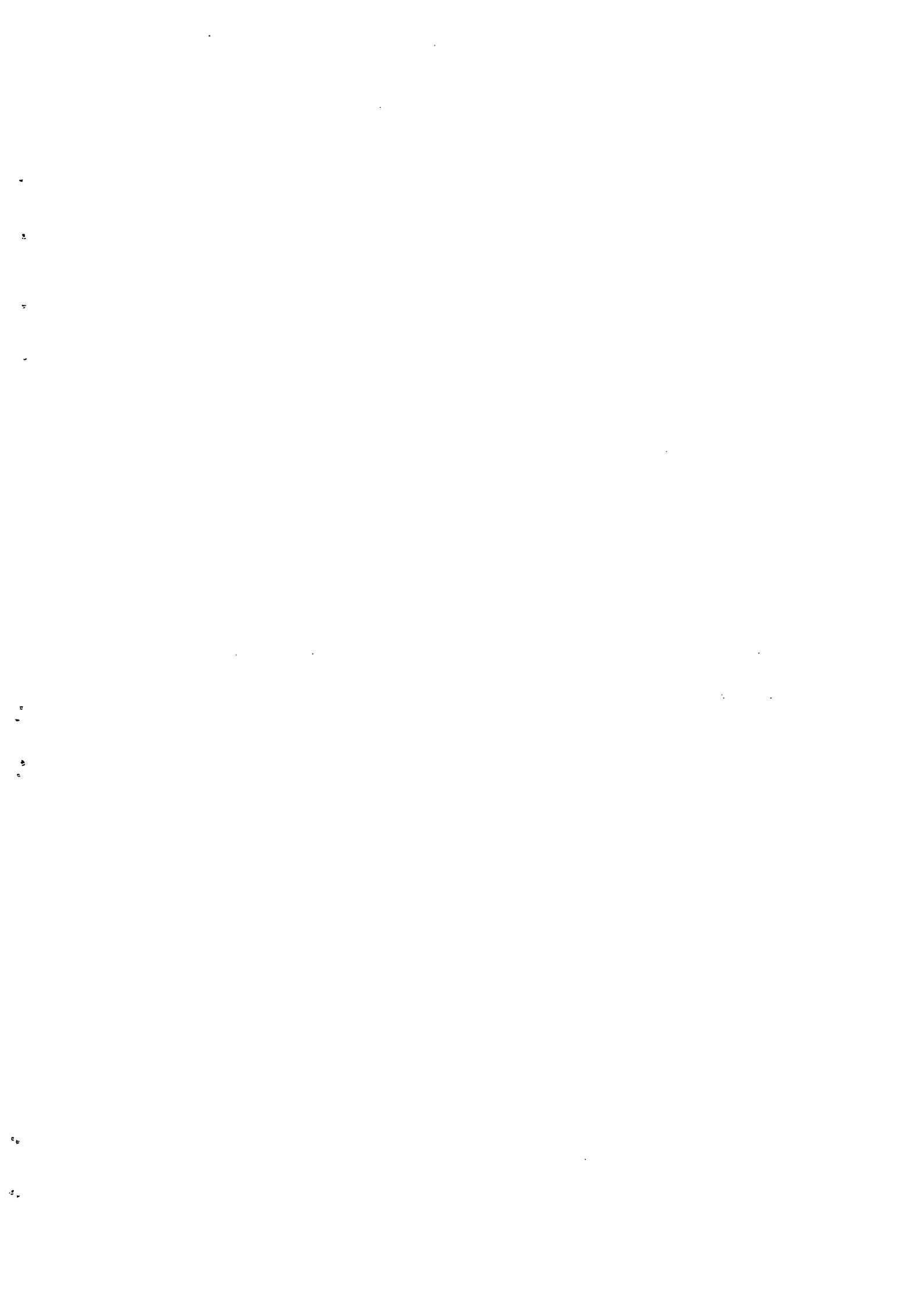
▪ Hérédité au chromosome X (Fig.3)

Il y a une forme récessive et une forme dominante reconnue à ce type d'hérédité.

La forme dominante est assez rare chez l'homme ou plutôt on ne connaît pas encore une malformation qui lui soit due.

Les exemples classiques connus sont : l'hémophilie et le daltonisme.

La femme a deux chromosomes X. Elle peut porter un gène taré sur l'un de ceux-ci. Elle est donc hétérozygote, elle est cliniquement normale mais conductrice de la tare et pourra la transmettre à un de ses fils en lui cédant un de ces chromosomes X anormal. Comme les hommes n'ont qu'un seul chromosome X, la présence de la simple dose du gène suffit à leur donner un phénotype „malade“.



Les conductrices d'un gène taré le passent à la moitié de leur filles qui resteront saines, comme leur mère et à la moitié de leurs garçons qui seront tous atteints; ces derniers pourront à leur tour transmettre le gène anormal à toutes leurs filles et à aucun de leurs garçons.

La transmission d'une tare d'un homme à son fils permet pratiquement d'exclure l'hérédité liée au chromosome X, sauf si la mère est une conductrice ignorée.

Exemple :

La dysplasie Ectodermique anidrotique qui se manifeste par des troubles au niveau des phanères (raretés des cheveux, absence ou hypoplasie des dents) et l'absence des glandes sudoripares, sebacés et séro-muqueuse.

Cette absence des glandes sudoripares peut entraîner des troubles de la thermo-Regulation avec hyperthermie mortelle chez les nourrissons malades.

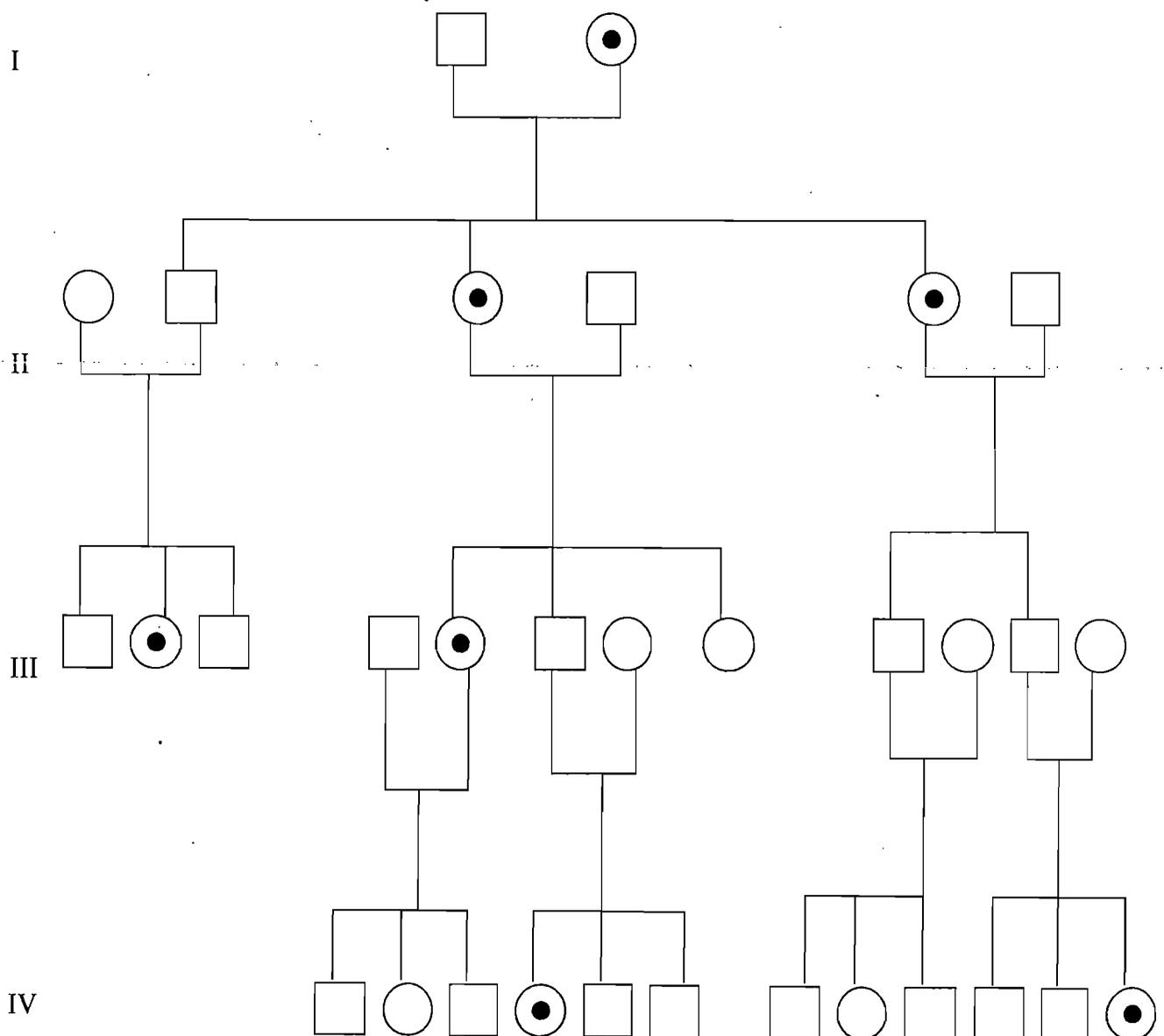
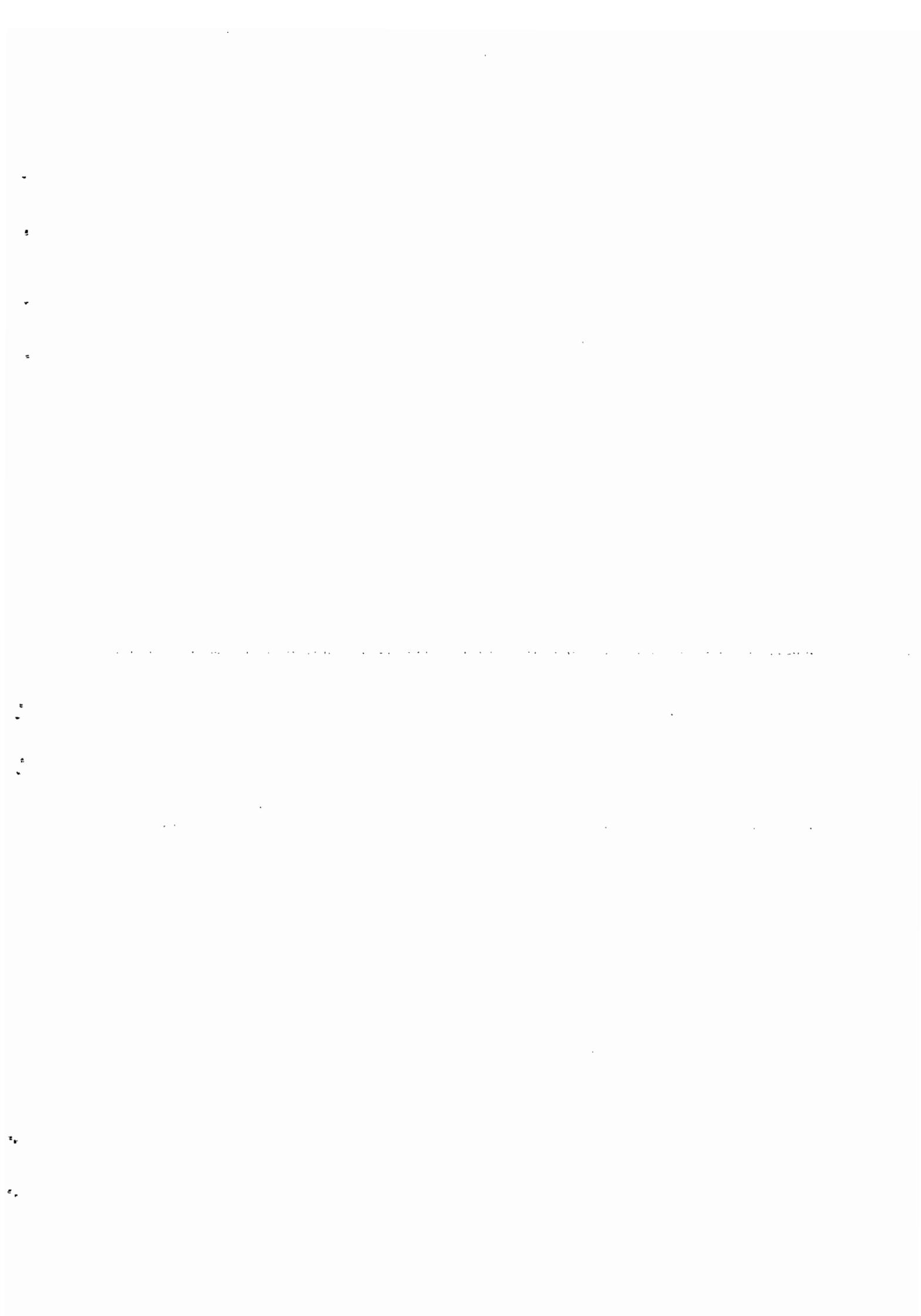


Fig. 3: Arbre GENEALOGIQUE : maladie recessive liée au sexe (Element de génétique humaine : J.M. Robert et Coll.).



▪ Hérédité liée au Chromosome Y :

Le chromosome Y a un rôle masculinisant. Il est indispensable à la différenciation des testicules lors de l'Embryogenèse. Les gènes portés par la portion impaire du chromosome Y se manifestent uniquement chez le garçon. C'est l'hérédité holandrique.

C'est le cas de quelques curiosités dermatologiques assez exceptionnelles : Kératose palmoplantaire de type Bauer, ichtyose grève (type porc et pic), hypertrichose des oreilles.

▪ Un cas isolé dans une famille :

Ils sont fréquents parmi tous les cas de malformations congénitales qui se présentent aux médecins, Beaucoup de possibilités doivent être présent à l'esprit au moment d'aborder l'étude de cette famille.

Cas d'une mutation génique survenue dans une des gamètes parentaux (mutation de Novo). Ce changement brusque de la composition génique d'une cellule germinale est accidentelle et la probabilité de renouvellement est très faible.

Par exemple, des parents sains peuvent faire un enfant atteint d'achondroplasie le risque d'avoir un autre enfant atteint est excessivement faible, mais le sujet taré peut être le début d'une lignée achondroplasique.

Le Retinoblastome unilatéral est expliqué par l'existence d'une mutation dans les cellules somatique chez le sujet atteint.

Phénocopie : La réalisation par des mutations génétiques diverses, d'anomalies ou de tares apparemment identiques. Une malformation due a des facteurs non génétique mais qui ressemble tout a fait à l'aspect clinique que l'on retrouve dans une affection génétique. L'étude de l'arbre généalogique et des examens cliniques ou biologique chez le sujet taré et des membres de la famille peut parfois permettre d'exclure ou non une phénocopie.

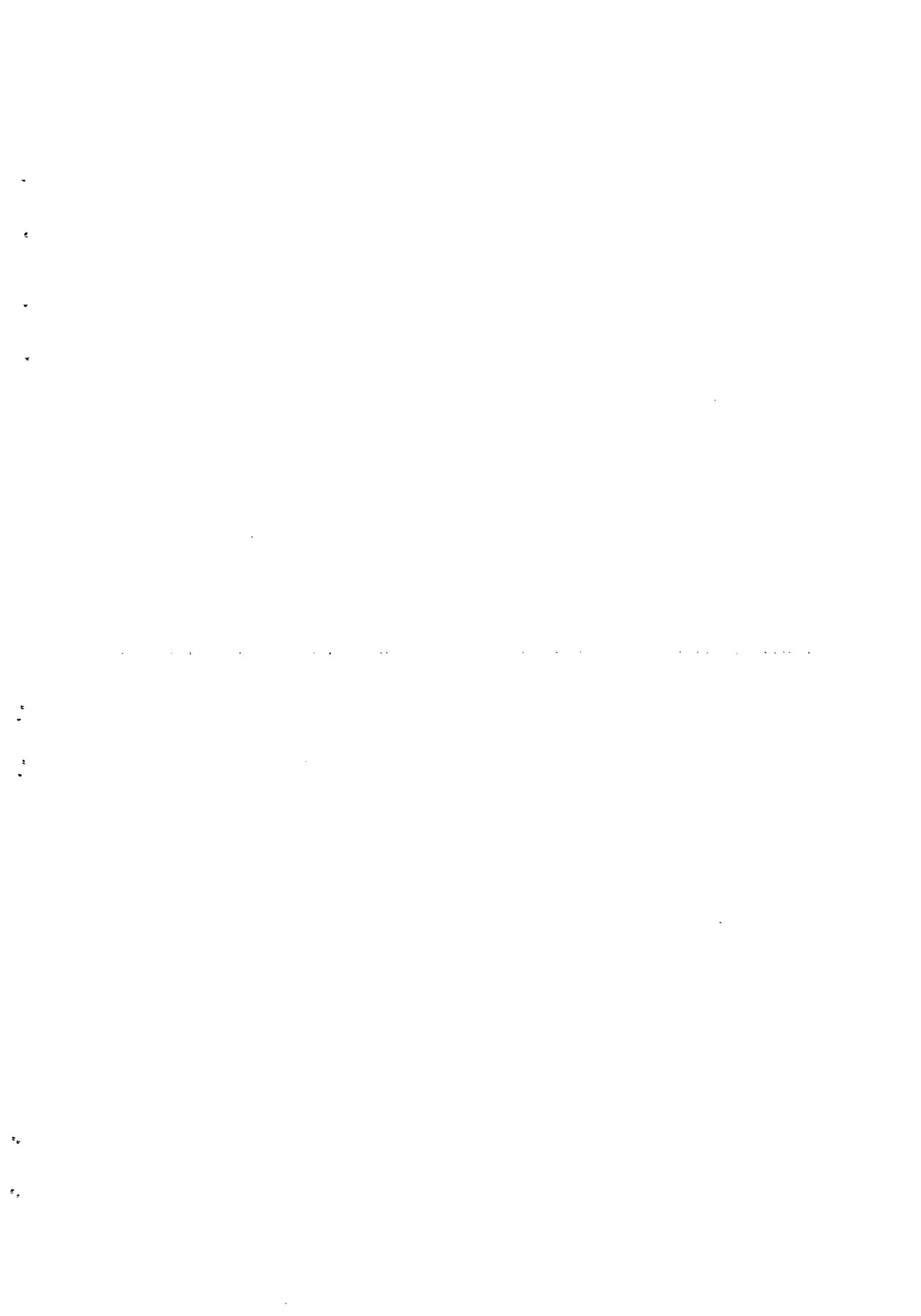
C'est le même cas que la cataracte congénitale rubéoleuse.

Cependant, s'il s'agit de facteurs, Teratogènes, endogènes non génétiques (ex: le Diabète ou Phénylketonurie chez la mère), le risque de malformation répétées dans la descendance peut ne pas être négligeable.

▪ Hérédité Polygénique :

On entend par malformation communes celles qu'atteignent une fréquence de 1‰ ou plus à la naissance (30), elles sont nombreux et fréquentes. Parmi elles :

- La stenose hypertrophique du pylore,
- La luxation congénitale de la hanche,
- Les fentes labiales et palatines,
- L'anencéphalie,
- Le spina-bifida,
- Le pied bot varus equin.



Actuellement, on admet que leur étiologique relève à la fois de facteurs génétique et d'environnement :

Les facteurs génétiques faisant intervenir plusieurs paires de gènes, ce mode d'hérédité est dit polygénique.

Les facteurs exogènes s'ajoutant à ces anomalies génique, on parle d'hérédité multifactorielle“.

En raison de ces facteurs génétiques, le risque que le frère ou la sœur d'un sujet atteint soient également malformé, est plus élevé que la fréquence de l'affection dans la population. Cependant, en général, ce risque ne dépasse pas 5%. Il reste donc inférieur à la valeur que l'on trouve dans les types d'hérédité mendélienne. L'étude génétique de ces affections est assez difficile en raison de la multiplicité des facteurs qui interviennent et la plupart du temps le risque de récurrence n'est exprimé que d'une façon empirique.

Ce risque est calculé avec les données réunies à partir de nombreuses familles touchées par une malformation commune.

Mais ici encore, l'enquête familiale est capitale car le mode de transmission dans une famille donnée peut indiquer un risque plus élevé que le chiffre empirique de la littérature.

Par exemple, si un enfant porteur d'un pied-bot a des parents et des frères ou sœurs normaux, le risque pour d'autres enfants est d'environ 3%, mais si les parents sont consanguins et que l'enfant a d'autres gènes atteints, le risque peut atteindre celui de l'hérédité récessive : 25% (Bonaiti Pelli et Al) (17).

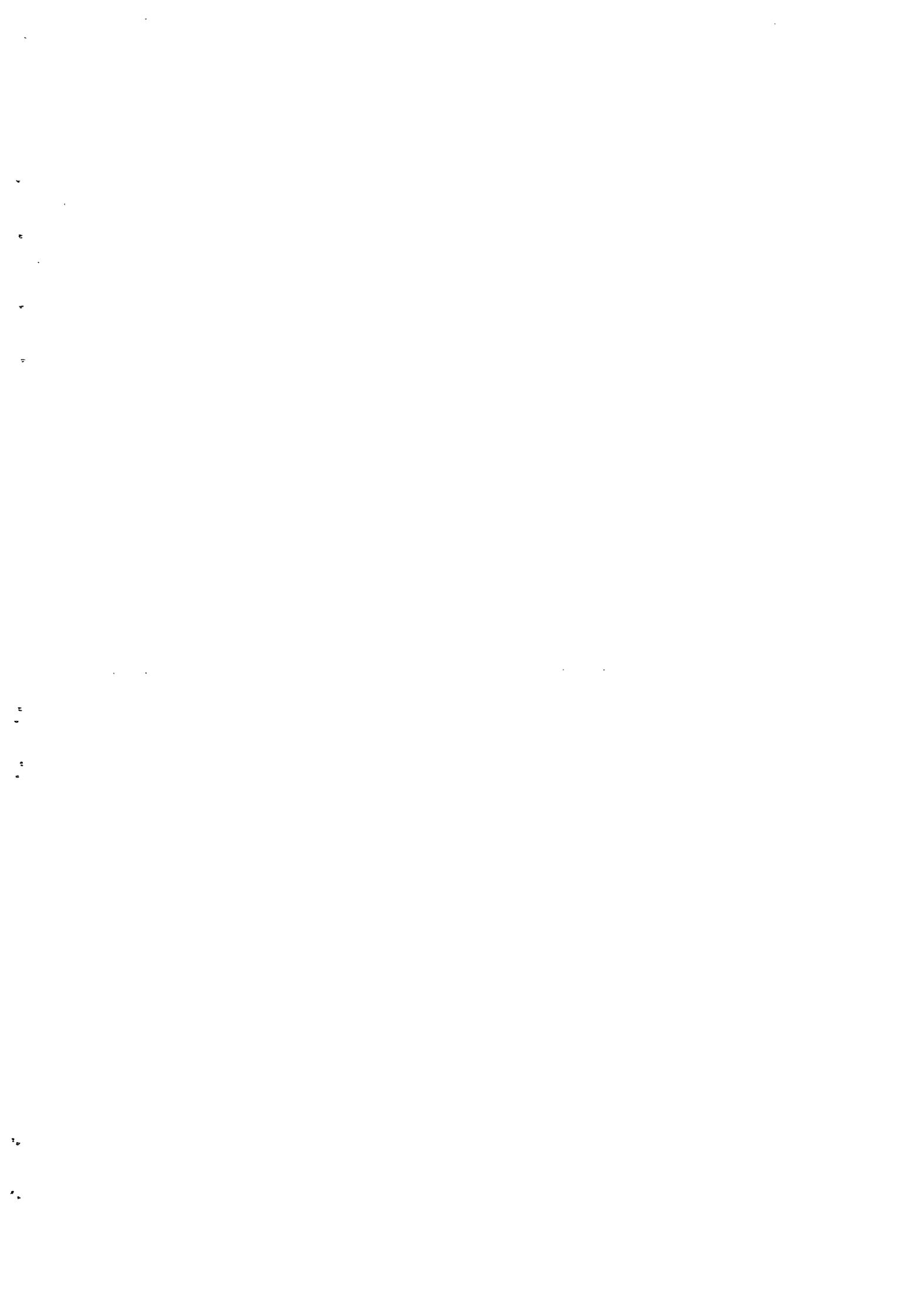
▪ Anomalies chromosomiques chez les parents:

Dans les cas très rares, une malformation peut être due à une aberration chromosomique héritée des parents eux-mêmes porteurs d'une anomalie chromosomique. Il s'agira généralement d'un syndrome polymalformatif associé à une débilité mentale plus ou moins sévère. Le parents déterminant, généralement la mère, présente le plus souvent une anomalie de la structure chromosomique.

Ces anomalies parentales apparemment sans conséquences pour les parents porteurs déséquilibrent la mécanique chromosomique et vont produire des anomalies plus ou moins graves chez les enfants (aneusomie de recombinaison duplication déficiente, malségrégation, effet interchromosomique).

2.2 Au moment de la conception:

Il s'agit là essentiellement des aberrations chromosomiques, connues depuis les travaux de Lejeune et TURPIN sur la Trisomie 21. Les aberrations chromosomiques sont la conséquence d'accidents qui surviennent, soit lors de la méiose, soit lors des premières divisions de l'œuf fécondé (Frezal et Coll. 1971).



Dans le premier cas il s'en suit une répartition inégale des chromosomes entre les gamètes. Dans le second cas, certaines cellules sont normales tandis que d'autres possèdent une garniture chromosomique anormale. Cette juxtaposition des cellules dont les unes sont normales et les autres anormales, constitue une „mosaïque“.

Alors que les maladies géniques sont secondaires à un changement qualificatif du message héréditaire, entraînant la synthèse d'une protéine anormale, dans les affections par anomalie chromosomique la variation est d'ordre quantitative avec un excès ou un défaut du matériel chromosomique qui est par ailleurs normal.

Dans les anomalies géniques, un seul gène est habituellement modifié avec des conséquences précises et limitées.

Dans les aberrations chromosomiques le nombre de gènes impliqués est beaucoup plus grand et les conséquences cliniques sont évidemment plus graves et plus diffuse; affectant non seulement une réaction biochimique précise, mais toute la morphogénèse de l'individu et toujours la fonction la plus élevée. C'est à dire l'intelligence.

Les anomalies les plus souvent rencontrées en clinique correspondant :

- Soit à la présence d'un chromosome supplémentaire (Trisomie),
- Soit à la perte d'un chromosome (monosomie) ou d'une partie de chromosome (Déletion)
- au transfert et accolement d'un chromosome sur un autre (Translocation).

Ces anomalies surviennent soit au cours de la gametogénèse, soit après la fécondation.

2.2.1 le mécanisme des aberrations chromosomiques :

Les maladies par aberration chromosomique ont été révélées récemment en 1959 (Giraud, F. et Coll.. 1975).

Des techniques de marquage des chromosomes (1971-1972) ont permis une meilleure identification du caryotype et la découverte d'anomalie indétectable avec la technique standard GEMSA.

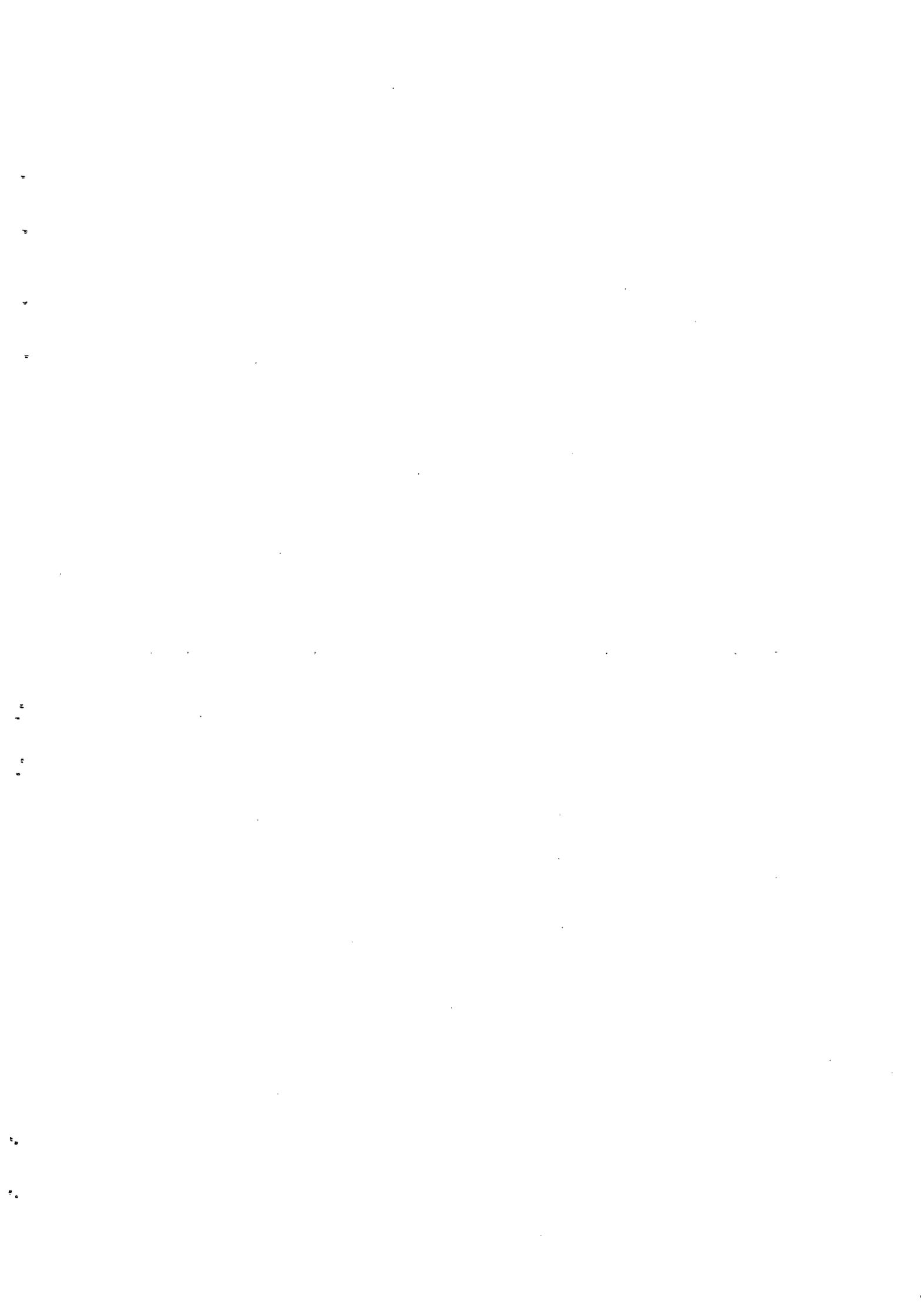
Certains agent physique (Rayon x, particules radioactives), chimiques (antitumoraux) sont susceptibles d'agir aussi bien sur la gametogénèse que sur les premières mitoses de l'œuf et provoquer des anomalies chromosomiques.

▪ Accidents de la Méiose :

La non-disjonction chromosomique semble être l'accident la plus fréquente. Elle est caractérisée par le fait que lors de la méiose, les deux chromosomes d'une paire ne se séparent pas comme normalement mais au contraire se retrouvent dans la même cellule fille. Cet accident peut survenir lors de la première division réductionnelle.

Dans l'un ou l'autre cas, il se forme de gamètes à 24 et à 22 chromosomes qui donnent après fécondation un zygote aneuploïde, c'est à dire un zygote non diploïde ou à N chromosome (N étant un nombre impair).

La non-disjonction peut affecter les autosomes comme les génomes.



* La non-disjonction :• Autosomique (Fig. 4) :

Après la fécondation par cellule normale, la disjonction d'un autosome va aboutir à un œuf amputé d'un chromosome ou en possédant au contraire un chromosome surnuméraire.

L'amputation chromosomique correspond aux monosomies qui sont létales. Exceptionnellement, la monosomie 21 a été observée.

Le chromosome surnuméraire correspond aux trisomies qui sont les plus rencontrées en clinique humaine parmi elles citons :

- La trisomie 21 la plus fréquente parce que la plus compatible avec la vie.
- La trisomie 13 et 18 qui donnent des syndromes malformatifs sévères ne permettant qu'une survie brève.

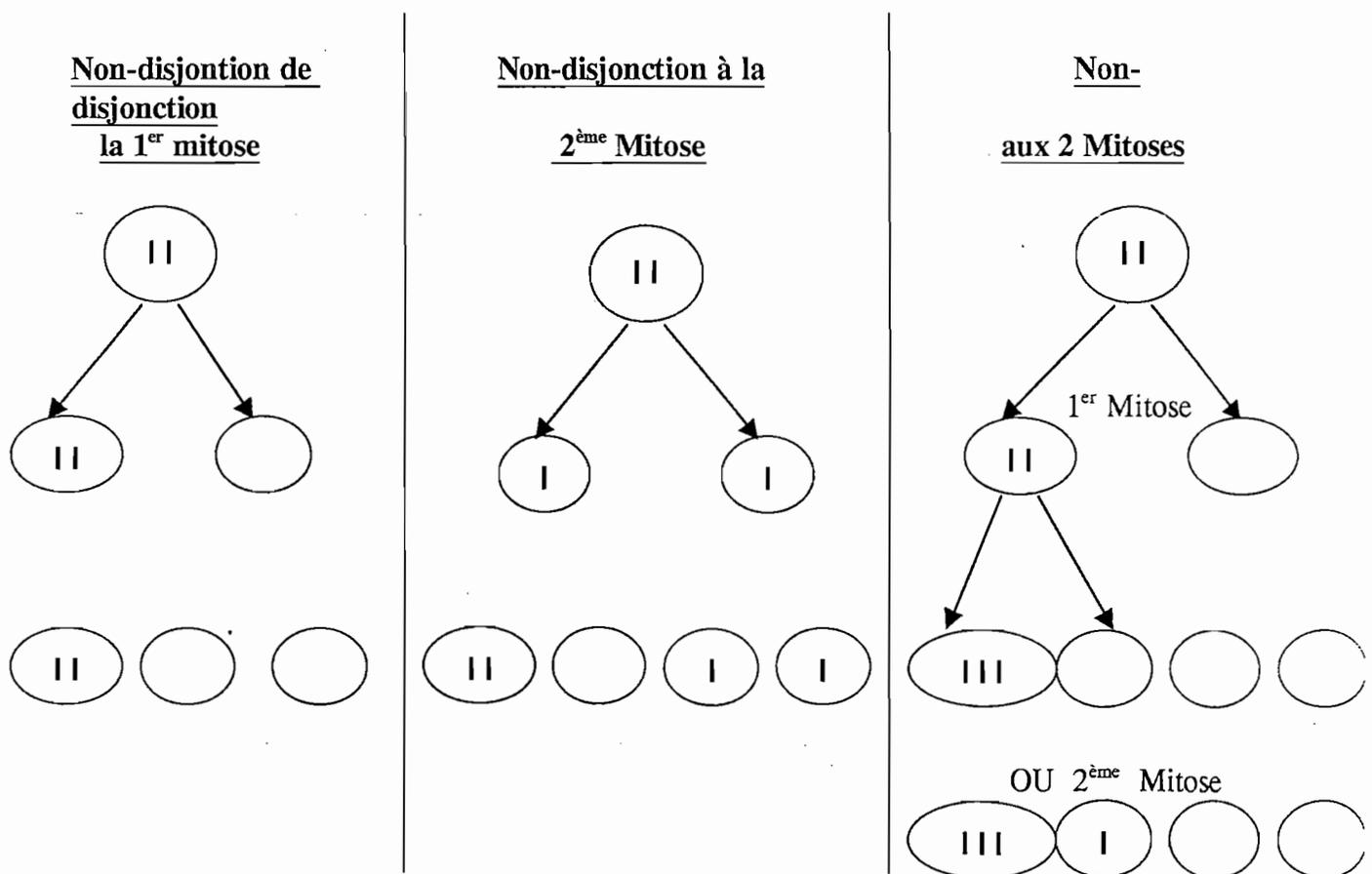
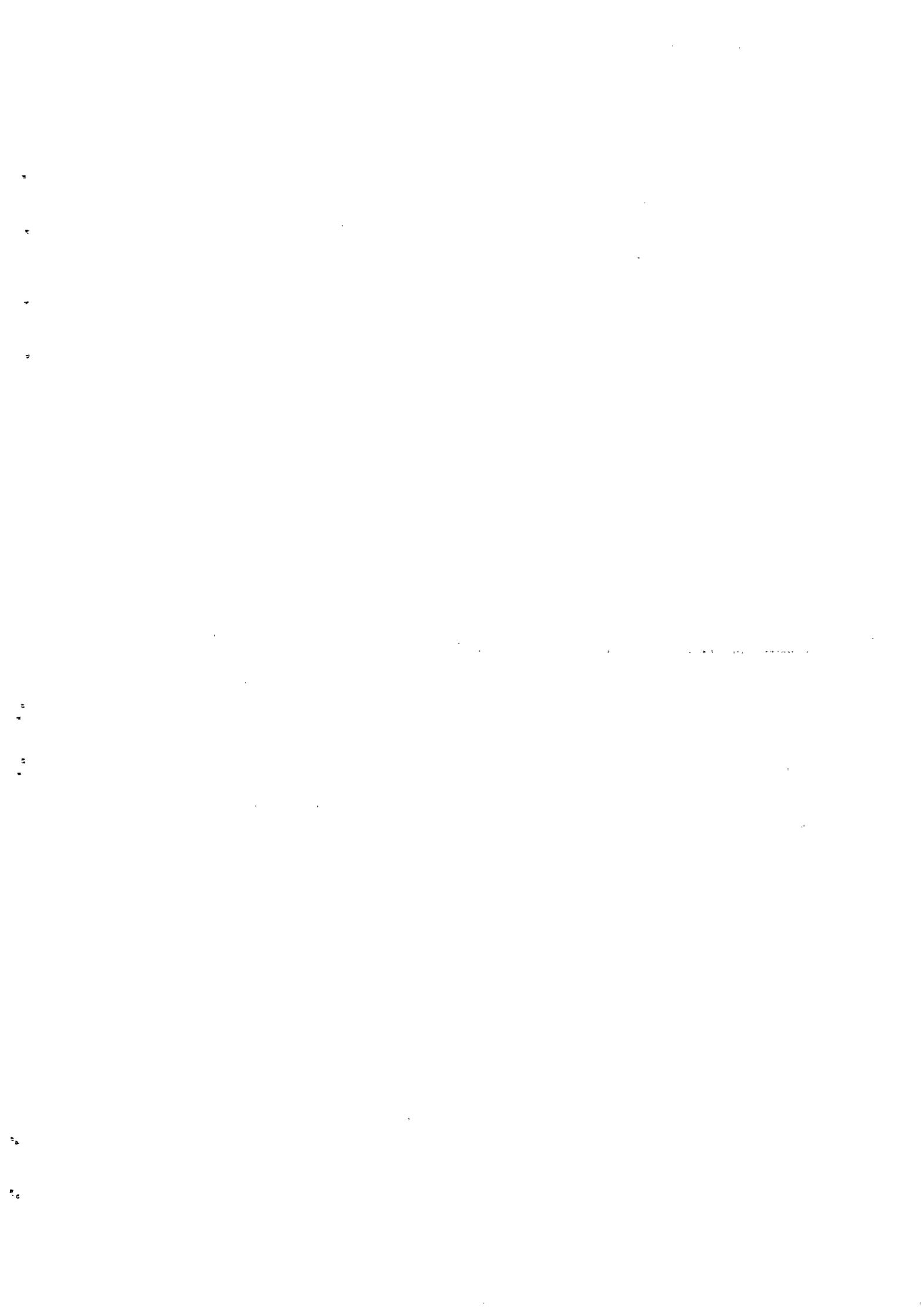


Fig. 4: Non-disjonction d'une paire de chromosomes autosomique au cours de la méiose.



- Chromosome sexuel (Fig. 5):

Le sexe parental intervient ici dans le type des gamètes formés.

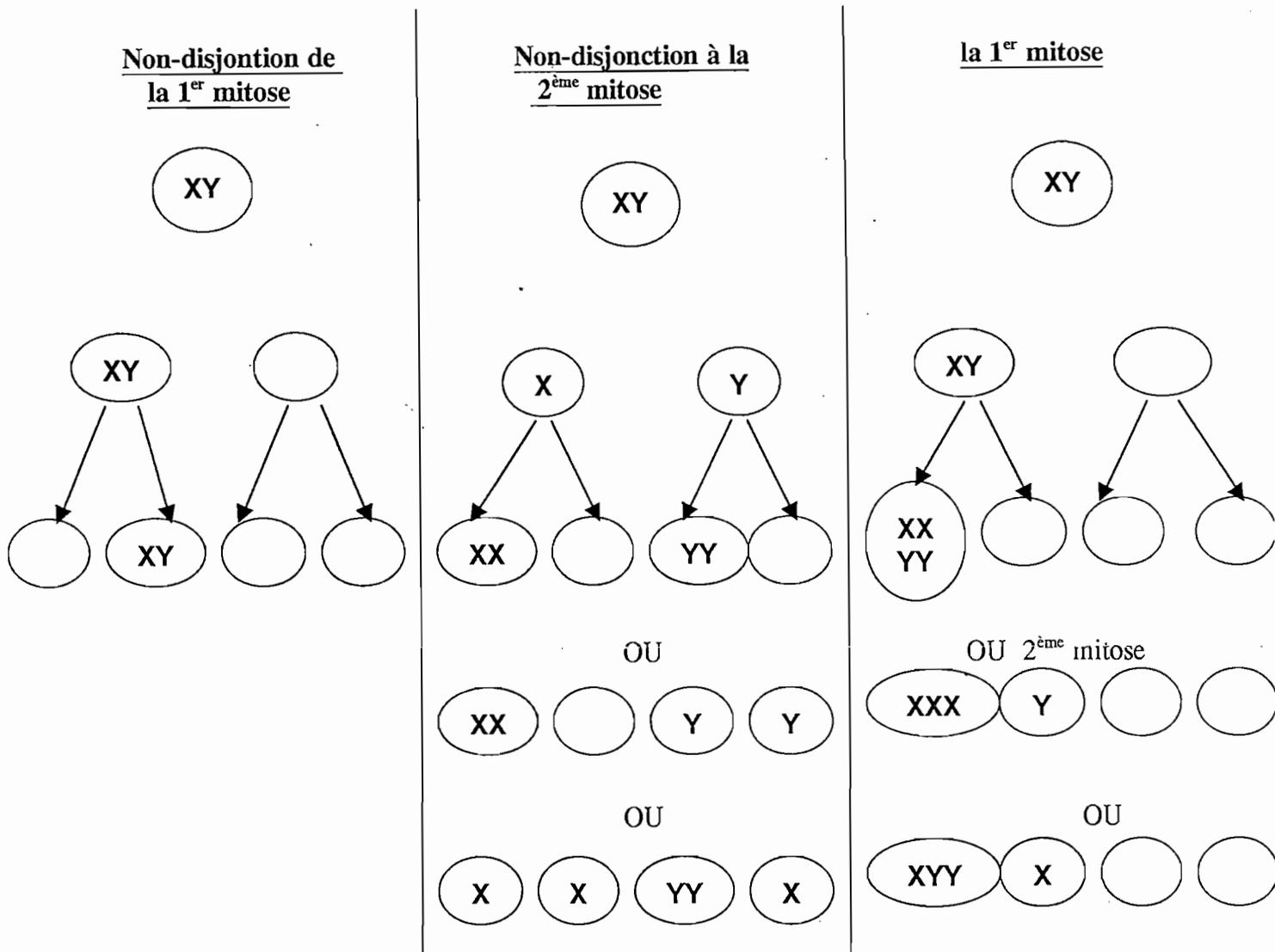


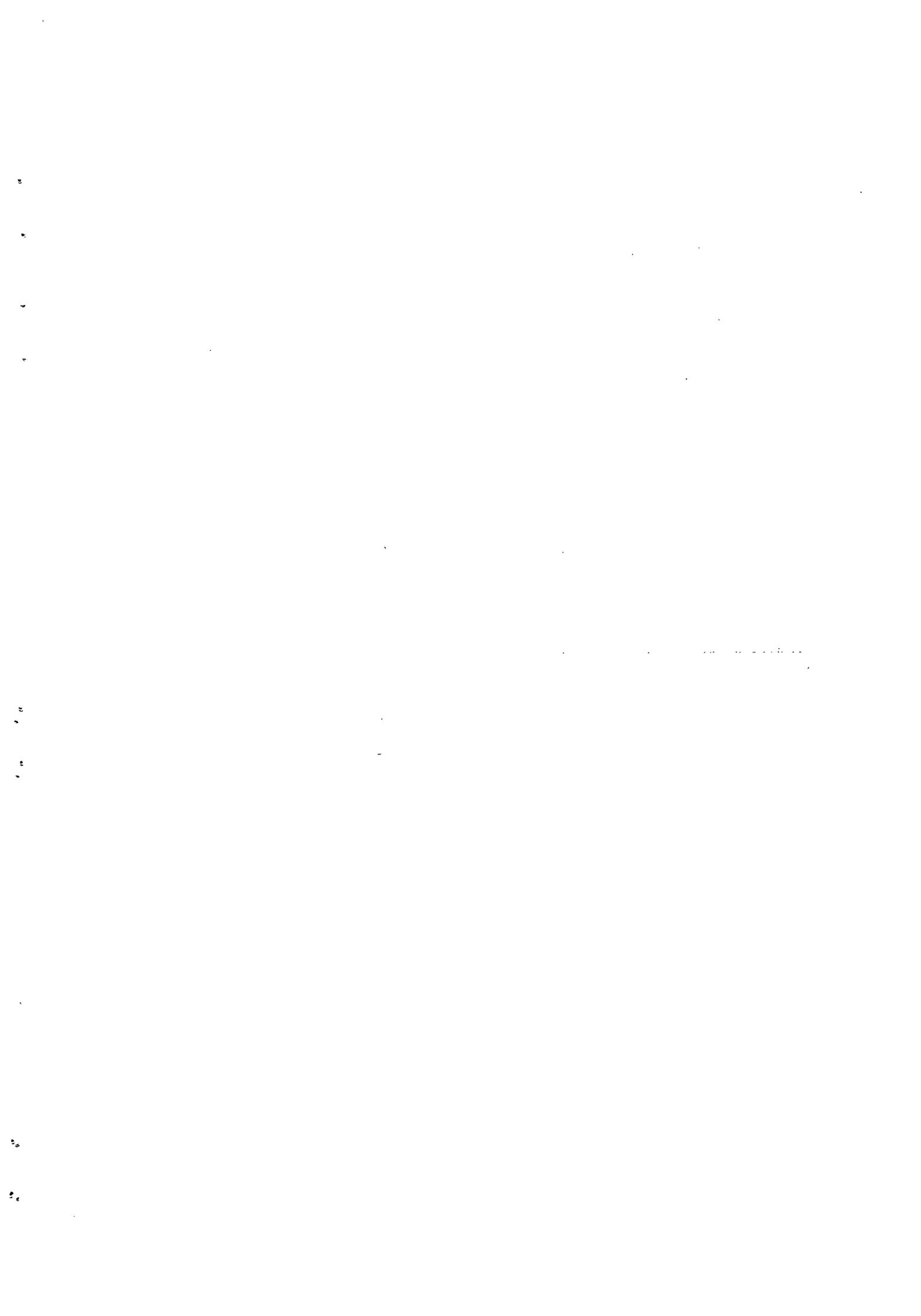
Fig. 5: Non-disjonction de chromosome sexuel chez l'homme au cours de la méiose.

Chez la mère :

Elle aboutit à la formation soit d'un gamète porteur de deux chromosomes x (Diplo-X), soit d'un gamète dépourvu de chromosome X (Nullo-X).

Si la non-disjonction se répète au cours des deux mitoses, réductrice et équationnelle pour les deux chromosomes, il en résulte la formation d'un gamète tetra-X.

Si au cours de la 2^{ème} mitose (équationnelle), la non-disjonction ne touche qu'un seul chromosome X, il se forme un gamète TripleX (la représentation du phénomène est à la même que pour une paire d'autosome (Fig. 11).



Chez le père :

A la première mitose, la non-disjonction donne des gamètes XY et XX, XY ou O (sans chromosome sexuel), si elle se produit lors de la 2^{ème} mitose.

Après une double non-disjonction, on aura des gamètes XXY, XYY ou XXYY après la fécondation par un gamète normal, les zygotes suivants seront formés 45XO, 47 XXY, 47XXX, 47XYY.

A chacun desquels correspond un syndrome bien défini.

Ces accidents ne surviennent pas non plus souvent chez l'homme que chez la femme. C'est ce que suggère l'étude de leur fréquence en fonction de l'âge parental. Ainsi, le caryotype XXY responsable du syndrome de-Klinefelter (gynecomastie, verge normale, testicule de petite taille avec aspermatolo-génèse) est le plus souvent notées chez les sujets de mère âgée.

On peut en déduire que la non-disjonction se produit le plus souvent dans un ovule. Le plus fréquent est le syndrome de TURNER (45, XO), anomalie associant : un nanisme, un infantilisme génital, et une dysgénésie ovarienne.

*** La cassure chromosomique :**

Elle est le 2^{ème} accident susceptible de survenir lors de la méiose. Les cassures chromosomiques ont pour conséquence soit une perte de matériel chromosomique (déletion), soit une modification de structure sans que la quantité du matériel soit changée. Elles peuvent enfin donner des remaniements complexes (déletion, translocation, inversion, anneau) .

La déletion simple :

Correspond à la perte d'un fragment chromosomique, le plus souvent un bras court (déletion terminale).

Plusieurs exemples sont connus : déletion du bras court du chromosome 5 (5p) responsable du syndrome du cri du chat isolé par Lejeune et Turpin en 1963. Celle du bras court ou du bras long des chromosomes X (Xp-, Xq-) et 18 (Ep-, Eq-) du bras long d'un 15 (Dq-).

La double cassure :

Si un chromosome est cassé en deux points, sa réparation peut s'effectuer de façon défectueuse et produire l'une ou l'autre des aberrations suivantes.

- déletion segmentaire par perte du fragment situé entre les deux points (Fig. 6).
- Inversion segmentaire.

Si fragment intermédiaire est récolé aux deux fragments extrêmes, après une rotation de 180° sur lui-même (Fig. 7).



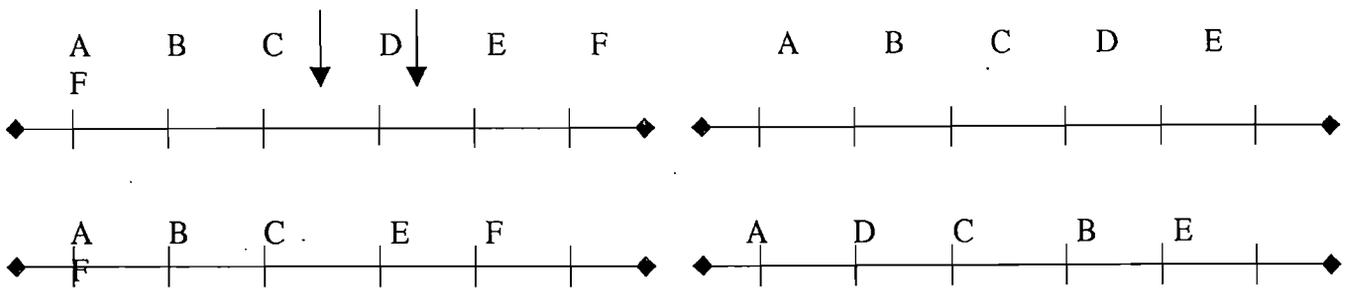


Fig.6 : Schema d'une délétion segmentaire.

Fig.7 : Schema d'une inversion.

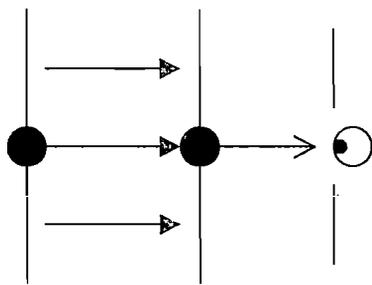


Fig.8 : Formation d'un chromosome en Anneau par cassure des deux extrémités.

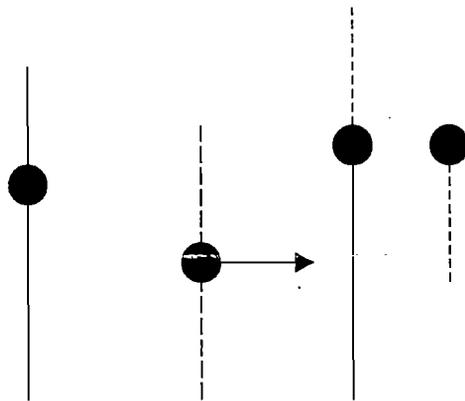


Fig.9: Translocation simple.

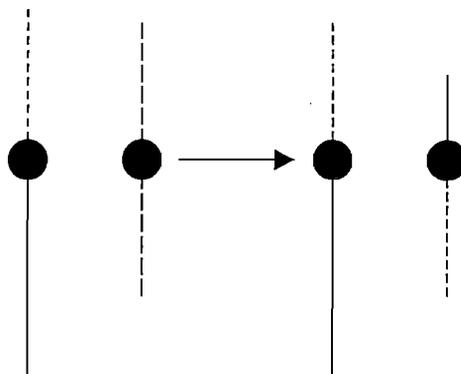
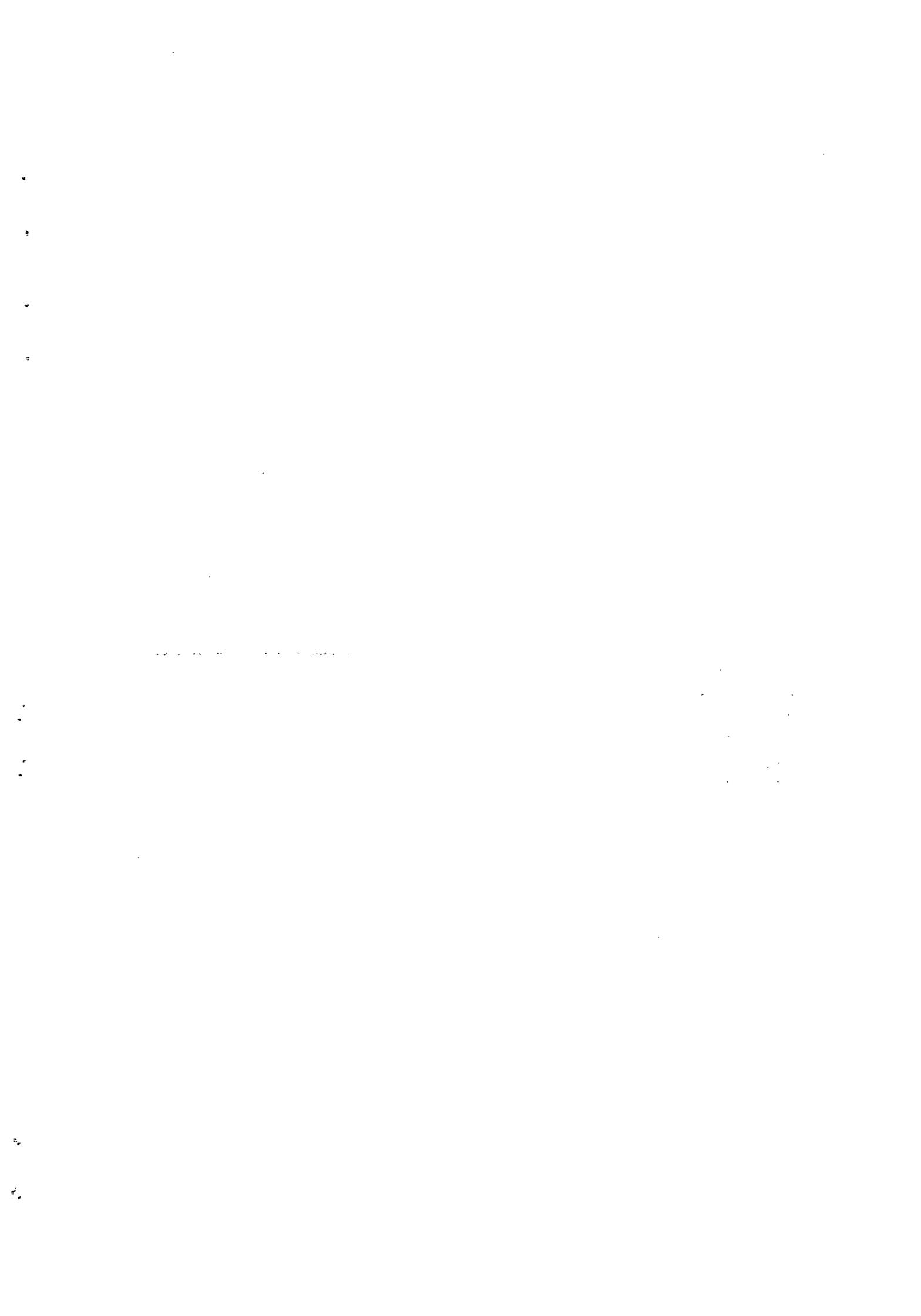


Fig.10 : Translocation réciproque.



- Chromosome en anneau (r : de ring = anneau).
Parfois les cassures portent les deux extrémités d'un même chromosome qui sont perdues. Les deux tranches de section se collent l'une à l'autre. Il en résulte la formation d'un chromosome en anneau (Fig. 8).

* La translocation :

C'est le transfert d'un fragment plus ou moins long de chromosome sur un chromosome non homologue, voire la fusion complète de deux chromosomes. Selon le nombre de cassures, on distingue plusieurs variétés de translocations.

Translocation simple : (Fig. 9)

Le segment terminal d'un chromosome vient s'attacher à l'extrémité d'un autre chromosome. Un tel accident pour se produire ne requiert qu'une seule cassure.

Translocation réciproque : (Fig. 10)

Il s'agit le plus souvent d'une translocation réciproque entre les fragments terminaux de deux chromosomes non homologues qui ont chacun subi une cassure en un point plus ou moins proche d'une de leur extrémité. Les translocations réciproques équilibrées (sans perte de matériel génétique) sont généralement inoffensives pour le parent porteur. Cependant, s'il y a mal ségrégation méiotique, ce parent forme des gamètes anormaux qui suite à la fécondation et l'ontogénèse conduisent à des polyformés vivants et débiles mentaux ou des avortés plus ou moins précoces.

Translocation et insertion :

Ces types de translocations consistent dans le transfert d'un segment intercalaire soit sur le même chromosome (glissement) soit sur un autre chromosome (insertion) de tels accidents pour se produire exigent trois cassures chromosomiques.

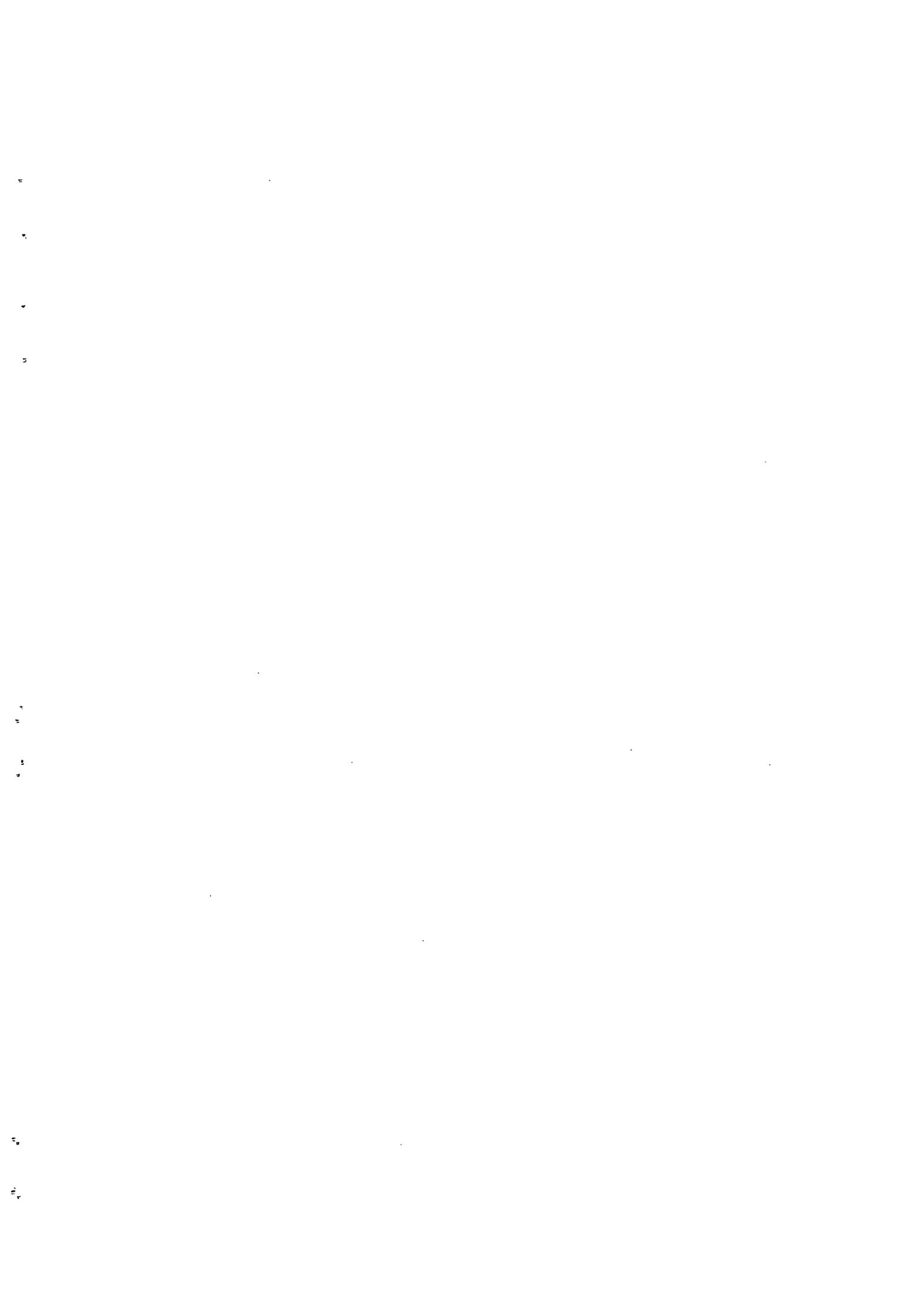
Translocation par fusion centrométrique ou Robertsonienne :

Il existe des translocations par fusion centrométrique entre chromosome telecentriques (13, 14, 15, 21, 22).
t (Dq), t (Dq Gq), t (Gq Gq) pour former un chromosome mediocentrique.

Fréquence de conséquence des translocations :

Ces accidents ne sont pas exceptionnels.

Ils ont été estimés à l'état hétérozygote à 3‰ dans la population générale (103). Les conséquences des translocations découlent de la formation de gamètes aneusomiques, lors de la méiose et quel que soit le type de translocation sur les gamètes formés. Deux sont équilibrés en ce sens qu'ils contiennent un jeu haploïde de chromosome et parmi eux, l'un est transloqué. Ces gamètes donneront naissance après fécondation à des zygotes normaux.



Les deux autres gamètes sont aneusomiques. Ces gamètes aneusomiques sont souvent invivables ou bien après fécondation ils donneront lieu à une anomalie malformative du développement.

* Les accidents des premières mitoses du zygote :

Ils sont à l'origine des mosaïques, c'est à dire de sujet formé par deux ou plusieurs populations de cellules à caryotypes différents mais qui sont tout issues du même zygote.

Ces accidents sont divers : perte d'un chromosome ou d'une chromatide non disjonction des chromatides, ou alors remaniement de la structure chromosomique.

Les Mosaïques conservent le plus souvent les chromosomes sexuels que les autosomes.

▪ Mosaïque autosomiques

Ils sont beaucoup moins fréquentes que les mosaïques de chromosomes sexuels.

▪ Mosaïque des chromosomes sexuels.

Leur fréquence est relativement élevée. Court Brown en a observé 49 sur une série de 262 cas. Ces mosaïques étaient de type divers : différence de nombre de chromosomes, anomalies de structure enfin association des deux types précédentes.

2.2.2 Principaux syndrômes par aberrations chromosomiques :

Elles sont le fait d'une modification du dosage des gènes et non pas à la mauvaise qualité des gènes.

Les troubles atteignent en priorité et systématiquement l'organe le plus complexe de l'homme en l'occurrence, le système nerveux central; **le retard mental** étant le dénominateur commun à toutes ces affections.

Lorsque les dérèglements métaboliques sont très importants il y a mort de l'enfant in utero et l'on sait qu'au moins 50% des avortements spontanés relèvent de cette cause (20).

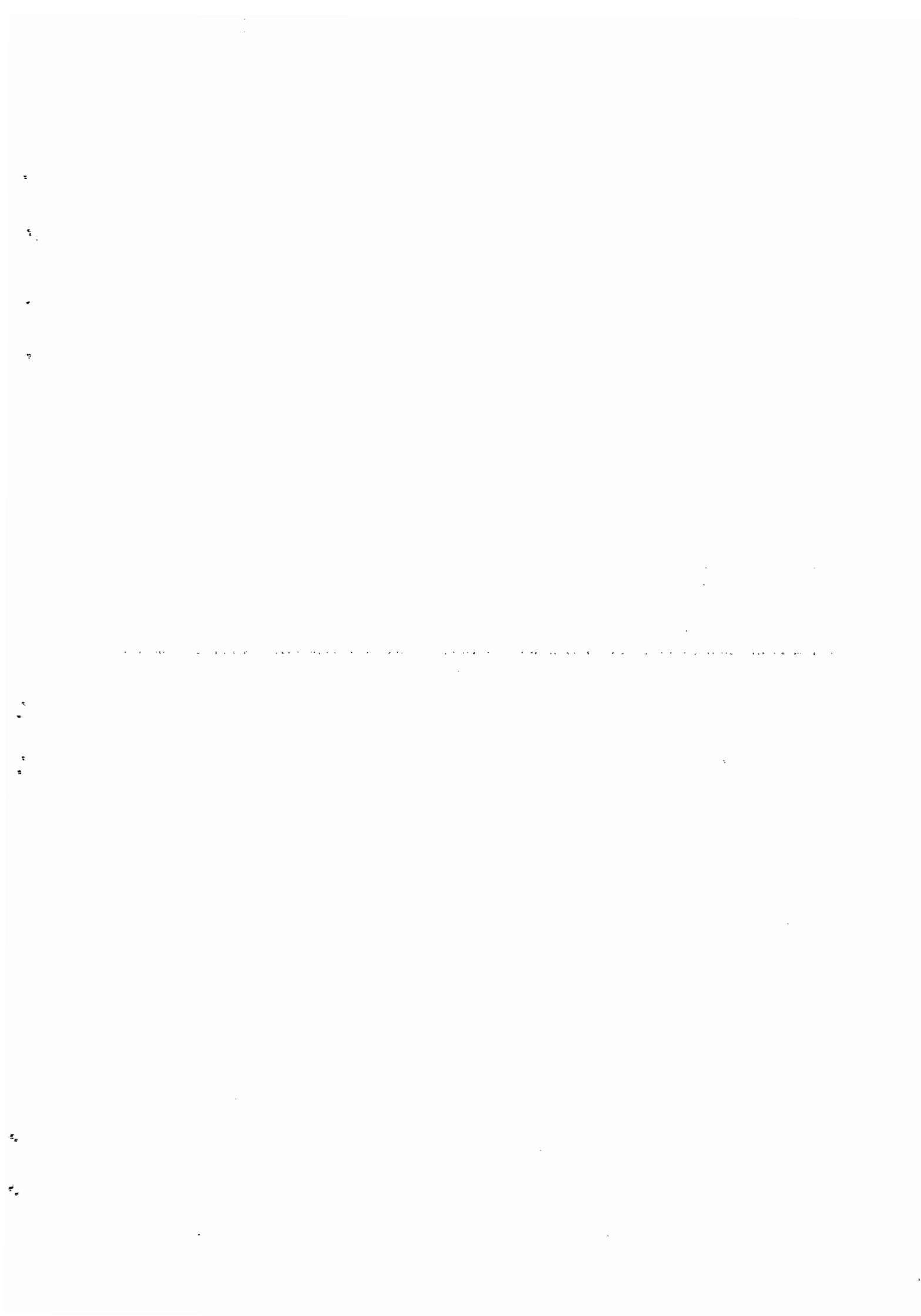
▪ Anomalies des autosomes:

* Les Trisomies :

- Trisomie 21 :

Le mongolisme a été décrit depuis plus d'un siècle, mais ce n'est qu'en 1959 que le Jeune et Turpin et Gauthier ont montré qu'il est dû à la trisomie 21. C'est la plus fréquente de aberrations chromosomiques (1 sur 600 à 700 naissance en moyenne); mais le risque augmente avec l'âge.

L'aspect clinique de cette affection est bien connu. Les dysmorphies faciales, évocatrices dès la naissance permettent un diagnostic précoce. Les signes les plus caractéristiques sont :



L'obliquité en haut et en dehors des fentes palpebrales, les oreilles petites avec un helix replié et un lobule peu développé, une langue épaisse et fissurée, la microcéphalie. Aux mains : les deux plis de flexion communément appelés „ligne de tête“ et „ligne de cœur,, sont confondues en un seul pli palmaire transvers ou pli Simien. L'hypotonie axiale généralisée de ces enfants entraîne un retard du port de la tête, de la position assise, et de la marche.

Les atteintes viscérales ne sont pas rares surtout les cardiopathies, leur sensibilité aux infections élevée. On note une fréquence élevée d'hémopathie malignes. Le traitement, l'éducation et l'insertion sociale de ces enfants posent des problèmes, leur quotient intellectuel est de 40 à 50.

Dans 3 à 4% des cas, un des parents porte un remaniement chromosomique qui est à l'origine de la maladie de l'enfant, elle est alors indépendante de l'âge maternel. Ces cas de translocation doivent être détectés par des caryotypes systématiques de parents jeunes d'enfants Trisomiques 21.

Le risque encouru par une femme porteuse d'une translocation entre un chromosome D et un G est de l'ordre de 1 sur 6 à 1 sur 5.

Si c'est le père, le risque est moindre : Il est de l'ordre de 1 sur 20.

- Trisomie 18 ou syndrome d'Edwards :

Décrite en 1960, la trisomie 18 s'accompagne d'un ensemble dysmorphique caractéristique : Le crâne est petit, étroit avec une saillie occipitale importante. Les oreilles mal ourlées et d'implantation basse, le nez petit et pointu. Il existe une microretrognathisme.

On observe souvent une fente labiale et une fente palatine ainsi qu'une ébauche de pterigium colli, la position des doigts en pathognomonique : L'index trop long recouvre le medius et l'auriculaire recouvre l'annulaire. Les dermatoglyphes présentent comme anomalie la présence d'arches sur tous les doigts.

Les malformations viscérales graves et nombreux entraînent la mort en quelques jours, semaines ou mois. La fréquence est d'environ 2 sur 5.000 naissances.

- Trisomie 13 ou syndrome de Patau :

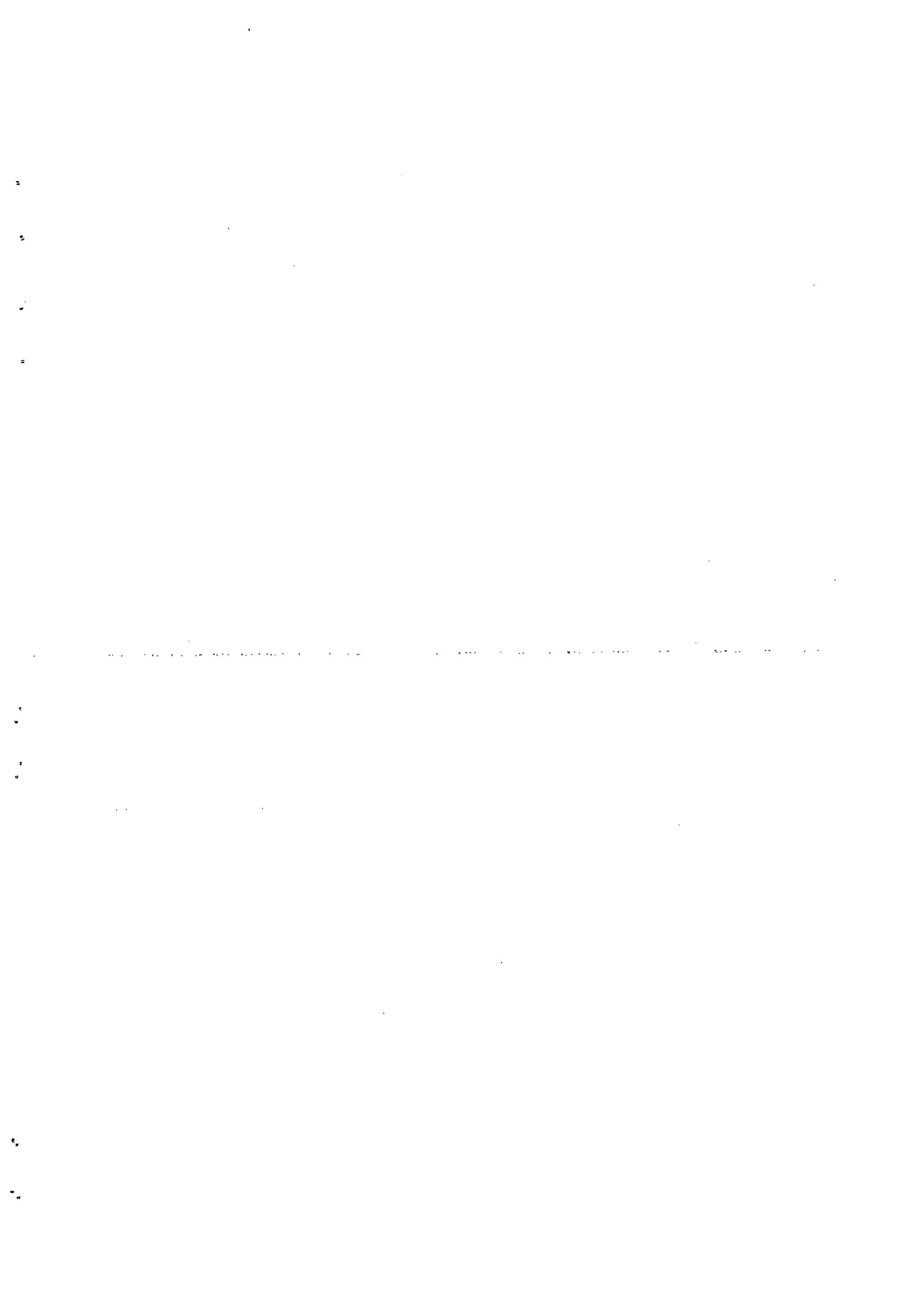
Decrite en 1960 par Patau pour la première fois, elle a une fréquence d'environ 1 sur 10.000 naissances.

Le diagnostic clinique est aisé :

Le crâne est trop petit, le front fuyant, l'aplasie du vertex avec une ulcération cutanée sont souvent observés.

Le syndrome dysmorphique de la face est dominé par l'hypoplasie du bourgeon facial median, entraînant une gueule de loup ou une cébocéphalie.

Les anomalies oculaires sont constantes, allant de la microphthalmie à l'anophthalmie.



Les oreilles ont un helix martelé et il existe fréquemment une hédactylie pouvant toucher les 4 membres.

Les malformations viscérales sont constantes et léthales. Parmi elle : les cardiopathies, la CIV, la CIA et le canal artériel sont les plus fréquentes.

Aux malformations urogénitales et digestives s'ajoutent les lésions cérébrales notamment l'archinencéphalie très caractéristique. La mort survient très tôt (quelques semaines souvent).

L'âge de la mère intervient comme pour le trisomie 21. Dans $\frac{1}{4}$ des cas, il peut exister une translocation entre deux chromosomes D.

Dans le cas de parents porteurs d'une translocation D/D, en général 13/14. Il faut prévoir le risque de 1 sur 20 d'avoir un enfant malformé.

- Trisomie 8 :

Le chromosome du groupe C qui par sa présence en trois exemplaires détermine cette entité n'a pu être mis en évidence que grâce aux techniques de marquage.

Cette affection rappelle par certains de ses côtés le syndrome d'onycharthrose (ongles minuscules, pseudo-arthrogrypose, anomalie de rotule (patela-nail syndrome)).

En fait, les lésions portent surtout le squelette.

Le retard mental est plus modéré que dans les autres syndrome à cause de la présence seulement en mosaïque de ce chromosome surnuméraire.

Les atteintes viscérales multiples, mais non constantes entraînent une assez grande mortalité en bas âge.

L'évolution se fait dans le sens d'une aggravation du syndrome articulaire.

- Trisomie partielle :

Les nouvelles techniques cytogénétiques permettent d'aller plus en avant dans les cas d'excès de matériel génique et de reconnaître les trisomies pour un segment bien défini de chromosome.

La trisomie partielle de bras court du chromosome 9 est bien définie. Cette trisomie partielle 9 pure comprend un phénotype assez reconnaissable :

Une microcéphalie, un retard psycho-moteur sévère, des oreilles décollées avec un anthélix très saillant, des paupières hautes, une fente palpébrale étroite et horizontale, le point du nez est globuleux; les coins de la bouche sont tombant; Il existe un retrognathisme, la lèvre inférieure est évasée. Aux mains : on constate un pseudo-pli palmaire et une Brachymisophalangie.

▪ Les monosomies :

Aucune monosomie autosomique n'est compatible avec la vie, toutes les monosomies connues ne sont que partielles, correspondant à la perte d'un segment d'autosome.

1

2

3

4

5

6

7

8

*** Maladie du cri du chat :**

Décrite en 1963 par le Jeune, l'anomalie chromosomique responsable est la deletion du bras court du chromosome 5 : 5 p⁻. Chez le nouveau-né, le diagnostic est fait par le cri particulier de l'enfant évoquant un miaulement du chat. Une malformation laryngée en est la cause.

Le visage assez rond dans l'enfance se retrecit plus tard. Il existe un hypertélorisme, une microcéphalie marquée l'hypoplasie du gonion est caractéristique.

Le développement psychomoteur est encore plus contrarié que dans la Trisomie 21 s'il n'y a pas d'anomalie viscérale, la survie est longue.

*** Syndromé 4p⁻ :**

La deletion du bras court du chromosome 4 donne un syndrome encore plus sévère que celui de la maladie du cri du chat. La figure a une morphologie particulière : le nez large et les bords, latéraux sont en continuité avec l'arcature des sourcils. Cet aspect du „casque de guerrier grec“.

Les anomalies oculaires et palpébrales sont constantes et graves. Le retard psychomoteur est extrême, la survie est assez longue.

*** Syndrome 18q⁻ :**

Decrite en 1966 par Grouchy, c'est une anomalie rare avec des dysmorphies caractéristiques : retraction de l'étage moyen de la face, hypoplasie des piliers du philtrum, lèvre supérieure en chapeau de gendarme, malformation des yeux. Il existe des fossettes au niveau de toute les articulations, les doigts sont en fuseau.

L'arriération mentale, l'hypotrophie et l'hypotonie sont très marquées.

*** Syndrome 13q⁻ :**

Décrit en 1966 par Laurent C. et COLL, les anomalies morphologiques portent sur la tête, le cou et les extrémités. Une microcéphalie. Des anomalies oculaires : microphthalmie, un colobome, une bosse frontale métopique. Les pouces sont ou très rudimentaires ou absentes.

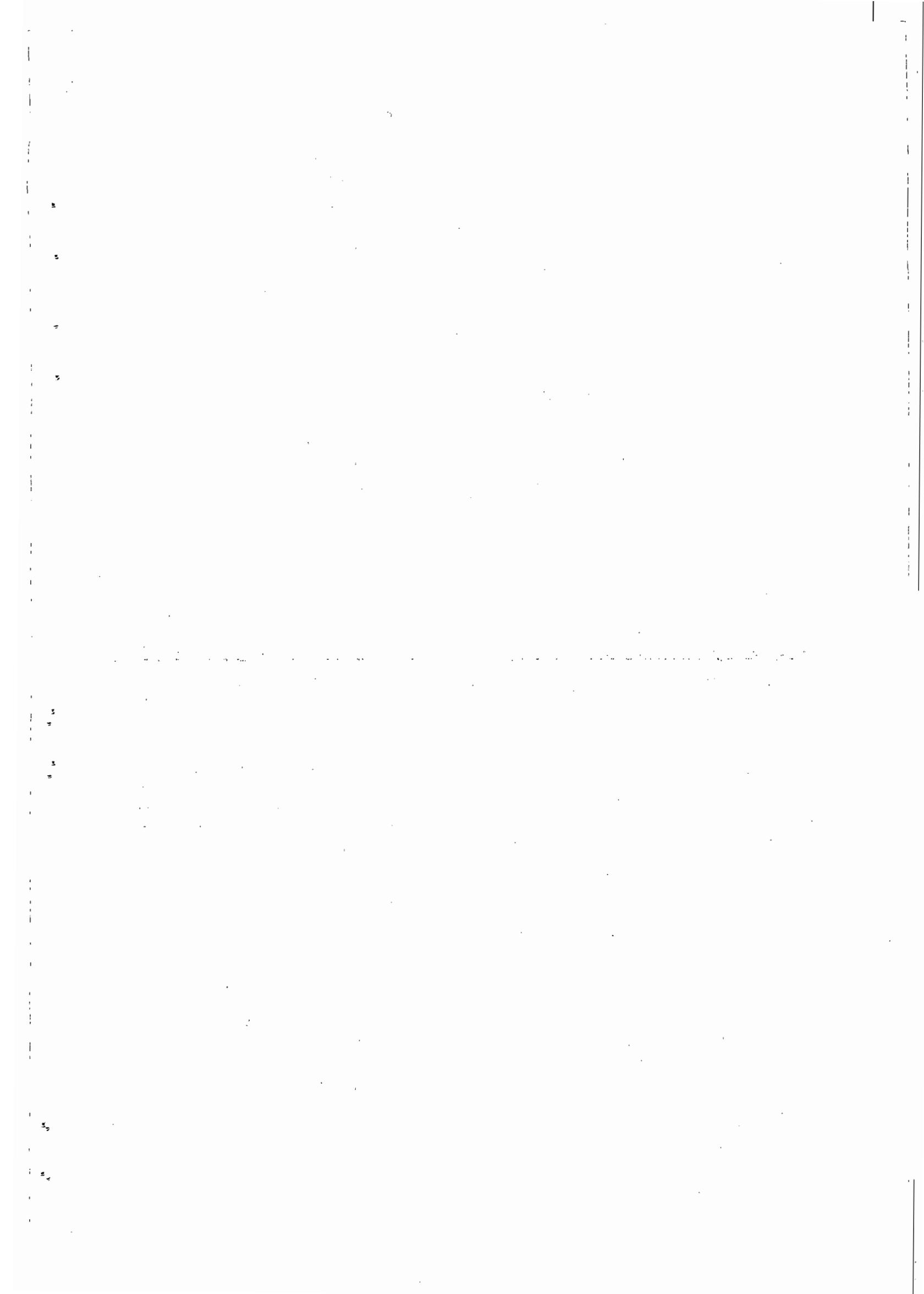
L'examen radiologique montre une soudure osseuse en Y des quatrièmes et cinquième metacarpiens.

Les malformations viscérales nombreuses entraînent rapidement le décès. L'anomalie est extrêmement rare.

▪ Anomalies des chromosomes sexuels :

Dans l'espece humaine, le phenotype sexuel est déterminé par la presence ou l'absence du chromosome Y.

Les aberrations des chromosomes sexuels comprennent de nombreuses variétés selon qu'elles portent sur le nombre ou sur la structure des chromosomes, selon qu'il sagit de mosaïques ou non.



Leur fréquence globale est relativement élevée. Leur dépistage est facilité par la recherche du corpuscule de BAAR dans les noyaux des cellules.

Ce corpuscule manque totalement dans les cellules de l'homme normal. Selon la théorie de Mary Lyon, cette masse chromatiniennne représente un chromosome X inactivé, un seul

chromosome X étant nécessaire au fonctionnement de la cellule. De ce fait, le nombre de corpuscule de BAAR dans une cellule est égal au nombre de chromosome X qu'elle renferme moins un.

Voici des correspondances suivantes :

	Génotype	Nombre de corps de BAAR
Homme normal	XY	0
Femme normale	XX	1
Syndrome de Turner	XO	0
Syndrome de Klinifelter	XXY	1
Triplo X	XXX	2

Les principaux syndromes connus sont :

* Syndrome de Turner : (Syndrome de Bonnerie Ullrich, dysgénésie gonadique)

Ces dysgénésies peuvent être la conséquence d'une embryopathie. On sait que si les gonâdes ne se développent pas ou si on le retire de l'embryon, le développement se fait selon le type féminin. Le caryotype est XO.

Certains de ces cas sont familiaux et évoquent une genopathie.

* Syndrome de Klinefelter :

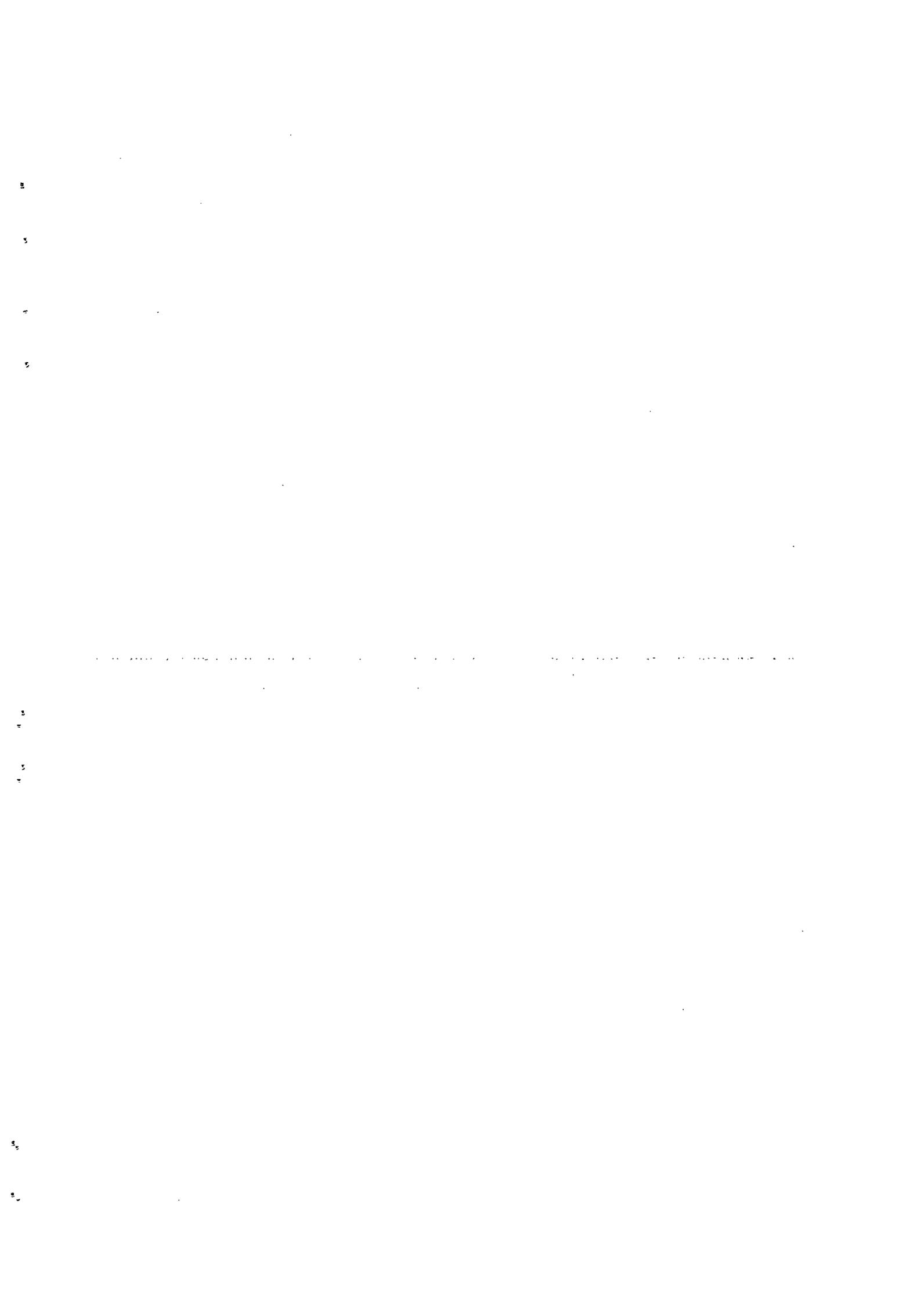
Ce sont des sujets de phénotype masculin porteurs de testicules hypoplasiques et dont le caryotype comporte un nombre excessif de chromosome X auquel se rajoute parfois un excès de chromosome Y. La fréquence est supérieure à 1/1000 dans la population.

Le caractère pathologique ne se manifeste qu'au moment de la puberté. Celle-ci est retardée, incomplète, anormale.

L'aplasie de la ligne germinale est souvent totale rendant compte de la stérilité. La pilosité est de type féminin, associée fréquemment à une gynécomastie. Les membres sont grêles et longs, le tronc est court.

Biologiquement, on a une augmentation du taux de F.S.H urinaire. Les cas mosaïques sont fréquents : 47 XXY, 46 XY ou avec un plus grand nombre d'X.

Ces sujets ont un certain degré de débilité mentale.



*** Syndrome TRIPLE-X :**

Les signes (débilité mentale, aménorrhée secondaire, anomalies morphologiques: peu caractéristiques) sont inconstants.

Certaines femmes TripleX ont un développement intellectuel, une fonction génitale et une fécondité normale.

La fréquence de cette anomalie n'est pas négligeable puisqu'elle dépasse 1/1000 dans la population féminine et s'élève à 1/250 chez filles débiles mentales.

On a décrit des Caryotypes 45, XXXX et 45, XXXXX chez de grandes débiles.

2.3 Les malformations après conception :

Il s'agit ici de pathologies acquises dans la période anté-natale et non héréditaire.

Des agressions extérieures à l'embryon peuvent empêcher les gènes d'accomplir telle ou telle œuvre en entraînant des altérations nucléaires détournant l'induction embryologique de ses processus normaux.

Dans ces cas, la malformation est accidentelle et liée à l'écologie. En pratique, il n'est pas facile de distinguer une malformation d'origine écologique ou celle héritée des parents ; d'autant plus que certaines malformations d'origine exogène peuvent présenter un tableau clinique semblable à celui d'une malformation héréditaire : c'est ce qu'on appelle les phénopies pour parler des modifications non héréditaires copiant les mutations géniques et les aberrations chromosomiques. Ainsi, la phécomélie peut être soit la manifestation d'une mutation nouvelle dominante, soit provoquée au cours de la grossesse par la thalidomide.

Distinguer ce qui est héréditaire de ce qui ne l'est pas, est encore compliqué par le fait que les facteurs écologiques peuvent exercer leur action tératogène aux trois périodes distinguées dans le plan d'étude (Avant, au moment et après la conception).

Avant la conception, l'agent tératogène sera responsable d'une mutation génique de « novo », mutation qui sera transmise à la descendance par les lois de l'hérédité mendélienne.

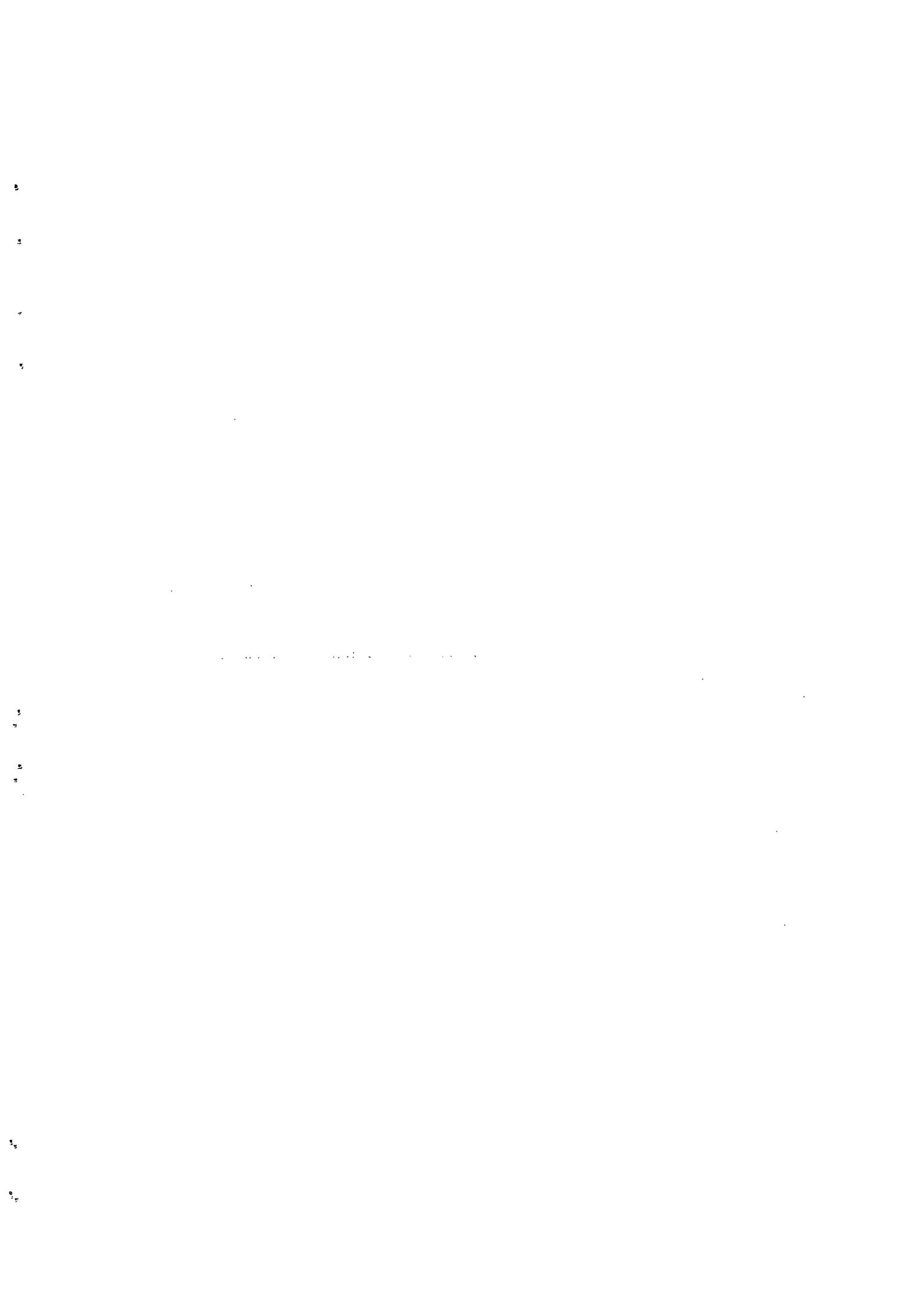
Au moment de la conception, l'agent tératogène va provoquer une mutation chromosomique.

Enfin après la conception l'agent écologique sera responsable d'une embryopathie malformative ou plus rarement d'une fœtopathie malformative.

▪ Mécanisme des malformations :

Pour comprendre les malformations ou « accidents de la morphogenèse », il est important de savoir que la survenue de cet accident par un agent tératogène dépend :

- Du moment précis de son action,
- De la constitution génétique de l'embryon,
- De l'état physiologique ou pathologique de la mère et
- Des mécanismes biologiques.



*** Stade de développement :**

L'œuf humain évolue en trois phases successives et à chaque phase correspond un type particulier de réaction aux diverses agressions.

- La phase 1 : Segmentation

Relativement court, ce stade ne dure que 13 jours. L'œuf est constitué de cellule en voie de multiplication et sans différenciation véritable, c'est la période d'embryotoxicité maximale.

Des agressions fortes tuent le blastocyste, mais si l'action nocive n'est pas trop intense, le développement peut se poursuivre sans dommage notable de sorte qu'aucune malformation n'en résulte. Ainsi, s'explique qu'au début de la grossesse, les agents tératogènes soient rarement responsables de malformations.

Certaines observations expérimentales font état de la preuve que l'œuf à ce stade n'est pas à l'abri des influences extérieures :

- La thalidomide administrée à la lapine avant l'implantation de l'œuf entraîne des lésions cellulaires dans le bouton embryonnaire et l'on peut retrouver par la suite des malformations.
- Certaines substances acides (barbiturique, tranquillisants) s'accumulent dans le liquide blastocyste et persistent dans l'œuf jusqu'au moment de l'organogenèse, parce que leur clearance est très faible.
- Il a été observé que la nicotine, injectée à la lapine gravide, se retrouve en abondance dans le liquide de sécrétion utérin. Elle passera dans le blastocyste et par la suite on constatera que les fœtus sont hypotrophiques.

- La phase 2 : Période Embryonnaire

C'est la période qui va chez l'homme du 13^{ème} au 56^{ème} jour.

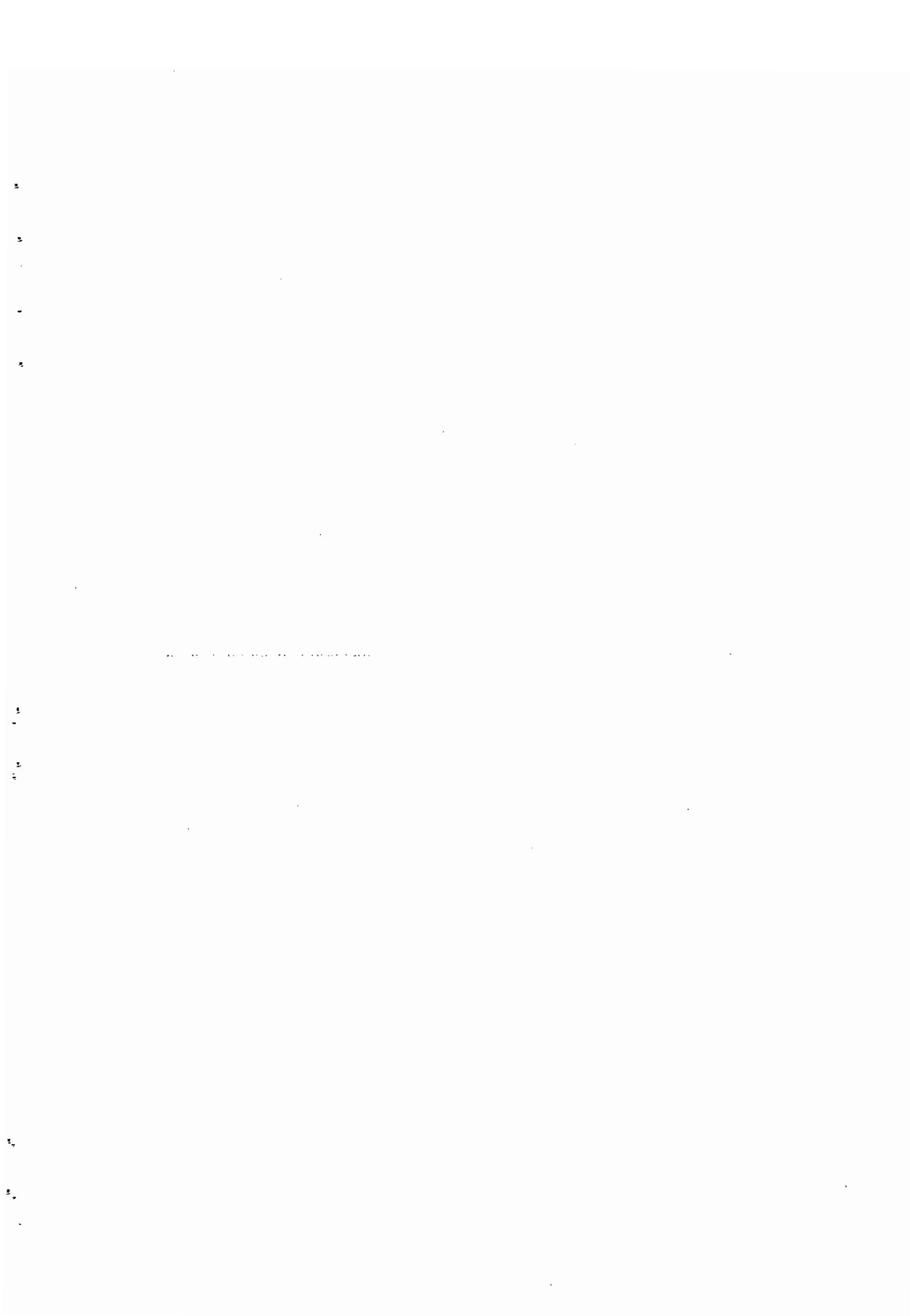
C'est la période où se produit la malformation proprement dite. Après la mise en place des feuilletts, l'embryon passe par une période de morphogenèse rapide qui aboutit à l'édification de la majorité des organes. Ces transformations sont le fait de mécanismes inducteurs complexes et fragiles qui peuvent être facilement perturbés.

Des malformations importantes peuvent survenir : C'est la période de sensibilité tératogène maximale.

La date d'intervention du facteur tératogène a une importance considérable. On sait en effet que les différentes étapes de l'organogenèse se déroulent selon une chronologie immuable et bien précise.

Chez l'homme, l'ENZ et KNAPP (1962) ont établi un tel calendrier. Chaque organe, chaque système passe par une période critique. Ainsi, chez l'homme, par exemple, le cœur passe par une période de fragilité maximale entre le 20^{ème} et 40^{ème} jour, le système nerveux central entre le 15^{ème} et le 25^{ème} jour et les membres entre le 24^{ème} et le 36^{ème} jour.

Cependant une notion de date doit être nuancée :



- Tout agent tératogène ne donne pas toujours une malformation possible selon la date d'administration.
Plusieurs organes sont en formation simultanément, mais ils ne sont pas tous sensibles aux mêmes agents tératogènes.
- Certains facteurs ont une action prolongée et peuvent provoquer des malformations qui se produisent après leur administration.

- La phase 3 : Période fœtale

C'est une phase de maturation et de perfectionnement des organes édifiés pendant l'embryogenèse. La morphogenèse est donc terminée pour l'essentiel bien que l'organisation

du système nerveux central se poursuive, ainsi que celle des organes génitaux externes et des dents.

Outre la croissance, c'est une maturation enzymatique qui va se poursuivre au sein de tous les organes. Bien que moins sensible que l'embryon, le fœtus peut également être perturbé dans son développement.

Il ne se produira pas de malformation proprement dite, mais des altérations foetopathique de 3 sortes :

- Altération des structures normales préexistantes, telle qu'une nécrose, une amputation, une infection notamment meningo-encéphalique avec toutes les séquelles possibles.
- Anomalies des structures, exemples : rein polykystique
- Anomalies fonctionnelles.

*** La constitution génétique et sensibilité de l'embryon :**

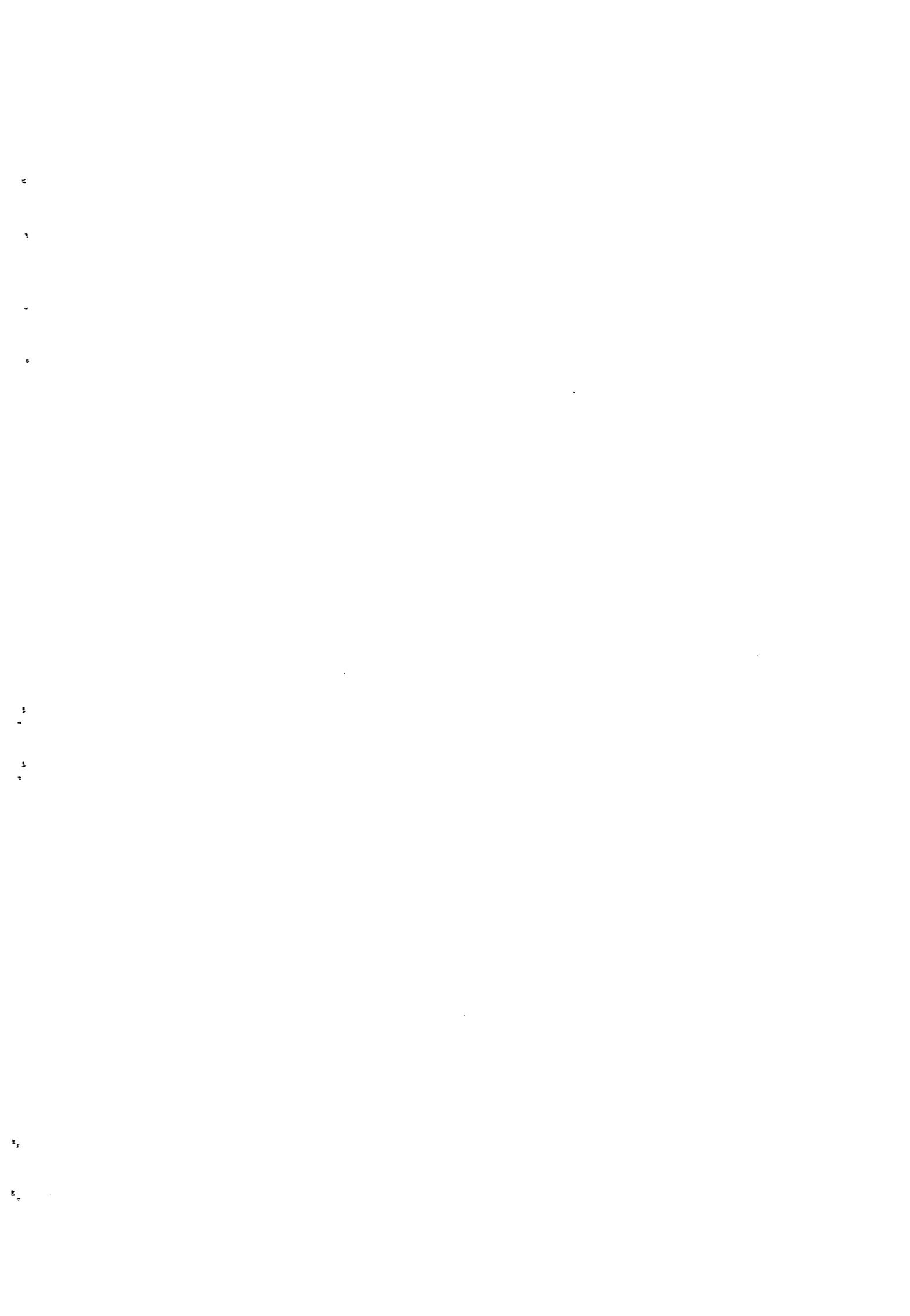
Le facteur génétique est aussi très important à considérer lorsqu'on parle de tératogène exogène. On sait que l'action des facteurs tératogènes est très variable selon l'espèce animale considérée : la thalidomide qui est tératogène pour l'homme, le singe, le lapin ne l'est pas pour le chat, bien qu'à l'intérieur d'une même espèce, on sait que l'effet obtenu est variable selon la souche considérée. Ainsi l'effet de la cortisone sur le développement du palais chez la souris est différent selon les souches utilisées : chez les souches pures obtenues par un sélection, la cortisone ne provoque des fentes palatines que chez 20% des fœtus dans souche où il n'y a jamais de division palatine spontanée alors qu'elle en provoque près de 100% dans une souche qui en présentait spontanément chez 15% des fœtus (fraser 1957).

Roux et Coll en 1972-1973 ont constaté chez le rat une différence très sensible de réaction entre la souche Wistar et la souche Spragne Dawley pour les inhibiteurs de la synthèse du cholestérol.

*** Les facteurs maternels :**

- Conditions physiologiques :

En plus des facteurs génétiques, l'état physiologique ou pathologique de la mère joue un rôle considérable :



Les observations expérimentales étayées par des données cliniques montrent que le risque de malformations et de mortalité périnatale sont plus grands chez les sujets jeunes et plus encore chez les sujets âgés.

En ce qui concerne l'état nutritionnel, ce sont surtout des déficiences en vitamines, en substances minérales et en acides aminés essentielles qui se sont avérées capables de perturber la reproduction chez différentes espèces.

- **Conditions pathologiques :**

Différentes maladies, en particulier les affections chroniques, les maladies métaboliques : diabète, obésités, hypertension constituent des facteurs favorisant l'apparition des malformations.

On ne connaît pas les raisons profondes impliquées dans l'augmentation des accidents.

* **Mécanisme biologique :**

- **Passage placentaire :**

Le rôle du placenta dans la survenue des malformations est encore obscure bien que les modalités des échanges foeto-maternels soient connues. Le passage des substances chimiques à travers le placenta est réglé par les mêmes lois chimiques et physiques que celles qui président au transfert des substances à travers d'autres membranes cellulaires.

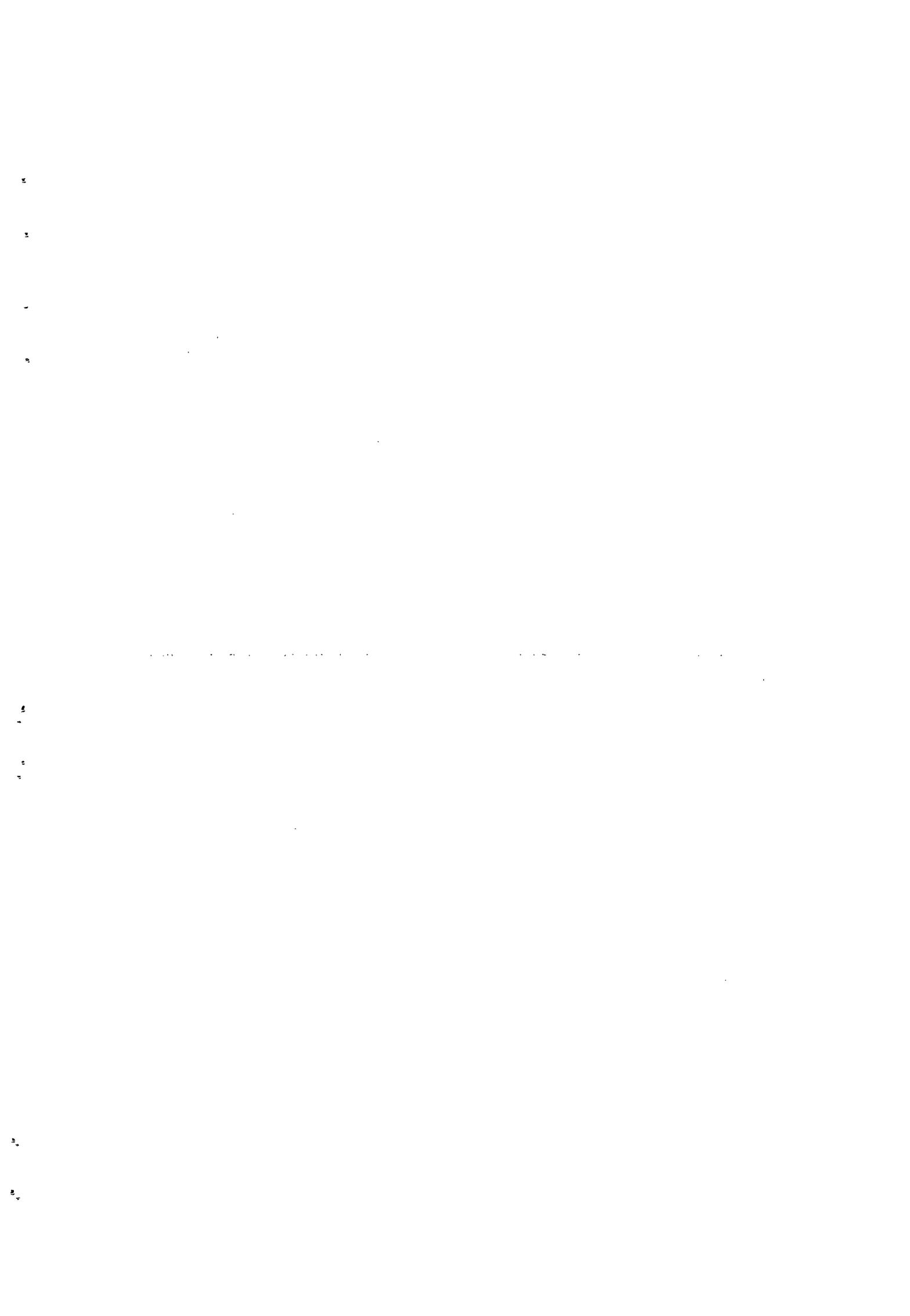
Cependant, ce passage n'est pas toujours nécessaire à l'action tératogène d'une substance.

Celle-ci peut agir par l'intermédiaire d'une modification métabolique maternelle. C'est ainsi que l'action tératogène des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol est « responsable de hypocholesterolemie et non d'une action directe sur le fœtus ».

Certaines substances peuvent intervenir par des modifications vasculaires, notamment dans la muqueuse utérine, qui peuvent avoir un très grave retentissement. Néanmoins, on peut considérer que dans la majorité des cas, le passage d'une substance est nécessaire à une action tératogène. Ce passage se fait la plupart du temps par diffusion passive et dépend de son degré d'ionisation, sa solubilité lipidique, son poids moléculaire. Une substance lipidique passe très facilement le placenta. C'est le cas des médicaments du système nerveux central.

Certaines substances nécessaires sont stockées dans le placenta, comme la vitamine B12. Une déficience ou un blocage paraît entraîner des troubles carenciels responsable de la mort du fœtus ou des troubles morphologiques.

Pour certaines substances, les concentrations fœtales peuvent être supérieures aux concentrations maternelles. C'est le cas pour le diazepam et l'ampicilline. Une fois passée dans le fœtus, la distribution de la substance n'est pas uniforme. On observe une concentration sélective au niveau de certains organes. Il faut enfin tenir compte de la capacité catabolique foetoplacentaire. L'équipement enzymatique du foie du fœtus humain est important. Il faut tenir compte de l'éventualité de la formation de métabolites tératogènes par des phénomènes de dégradation enzymatique.



- Au niveau cellulaire :

Malgré tous les efforts réalisés, l'ignorance reste presque totale. On connaît l'interférence des antifoliques et des agents alkylants avec la structure des acides nucléiques.

Ailleurs, on peut invoquer des interférences enzymatiques, ainsi la thalidomide inhibe la proline hydroxylase, enzyme clé de la synthèse du collagène. Le salicylate de sodium interférant avec la phosphorylation oxydative déprime la synthèse des mycopolysaccharides et vasculaires chez le souris.

▪ Les causes exogènes des malformations :

Les facteurs tératogènes sont nombreux et de nature différente. Ils peuvent être Physiques, infectieux et parasitaires.ou chimiques.

Ces agents peuvent exercer leur action nocive avant la conception en provoquant une genomutation, au moment de la conception (gametogenese et première mitose de l'œuf) en provoquant une anomalie chromosomique et enfin directement sur l'embryon (embryopathie malformative) ou le fœtus (fœtopathie malformative).

*** Les agents physiques :**

Les radiations et les rayons X déterminent chez différentes espèces animales et chez l'embryon humain des avortements et des malformations. La nocivité dépend de l'intensité de l'irradiation et du stade du développement auquel elle est faite.

- Rayon X :

Leur action tératogène est connue depuis ZAPPERT en 1927. Ils furent ainsi les premiers agents tératogènes connus chez l'homme.

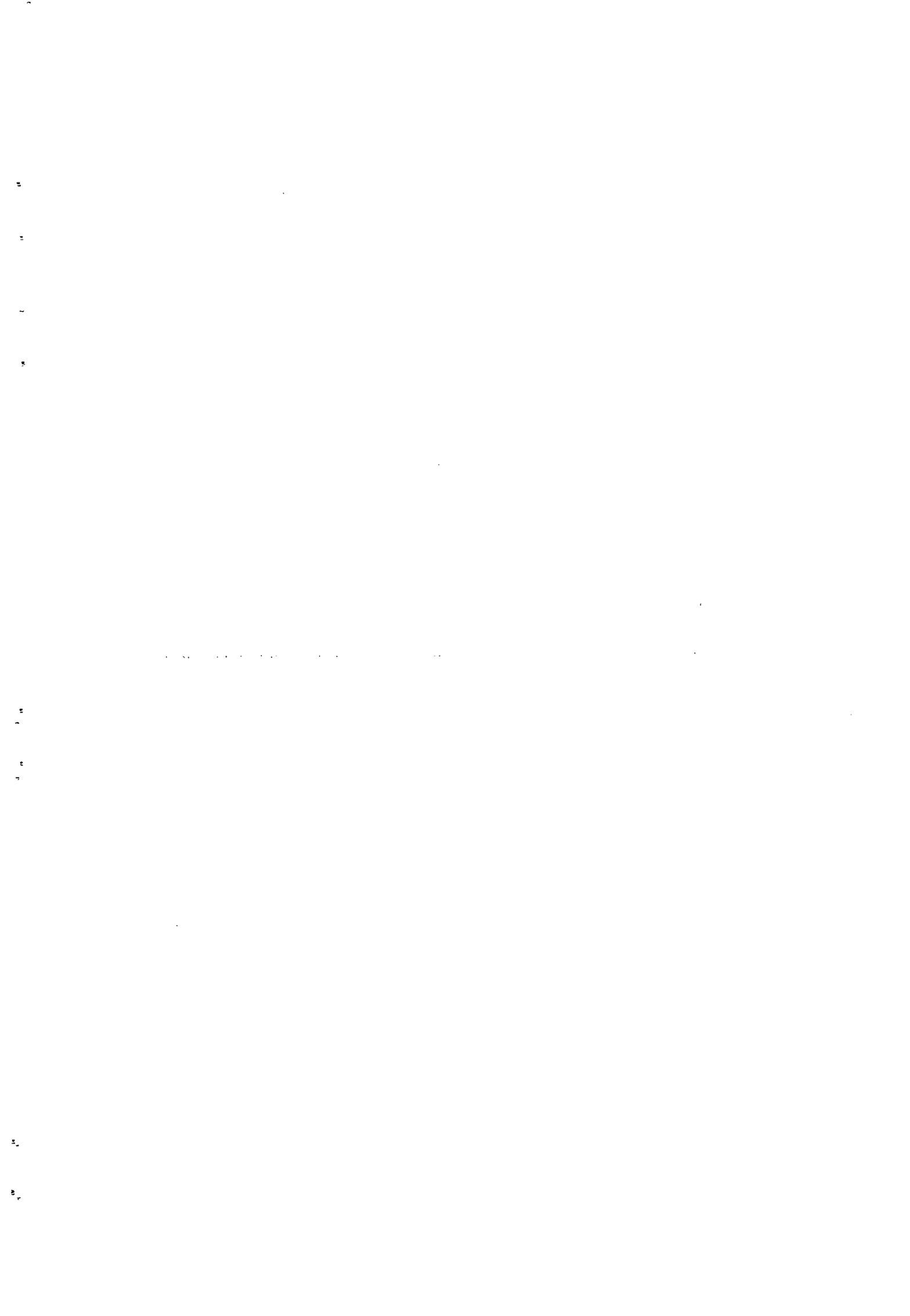
Comme dans toutes les espèces animales, c'est surtout le cerveau et l'œil qui sont touchés. La malformation cérébrale la plus fréquente est la microcéphalie, mais on peut avoir une anencéphalie ou un spina-bifida.

Les malformations oculaires consistent surtout en une microphthalmie mais aussi une atrophie optique, un colobome ou une rétinite.

Il existe généralement une hypotrophie fœtale globale et d'autre malformation ont été signalées.

La susceptibilité à l'action tératogène des rayons X est maximum pendant les deux premiers mois de la grossesse.

Avant l'implantation, l'œuf échappe classiquement au risque tératogène car il meurt ou survit sans malformation. Cependant des expérimentations de Rugh et Grupp (1959) laissent supposer que des radiations pendant la période précédant l'implantation pourraient entraîner un certain nombre de malformations. Des preuves restent à l'édifier. L'action tératogène des rayons X est bien connue, mais il existe encore des inconnues : existe t-il une dose seuil ? un risque carcinogène et mutagène ?.



- La dose seuil :

De nos jours, aucune étude n'apporte une précision à cela; mais généralement on estime qu'une dose de 10 rads peut être considérée comme dangereux. Il est par ailleurs bien difficile de se faire une idée de la dose intra-utérine administrée lors d'examen radiologique de l'abdomen et du petit bassin.

- Le risque mutagène et carcinogène :

Ils sont difficiles à préciser, mais peuvent exister pour des doses faibles. En 1958, Steward et Coll ont montré au cours d'une étude rétrospective que les leucoses et les neuroblastomes étaient nettement plus fréquentes chez les enfants dont les mères avaient été irradiées même à très faible dose.

En 1962, Mac Mahon précise que le risque de tumeurs malignes de l'enfance est augmenté de 40% pour une irradiation intra-utérine, même de 10 rads.

Ces observations attendent confirmations.

Le rôle mutagène des rayons X a été démontré expérimentalement et son existence est prouvée même sur les doses faibles.

Considérant l'universalité de la structure du matériel génétique, il est vraisemblable que ces résultats expérimentaux peuvent être étendus à l'espèce humaine.

- L'élément radioactif :

Certains sont très dangereux pour le fœtus, il en est ainsi de I_{131} . Dès la 12^{ème} semaine, la thyroïde fœtale absorbe et capte l'iode d'une façon importante, si l'iode capté est radioactif, il peut détruire complètement la thyroïde fœtale. On a également évoqué sa responsabilité dans les cancers thyroïdiens, de malformations oculaires et cérébrales.

Le P_{32} s'est également montré tératogène (Stenberg 1970), Kochupillai, M. et Coll attribuent aux radiations ionisantes des lésions génétiques (geno-mutation et aberrations chromosomiques).

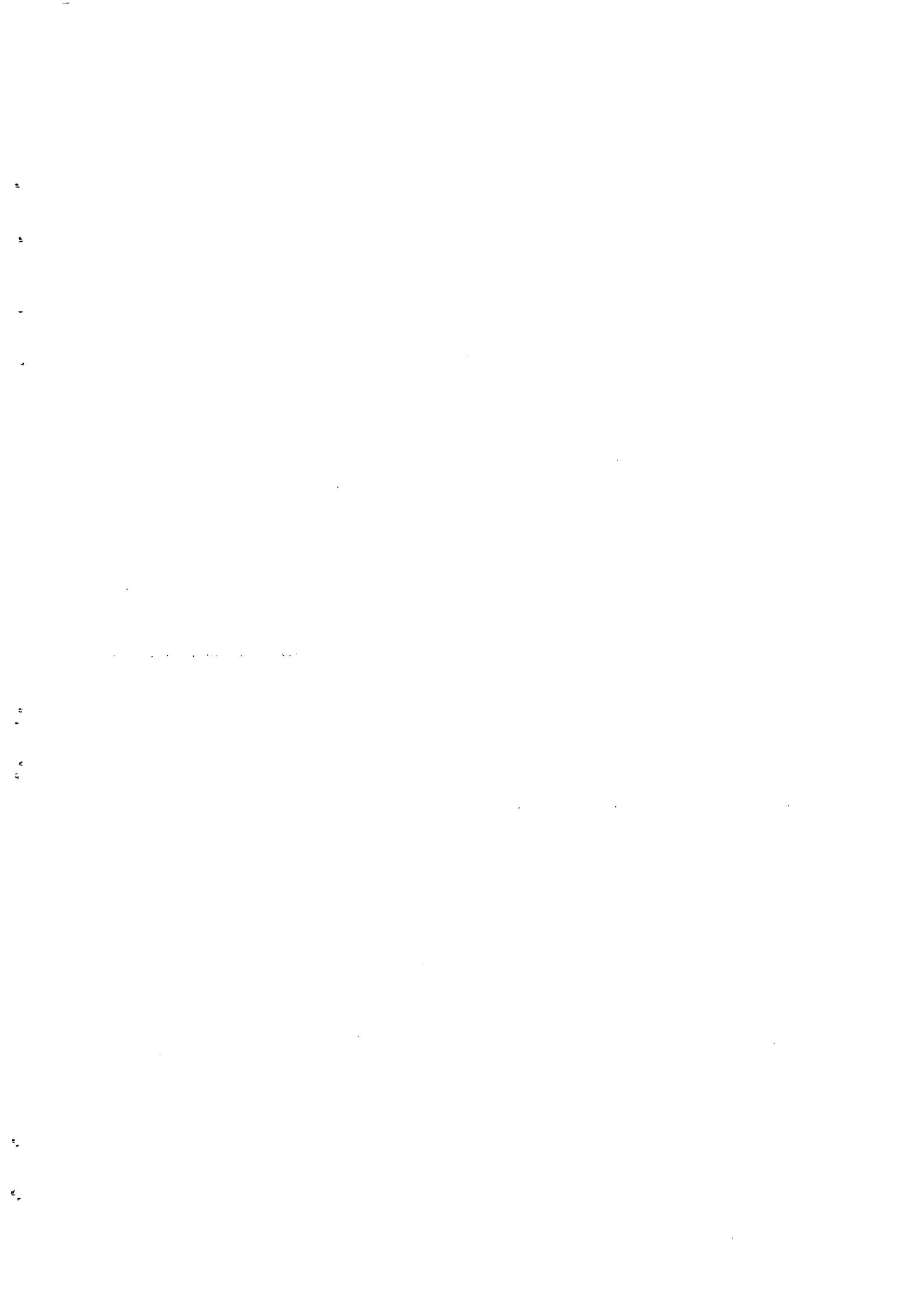
* Agents infectieux et parasitaires :

- Les virus :

Ils peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre les tissus embryonnaires, certains jouent un rôle certains d'autres sont incriminés sans preuves formelles.

Rubéole :

C'est en 1961 que GREG a découvert le rôle embryotoxique de la rubéole. Le virus de la rubéole fut isolé en 1962 par Weller et NEVA, PARKMAN et COLL en 1964, une épidémie de rubéole congénitale (20.000 cas) sur la cote Est des USA a déclenché un mouvement d'études qui ont été fructueuses.



Le virus traverse la barrière placentaire infecte l'embryon et est responsable de la rubéole congénitale. La première condition d'apparition de la rubéole congénitale est donc liée à la viremie maternelle. Celle-ci n'existe qu'en cas de primo-infection maternelle.

La date de l'infection au cours de la gestation reste une notion essentielle : le risque est maximum pour une rubéole survenant au cours du premier mois de la gestation et va ensuite en décroissant.

Ainsi, des enquêtes prospectives ont montré une fréquence de 15% de malformation après une rubéole du 1^{er} trimestre, 61% dans le 1^{er} mois, 26% de la 5^{ème} à la 8^{ème} semaine et 8% de la 9^{ème} à la 12^{ème} semaine.

A l'heure actuelle, il faut retenir un chiffre d'environ 30% pour l'ensemble du 1^{er} semestre (ROUX 1979).

L'infection fœtale est possible au cours du deuxième trimestre, elle n'aurait pas alors d'effet tératogène proprement dit, mais son action serait le résultat d'une atteinte chronique de différents organes. Cette atteinte peut d'ailleurs se poursuivre après la naissance, puisque dans

la série de HADY et COLL (1969) parmi les 15 enfants sur 22 présentant des troubles, la plupart étaient cliniquement indemnes à la naissance.

La notion de chronicité est d'ailleurs une des principales acquisitions des études qui ont suivi l'épidémie de 1964.

Le virus est retrouvé dans tous les tissus et organes du fœtus quel que soit son délai après l'infection. Le virus est retrouvé dans 90% des cas chez les nouveau-nés atteints de rubéole congénitale.

Les anticorps sont normalement élaborés. A la naissance, on trouve dans le sang fœtal un taux élevé d'IgM d'origine fœtale et des IgG d'origine maternelle, le fœtus étant normalement incapable de les synthétiser.

La question de l'inactivité des IgG maternelles que l'on retrouve dans la circulation fœtale reste sans réponse.

Sur le plan anatomopathologique, les études de TONDURY et SMITH (1966) sur les embryons ont montré que des lésions concernant le cœur, le cristallin, l'oreille interne, sans réaction inflammatoire ni fibreuse. L'étude des enfants-morts de rubéole congénitale montre surtout une hypotrophie des différents organes liés à une diminution du nombre de cellules qui sont morphologiquement normales.

A. et J. BOUE (1967) ont montré une fréquence anormalement élevée des cassures chromosomiques et chromatidiennes. Ces anomalies ont été trouvées dans les tissus de culture spontanément infectés. Les cellules dont les chromosomes sont ainsi mortifiés ne sont pas viables.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

L'inhibition de la division cellulaire sans effet cytopathogène peut expliquer les malformations dans ce cas, il y a un arrêt de la croissance d'une ébauche sans destruction cellulaire.

Les cellules restant sur place ne sont pas remplacées par des cellules saines. Or, nous savons que l'arrêt du développement est le mécanisme essentiel de la tératogénèse.

Cliniquement, on peut distinguer les malformations et les manifestations évolutives de l'infection fœtale chronique.

Le syndrome malformatif de la rubéole :

Comporte des atteintes oculaires, auriculaires, cardiaques et nerveuse.

Le syndrome néonatal comporte :

- Un signe constant : l'hypotrophie fœtale (PN < 2000 à 2500 g), ce signe n'est absent que dans les atteintes tardives une microcéphalie.
- Un Purpura thrombopénique de mauvais pronostic témoigne d'une pauvreté de la moelle en mégacaryocytes.
- Une anémie hémolytique est possible.
- L'hépatosplénomégatie est habituelle. L'examen histologique du foie montre des lésions d'hépatite.
- Un bombement de la fontanelle peut être observé. Il est associé à des modifications du LCR qui consiste surtout en une hyperalbuminorachie parfois associé à une discrète hypercytose. Le virus est retrouvé dans le LCR dans 29% des cas de rubéole congénitale par M. DESSEMOND et COLL (1967). Il peut y persister pendant plusieurs mois.
- Le pronostic de la rubéole congénitale dépend de l'importance des lésions congénitales puisqu'il n'y a pas de traitement spécifique de la Rubéole.

Les décès sont surtout dus à l'insuffisance cardiaque, au lésion cérébrale.

Infection à Cytomegalorivirus :

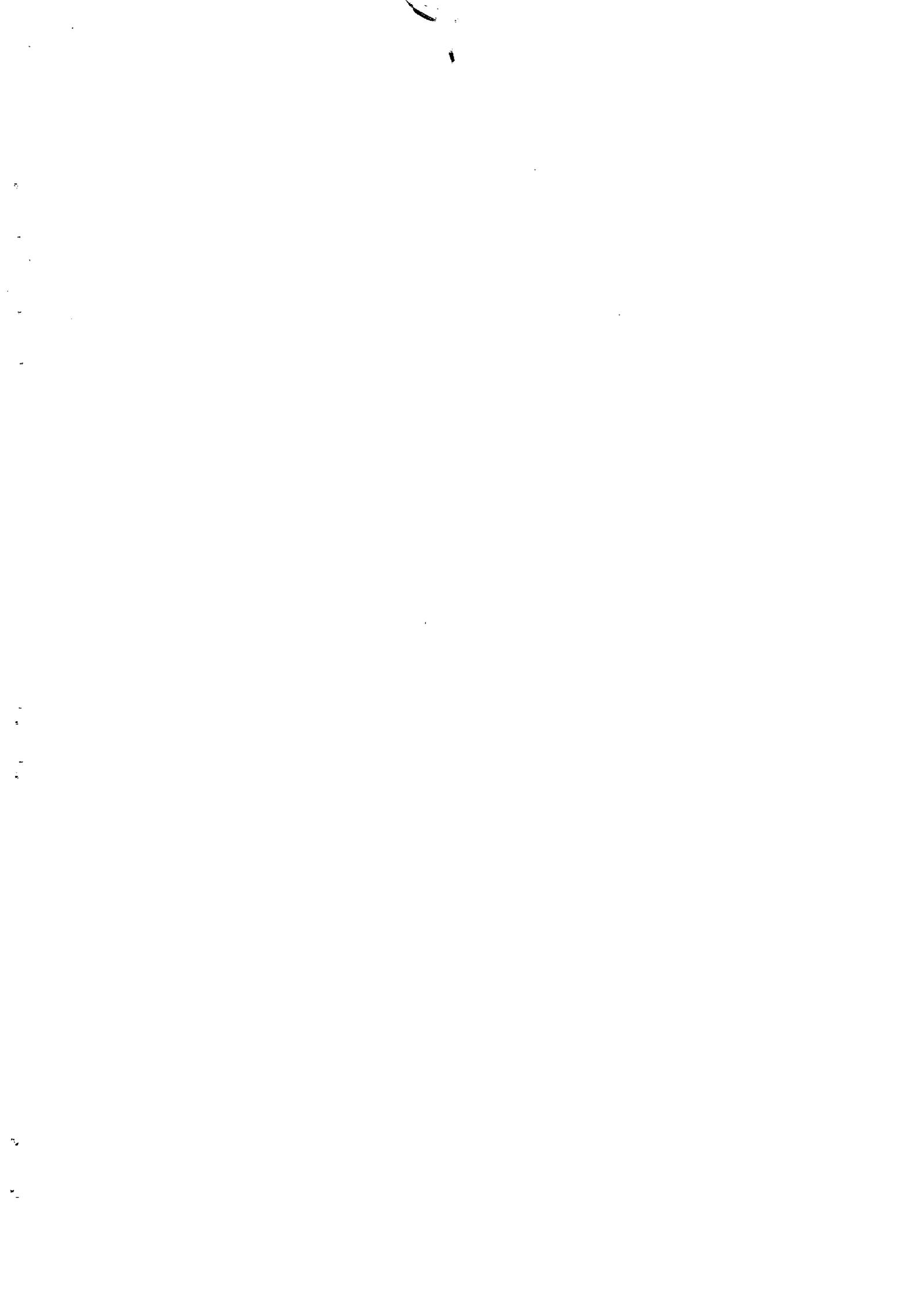
Le virus a été isolé en 1956 par ROWE et COLL. (81). La transmission transplacentaire est à l'origine des formes fœtales congénitales. Le passage peut se faire à n'importe quel moment de la grossesse.

Il est habituel de considérer que l'atteinte embryofœtale est d'autant plus grave que le passage est plus précoce. L'affection maternelle est souvent latente : 50% des femmes sont immunisées à l'âge adulte. L'infestation des 50% non immunisés survient dans 3% d'entre elles. Le virus se retrouve chez environ 1% des nouveau-nés qui sont presque toujours normaux.

Le syndrome malformatif comprend : outre les malformations cérébrales et oculaires qui font partie du tableau typique, une surdité, des anomalies de la face, des malformations cardio-vasculaires.

Herpès :

L'herpès est du à un virus très répandu dont l'hôte exclusif est l'homme. Il existe deux types de virus :



- Le virus type 1 (VH1), le plus fréquent est responsable des localisations de la moitié supérieure du corps.
- Le virus type 2 (VH2), qui est responsable de la localisation inférieure, c'est à dire des localisations génitales.

80% des adultes sont immunisés. Une femme immunisée transmet ses anticorps au fœtus qui, après la naissance sera protégé pendant 6 mois. Non immunisée, elle risque de faire une primo-infection pendant la gestation pour le VH1.

La voie locorégionale est bien connue lorsqu'il existe des lésions génitales, qui sont surtout localisées à la vulve ou plus rarement au vagin ou au col utérin.

L'identification du virus a montré que c'est VH2 qui est le plus souvent en cause chez le nouveau-né. La sérologie se fait par la recherche d'IgM spécifique dans le sang du cordon.

L'infection herpétique chez l'embryon a pour conséquence :

- Le risque abortif paraît certain dans les 20 premières semaines.
- La contamination embryonnaire pendant les premières semaines peut entraîner un certain nombre de malformations, telle que microcéphalie, microphthalmie avec dysplasie rétinienne. Les manifestations les plus connues sont néonatales dont la classique septicémie herpétique néonatale d'évolution le plus souvent mortelle. Cependant, on sait qu'il peut exister des formes frustes localisées, voire asymptomatiques.

Autre virose :

Toutes les affections virales ont été suspectées d'être tératogène, mais ces soupçons ne reposent que sur des observations isolées dont la valeur est très limitée.

- Varicelle-Zona :

En 1977 DESSEMOND (42) rapporte une observation dans laquelle des anomalies structurales des fœtus sont associées à une varicelle maternelle au cours de la grossesse.

WILLIAMSON A. P. (90) rapporte en 1975, 5 cas d'hypoplasie des membres chez des nouveau-nés qui présentaient des cicatrices typiques de varicelle. Bien qu'il n'ait pas isolé le virus zostérien chez ces nouveau-nés, il l'incrimine.

- Grippe :

Au cours de l'épidémie de 1918, on a constaté une fréquence des avortements, de mortinatalité et de prématurité.

Au cours de l'épidémie de grippe asiatique, les mêmes constatations ont été rapportées.

P. BUGNON, dans sa thèse "grippe et malformations congénitales" sur une période de 25 ans, constate que les épidémies grippales sont souvent suivies d'une chute des naissances 6 à 9 mois plus tard.

Selon le même auteur, il existe une diminution du nombre d'enfant malformés. D'autres articles apportent leurs contributions à la question, mais elles sont souvent contradictoires.

Poliomyélite :

La poliomyélite maternelle peut être responsable de prématurité, de mortinatalité. Si elle a lieu en fin de grossesse, on peut observer une poliomyélite congénitale avec des atteintes paralytiques éventuelles.

L'effet tératogène a pu être discuté sur quelques observations, mais des études prospectives semblent permettre de l'écarter.

Rougeole :

Le virus peut traverser la barrière placentaire, l'action tératogène n'est pas encore établie cependant, des cas de rougeole congénitale ont été rapportés.

Hépatite virale :

Elle entraîne des avortements, quelques observations isolées l'ont taxé de tératogène. Certains auteurs ont en outre évoqué le lien entre hépatite et l'atrésie des voies biliaire. Pour certains le passage transplacentaire du virus est possible et serait responsable de l'hépatite néonatale dont on connaît la gravité.

Coxsackies :

Les infections à virus coxsackie peuvent être responsables d'affections d'une contamination fœtale ou post natale.

En 1967 BROWN et EVANS ont rapporté la responsabilité de ces infections dans l'apparition de cardiopathies congénitales.

Encéphalite équine :

En 1967, au Venezuela WenGer a observé, à la suite d'une épidémie d'encéphalite équine, 7 fœtus dont les mères avaient été atteintes gravement entre le 13^{ème} et la 16^{ème} semaine. Il a toujours observé des lésions de necrose cérébrales considérables, d'autant plus important que la maladie maternelle.

*** Les parasites :****- Le paludisme :**

Est responsable d'avortement, de mortinatalité. Des études sur son effet tératogène manquent.

- Toxoplasmose :

C'est une maladie très répandue chez tous les mammifères, les oiseaux et même les reptiles. La contamination se fait de deux façons : le plus souvent par l'ingestion de viande crue ou peu cuite contenant des kystes. Plus accessoirement, l'infestation peut être due à l'ingestion d'aliment souillés par des déjections de chats.

C'est une maladie bénigne et très fréquente. En France 85% des adultes ont eu une toxoplasmose, très souvent à leur insu.



Le risque de passage transplacentaire varie selon la date de l'infestation. Ce risque est très faible en début de grossesse et doit être pris en considération à partir du 3^{ème} mois. Il est ensuite croissant.

Au cours du 9^{ème} mois, le fœtus est presque toujours atteint mais il fera généralement une forme latente.

Au total, le risque de toxoplasmose fœtale en cas d'atteinte maternelle est d'environ 50% et dans plus de la moitié des cas, la toxoplasmose congénitale est purement sérologique.

Au point, de vue malformatif, la toxoplasmose peut être responsable de microcéphalie, hydrocéphalie, microphthalmie, cataracte, chorio-réinite.

- Vaccinations antivirales :

Le problème des vaccinations utilisant des virus vivants est souvent posé chez la femme enceinte.

Vaccination antivariolique :

En 1947, 9 millions de personnes ont été vaccinés en un mois, parmi elles 800 femmes enceintes ont pu être suivies jusqu'à la fin de la gestation. Aucune anomalie particulière n'a été constatée. D'ailleurs, c'est un problème qui n'en est plus un, car la variole a été éradiquée.

Vaccination contre la fièvre jaune :

Elle semble totalement dépourvue de danger. Mais par prudence, on s'abstiendra dans la mesure du possible au cours du premier trimestre.

Vaccination contre la grippe :

N'a jamais fait l'objet de rapport, alarmant chez la femme enceinte. Néanmoins, la prudence conduit à l'abstention surtout dans le premier trimestre.

Vaccination contre la rubéole :

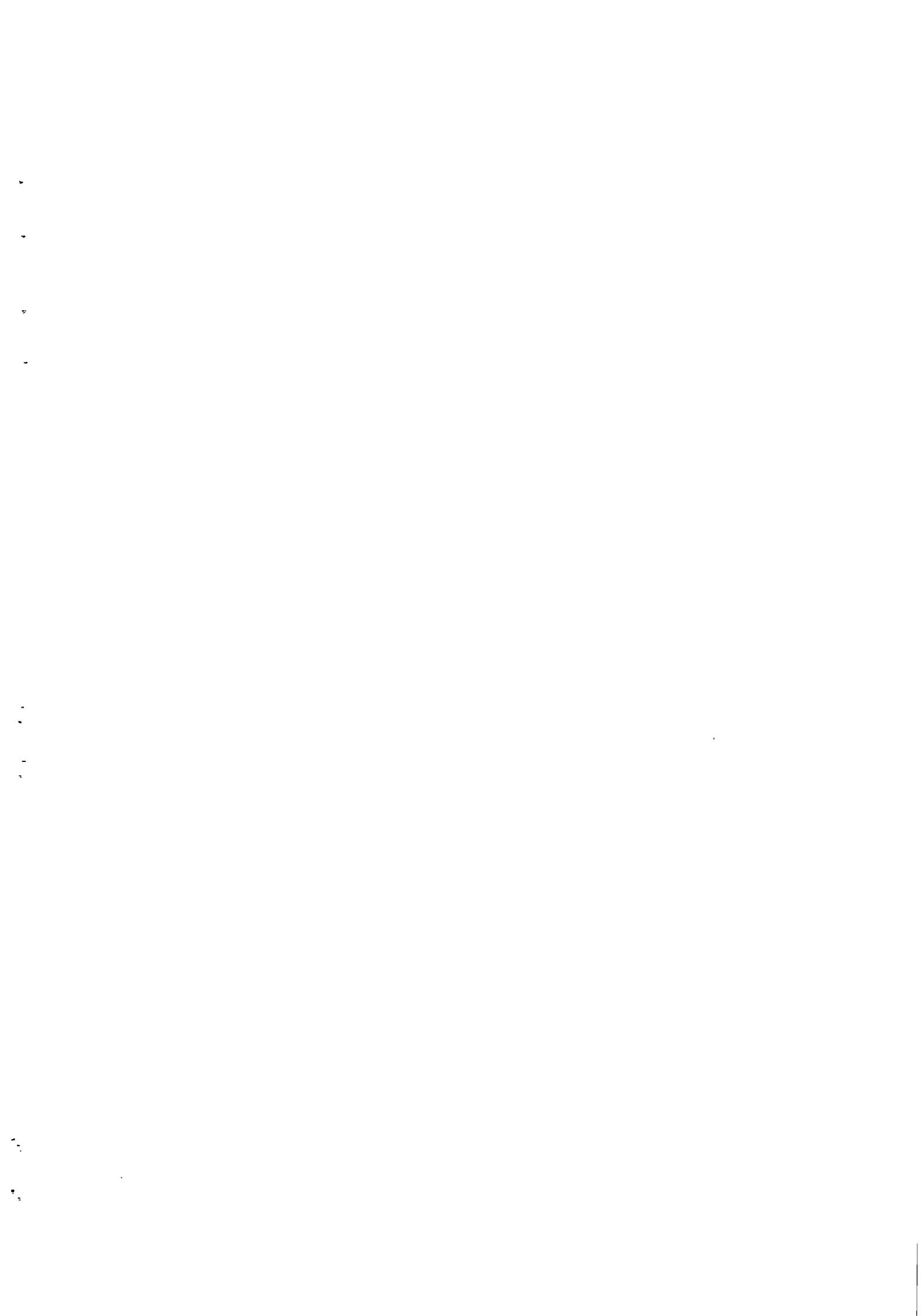
Il faut considérer le vaccin comme dangereux et ne pas vacciner les femmes enceintes, bien que le virus vaccinal ne soit que très inconstamment retrouvé dans le fœtus en cas de vaccination de la mère pendant le premier trimestre ou dans les semaines précédant la grossesse.

Vaccination contre la poliomyélite :

Le vaccin semble absolument dépourvue de danger pour le fœtus.

▪ Les agents chimiques : (médicaments et toxiques)

La revue de la littérature concernant un certain nombre de substance médicamenteuse ou chimique est très abondante.



Souvent, ces travaux sont contradictoires et ne permettent que rarement de se faire une opinion bien précise. En fait, les substances sûrement tératogènes sont peu nombreuses. Certaines font l'objet d'une suspicion sérieuse.

*** Les antitumoraux :**

Les antitumoraux ont pour effet d'empêcher la prolifération cellulaire, on peut s'attendre d'une façon générale à ce qu'ils aient un effet tératogène. Cet effet tératogène a été prouvé expérimentalement pour la plupart d'entre eux. Les données expérimentales ne peuvent pas toujours être confirmées en clinique. Donc, il est impossible d'affirmer que tous les antitumoraux ont un pouvoir tératogène chez l'homme.

L'aminoptérine est la seule substance qui soit certainement très tératogène :

C'est un antagoniste de l'acide folique qui fut utilisé dans le traitement des leucémies. Il est surtout responsable d'hydrocéphalies, d'encephalomeningocèles, d'anencéphalies associées à d'autres malformations (pied bot, fentes palatines, fentes nasales, dystose craniale, malformation des oreilles).

Le méthotrexate, substance voisine de l'aminoptérine s'est montrée également tératogène mais des observations négatives ont été apportées par Nicholson signalant la fréquence des hypoplasies fœtales (40%).

Le risque « Mutagène » peut lui aussi être considéré comme probable. Il a été prouvé expérimentalement étant donné l'universalité du code génique. Il paraît légitime de généraliser ces observations.

*** Les médicaments du système nerveux central :**

- La Thalidomide :

En 1962, il a été responsable d'une épidémie de malformation et a eu par l'occasion même, le mérite d'attirer l'attention sur le risque tératogène des médicaments. C'est le seul médicament du système nerveux central dont le rôle tératogène est indiscutable. Son mécanisme d'action est encore inconnu.

- Les anticonvulsivants :

En 1963 VILLUMSEN et ZACHAU CHRISTIANSEN au cours d'une enquête prospective ont montré la relation entre traitement anti-épileptique et malformations. D'autres auteurs ont par la suite confirmés ces données.

Les femmes épileptiques traitées ont 3 à 5 fois plus de risque d'avoir un enfant malformé que les enfants épileptiques non traités. Chez ces dernières, la fréquence des malformations est identique à celle que l'on observe chez les témoins. Le traitement anti-épileptique est généralement multiple et il est difficile d'identifier le ou les médicaments (s) en cause.



- La diphenylhydantoïne est tératogène :

MAJEWSKI F. en 1970 en étudiant la tératogonicité des anticonvulsivants, sur 111 enfants de mères épileptiques, dont 93 traitées et 18 non traitées constate une embryopathie spécifique chez 7,1% des enfants dont la mère avait une monothérapie (Hydantoïne ou barbuturique) et 17,6% de ceux des mères sous polythérapie. Il n'y a pas eu d'embryopathie chez les mères non traitées.

- La triméthadime, est également suspectée.

Les barbituriques, le meprobamate et les dérivés de la benzodiazépine sont suspectés mais sans preuves convaincantes.

- Les anorexigènes :

Les résultats des études sur l'effet tératogène des amphétamines sont contradictoires.

- Le Lithium :

Les sels de Lithium ont une action bien tératogène connue chez les invertébrés. L'action tératogène des sels Lithium, aux doses employées en psychiatrie, est probable et semble porter essentiellement sur l'appareil cardio-vasculaire.

- L'aspirine :

A un effet tératogène certains chez l'animal a des doses très élevées. Quant à son action tératogène chez l'homme, les publications sont contradictoires.

- Les dérivés de la phénothiazine :

Sont souvent employés comme tranquillisants ou antiémétique pendant la grossesse. En ce qui concerne leur effet sur l'embryon, les publications sont contradictoires.

- Les anesthésiques :

Expérimentalement, la plupart des anesthésiques généraux en particulier, l'halothane et le protoxyde d'azote sont tératogènes.

KNILL JONES et COLL (1975) ont trouvé au Royaume-Unis que le taux d'avortements est de 15,5% si la mère est exposée.

SMITHELLS (1976) fait état de quelques études qui sont en faveur d'un effet abortif et éventuellement tératogène chez les personnes de salles d'opérations.

* Les hormones :

On sait que les androgènes ont une action masculinisante sur le fœtus femelle. La plupart des progestatifs de synthèse ont une action androgène plus ou moins marquée. Cette masculinisation n'intéresse que les organes génitaux externes.

La question d'une éventuelle action tératogène des oestroprogestatifs a été posée. Certains auteurs rapportent une augmentation de l'incidence des malformations après leurs administrations, en début de grossesse (test de grossesse souvent) le taux de malformation observé n'est jamais très élevé.

Le clomifène a une action tératogène chez le rat :
Expérimentalement, la question reste discutée chez l'homme.

* Les corticoïdes :

Expérimentalement, l'administration de la cortisone à la souris en gestation retarde la date de fermeture de la fente palatine chez le souriceau (VEJELABS, B). On n'observe pas d'action tératogène chez le rat. Chez l'homme les conclusions de nombreuses publications sur ce sujet ne sont pas parfaitement claires.

Les traitements antithyroïdiens :

Qu'il soit traitement iodé ou d'antithyroïdiens de synthèse, ils peuvent entraîner des goitres congénitaux, avec ou sans trouble fonctionnel. Thyroïdiens mais susceptibles d'avoir un

retentissement mécanique (compression trachée œsophagienne) qui peut nécessiter un traitement d'urgence.

* Les antibiotiques :

Les effets toxiques des antibiotiques sont connus, mais l'effet tératogène proprement dit a été rapporté pour peu d'antibiotique.

Ethionamide :

Son effet tératogène a été rapporté en 1966 par POTWOROWSKA et COLL.

En 1979, SHNEERSON, J. M. et FRANCIS, R. montrent que le placenta n'est pas une barrière à l'ethambutol mais sans déceler des malformations dans leurs observations.

Le Metronidazole a été signalé comme agent tératogène.

* Les anticoagulants :

Les dérivés de la coumarine, traversant le placenta peuvent entraîner un syndrome hémorragique périnatal. On a décrit un véritable syndrome malformatif dû à la Warparine et qui comporte : chondrodystrophie ponctuée, effondrement du massif nasal et atrophies optiques (WARKANY, 1976).

* Quinine :

Aux doses thérapeutiques habituelles, la quinine est dépourvue de danger. Absorbée à dose massive dans un but abortif, la quinine est tératogène et provoque des anomalies neurologiques digestives et squelettiques (TAYLOR et COLL, 1934-1937).



*** Antidiabétiques :****L'insuline :**

Son rôle bénéfique est certain chez les femmes diabétiques et le taux de malformations revient à des chiffres normaux chez les femmes qui, durant des grossesses antérieures, non traitées par l'insuline avaient eu des enfants malformés avec une fréquence anormale.

Les hypoglycémiantes de synthèse (sulfamides et biguanides), ils ont une action tératogène chez l'animal. Chez l'homme, quelques observations isolées jettent une certaine suspicion sur leur rôle tératogène possible. Mais, faut-il attribuer la responsabilité des malformations observées au Diabète non ou mal corrigé par le traitement ou au traitement lui-même ?.

*** Toxiques divers :****Alcool :**

Son effet nuisible est soupçonné depuis longtemps, mais ce n'est que récemment en 1967 (LEMOINE et COLL) qu'une véritable action tératogène de l'alcoolisme maternel a été montrée.

D'après le même auteur, sur 127 enfants de mères alcooliques, 27% présentaient des anomalies.

Le syndrome malformatif est actuellement bien défini. Le syndrome alcoolique fœtal comporte :

- un retard de croissance pré et postnatal.
- une dysmorphie céphalique (microcéphalie modérée, petites fentes, palpébrales avec épicanthus, hypoplasie maxillaire, division palatine fréquente).
- Des anomalies cardiaques et articulaires. Au cours du développement, on observe un retard psychomoteur.

Sur 56 enfants atteints d'embryo-foetopathie alcoolique, 16 présentent une malformation cardiaque, sur les 16 cardiopathies, on notait 10 cas de CIA.

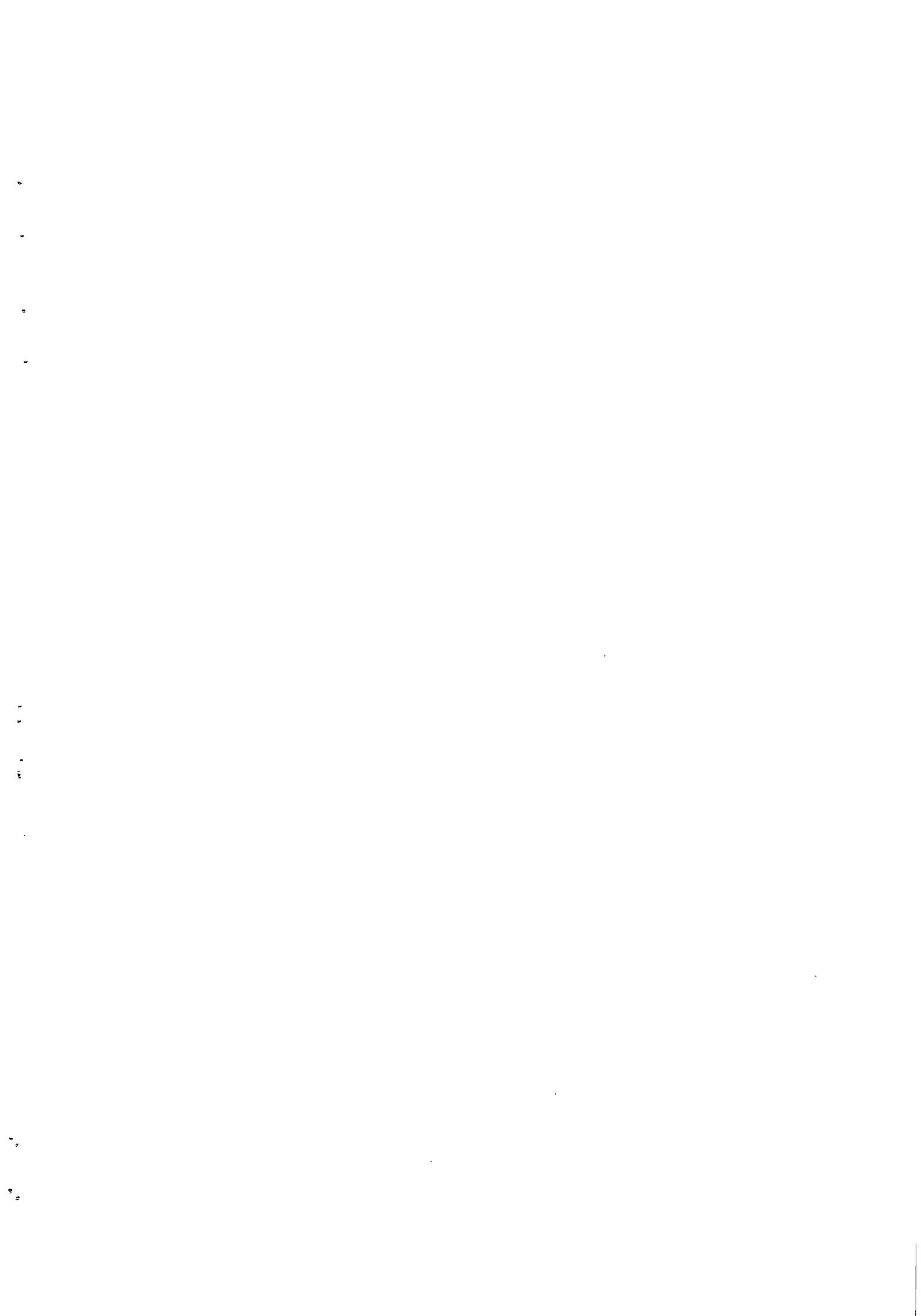
Les substances industrielles :

Le plomb, le cuivre, l'arsenic, le phosphore, le benzène, le sulfure de carbone ne sont pas tératogènes mais peuvent donner lieu à des avortements. Le mercure par contre peut donner lieu à des malformations. Lors des accidents de MINAMATA, des nouveau-nés de mères intoxiquées étaient atteints d'encéphalopathies associées à des anomalies oculaires et dentaires.

Les stupéfiants :

Les morphiniques ne sont pas tératogènes mais l'intoxication chronique atteint également le fœtus qui peut présenter à la naissance un état de manque mortel.

Quant au L.S.D. et le chanvre indien, ils semblent dénués de tout danger tératogène.



Le tabac :

Le tabac n'est pas tératogène mais responsable d'hypotrophie fœtale et de prématurités lorsque la consommation dépasse 10 cigarettes par jour.

EVANS et COLL en 1979 (76) ont trouvé un taux global de malformation de 2,8% chez les femmes qui fument comme chez celles qui ne fument pas. KELSEY lui trouve que les femmes qui fument plus de 20 cigarettes par jour ont un risque multiplié par 1,6.

▪ Facteurs nutritionnels :**Carence en Iode :**

Elle est responsable de goitre endémique. Elle pourrait également être responsable de malformation de tous ordres.

Zinc :

BERGHANN, K. E. et COLL (11) pensent qu'il y aurait une relation entre les perturbations du métabolisme du zinc et la survenue de spina-bifida.

Vitamine A :

Certains incriminent la carence, d'autres l'hypervitaminose A dans la survenue des dysraphies du tube neural.

La baisse d'anencéphalie observée dans de nombreux pays (USA, Grande Bretagne, Canada etc.) fait émettre l'hypothèse d'une relation entre la nutrition et l'anencéphalie KUCERA J.



NOTRE ETUDE



I Méthodologie :

1. Lieu et période d'étude :

L'étude a lieu dans le service de Pédiatrie du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré du 1^{er} janvier au 30 septembre 1998.

Situé au centre ville de Bamako, la Pédiatrie du centre hospitalier est le seul service de référence des enfants malades tant du district de Bamako que le reste du pays.

Il se compose de quatre unités d'hospitalisation d'enfants, une unité de réanimation dont la capacité d'accueil vient d'être améliorée en septembre 98. Cette dernière comporte :

- Quatre couveuses fonctionnelles
- Cinq petits berceaux fonctionnels
- Cinq grands berceaux fonctionnels
- Cinq grands lits fonctionnels.

2. Echantillonnage :

L'étude est faite sur un échantillon exhaustif de tous les nouveau-nés admis au service du 1^{er} janvier au 30 septembre 1998.

3. Les critères d'inclusions :

Seront inclus dans l'étude tous les nouveau-nés :

- de moins de 28 jours présentant au moins une malformation congénitale
- ayant été référés ou pas à la consultation pédiatrique
- provenant du district de Bamako ou de l'intérieur du pays

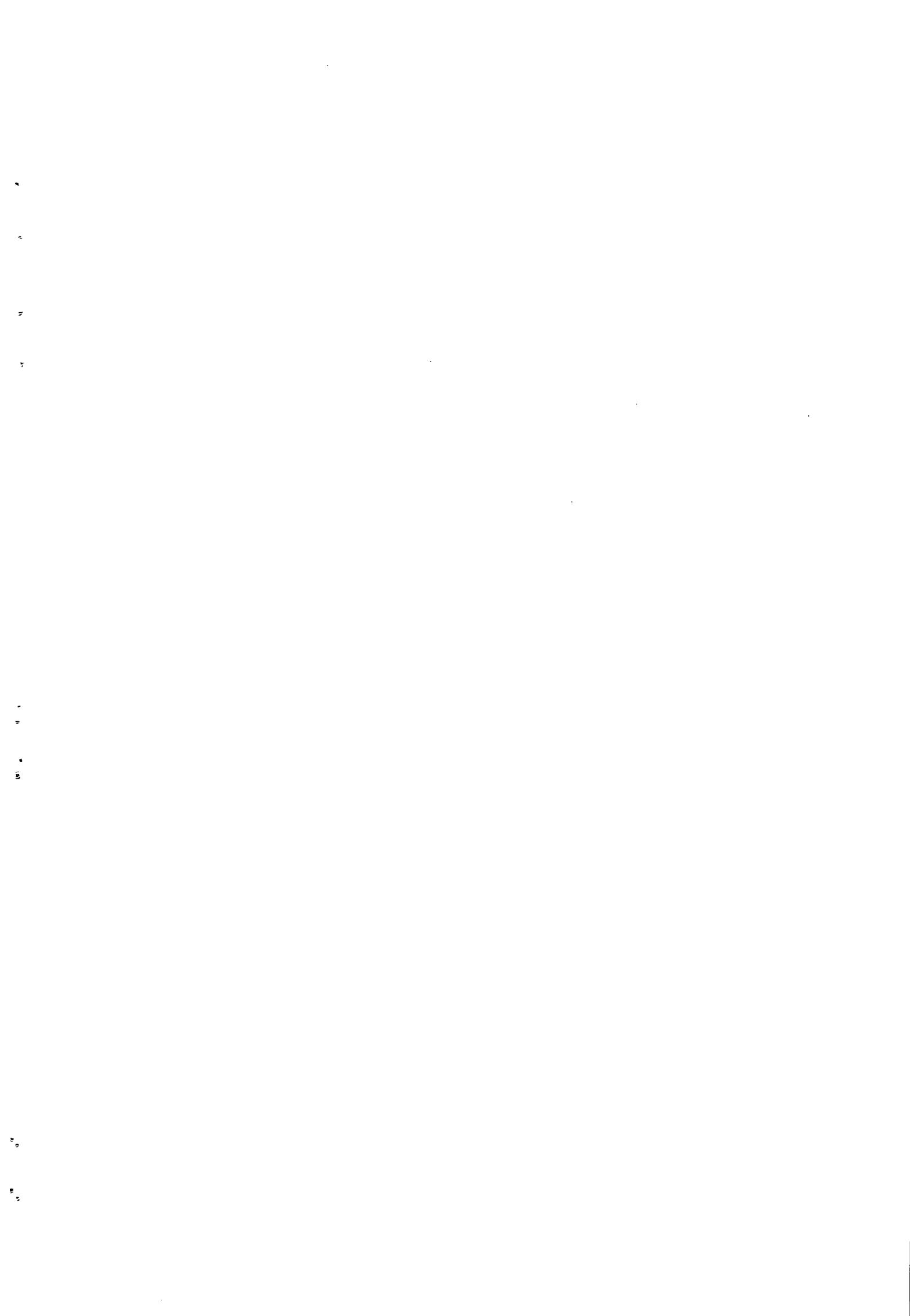
4. Les critères d'exclusions :

Seront exclus de l'étude tous les nouveau-nés ne remplissant pas ces critères ci-dessus cités.

5. Mode de recrutement et paramètres étudiés :

Les paramètres étudiés, figurant sur un questionnaire annexé à ce travail sont :

- l'âge maternel
- la parité
- les pathologie de la grossesse en cours
- les antécédents familiaux
- les caractéristiques du nouveau-né malformé (l'état de l'enfant à l'admission, le sexe, le poids, la taille, le périmètre crânien et le terme)
- Le type de malformations congénitales observées.



6. La méthode d'évaluation des différents paramètres :

Comporte :

- **L'interrogatoire :**

Qui vise surtout la recherche des cas d'hérédités susceptibles d'être en cause et permettre ainsi d'établir l'arbre généalogique

- **L'examen physique complet :**

Est fait par nous et un pédiatre du service. Cet examen a pour souci particulier de décrire macroscopiquement les malformations extérieures, rechercher une pathologie éventuellement associée et d'en évaluer un devenir immédiat.

Il faut noter que certains nouveau-nés sont décédés avant leur admission (décès constaté à l'arrivée).

- **La photographie :**

Elle est effectuée dans certains cas en fonction de nos moyens, de l'importance du vice de structure, et toujours avec l'accord des parents.

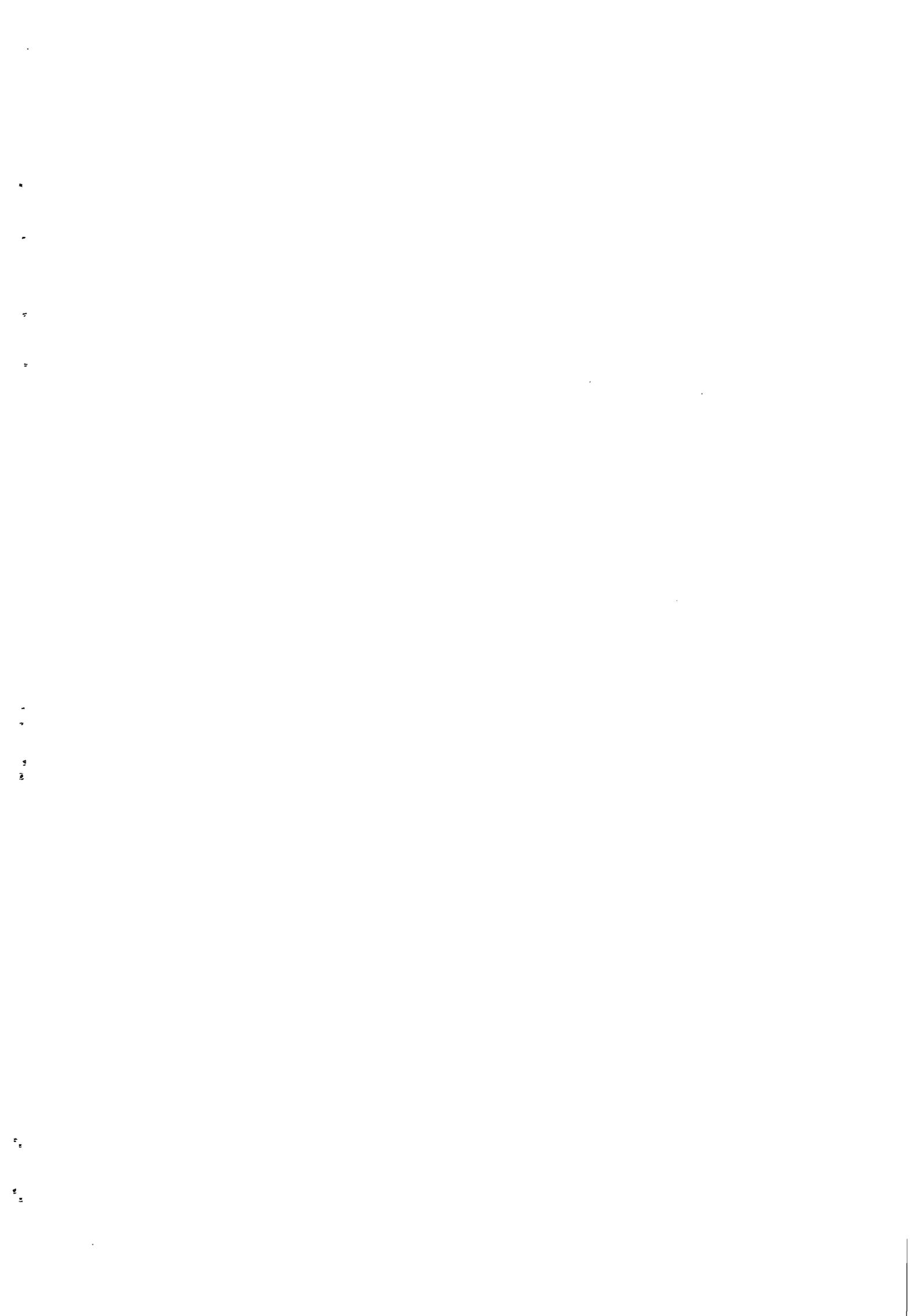
7. Traitement des données :

Le questionnaire, le masque de saisie et l'analyse des données ont lieu sur l'ordinateur avec un logiciel de type EPI-INFO 5.0 version française.

8. Les limites de l'étude :

Cette étude porte sur des nouveau-nés admis en pédiatrie donc une population déjà sélectionnée et ses résultats ne sauraient être extrapolés à l'ensemble des nouveau-nés des autres structures d'accouchement et d'hospitalisation encore moins à l'ensemble des nouveau-nés du Mali.

Par ailleurs, compte tenu de certaines contraintes, ce travail n'aborde presque pas les malformations internes décelables par des explorations paracliniques.



II Résultats et commentaires :

1. Fréquence globale :

Sur 1 213 nouveau-nés de moins de 28 jours admis du 1^{er} janvier au 30 septembre 1998, nous avons recensé 60 cas de malformations congénitales. Soit une prévalence de 4,94 % des admissions à l'unité de réanimation néonatalogie du service.

2. Origine des nouveau-nés malformés :

Tableau 1 : Répartition des 60 nouveau-nés malformés selon la provenance :

Structure de santé	Effectif	Pourcentage
Maternité HGT	15	25
Centre de référence CV	17	28,34
CSCOM du district	11	18,33
Autres centres du district	8	13,33
Autres centres du pays	9	15
TOTAL	60	100

Le plus grand nombre de nouveau-nés est venu du centre de référence de la commune V et la maternité du CHU Gabriel Touré où des compétences paracliniques et médicales existent pour dépister et référer les nouveau-nés malades.

3. Les caractéristiques de la population étudiée :

3.1 L'âge maternel :

Tableau 2 : Répartition des mères des enfants malformés selon l'âge

Age des mères	Effectif	Pourcentage
< 19 ans	10	16,67
20 – 29 ans	26	43,34
30 – 39 ans	22	36,67
40 – 49 ans	2	3,33
TOTAL	60	100

La tranche d'âge maternel 20 – 29 ans est la plus représentée avec 43,34 % de la population étudiée.



3.2 La parité de la mère :

Tableau 3 : Répartition des mères des enfants malformés selon la parité.

Parité des mères	Effectif	Pourcentage
Primipare	17	28,33
Multipare	43	71,67
TOTAL	60	100

Les nouveau-nés de mères multipares sont les plus nombreuses avec 71,67 % de la population étudiée.

3.3 Le niveau de scolarisation des mères :

Tableau 4 : Répartition des mères des enfants malformés suivant le niveau de scolarisation.

Niveau de scolarisation des mères	Effectif	Pourcentage
Analphabète	37	61,66
Primaire	12	20
Secondaire	6	10
Supérieur	1	1,67
Coranique	4	6,67
TOTAL	60	100

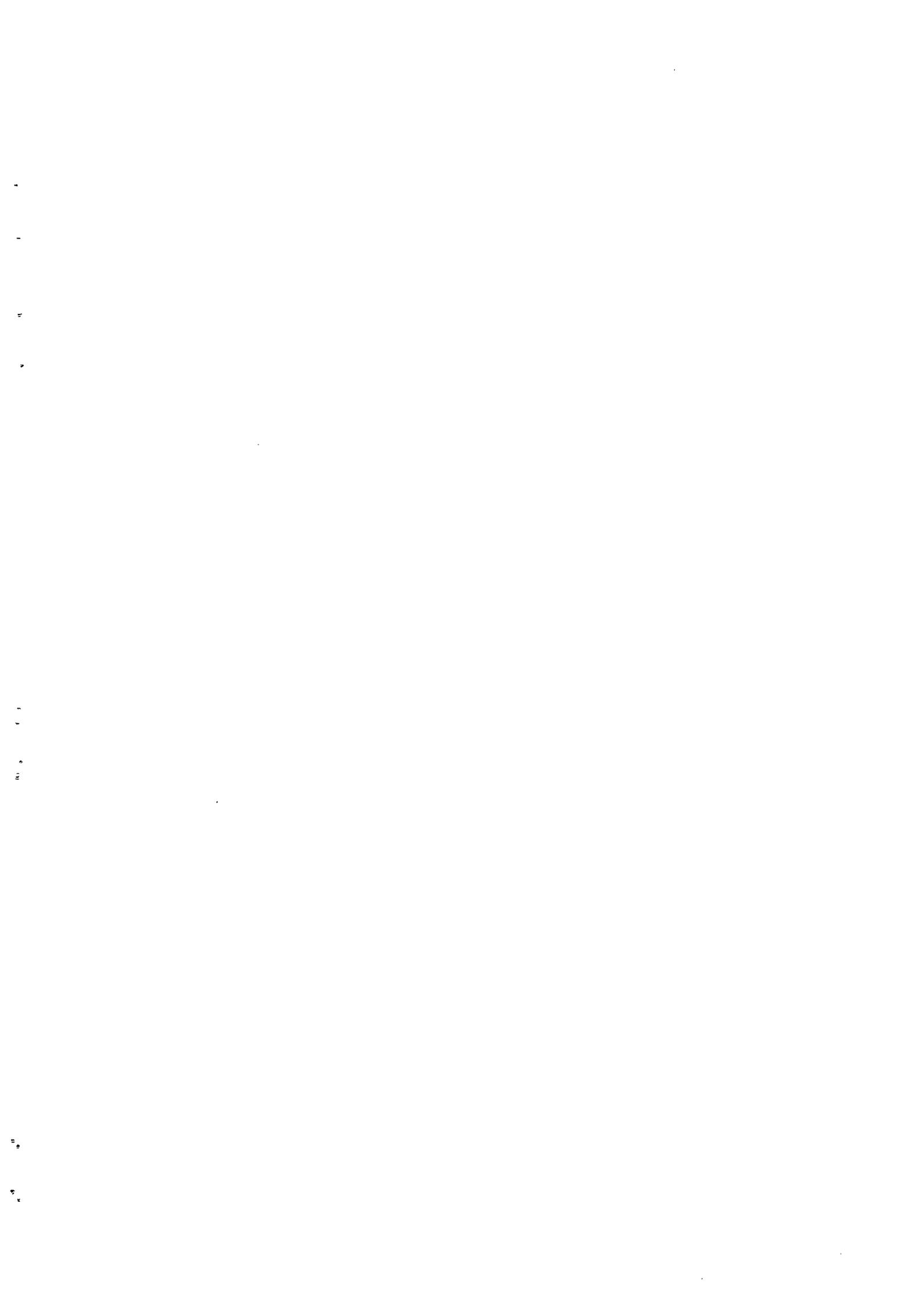
Les mères analphabètes sont les plus représentées avec 61,66 % , ce qui est conforme aux données démographiques du Mali, où l'analphabétisme reste encore préoccupant tant chez les femmes que chez les hommes.

3.4 La profession de la mère :

Tableau 5 : Répartition des mères des enfants malformés selon la profession.

Profession des mères	Effectif	Pourcentage
Ménagère	51	85
Paysanne	3	5
Fonctionnaire	2	3,33
Autres	4	6,67
TOTAL	60	100

Les nouveau-nés de mère ménagères sont les plus nombreuses avec 85 % de la population étudiée.



3.5 La profession du père :

Tableau 6 : Répartition des pères des enfants malformés selon la profession.

Profession des pères	Effectif	Pourcentage
Fonctionnaire	7	11,66
Commerçant	16	26,67
Paysan	17	28,33
Ouvrier	13	21,68
Autres	7	11,66
TOTAL	60	100

Les nouveau-nés de père commerçant et paysan sont les plus représentés avec respectivement 26,67 % à 28,33 % de la population étudiée.

3.6 L'ethnie du père :

Tableau 7 : Répartition des pères des enfants malformés selon l'ethnie.

Ethnie du père	Effectif	Pourcentage
Bambara	22	36,66
Peulh	10	16,67
Malinké	10	16,67
Sarakolé	8	13,34
Sonhrai	7	11,66
Autres	3	5
TOTAL	60	100

Le plus grand nombre de nouveau-né est d'ethnie Bambara avec 36,66 %, ce qui est concordant avec la répartition des maliens en fonction de l'ethnie.

3.7 Les antécédents personnels du nouveau-né :

Tableau 8 : Répartition des mères des enfants malformés suivant les antécédents pathologiques.

Antécédents pathologiques	Effectif	Pourcentage
Sans antécédents pathologiques connus	54	90
Drépanocytose	4	6,67
HTA	2	3,33
TOTAL	60	100

L'étude de nos dossiers a mis en évidence que 90 % des mères n'ont pas d'antécédents pathologiques connus comme le montre le tableau 8.



Tableau 9 : Répartition des mères des enfants malformés suivant le nombre de consultations prénatales effectuées.

Consultation prénatale	Effectif	Pourcentage
CPN \geq 3	48	80
CPN < 3	12	20
TOTAL	60	100

80 % des mères ont été suivies au cours de leur dernière grossesse.

Tableau 10 : Répartition des mères des enfants malformés selon le bilan prénatal paraclinique effectué pendant la grossesse.

Bilan prénatal paraclinique	Effectif	Pourcentage
Honoré	6	10
Non honoré	54	90
TOTAL	60	100

Il ressort du tableau 10 ci-dessus que 90 % des mères ne font aucun bilan prénatal paraclinique pendant leur grossesse. Ce qui explique que la plupart des pathologies des nouveau-nés ne sont découvertes qu'après la naissance.

Tableau 11 : Répartition des mères des enfants malformés selon le lieu d'accouchement.

Lieu d'accouchement	Effectif	Pourcentage
Maternité	51	85
Domicile	7	11,67
En cours de route	2	3,33
TOTAL	60	100

L'analyse du tableau 11 montre que 85 % des mères ont accouché dans une maternité. Ce qui laisse échapper peut de malformations évidentes et graves.

3.8 Etat d'admission des nouveau-nés :

Tableau 12 : Répartition des nouveau-nés malformés selon l'état d'admission à la pédiatrie.

Etat du nouveau-né à l'arrivée	Effectif	Pourcentage
Décès constaté à l'arrivée	3	5
Vivant	57	95
TOTAL	60	100

Le tableau 12 illustre que 5 % des nouveau-nés sont arrivés décédés dans le service



3.9 L'âge du nouveau-né :**Tableau 13 :** Répartition des nouveau-nés malformés suivant l'âge des nouveau-nés à l'admission.

Age des nouveau-nés	Effectif	Pourcentage
< 7 jours	48	80
8 - 14 jours	4	6,67
15 - 21 jours	6	10
21 - 28 jours	2	3,33
TOTAL	60	100

La majorité des nouveau-nés 80 % est admis avant 7 jours de vie comme illustre le tableau ci-dessus.

3.10 Le sexe du nouveau-né :**Tableau 14 :** Répartition des nouveau-nés malformés selon le sexe.

Le sexe des nouveau-nés	Effectif	Pourcentage
Masculin	39	65
Féminin	19	31,67
Ambiguïté	2	3,33
TOTAL	60	100

Il ressort du tableau 14 que les nouveau-nés de sexe masculin sont les plus nombreux. Le sex-ratio est de 2,5 pour le sexe masculin. Soulignons que 3,33 % des données avaient une ambiguïté sexuelle.

3.11 Le poids de naissance :**Tableau 15 :** Répartition des nouveau-nés suivant le poids de naissance.

Le poids de naissance	Effectif	Pourcentage
< 2500 g	34	56,66
> = 2500 g	26	43,34
TOTAL	60	100

La majorité des nouveau-nés ont moins de 2500 g 56,66 % de la population étudiée.



3.12 La taille de naissance :**Tableau 16 :** Répartition des nouveau-nés malformés suivant la taille de naissance.

Taille de naissance	Effectif	Pourcentage
< 47 cm	29	48,33
47 - 52 cm	20	33,33
> 52 cm	11	18,34
TOTAL	60	100

Les nouveau-nés de moins de 47 cm sont les plus représentés avec 48,33 % comme le montre le tableau ci-dessus.

3.13 Le périmètre crânien de naissance :**Tableau 17 :** Répartition des nouveau-nés malformés suivant le périmètre crânien.

Périmètre crânien	Effectif	Pourcentage
< 33 cm	35	58,33
33 - 35 cm	15	25
> 35 cm	10	16,67
TOTAL	60	100

Les nouveau-nés dont le périmètre crânien est < 33 cm sont les plus nombreux avec 58,33 % de l'effectif étudié.

3.14 Le terme de la grossesse :**Tableau 18 :** Répartition des nouveau-nés malformés suivant le terme de la grossesse.

Terme de la grossesse	Effectif	Pourcentage
Prématurité	8	13,33
A terme	52	86,67
TOTAL	60	100

La majorité des nouveau-nés sont issus d'une grossesse à terme représente 86,67 % de la population étudiée comme l'illustre le tableau 18.



3.15 Le siège de la malformation congénitale :**Tableau 19 :** Répartition des nouveau-nés malformés suivant le siège de la malformation.

Siège de la malformation	Effectif	Pourcentage
Membre	22	36,66
Système nerveux	6	10
Face	6	10
Tractus digestif	6	10
Uro-génital	4	6,67
Parois abdominale antérieure et le cordon	3	5
Peau	2	3,33
Syndrome malformatif	11	18,34
TOTAL	60	100

L'analyse du tableau 19 révèle que :

- les malformations siégeant aux membres sont les plus représentées avec 22 cas, soit 36,66 % de la population étudiée
- suivi de celles du système nerveux, de la face, et du tractus digestif avec respectivement 10 % soit 6 cas.
- puis de la malformation de l'appareil uro-génital, de la parois abdominale antérieure et du cordon et la peau avec respectivement 6,67 %, 5 % et 3,33 %.
- Notons enfin que les syndrome malformatifs bien définis représentent 18,34 % de l'effectif étudié soit 11 cas.

3.16 Le type de malformation :**Tableau 20 :** Répartition des nouveau-nés malformés suivant le type de malformation.

Type de malformation	Effectif	Pourcentage
Malformation mineure	34	56,66
Malformation majeure	26	43,34
TOTAL	60	100

Ce tableau ci-dessus montre les malformations dites mineures sont les plus représentées avec 34 cas soit 56,66 % de la population étudiée.



3.17 Pathologie associée à la malformation :

Tableau 21 : Répartition des nouveau-nés malformés en fonction des pathologies associées.

Pathologie	Effectif	Pourcentage
Souffrance fœtale	28	46,67
Infection néonatale	24	40
Pathologie non identifiée	8	13,33
TOTAL	60	100

La souffrance fœtale et l'infection néonatale sont les pathologies les plus fréquemment associées à la malformation avec respectivement 46,67 % et 40 % comme illustré dans le tableau 21. Soulignons que ces affections sont aussi les plus dominantes en pratique quotidienne dans le service de néonatalogie

3.18 Le devenir du nouveau-né :

Tableau 22 : Répartition des nouveau-nés malformés selon le devenir immédiat.

Devenir	Effectif	Pourcentage
Décédé	7 *	11,66
Vivant	33	55
Indéterminé	20 *	33,34
TOTAL	60	100

Ce tableau montre que 55 % des nouveau-nés ont été hospitalisé en pédiatrie.

* Les cas de décès sont ceux constatés à l'arrivée (Tableau 12) et ceux enregistrés pendant le premier jour d'hospitalisation.

* Les cas indéterminés sont ceux des nouveau-nés transférés et référés dans d'autres service et ceux des mères ayant refusés l'hospitalisation.



4. Le type de malformation par appareil touché :

4.1 Malformation des membres : (Photos 1, 2, 3)

Tableau 23 : Répartition des nouveau-nés dont la malformation siège aux membres suivant le type et le sexe.

Type de malformation	Masculin	Féminin	Total
Anomalie du genoux	2	0	2
Anomalie du bras et de l'avant-bras	2	1	3
Pied-bot uni- et bilatéral	5	3	8
Polydactylie uni- et bilatérale	6	2	8
Syndactylie unilatérale	1	0	1
TOTAL	16	6	22

Les pieds et les mains sont les plus affectés par la malformation comme l'illustre le tableau ci-dessus :

Les anomalies du genoux sont représentées par :

- Un genoux recurvatum associé à un pied-bot unilatéral gauche
- Une luxation du genoux en flexion

Les affections touchant le bras et l'avant-bras sont dominées par :

- Une agénésie de l'avant-bras et la main droite associée à une hypoplasie des 5 doigts de la main gauche.
- Une phocomélie bilatérale symétrique des quatre membres
- Une brachymélie unilatérale droite avec syndactylie gauche et une palmure du poignet.

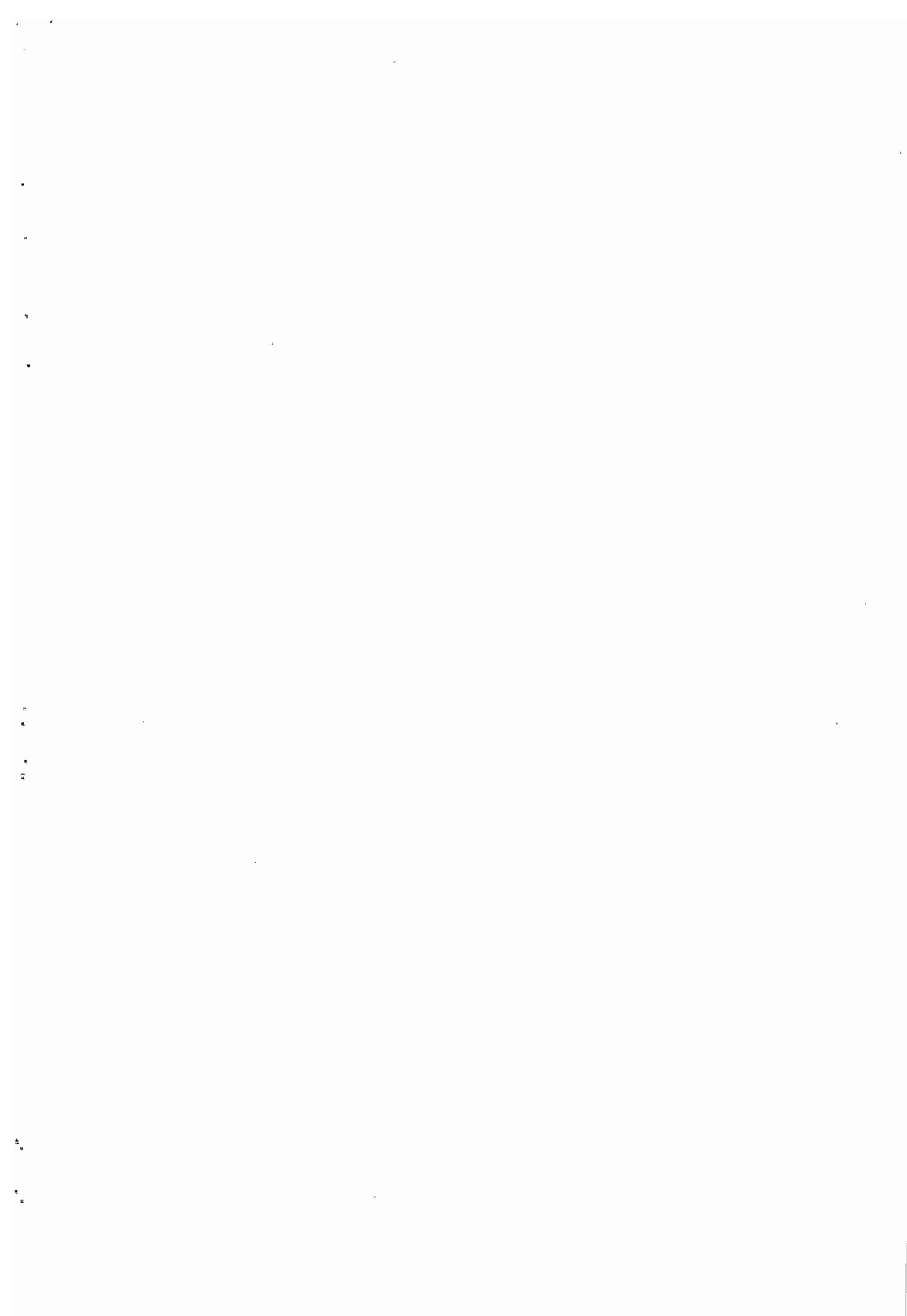
Les pieds-bots varus-équins et les polydactylies représentent 16 cas de l'ensemble des malformations observées au niveau des membres.

4.2 Les malformations du système nerveux : (Photos 4, 6)

Tableau 24 : Répartition des nouveau-nés dont la malformation siège au niveau du crâne et le système nerveux suivant le type et le sexe.

Type de malformation	Masculin	Féminin	Total
Macrocéphalie + Fente labiale	1	0	1
Méningo-encéphalocèle	1	0	1
Hydrocéphalie congénitale	1	0	1
Spina-bifida	3	0	3
TOTAL	6	0	6

Le Spina-bifida est le plus fréquent des malformations du système nerveux. Soulignons que parmi ces malformations le système nerveux deux cas de décès immédiat après l'admission (Hydrocéphalie congénitale et Macrocéphalie).



4.3 Les malformations du Tractus digestif :

Tableau 25 : Répartition des malformations du Tractus digestif suivant le type et le sexe.

Type de malformation	Masculin	Féminin	Total
Atrésie de l'œsophage	0	1	1
Imperforation anale	3	2	5
TOTAL	3	3	6

Le tableau 25 illustre que l'essentiel des malformations du tractus digestif est dominé par les imperforations anales. Soulignons que parmi les malformations ano-réctal 3 cas étaient isolés et 2 cas associés à une fente labiale et un Talus réductible des 2 pieds. Ces urgences chirurgicales ont tous été transférés à la chirurgie infantile.

4.4 Les malformations de la face : (Photos 5)

Tableau 26 : Répartition des malformations de la face suivant le type et le sexe.

Type de malformation	Masculin	Féminin	Total
Fente labiale unilatérale	2	2	4
Fente labiale bilatérale (Bec de lièvre)	0	2	2
TOTAL	2	4	6

Les malformations de la face sont constituées par la fente labiale comme le montre le tableau 26. Les fente labiale unilatérale représentent 4 cas dont 3 cas isolés et 1 cas associé à un pied-bot unilatéral. Les fente labiale bilatérale sont 2 cas isolés (Photo 5).

4.5 Les malformations uro-génitales :

Tableau 23 : Répartition des nouveau-nés présentant une malformation uro-génitale suivant le type et le sexe.

Type de malformation	Masculin	Féminin	Total
Hypospadias	2	-	2
Ambiguïté sexuelle (Pseudo-hermaphrodisme)	-	-	2
TOTAL	2	-	4

Notons 2 cas d'ambiguïté sexuelles qui n'ont pas été explorés compte tenue de nos objectifs, mais aussi du faite que ces nouveau-nés sont rapidement perdus de vue.



4.6 Les malformations de la paroi abdominale antérieures et le cordon :

Tableau 28 : Répartition des malformations de la paroi abdominale antérieure et le cordon suivant le type et le sexe.

Type de malformation	Masculin	Féminin	Total
Omphalocèle	1	1	2
Aplasia de la paroi abdominale	0	1	1
TOTAL	1	2	3

L'analyse de ce tableau ci-dessus montre que deux cas d'omphalocèles ont été enregistré qui ont été transférés à la chirurgie infantile.

1 cas d'aplasie de la paroi abdominale a été noté avec extériorisation du contenu abdominal. Ce nouveau-né est décédé immédiatement à cause du nécrose amorcé des intestins.

4.7 Les malformations de la peau : (Photos 7, 8) annexe 1

Deux cas d'ichtyose de sexe féminin ont été enregistrés au cours de cette étude. Ces nouveau-nés ont été référés au service de dermatologie de l'institut Marchoux de Bamako.

4.8 Les syndromes malformatifs bien définis :**4.8.1 Le syndrome oculo-vertébral ou syndrome de Franschetti Goldenhar :**

Il représente 5 % de la population étudiée. Initialement décrit par Vonart en 1845 et reconnu comme entité distincte par Goldenhar en 1952. Les anomalies constatées chez nos malades sont :

- Une malformation de l'oreille externe : Hypoplasie des pavillons des 2 oreilles avec un conduit auditif externe rétréci et imperforé
- Deux condylomes tétragiens de taille différent dont le plus grand renferme un fistule borgne
- Une Macrocéphalie avec hypoplasie mandibulaire et une déformation cervicale.

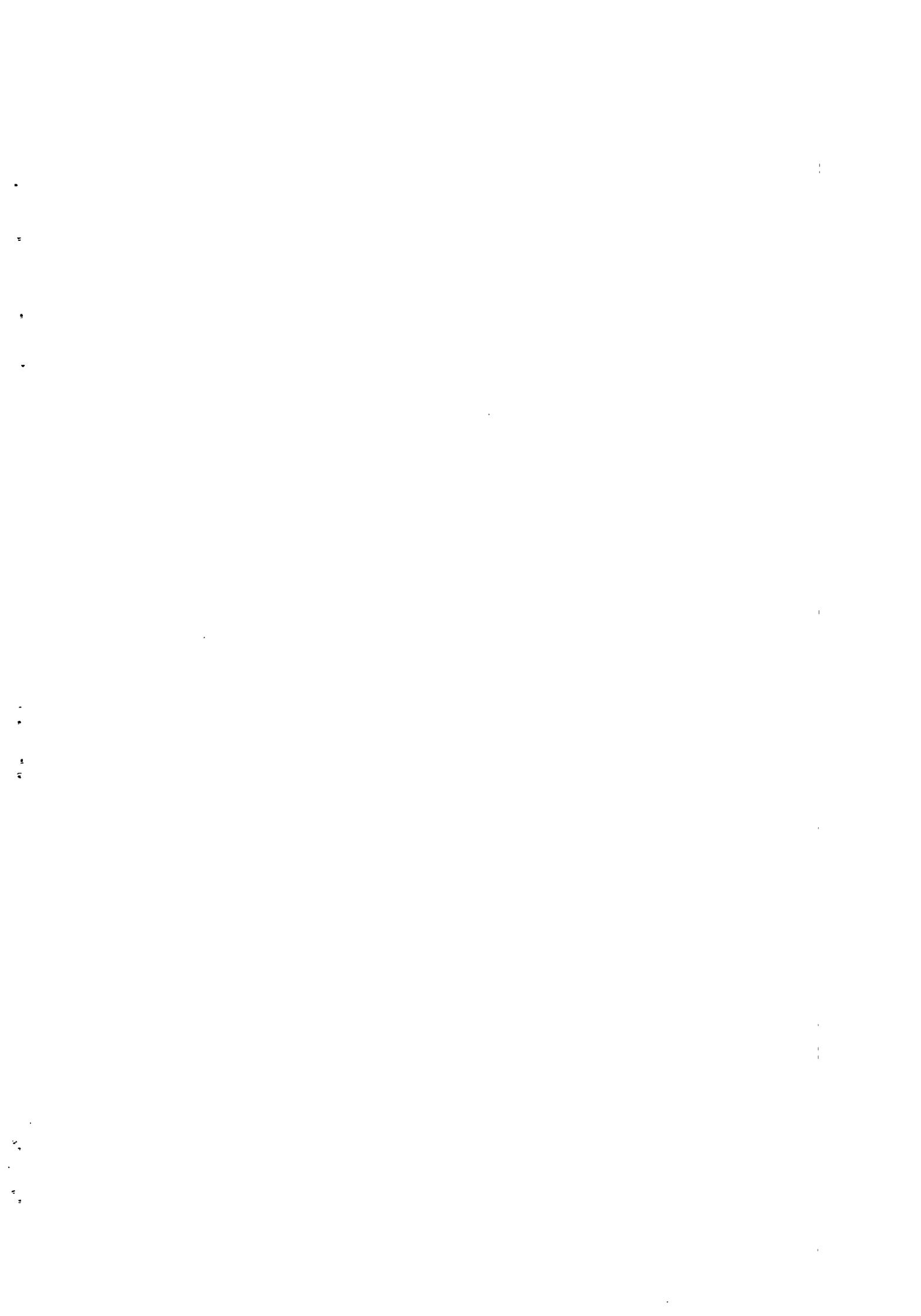
Il faut souligner qu'un des nouveau-nés présentant ce syndrome est admis décédé. Le deuxième a bénéficié d'une évacuation à l'étranger à la demande de ses parents. Enfin, le dernier a été transféré à la chirurgie pour imperforation anale associée.

4.8.2 Le syndrome Prune-Belly : (Photos 11, 12)

Trois nouveau-nés soit 5 % de l'échantillon présentaient :

- Une Hypoplasie congénitale de la musculature abdominale
- Une Cryptorchidie chez le garçon
- Une peau fripée

Tous ces nouveau-nés ont été hospitalisé en pédiatrie pour infection néonatale associée.



4.8.3 L'Ostéogénèse imparfaite type Porak et Duranté : (Photos 9, 10)

Deux garçons de notre série présentaient :

- Une déformation Orthopédique des quatre membres, courts, trapus avec des coudures et des torsions
- Un crâne mou
- Une Hyperflexibilité ligamentaire, des fractures multiples avec des cals vicieux à certains foyers donnant aux squelettes un aspect en bambou.

Ces nouveau-nés ont été hospitalisé pour infection néonatale avant leur prise en charge orthopédique.

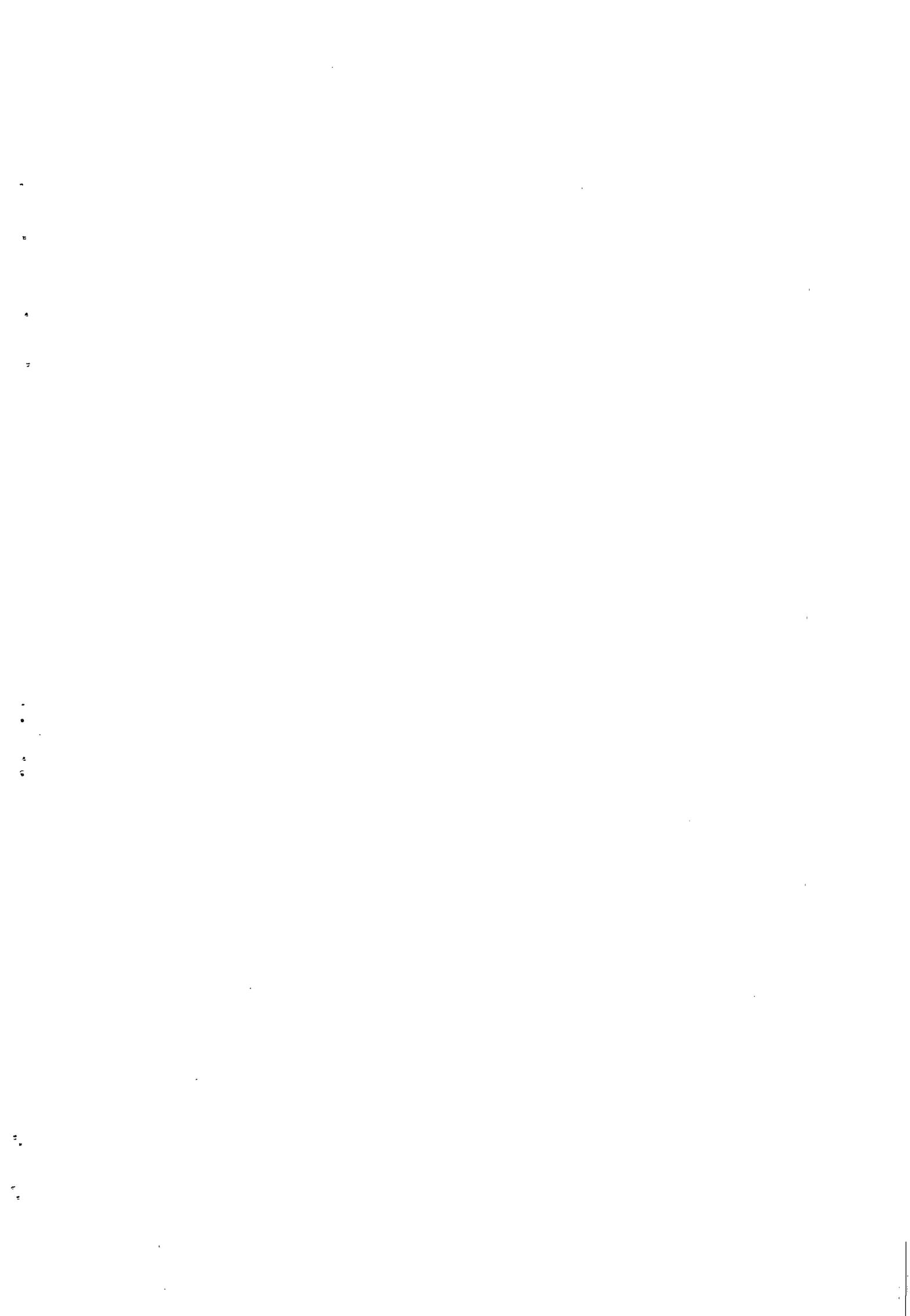
4.9 Les aberrations chromosomiques :

Elles sont représentées essentiellement par le Mongolisme ou la Trisomie 21. Nous avons retenu 3 garçons présentant un tableau évocateur :

- Une dysmorphisme faciale avec : un faciès lunaire, un crâne rond et petit, un cou court, un nez trapu et court, une macroglossie.
- Un espacement interdigital, un pli palmaire unique et un hippocratisme digital.
- Une hypotonie axiale.

Cette trisomie 21 représente 5 % de nos malades et ont été hospitalisé pour souffrance et infection néonatale et n'ont fait d'objet d'aucun bilan paraclinique compte tenu des objectifs fixés par l'étude, et l'importance du plateau technique dans ce domaine .

Au terme de ce travail préliminaire, il nous paraît remarquable l'absence de cas de malformations cardio-vasculaires, qui pourrait s'expliquer par le nombre réduit de la population cible de cette étude.



III Discussions :

1. Fréquence globale :

Soulignons que notre étude a rapporté 4,94 % à l'unité de réanimation du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré pendant 9 mois d'étude. Ce résultat concorde avec les conclusions des études menées dans d'autres pays notamment :

- Celle de Coulibaly, Zerbo et Coll. (36) : qui dans une étude prospective faite pendant 8 mois à l'unité néonatalogie du service de pédiatrie du CHU de COCODY a retrouvé 31 cas de malformations congénitales soit 4,9 % des admissions ;
- Tchokoteu PF et Coll. (87) : qui en une période de 51 mois à l'Hôpital Général de Yaoundé, sur 1 568 nouveau-nés vivants, 94 étaient porteurs de malformations congénitales soit une incidence de 6 % ;
- Assimadi K et Coll. (5) : A Lomé, à partir d'une étude épidémiologique de cas témoins dans 2 maternités principales de Lomé, pendant 49 mois d'étude et portant sur 11 066 naissances, 3,86 % de nouveau-nés étaient malformés ;
- Roux CH et Coll. (80) : Dans les meilleures conditions d'étude, au cours d'une étude prospective en 5 ans, ont trouvée une incidence de 3,37 % ;

2. Caractéristique de la population étudiée :

2.1 L'âge maternel : (Tableau 2)

La tranche d'âge maternel 20 – 29 ans est la plus représentée avec 43,34 % par rapport à la tranche d'âge maternel 30 – 39 ans (36,67 %).

Compte tenu de nos objectifs, cette étude ne nous permet pas d'établir une quelconque relation entre l'âge maternel et la survenue des malformations, d'où la nécessité d'approfondir ce travail préliminaire par des études ultérieures. Toutefois soulignons que pour certains auteurs comme :

- Bugnon P. (26) : il existerait un risque accru dès que l'âge maternel dépasse 30 ans et serait de 5,6% chez les femmes de plus de 40 ans.
- Par contre Briard M. L. (25), Roux CH (80), Stoll C (86) , Lambotte C (62) ne trouvent pas de corrélation entre l'âge maternel et la survenue des malformations sauf dans la Trisomie 21 qui est devenue classique comme nous l'avons noté dans notre observation.

2.2 La Parité : (Tableau 3)

Les multipares sont les plus représentées dans notre série. Par rapport aux conclusions de certains auteurs on note :

Briard ML constate qu'il ne semble pas avoir de relation entre le nombre total de gestation chez une femme et la survenue des malformations si l'on ne tient pas compte d'autres facteurs comme l'âge maternel.

Conformément à l'objectif fixé par notre étude descriptive, on ne pouvait pas faire une relation surtout que l'âge maternel et la parité sont directement liés.

2.3 Niveau socio-économique des parents : (Tableau 4, 5, 10)

Nous avons noté une forte représentativité des femmes ménagères (85 %) et analphabètes (61,66 %), de pères à majorité paysan (28,33 %) donc de faible revenue socio-économique.

L'esprit de l'étude étant précis, nous ne pouvons affirmer, faute d'étude analytique, un quelconque rapport entre ces deux paramètres. Toutefois certains auteurs (26, 46, 86) ne trouvent pas d'influence entre le niveau socio-économique des parents et la survenue des malformations congénitales.

Pour Record RG (69), les facteurs socio-économiques des parents jouent un rôle dans le déterminisme de certaines malformations (Ecosse 1954 - 1958).

2.4 Les pathologies de la grossesse : (Tableau 6)

L'étude n'a pas noté d'affection particulière pendant la grossesse des nouveau-nés malformés.

Rumeau-Rouquette (84), Roux CH (80) en 1982 note la fréquence des métrorragies du 1^{er} trimestre au cours des grossesses avec malformations.

Compte tenu de nos spécificité, il serait utile d'approfondir une étude dans ce sens .

2.5 L'état de l'enfant à la naissance : (Tableau 12)

La fréquence des malformations dans une population de nouveau-nés vivants étant de 2 à 5 % rapportée par la littérature, celle des mort-nés semblerait très élevée comme rapporte :

Briard ML (25), au cours d'une étude rétrospective a trouvé 12, 45%.

Roux CH (80), observe 14,28% au cours d'une étude prospective.

Il ressort de ces études que près de 15 % des mort-nés sont malformés. Soulignons que, du faite que notre étude a lieu en pédiatrie et non en maternité, nous n'avons noté que 5 % des décès constatés à l'arrivée des nouveau-nés malformés.

2.6 L'âge de l'enfant étudié : (Tableau 13)

Même dans les meilleures conditions d'examen néonatal, combien de malformations passent inaperçues ?, et sont découvertes plutard.

Notons que notre étude rapporte que près de 80 % des nouveau-nés malformés sont admis dans les services avant 7 jours de vie.

Les études entreprises montrent que le taux de malformations à la fin de la première de vie serait le double de celui trouvé à la naissance (P. Bugnon)

2.7 Malformation et sexe : (Tableau 14)

De nombreux auteurs ont trouvé une prédominance du sexe masculin. Pour certains la question reste à discuter :

Briard ML (25), dans son étude sur la répartition entre le sexe et l'appareil touché, la trisomie 21, les pieds-bots, les malformations urinaires se rencontrent volontiers chez le garçon.

Bugnon P (26), trouve que les atteintes de l'appareil digestif sont fréquentes chez la fille.

Notre étude strictement descriptive ne permet pas d'établir une relation entre le sexe et la malformation, raison pour laquelle une étude analytique reste nécessaire.

2.8 Le terme, le poids, la taille de naissance : (Tableau 18, 16, 15)

Soulignons que certains auteurs rapportent que la naissance prématuré sont beaucoup plus nombreuses dans la population de malformation mineure, de même que le petit poids de naissance et la taille (25, 26).

Notre étude rapporte les mêmes constatations qui restent à vérifier par les études ultérieures. En effet : 58 % de nos malades ont un périmètre crânien inférieur à la normale (Tableau 17), 56,66 % ont un petit poids de naissance (Tableau 15), 48,33 % ont une taille inférieure à la normale, enfin 86,67 % sont nés à terme.

2.9 Le type de malformation par appareil :

Dans presque toutes les études, les malformations mineures sont beaucoup plus nombreuses et dans notre étude avec 56,66 % conforme aux résultats de (24, 25, 45).

2.9.1 Les malformations de l'appareil locomoteur : (Tableau 23)

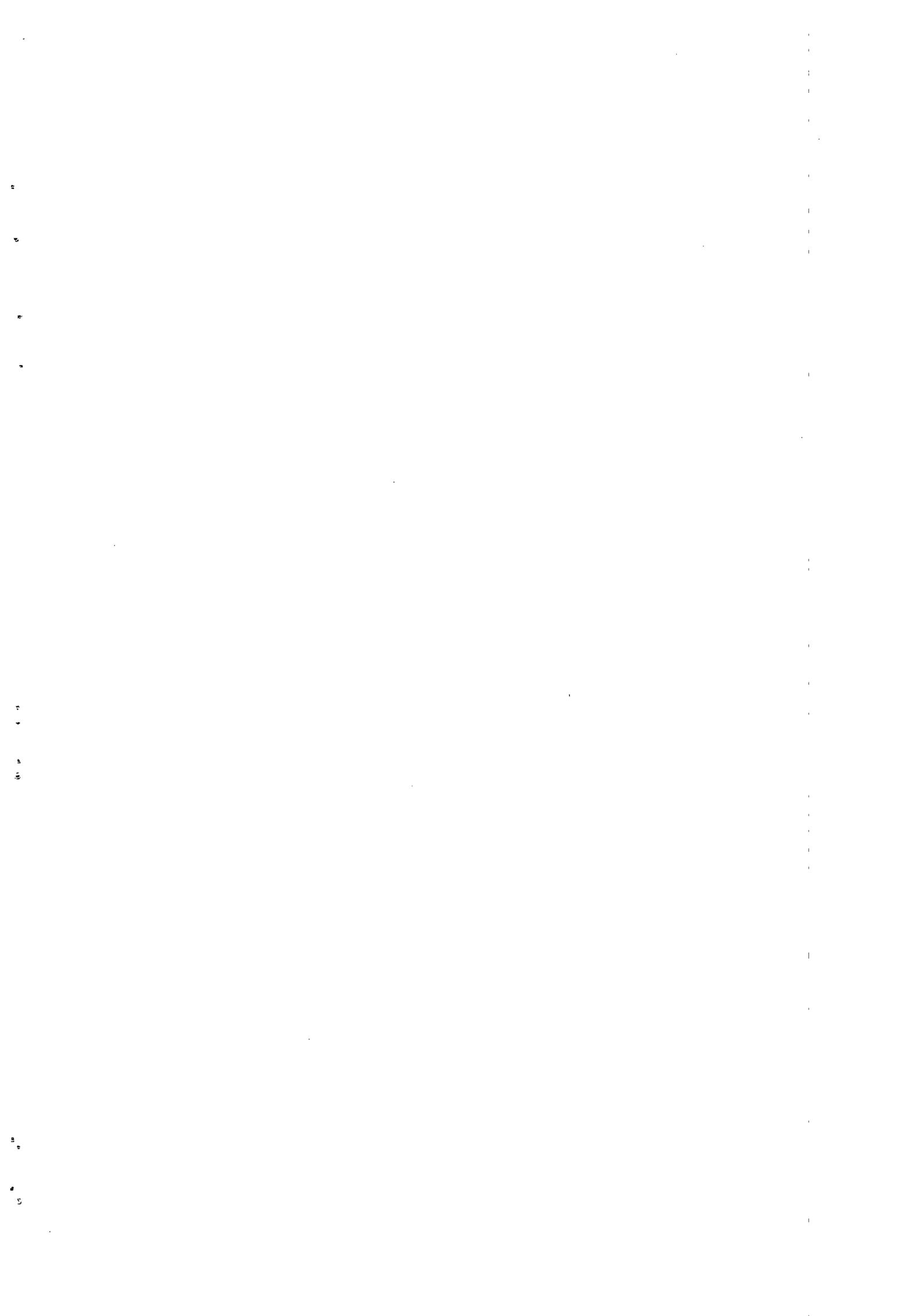
A Dakar Fall M (47) a relevé en 5 ans 32 % des malformations des membres dans son étude

Tchokoteu PF et Coll. (87) à Yaoundé, classe les malformations des membres au premier rang dans leur série avec 27,12 %.

En 1979, Bugnon P (26), dans une étude hospitalière trouve que les malformations de l'appareil locomoteur sont les plus fréquentes avec 43,68 %.

JM Robert (78), dans la région des Rhônes alpes trouve 34,80 %.

Notre étude rapporte que 36,66 % de malformations concernent les membres et constituent le 1^{er} rang de la série. Ce résultat concorde avec ceux des auteurs ci-dessus cité.



2.9.2 Les malformations du système nerveux : (Tableau 24)

JM Robert (78), dans son étude faisant participer 61 maternités, il trouve 5,91 % de malformations du système nerveux.

Alliez B. et Coll. (2), trouve que les malformations du système nerveux constituent 6% des hospitalisations dans les services de neurochirurgie à l'hôpital Le Dantec à Dakar.

MJ Khoury (59) à Beyrouth classe au 2^{ème} rang les malformations du système nerveux après celle des membres. Il en a de même que celle de Fall M à Dakar.

En 1983, Déogratias Manama en 5 ans et demi trouve une incidence de 20,21 % à l'unité néonatalogie du service de pédiatrie de l'hôpital Le Dantec à Dakar.

Nous avons trouvé 10 % soit 6 cas dans notre série en 9 mois d'étude. Par conséquent, les malformations du système nerveux viennent au 2^{ème} rang après celle des membres.

2.9.3 Les malformations du Tractus digestif : (Tableau 25)

Elle est représentée par les malformations ano-rectales, nous en avons noté 6 cas dont 5 cas d'imperforation anale en 9 mois d'étude.

Tekou H (88), a colligé 38 cas à Dakar.

M Fall (47) et Coll. ont trouvé 31 cas de malformation du tractus digestif en 5 ans et demi dont 21 cas d'imperforations anales.

Déogratias Manama (39) a souligné 24 cas sur 188 malformés en 5 ans et demi dont 13 cas de malformations ano-rectale à Hôpital Le Dantec à Dakar.

Tchokoteu PF et Coll. (87) ont observé à Yaoundé 17,80 %.

Khoury à Beyrouth a colligé 18 cas et classe au 2^{ème} rang.

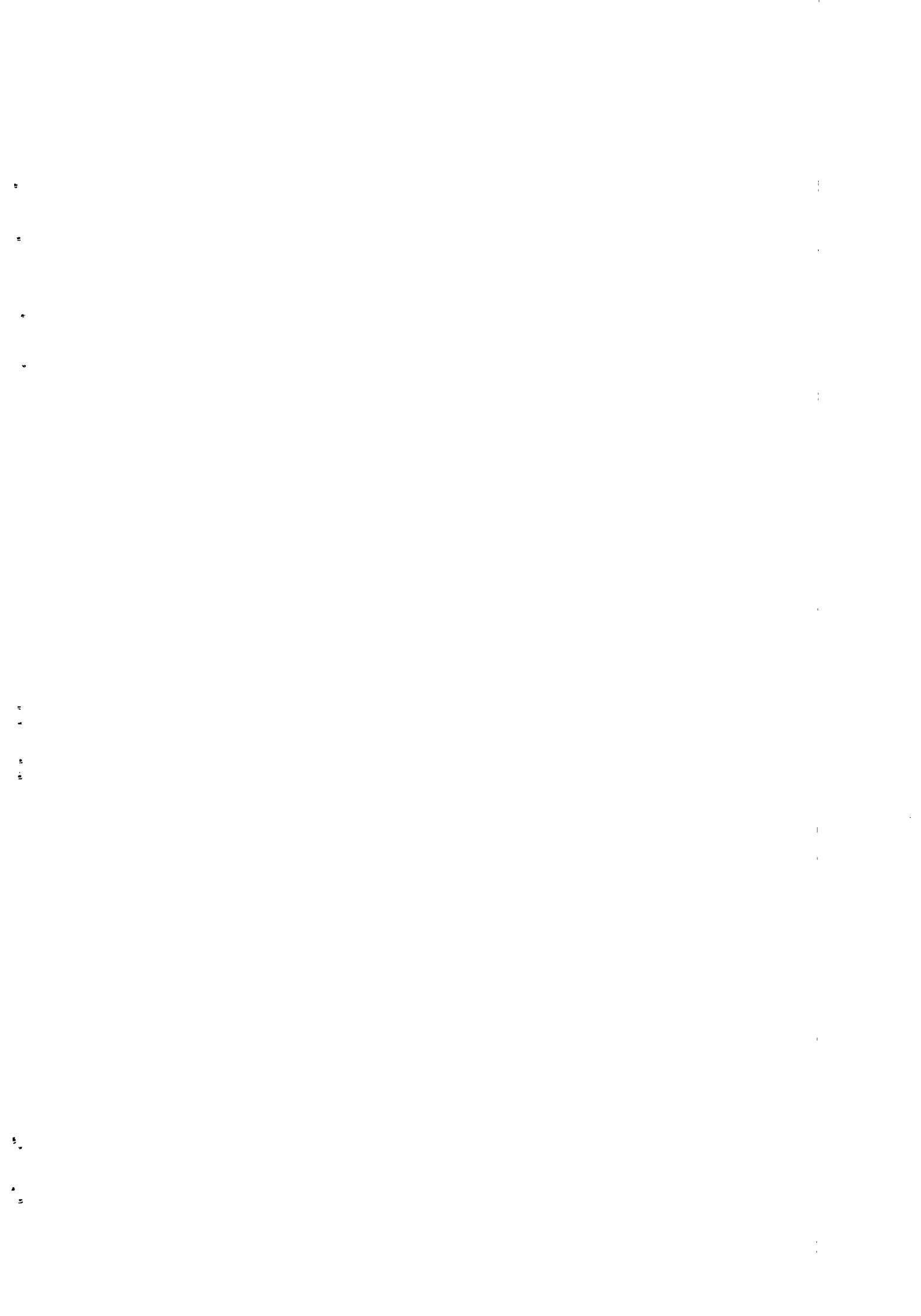
JM Robert et Dessemond M en 1973 dans la région des Rhône Alpes classe les malformations du tractus au 2^{ème} rang avec 14,85 %.

Les malformations du Tractus digestif sont essentiellement représentées par les imperforations anales. La pédiatrie n'a qu'une vie parcellaire de ces malformations ; la plupart des cas étant directement acheminé vers la chirurgie infantile.

2.9.4 Les malformations de la face : (Tableau 26)

Tchokoteu PF et Coll. (87) ont trouvé 26,27% de malformations de la face et du cou, le 2^{ème} rang après celle des membres.

Bugnon P. (26) trouve 12,26 % et classe au 3^{ème} rang des ses observations.



Il ressort de notre étude que les malformations de la face représente 10 % de nos observations soit 6 cas en 9 mois d'étude. Elle arrive ainsi au 2^{ème} rang de même que celle du système nerveux et tractus digestif. L'essentiel des lésions étant constitué par les fentes labiales dans notre étude comme dans les autres études citées ci-dessus.

2.9.5 Les malformations uro-génitales : (Tableau 27)

Bugnon P rapporte 2,83% dans sa série.

Khoury MJ a corrigé 2 cas sur 113 nouveau-nés malformés soit 1,76 %.

JM Robert et Dessemond M trouvent 9,62 % de malformations génitales externe et classe au 3^{ème} rang de leur série.

Nous avons identifié 4 cas sur 60 malformés en 9 mois d'étude soit 6,67 %.

2.9.6 Les malformations de la paroi abdominale antérieure et le cordon : (Tableau 28)

Notons que l'essentiel des malformations portent sur les Omphalocèles 5 % soit 3 cas en 9 mois d'étude.

A Dakar Fall M., a colligé 17 cas en 5 ans, tous des Omphalocèles.

JM Robert et Dessemond trouvent une incidence de 1,78 %.

Déogratias Manama en 5 ans et demi a observé 19 cas sur 188 nouveau-nés malformés soit 10,10 %.

2.9.7 Les malformations de la peau :

Elle est représentée par l'Ichtyose

Roux CH (80) a Paris en 5 ans n'a trouvé qu'un seul cas.

Briard ML (25) ne signale aucun cas dans ces observations en 5 ans.

JM Robert (78) et Coll. note 3,03 % dans leur étude en 1973 dans la région des Rhônes Alpès.

A Beyrouth Khoury (59) ne signale pas de cas dans sa série hospitalière.

A Dakar Déogratias Manama trouve 6 cas d'Ichtyose sur 188 malformations en 5 ans et demi.

Malgré la durée limitée de ce travail, nous avons noté 2 cas sur 60 en 9 mois.



**CONCLUSION
ET
RECOMMANDATIONS**



IV Conclusions et recommandations :

1. Conclusions :

Les malformations congénitales sont des erreurs de la morphogenèse et constituent un drame familial qui motive la recherche médicale.

Au terme de cette étude préliminaire, nous pouvons conclure que : ces malformations congénitales sont fréquentes en pédiatrie de CHU Gabriel Touré où elle représente **4,94 %** des admissions dans le service de réanimation néonatalogie de Bamako.

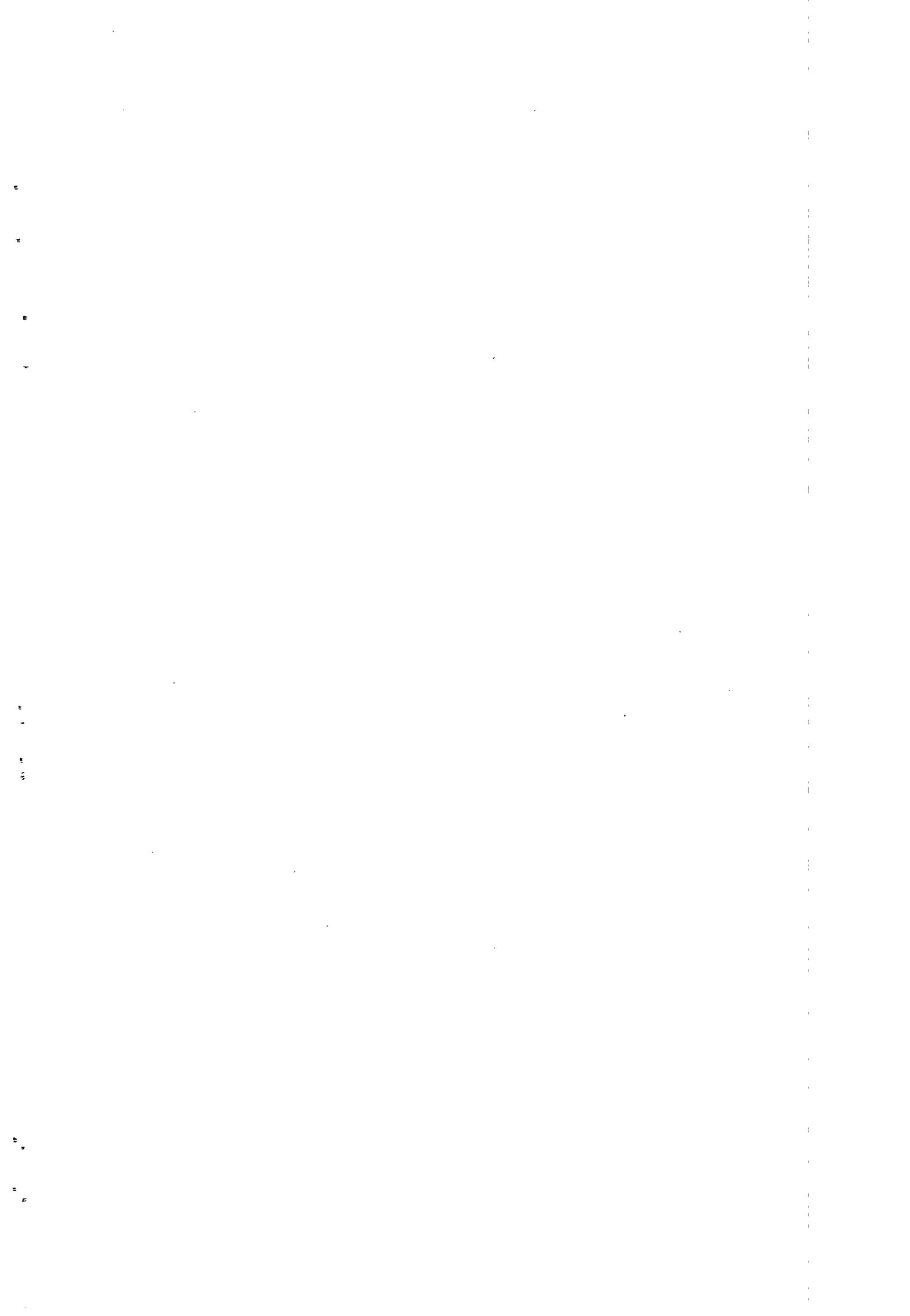
- les types de malformation rencontrés dans notre étude sont :
 - Les malformations des membres : 36,66 %
 - Les malformations du système nerveux : 10 %
 - Les malformations du Tractus digestif : 10 %
 - Les malformations de la face : 10 %
 - Les malformations uro-génitales : 6,67 %
 - Les malformations de la paroi abdominale antérieure et le cordon : 5 %
 - Les malformations de la peau dont 2 ichtyoses : 3,33 %

- 11 cas de syndromes malformatifs bien définis soit 18,34 % de la série ont été recensés. Parmi ces syndromes malformatifs soulignons :
 - deux cas d'ostéogénèse imparfaite type Porak et Duranté
 - trois syndromes Prune Belly
 - trois syndromes Francshetti Gordenar
 - trois trisomies 21.

- 11,66 % de nos malades sont décédés le 1^{er} jour de l'admission dont 3 cas de décès constaté l'arrivée et 4 cas en cours d'hospitalisation.

- Les nouveau-nés malformés présentaient des pathologies périnatales associées notamment l'infection néonatale et la souffrance fœtale.

- La recherche de facteurs de risque particulièrement en cause constitue un nouveau champ de recherche biomédicale porteur d'espoir pour la survie du nouveau-né au Mali.



2. Recommandations :

Au terme de cette étude préliminaire, nous recommandons :

- D'approfondir les recherches sur les malformations congénitales afin de mieux cerner l'ampleur, la gravité, les facteurs de risque et les causes du phénomène.
- Elaborer une politique de prévention des malformations congénitales après en avoir étudié les différentes étiologies.
- La sensibilisation à la prise en charge des femmes enceintes tant sur le plan consultation prénatale que bilan prénatal paraclinique : en vue du dépistage et le traitement de toutes affections curables susceptibles d'être en cause.
- Dépistage prénatal (échographie anténatale en attendant d'autres moyens d'investigations)
- Ouverture d'un registre des malformations congénitales
- Définir une politique de prise en charge des enfants malformés :
Collaboration entre gynéco-obstétricien, pédiatre, orthopédiste, chirurgien, médecin-biologiste et sociologue.



ANNEXES

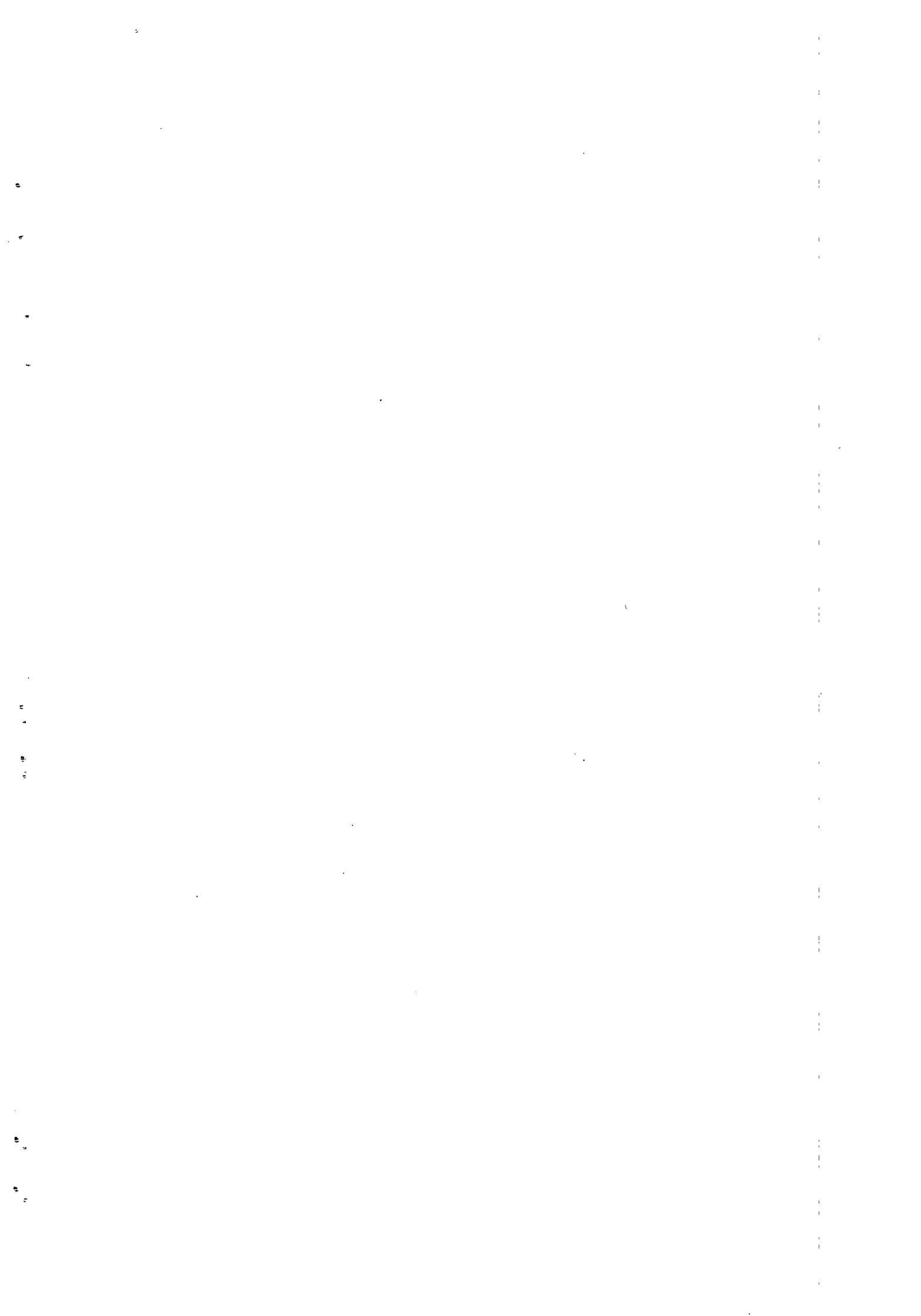




photo 1 = une phocomelie symétrique,
des 4 membres chez un nouveau-né
de 5 jours
mai 98.



photo 2 = Triplet de 4 jours présentant
une brachymelie droite
mars 98.



photo 3 : Meningo-encéphalocèle chez un
nouveau-né de 8 jours
Avril 98



photo 4 : Nouveau-né de 7 jours
présentant une palmure de
coudes avec syndactylie gauche
Avril 98

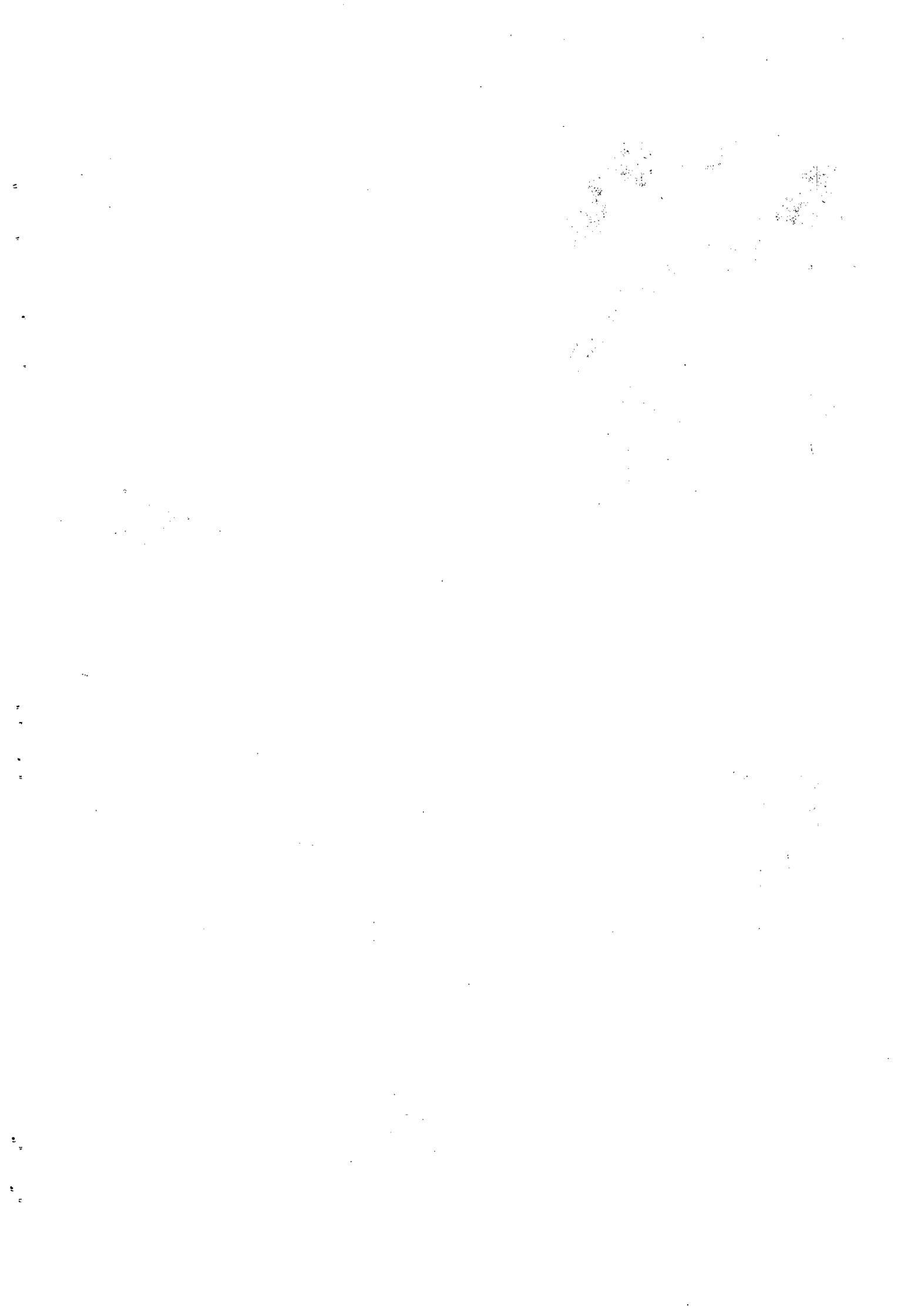




photo 5 : Nouveau-né de 2 jours
présentant une fente labiale
(bec de lièvre) Juillet 98



photo - 6 : Nouveau-né de 1 jour
présentant un spina-bifida -
Aout 98.



photo 7 Nouveau-né de 5 jours
présentant une ichtyose
congénitale.

Aout 98.



photo 8 = Ichtyose congénitale chez
un nouveau-né de 3 jours.

Sept 98

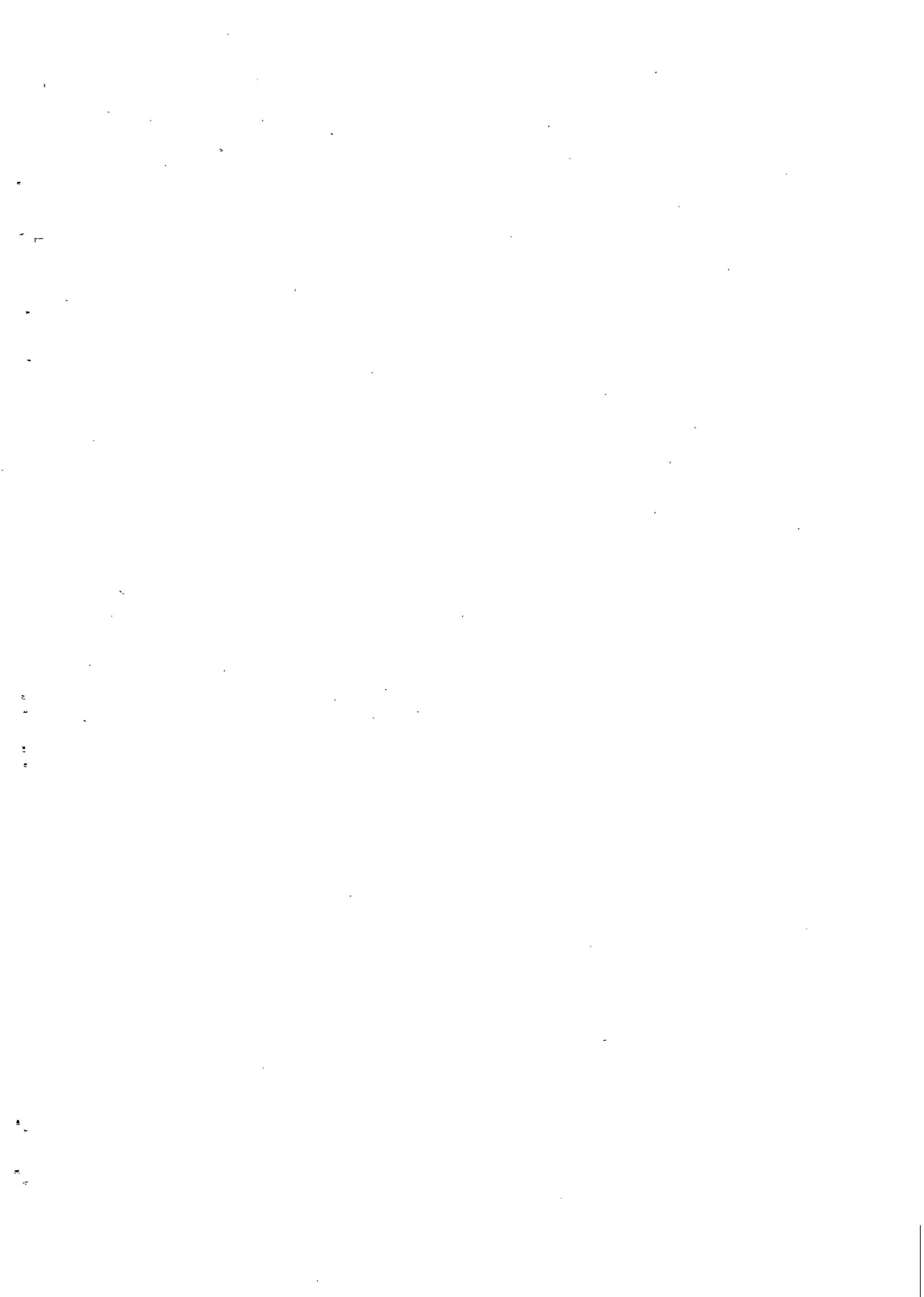




Photo 9: Nouveau-né de 3 jours.



Photo 10: Les Photos 9-10 représentent une Ostéogénèse imparfaite type Pock et Dyranté (Nouveau-né de 3 jours et 20 jours)



Photo 11: Nouveau-né de 7 jours.



Photo 12: Un Syndrome Bune-Belly de un Nouveau-né de 2 jours et 7 jours (photo).



Fiche d'enquête des malformations congénitales

N° du

1. Paramètre socio-économique :

A. Mère :

M1 : Nom : Prénom : Age : Ethnie :

M2 : Niveau d'instruction

0 = Analphabète, 1 = Primaire,
2 = Secondaire, 3 = Supérieur, 4 = coranique.

M3 : Statut matrimonial

0 = Célibataire, 1 = Marié, 2 = Divorcé, 3 = Veuve.

M4 : Profession

0 = Etudiante 1 = Menagère 2 = Fonctinaire
3 = Commerçante 4 = Cultivateur 5 = Autre

B. Père :

P1 : Age : Ethnie

1 = Bambara, 2 = Peuls, 3 = Malinké, 4 = Sarakollé,
5 = Dogon, 6 = Sonrhai, 7 = autre à préciser

P2 : Profession :

2. Antécédents maternels

A. Médicaux : 0 = Non 1 = Oui

HTA Diabète Hemoglobiopathie

Epileptique Traite Consanguinité

B. Gynéco obstétrique :

Primipare Multipare Mort-né

Avortement Accouchement prématuré

Pathogavidique Infection genito-urinaire Césarienne

Grossesse actuelle :

1 = Oui 0 = Non

CPN ≥ 3 Anémie Ictère Hémorragie
Infection génito-urinaire Néphropathie
Hydroamnios Oligoamnios Aterme
Fièvre maternelle VAT correcte

Bilan prénatal :

BW Toxo Rubéole TE

0 = négatif, 1 = positif significativement.

Autre à préciser :

Echo : Si oui, résultat

0 = Normal

1 = pathologique, lesquels

Notion de prise médicamenteuse : 1 = Oui 0 = Non

Si oui lesquels

3. Accouchement : 1 = Oui 0 = Non

Voie basse Distosique Eutopique Césarienne
Maternité Domicile En cour de route

4. nouveau-né : 1 = Oui 0 = Non

Age en jour :

Poids en g : < 2500 ≥ 2500
Taille en cm : < 47 47 - 52 > 52
PC en cm : < 33 33 - 35 > 35

Etat vivant Mort-né Masculin Féminin
Ambiguïté Réanimé Référé



Le centre de santé qui a référer :

5. Le siège de la malformation :

- 1. Crâne et SNC
- 2. Face (oreille, nez, bouche, maxillaire, yeux)
- 3. Cardio-vasculaire
- 4. Membre
- 5. Urogénital
- 6. Anorectale
- 7. Digestive
- 8. Paroi abdominale
- 9. Peau

6. Type de malformation

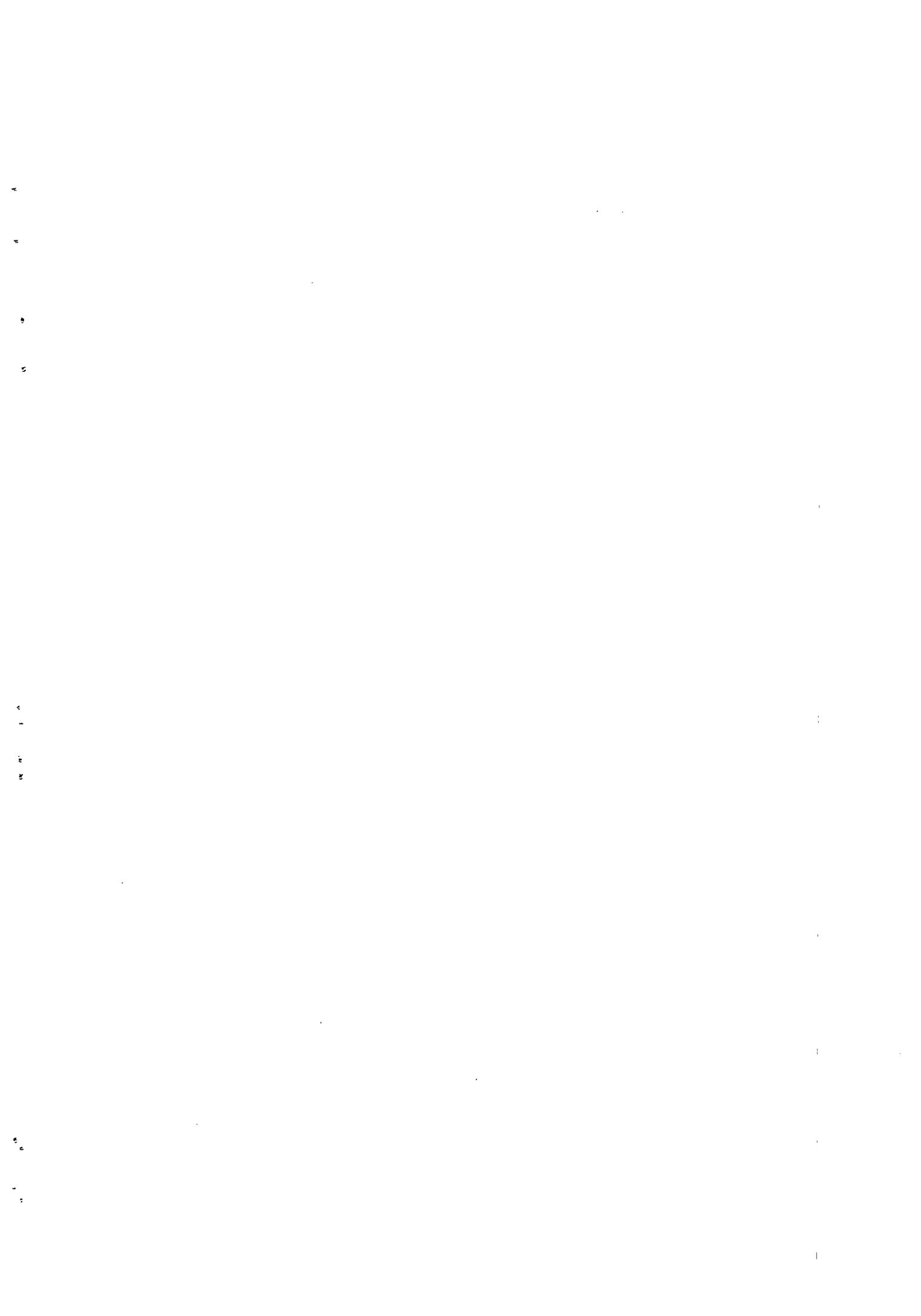
1 = Syndrome malformatif,
2 = Malformation mineure,
3 = Malformation majeure.
A préciser :

7. Autres affections associées :

- Souffrance cérébrale Détrresse respiratoire Anémie
- Ictère Infection Hypotrophie
- Autre à préciser

8. Devénir immédiat :

- 0 = Décédé
- 1 = Hospitalisé
- 2 = référer autre service CHU GT (Chirurgie infantile ou Orthopédie)
- 3 = Référer autres structures de santé :
- 4 = Refus d'hospitalisation.



Fiche signalitique

Nom : BAH

Prénom : Oumar

Titre de la thèse : « Contribution à l'étude des malformations congénitales à propos de 60 cas à l'unité de réanimation du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré »

Année universitaire : 1998 - 1999

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Secteur d'intérêt : Nouveaux-nés malformés de moins de 28 jours à l'unité de réanimation pédiatrique - *pédiatrie*

Résumé :

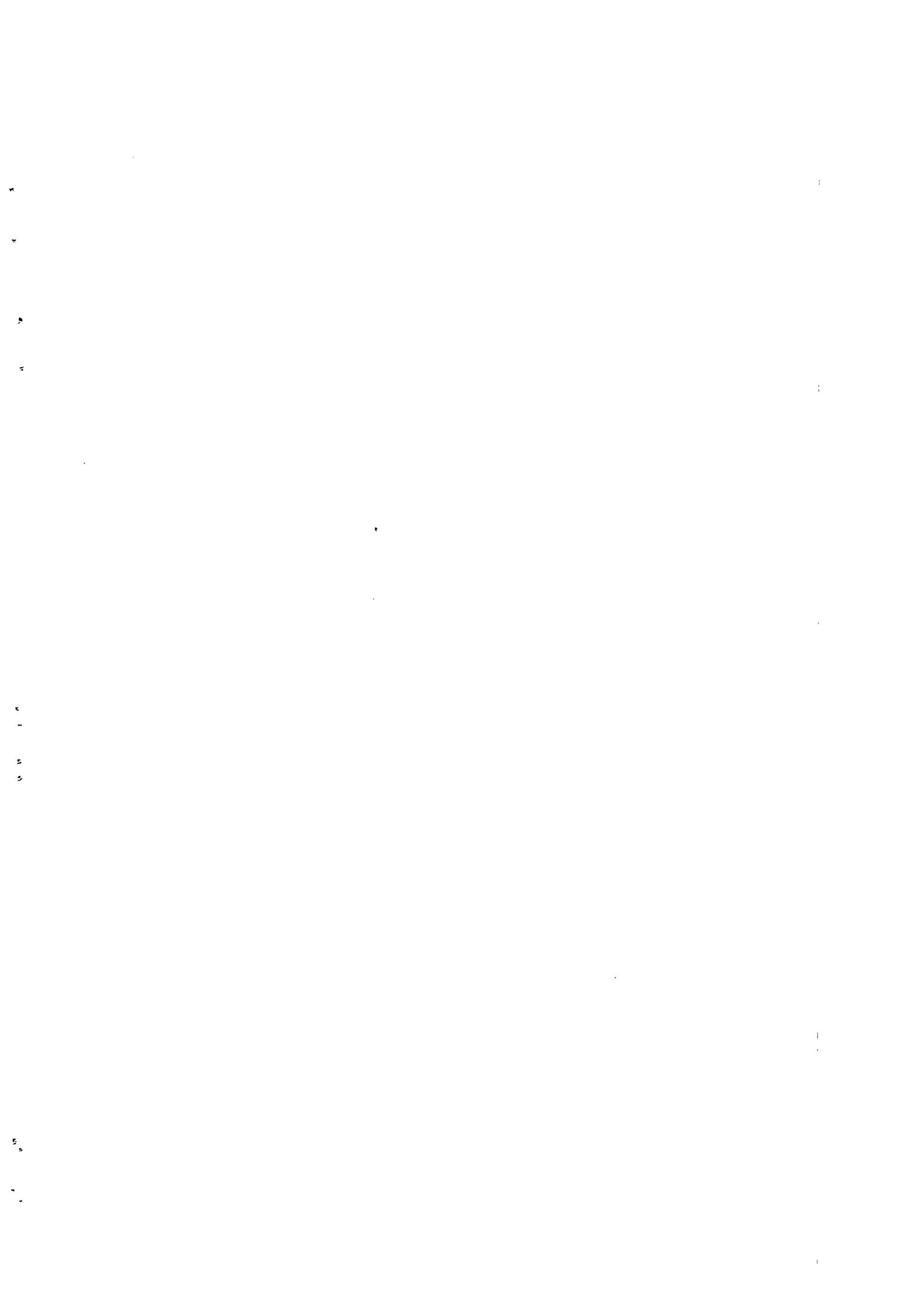
Les malformations congénitales sont des vices de structure présent à la naissance. Si elles constituent par leur fréquence, leur gravité et par leur difficulté de prise en charge, un problème préoccupant dans les pays développés ; elles ne sont pas rares dans les pays en voie de développement, même si elle reste masquer par certaines affections néonatales courantes comme : la souffrance fœtale, l'infection néonatale et les carences nutritionnelles.

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive réalisée à l'unité de réanimation de la pédiatrie du CHU Gabriel Touré du 1^{er} janvier au 30 septembre 1998 qui a recensé 60 cas sur un échantillon exhaustif de tous les nouveaux-nés de moins de 28 jours admis dans le service.

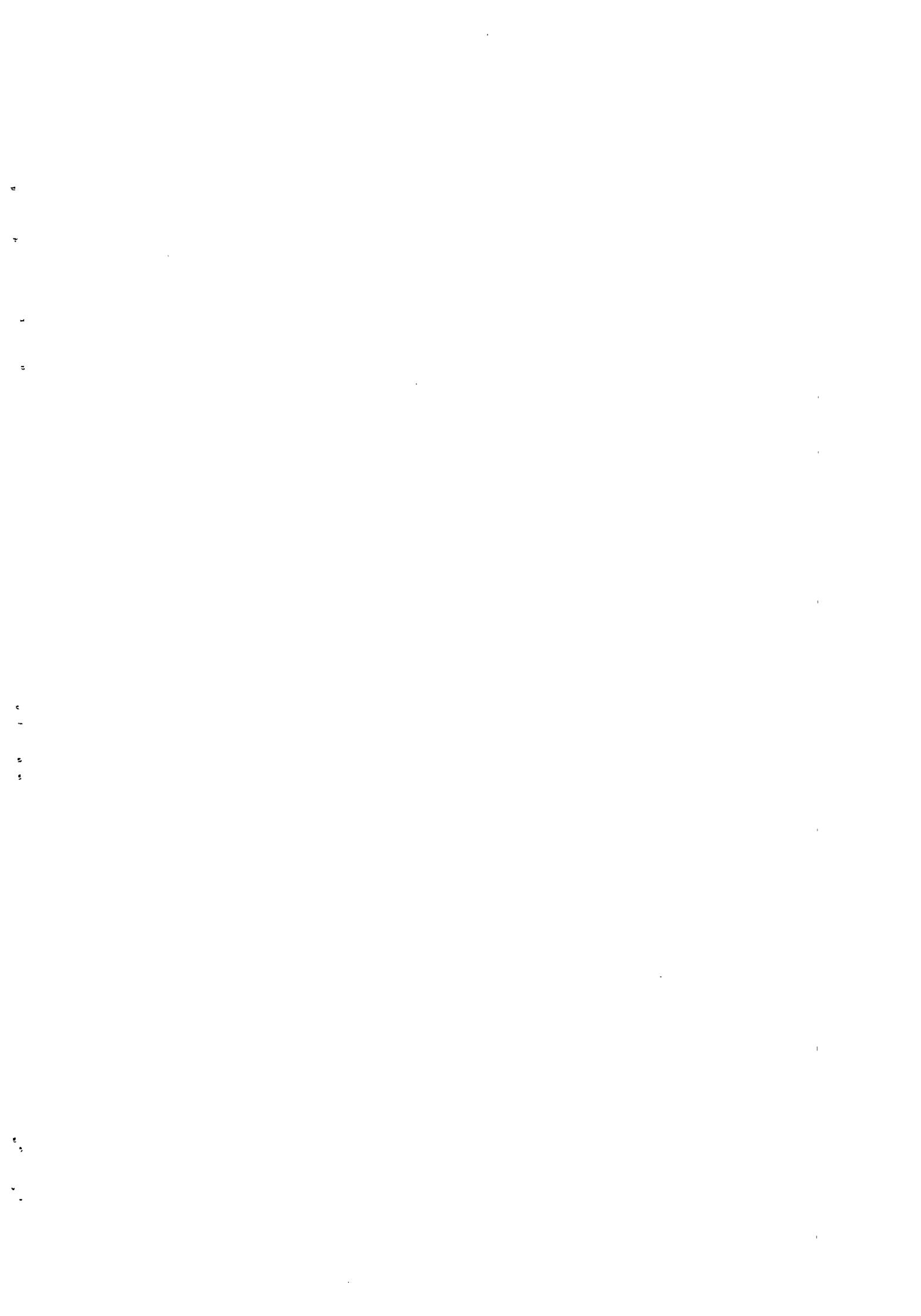
Les malformations congénitales représentent 4,94 % des admissions de l'unité de réanimation du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Les plus fréquentes sont celles des membres avec 36,66 % suivi de celles du système nerveux, du tractus digestif et de la face avec respectivement 10 % chacune. Certains syndrômes malformatifs bien définis comme l'ostéogénèse imparfaite type Porak et Duranté ont pu être noté, et représentent 18,34 % de la population étudiée.

Au terme de cette étude, nous recommandons principalement d'approfondir la recherche sur les malformations congénitales en vue d'élaborer une politique de prévention et de prise en charge après avoir élucidé les différentes étiologie.

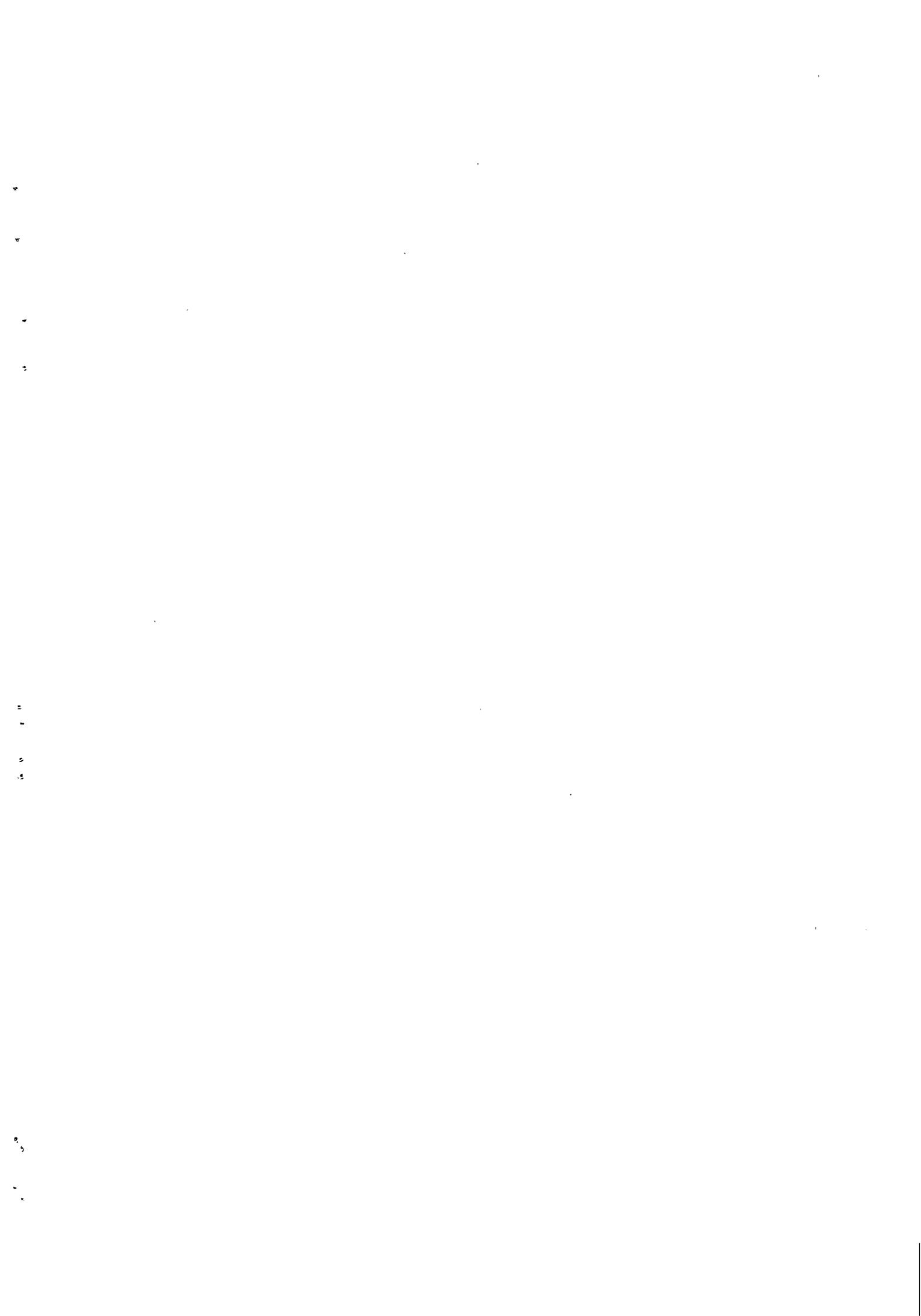


BIBLIOGRAPHIE

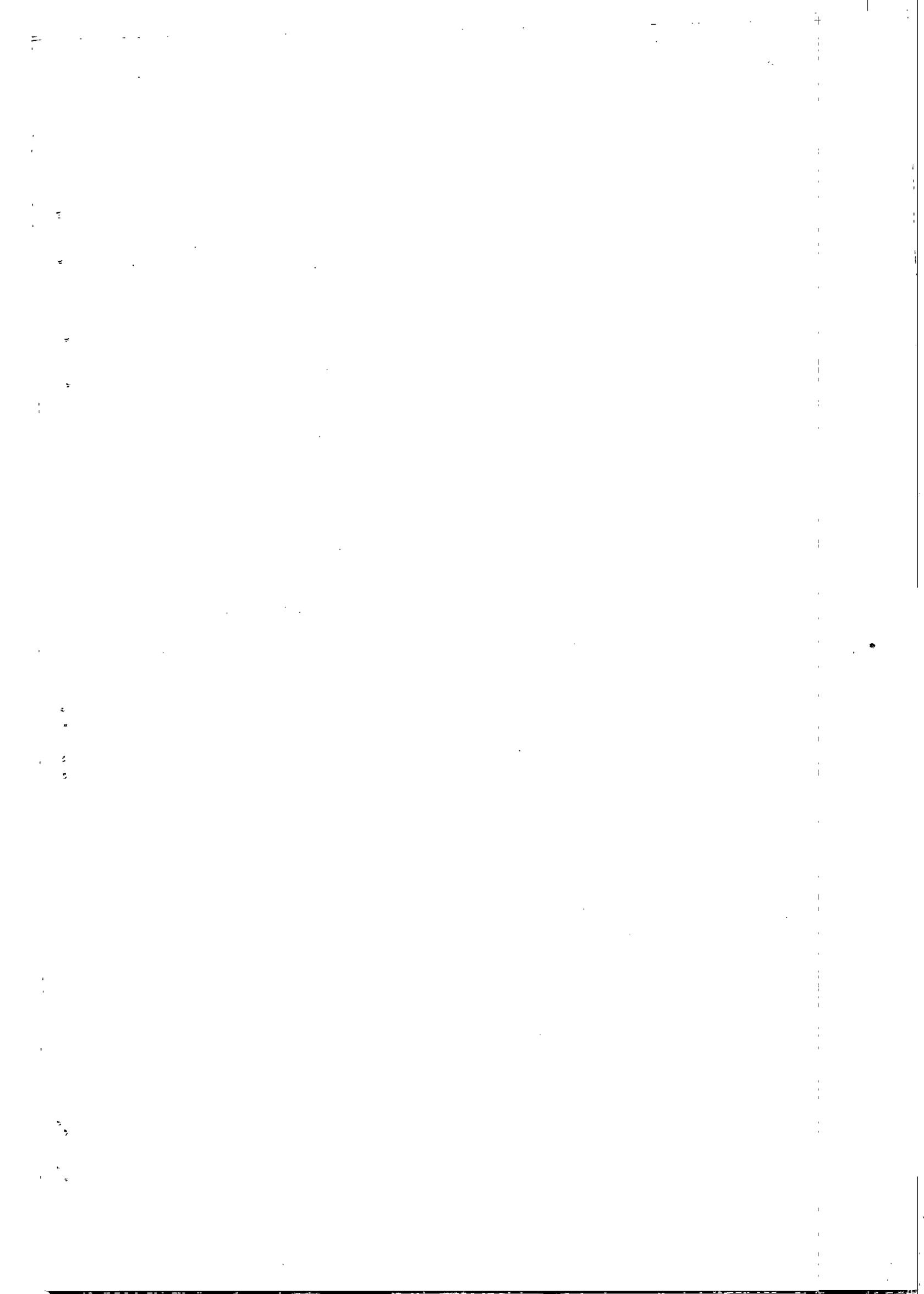


Bibliographie

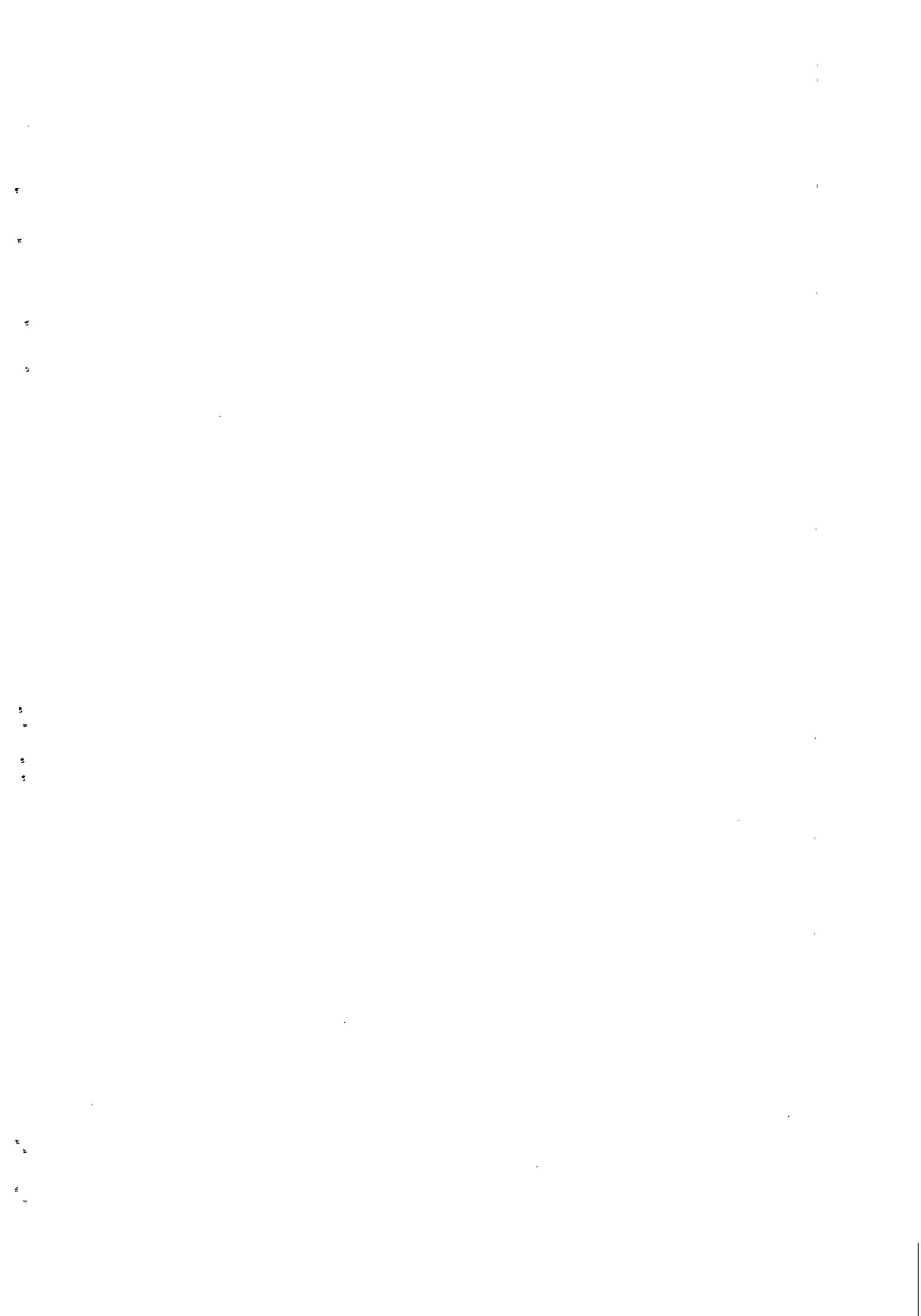
1. Abass Khalili, M. D, et Al
An approach to the estimation of the number of congenital malformation
Pediatric vol. 46 N°5 novembre 70.
2. Alliez, B., N'diaye P., Trainier J. Gueye M. et Sainte Rose C.
Notre expérience des anomalies congénitales du système nerveux central au Sénégal.
3. Alliez B., Sow M., Trainier J. Gueye M., Sainte Rose C.
Encéphalocèle occipital : considération embryologique et traitement
neurochirurgicale
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue française 1977, P. 22, 96-99.
4. Antinioz, Ph. Afoutou J. M.
Place des aberrations chromosomiques dans l'étiologie des malformations
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue française 1977, P. 22, 404-410.
5. Assimady, K. Atakouma D. Y. Goujard, J. Dormont, S. Duong, Q. Hodonou, K.
Ategbo, S. Schmitt Ehry, G.
Enquête épidémiologique sur les malformations congénitales à Lomé.
Journée Apanf, abstrait, 4 - 6 decembre 97, P. 35.
6. Balde I., Keita M., Doumbouya N., Agbo Panzo D., Diallo A.F., Magassouba D.
F., Camara M. D.
Notre expérience des malformations qui engage la survie du nouveau-né.
Journée Apanf 4 - 6 decembre 97 abstrait, P. 37.
7. Benassayag, J. L.
Intérêt de l'échographie dans le diagnostic anténatal des malformations fœtales
Rev. Pédiat. Decembre 1980, N° 10, 631 - 652.
8. Berger R.,
Le conseil génétique
E. M. C. (Paris), Pédiatrie 1, 1972, 4002, T 50.
9. Berger R.
Elément de génétique médicale
E. M. C. (Paris), Pédiatrie 1, 1972, 4002, T 10.
10. Berger R.
Aberration chromosomique constitutionnelle
E. M. C. (Paris), Pédiatrie 1, 1972, 4002, T 30.
11. Bergmann K.E Makoseh et Tews KH
Abnormalite of Hair, Zinc concentration in mother of news born infant with spina-
Bifida
Amer. J clin Nutr. 1980, 34 : 2145-2150



12. Bernard R. et Al
Microcéphalie : étude critique des méthodes, destination chez le sujet normal et pathologique.
Bordeau Med. 1979, 12, 919 -923.
13. Bernard R., Pinsard N., Choux N., Livet M.O.
Craniosténose
E.M.C. (Paris), Pédiatrie 7, 11 novembre 78, 4096, B 10.
14. Bibes A.
Malformation urorénale de la période néonatale
Thès Toulouse 1975, N° 148
15. Blanc A., Touze J.
Pathogénie et classification des malformations congénitales
Gazette Med. France 15 octobre 1967, N°25, 4549-4578.
16. Bonaiti Pellie C., Al
Risque de réccurrence dans quelques malformations congénitales : anencéphalie, spina-bifida, fente labiale et palatine
Arch. France Pédia. 1976, 33-973-986.
17. Bonaiti Pellie C., Al
Tableau de risque dans quelques malformations congénitales
J. Genet, Hum. Suppl. octobre 1975, 23-78-79.
18. Borlee I. et le chat M. F.
Resultat reliminare d'une enquête ou nécessité d'un enregistrement à la naissance des malformations congénitales
Enfants 1977, 6-461-481.
19. Borlee I. et le chat M. F.
Resultat d'une enquête sur les malformations congénitales dans le Hainaut
Arch. Bull med. Soc. 1978.
20. Boue A.
Nouvelle approche dans le diagnostic prénatal des anomalies du fœtus
Arch. France pédia. Juin 1980, 37, N°6, 363-366.
21. Boue A. et Boue J.
Diagnostic de l'affection du fœtus
E.M.C. (Paris), novembre 1978, 4002, 450.
22. Boue A. et Boue J.
Les abérations chromosomique dans les avortements spontanés humains
Press. Med. 1970-1978, 635-641.
23. Boue A. et Boue J. , Dreyfus C., Rosa J.
Ag prénatal aujourd'hui et demain (bilan et perspective)
Each Med. 1979, 4-29 1977-1983.



36. Coulibaly Zerbo F., Amorissani Folquet M., Kacou-Kakou A., Sylla M., Noa F., Kramo E., Yopo G., Dorego A, Prince A. Touré M. Houemou Y, Kouamé Kona g. Contribution à l'étude des malformations congénitales à l'unité néonatalogie du CHU de Coccody (Abidjan).
Journée SOMAPED Mars 96, abstrait, P.11.
37. Coting G.
Les malformations oto-rhino-laryngologique chez l'enfant.
Anal. Pédiatrie 1981, 28-7-14.
38. Crosclause B.A.
Le centre régional d'étude des malformations : problèmes posés par le dépistage, la déclaration, l'étude anatomique et clinique des malformations congénitales.
Thèse med. Lyon 1970, N° 240.
39. Deogratias, Manama et Coll. :
Contribution à l'étude des malformations congénitales à propos de 188 cas à l'unité néonatalogie de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.
Thèse Med. 1983, N° 56.
40. Dessemond, Boschettier et Mamelle N.
L'enregistrement systématique des cas de malformations
J. genet. Hum. Suppl. octobre 1975, 23-50-57.
41. Dessemond M., Les généticiens et les malformations
Rev. Prat. (Paris) Février 1976, 26, N°7, 491-503.
42. Diop L., Courson B.
Méningocèle antérieure à propos de 4 cas observés au Sénégal
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Langue Francaise 1970, 15-531-555.
43. Drew JH et AL
Incidence and type of malformation in new born infant
Med. J. Austr. 1977, 1 : 945-949.
44. Ekelund H., Kullender S., Kallen B.
Major and minor malformation in new born and infant one year of age
Actualité Pedia. Scand. 59, 1970, 297-302.
45. Engel et Al
Le diagnostic prénatal revue, étude personnelle et perspective
Schweiz Med, 1979, 27-28-109.
46. Evans DR, New Combre RG
Maternal smoking habits and congenital malformation a population study
Brit. Med. J 1979, 2 : 171-173.
47. Fall-M., Diadhiou F., Kwakuvi N., Kessi F., Martin Sc. ---
Malformation congénitale observée au CHU de Dakar unité Néonatalogie
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue francaise, 1977, 224-427-432.



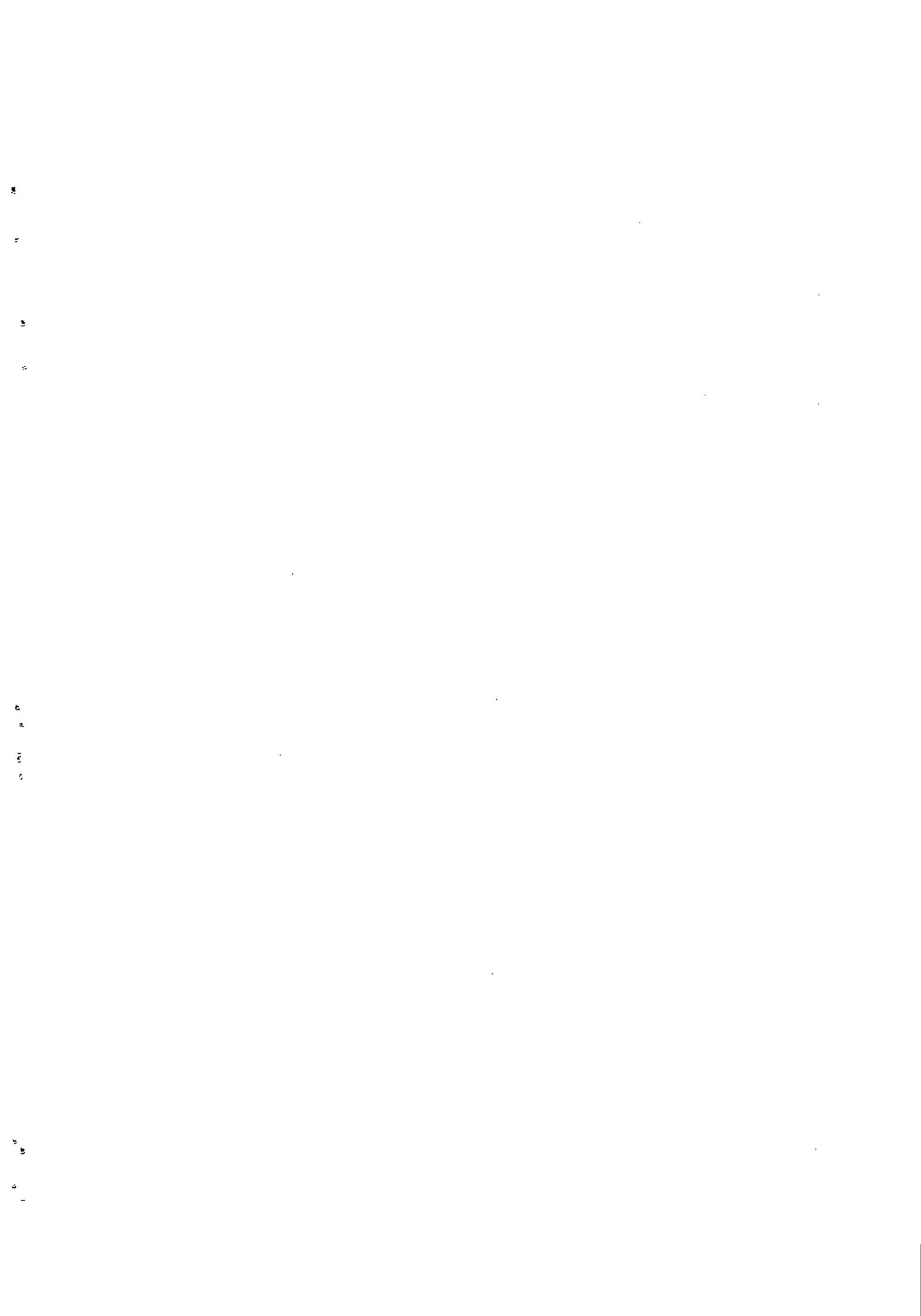
48. Fall M., Diadiou F., Corre A., Martin LS.
Ichtyose congénitale à la maternité de l'hôpital le DENTEC de Dakar
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue française, 1973, T. 18, 552-559.
49. Fall M., Diadiou F., Mensa A., Bitho M., Martin LS, Akpo G.
Absence congénitale des muscles abdominaux et anomalies du tractus uro-génitale
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue française, 1975, T.20, 323-329.
50. Fall M., Diadiou F., Martin LS.
Rubéole congénitale (à propos d'un cas observé au CHU de Dakar)
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue française, 1975, T.20, 404-410.
51. Fall M., Diadiou F., Mensa A., Martin LS, Saar M., Ba M., Senghor G.
Anomalie urinaire au cour du syndrome d'aplasie congénitale des muscles de la paroi abdominale
Dakar Med 1981, 2-26-277-282.
52. Foussereau S., Korn R., Stoebner M., Reeb E., Lavillaureix J., Philippe E.
Les malformations congénitales : Etude de 627 malformés en salle d'autopsie
J. Med. De Straßbourg 1971, 2-12-1051-1056.
53. Frezal J., Feingold J.
Aspect sociaux des maladies de l'enfant
Ped. Soc. Ed. Flammarion 1977
54. Frezal J., Feingold J., Tuchman Duplessis.
Génétique, maladie du métabolisme, embryopathie, une pathologie médicale
Flammarion Med Science Edit. Paris 1971
55. Frezal J. et Al.
Conseil génétique
Rev. De Pedia. 1973, N°4-169-203
56. Gagne R.
Le nouveau-né malformé
Vie Med. Can. France Mai 1977 N°5-555-559.
57. Giraud F., Mattei JF. Battaglini P.
Abérration chromosomique et généité.
Marseille Med. 1975, 112-151-156.
58. Johnson EA
Contribution à l'étude des malformations rares du pôle céphalique
Thèse Med. Dakar 81, N°105.
59. Khoury MJ et Mounla NA
Epidemiology of congenital malformation at the american university hospital,
Beyrouth in 9331 consecutive births
J. Med. Libanais 1980, N°4, 349-362.



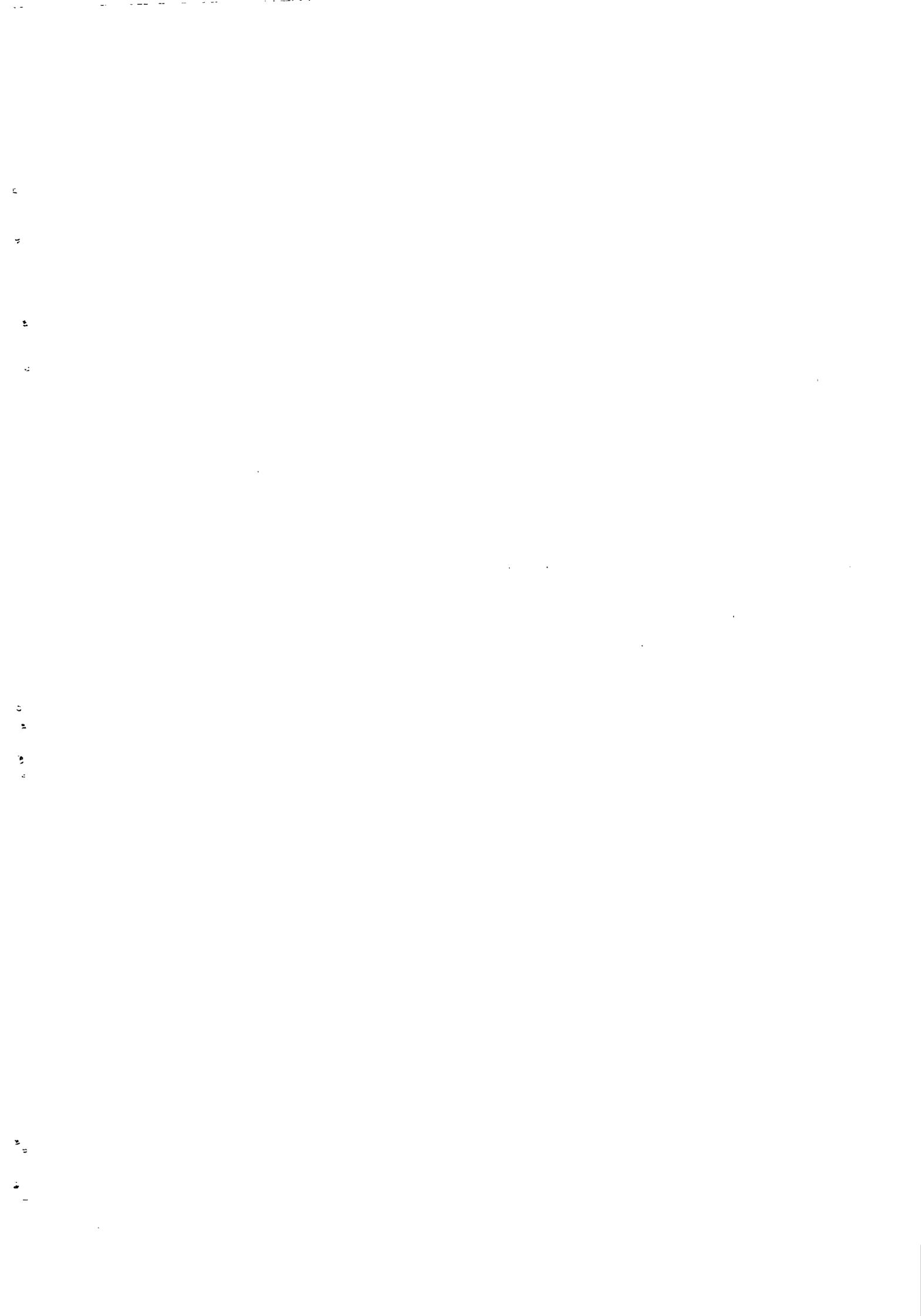
60. Lambotte C
Malformation congénitale et facteurs tératogènes : Définition, classification
Révue Med de Liège 1972, vol. 27, suppl. 1, PP5, 8.
61. Lambotte C
Hérédité polygénique
Révue Med de Liège juin 1972, vol. 27, suppl. 1, PP 19, 22.
62. Lambotte C
Malformation congénitale : épidémiologie
Révue Med de Liège 1972, vol. 27, suppl. 1 PP 8, 15.
63. Langman J.
Element d'embryologie causale
Gauthier Villard, Edit. Paris 1967.
64. Lemerrer M, Briard ML, Demenais F, Feingold J et Frezal J
Etude épidémiologique et génétique du Spina-bifida
Arch. France Pédiat 1980, 37, 521-527.
65. Majewski F, Raff W, Fischer P, Huens Ges R, Petruch F
La tératogénicité des anti-convulsivants
Deutsch Med. Wshr 1980, 105-719-729.
66. Monrozie M et Coll
130 cas de malformations congénitales observées à la clinique obstétricale de
Toulouse.
Bull Med. Soc. Gynéco-obst. 1968, 20 suppl. 298-299.
67. Philippe E
Placenta et malformation
Med infant février 1980, N°2, 207-213.
68. Rain B et Bisson JP
Le développement embryonnaire et ses perturbations
EMC Paris, Pédiatrie I, fev. 1975, 4002 V05.
69. Record LG
Anacéphalie in Scotland
Brit. J. Pediat, Soc. Med 1961, 93-102.
70. Reignier CI et Roland M
Embryopathie et foetopathie
EMC Paris, Pediarie I, nov. 1978, 4002-X10.
71. Robert JM
Element de génétique humaine
SIMEP, edit, Lyon 1968



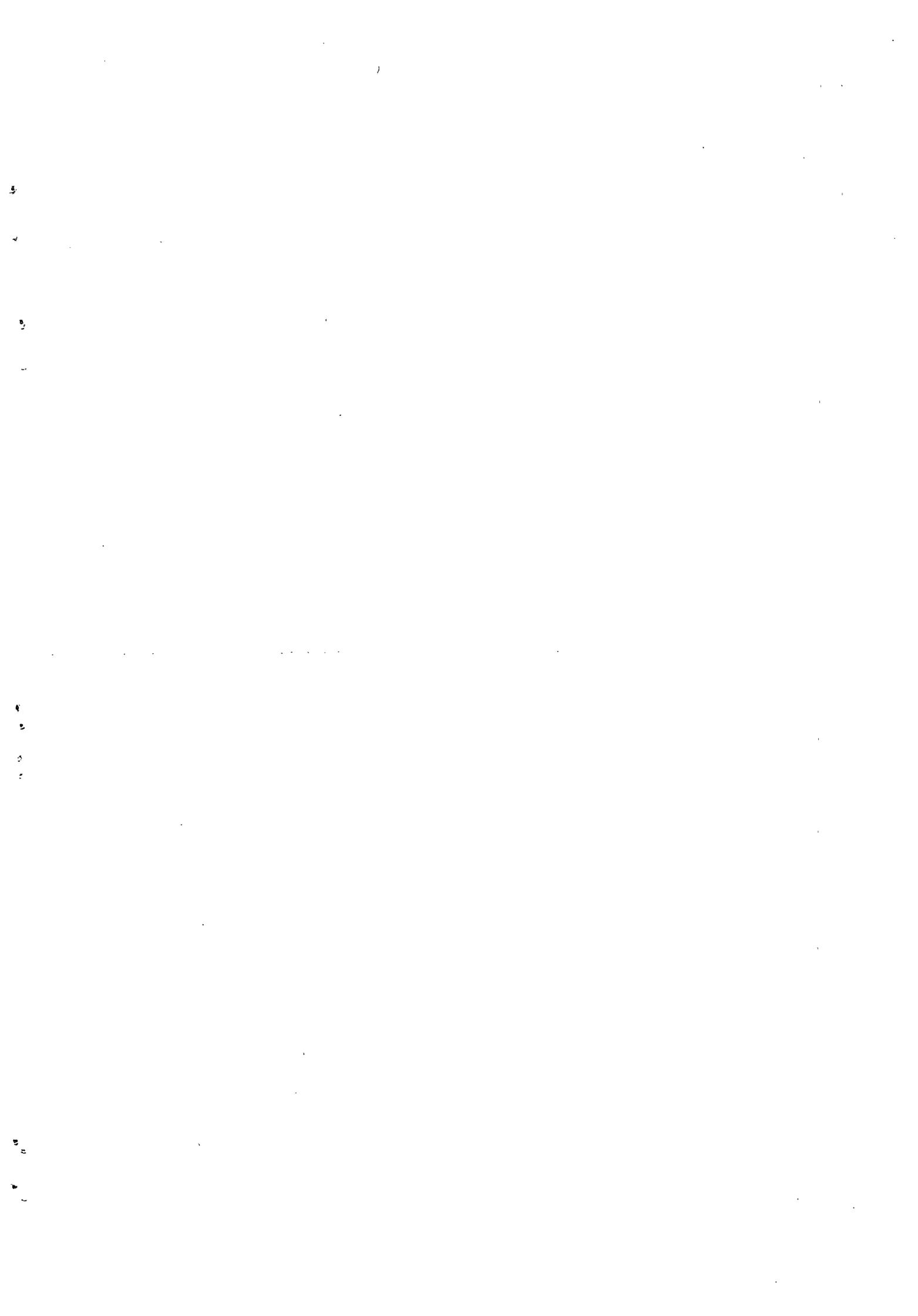
72. Robert JM
Nouveau regard sur les malformations
Concours Méd., 23-30 dec 1978, suppl. N° 47-48, PP 54-58.
73. Robert JM
Génétique (I), gènes et chromosomes normaux.
Rév., prat. 1974, T24, N°25, PP 2207-2335.
74. Robert JM
Génétique (II), gènes et chromosomes anormaux.
Rév., prat. 1974, T24, N°39, PP 3391-3488.
75. Robert JM
Génétique (III) : le conseil génétique.
Rév., prat.(Paris), rév. 1976, 26 N°07.
76. Robert JM et Dechaume J
Un essai de classification des maladies héréditaires
Lyon Méd. 19 nov. 1961, N° 47, 1087-1106.
77. Robert JM et Dessemond M
Conduite à tenir devant la naissance d'un malformé
Méd. Et hyg. (Génève) 26 fév. 1975, 33, N° 1137, 292-296.
78. Robert JM, Dessemond M, Votan-Bonamour B
Incidence des malformations observées à la naissance (1976-1977) dans la région
Rhônes Alpes ---
Lyon Méd., 1978, 238,8, 511-512.
79. Roux C et Horvath C
Tératologie
Encycl. Méd. Chir. Paris, obstétrique, 5116 A10.
80. Roux CH, Migne G, Mullier L et Youssef S
Fréquence des malformations congénitales à la naissance, étude d'une maternité
parisienne pendant 5 ans.
J gynéco-obst. Biol. Repr. 1982., N°2, 215-226.
81. Rowe R, Mehrizi A
Cardiopathie congénitale du nouveau-né.
Manson et CIE édit. 1970 Paris
82. Rumeau-Rouquette C ; Goujard J ; Etienne C
Relation entre les métrorragies du début de grossesse et les malformations
congénitales.
Gynéco-Obst., 1971, 70-557.



83. Rumeau-Rouquette, Etienne C
Epidémiologie des malformations congénitales.
In pediatrie social, R. Mande, N.P Masse and M. manciaux Flammarion Méd-
science édit 1972 Paris.
84. Rumeau-Rouquette C ; Goujard J et Huel G
Les médicaments du système nerveux sont-ils tératogènes ?.
Bilan des recherches épidémiologiques.
Arch. France, 1976, 1 : 5, 10.
85. Stevenson AC, Johnson HA
Congenital malformation a report of study of serie of consecutive birth in 24 center
Bull. Med. Health org. 1966, 34 suppl. 86.
86. Stoll C ; Roth MP.
Etude des malformations dans une série de 19526 naissances consécutives
Génève, 17 févr. 1982, N°1458 : 584-586.
87. Tchokoteu PF, Chelo D, Audzeo G, Doha S
Malformation congénitale cliniquement décélable chez le nouveau-né de l'hôpital
général de Yaoundé.
Abst. J, Apanf. Bamako 4-6 déc 1997, P36.
88. Tekou AH
Malfoemations ano-rectales : considération diagnostiques, cure chirurgicale par la
voie sacro-coccygienne de Stephens Douglas (à propos de 38 cas recueillis en 2
ans)
Thèse méd. Dakar 1983 N°36
89. Thermos M
Contribution à l'étude des ichtyoses congénitales
Thèse méd. Dakar 1978.N°34.
90. Williamson AP
The varicella zoster virus in the etiology of sever congenital defect
Clin. Pédiat. (Philadelphia 1975, 553-559).
91. Wolf CM
Congenoital defect cleft genetic study of 196 propositions
J Med genet. 1971, 8, 65-83.



**SERMENT
D'HYPPOCRATE**



Serment d'hyppocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'hyppocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans les maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception, même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux de mes maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

