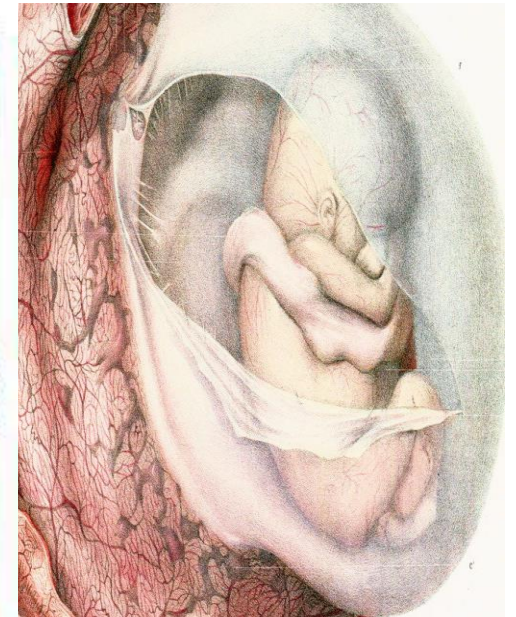
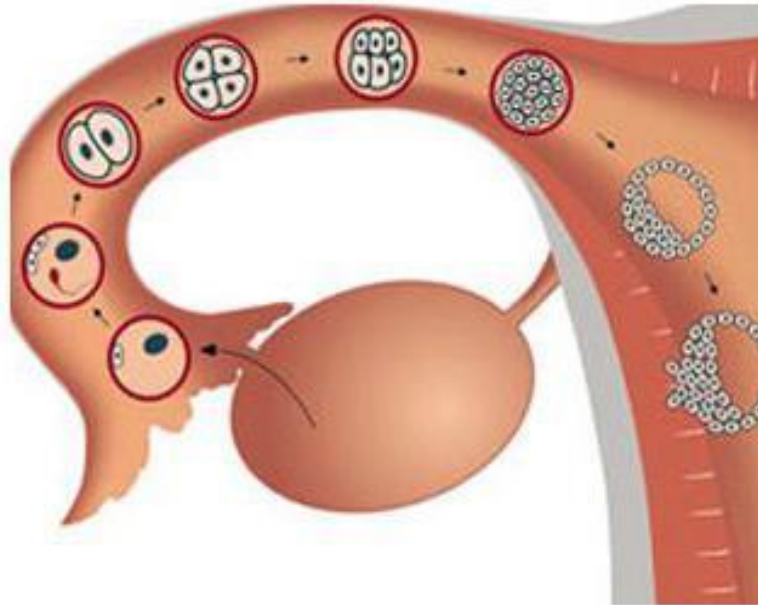




Faculté de Médecine

Département de Chirurgie Dentaire

EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE



1^{ère} Année Médecine Dentaire (2019-2020)

DR DJ. MERIANE

EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE

Chapitre : Les anomalies congénitales et facteurs tératogènes

GÉNÉRALITÉS SUR LA MALFORMATION

La malformation congénitale est une anomalie présente dès la naissance.

- ❖ * Elle peut être héréditaire, transmise par un ou les deux parents, ou survenir en dehors de tout contexte familial.
- ❖ * Elle peut être isolée ou survenir dans un tableau de polymalformations pouvant constituer un syndrome particulier.
 - * Isolée elle peut ne toucher qu'un seul organe ou le plus souvent être loco-régionale.

La malformation peut être diagnostiquée avant la naissance, notamment par l'échographie, ou n'être découverte qu'après la naissance voir beaucoup plus tard. Sa gravité est très variable. Non traitée, la malformation peut être incompatible avec la vie, ailleurs entraîner un lourd handicap

I/ INTRODUCTION

Une malformation désigne une anomalie morphologique. On parle notamment de malformation lorsque celle-ci est d'origine congénitale et qu'elle est visible dès la naissance ou dès les premiers mois.

Les malformations concernent jusqu'à 3% des bébés.

Elles peuvent être extrêmement variées et peuvent toucher n'importe quel système : par exemple la peau (angiome), le système cardiaque, le crâne (microcéphalie ou macrocéphalie), le système nerveux, les intestins, les organes génitaux ou encore une malformation des membres.

II / DÉFINITIONS

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

Elles sont qualifiées **de congénitales** ou **constitutionnelles** car présentes à **la naissance** .

Toutes les anomalies congénitales ne sont pas des malformations stricto sensu : en effet à côté **des malformations qualifiées de vraies** (ou **primaires**), il existe d'autres affections qui peuvent mimer parfaitement **une malformation (phénocopies)** : les malformations **secondaires**.

Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique.

1 - Malformations vraies (primaires)

Les malformations vraies résultent d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant se produire à n'importe quel stade du développement intra-utérin. La fréquence des malformations primaires est d'environ 2 % chez les enfants nés vivants, beaucoup plus élevée chez les mort-nés (12–14 %).

2 - Malformations secondaires

Les malformations secondaires résultent d'un facteur extrinsèque perturbant les processus normaux du développement. Il peut s'agir d'une perturbation de la formation normale d'une structure (déformation), ou d'une lésion secondaire d'un organe ou d'une structure déjà formés.

3 - Polymalformations : syndrome - association – séquence

Les polymalformations sont définies par l'association d'au moins deux malformations. Elles peuvent correspondre à trois situations différentes.

- **Une séquence** est un ensemble d'anomalies qui sont toutes la conséquence en cascade d'une seule anomalie ou d'un facteur mécanique : exemple de **la séquence oligo-amnios** ou **séquence de Potter**, consécutive à un manque de liquide amniotique.
- **Un syndrome malformatif** est un ensemble d'anomalies non liées entre elles, dérivant toutes de la même cause et ne correspondant pas à une séquence : exemple de **la trisomie 21** dont l'ensemble des malformations réalise **le syndrome de Down**.
- **Une association** est la survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme séquence ou syndrome : exemple de **l'association VACTER**, acronyme pour malformations « vertébrales, anales, cardiaques, trachéales, oesophagiennes, radiales et/ou rénales ».

Les polymalformés représentent 4,5 % des enfants mort-nés et moins de 0,5 % des enfants vivants.

RESUMÉ

Une malformation primaire est une anomalie irréversible de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme qui résulte d'un événement génétiquement déterminé. Elle diffère d'une malformation secondaire, dont la cause est extrinsèque. Dans le cas de polymalformations, il est important de distinguer une séquence malformative, où les anomalies sont la conséquence en cascade d'un seul événement (exemple de la séquence de Potter dans l'oligoamnios), d'un syndrome malformatif où les anomalies ne sont pas liées entre elles, bien que dérivant d'une seule cause (exemple des malformations observées dans la trisomie 21).

III - LES FACTEURS TERATOGENES

Durant la vie embryonnaire, les mécanismes mis en jeu dans le développement sont extrêmement complexes. Chaque étape conditionne le bon déroulement des étapes suivantes : c'est ce que l'on appelle l'**épigenèse**.

Des anomalies peuvent survenir à chaque étape. Elles seront d'autant plus graves qu'elles surviendront plus précocement.

- Avant **la neurulation**, la quasi-totalité des anomalies **interrompent le développement embryonnaire**.
- Les anomalies qui surviennent durant **la 4e semaine** peuvent permettre la **survie de l'embryon** jusqu'à la naissance. Les malformations seront toujours graves.
- Durant le **2e mois**, les malformations sont **moins graves**, mais certaines mettent en jeu la survie de l'enfant. Ce sont par exemple les malformations cardiaques ou celles concernant le développement de l'arbre respiratoire ou le développement du système nerveux.

1- DEFINITION : Tératogène

Tératogène , Du grec *teras*, *teratos*, **monstre** et *genos*, **origine**.
adj. Qui est susceptible de provoquer des malformations de type monstrueux.

Se dit de toute substance pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon et conduisant par là même à des malformations. Les substances tératogènes sont donc néfastes pour les femmes enceintes, mais également potentiellement dangereuses pour les autres puisque leurs effets peuvent s'étendre dans le temps. Ainsi une femme tombant enceinte après avoir été en contact avec de telles substances risque elle aussi de voir son enfant frappé de malformations.

Les facteurs tératogènes sont nombreux, ce sont des agents physiques ou chimiques, radiations nocives, substances toxiques, toxines

2- CAUSES DES MALFORMATIONS

Bien que les connaissances aient fait d'indéniables progrès quant aux bases moléculaires de certaines malformations, leur cause exacte reste inconnue dans près de la moitié des cas. Les causes de malformations peuvent être regroupées en trois groupes : causes **Intrinsèques** (génétiques), causes **extrinsèques** (environnementales) et causes **multifactorielles**.

2. 1 - Causes intrinsèques (constitutionnelles) Malformations vraies (primaires)

* Malformations d'origine génique

Il s'agit d'un ensemble de maladies dont l'anomalie causale se transmet d'une génération à la suivante .

Plus de 2000 maladies héréditaires (géniques) sont connues. C'est une anomalie d'un gène (séquence d'ADN), parfois de plusieurs gènes qui est responsable de la pathologie.

Les malformations peuvent avoir une origine génétique mendélienne avec :

- ✓ - une transmission **autosomique dominante** (ex : certaines **polydactylies** isolées),
- ✓ - une transmission autosomique **récessive** (ex : **polykystose rénale** récessive autosomique, dite infantile)
- ✓ - ou une transmission récessive liée à l'X (**syndrome de l'X fragile**).

* **Malformations d'origine chromosomique**

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

Des syndromes malformatifs bien connus sont d'origine chromosomique : trisomie 21 (syndrome de Down) (**figure 2. 1**) ; trisomie 13 (syndrome de Patau) (**figure 5.2**) ; trisomie 18 (syndrome d'Edwards) (**figure 5.3**).

Figure 2. 1

DOWN SYNDROME

PHYSICAL CHARACTERISTICS

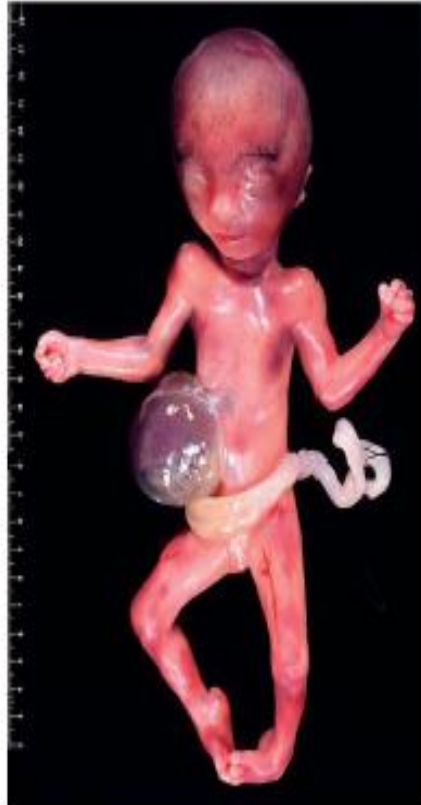


Figure 5.2. Trisomie 13 : un exemple de syndrome polymalformatif d'origine chromosomique



Dysmorphie caractéristique avec fente labiale médiane, sous-tendue par une holoprosencéphalie, polydactylie (non visible ici) et omphalocèle.

Figure 5.3. Trisomie 18 : autre exemple de syndrome polymalformatif d'origine chromosomique



Petit visage triangulaire, excès de lanugo, chevauchement des doigts (le 2 en extension sur les autres ...), pieds en piolet et en varus équin, omphalocèle.

2. 2 - Causes extrinsèques (Malformations secondaires)

Ces causes extrinsèques peuvent être d'origine maternelle ou extérieure à la mère.

- Lorsqu'une agression survient au cours de l'**embryogénèse**, elle pourra, selon sa gravité, entraîner un **avortement précoce**, des « **malformations** » gravissimes et létales ou isolées, ou un **syndrome polymalformatif**.
- Si l'agression survient durant la période **foetale**, elle se traduira en général par une **foetopathie** « **non malformative** », souvent accompagnée d'un **retard de croissance intra-utérin (RCIU)**.

Les causes infectieuses sont nombreuses

- ❖ **Bactériennes** : streptocoque B, colibacille, listériose, syphilis.
- ❖ **Virales** : rubéole, CMV, herpès virus, varicelle, VIH...
 - ✓ **La rubéole** maternelle est responsable de l'**embryofoetopathie** la plus anciennement connue (syndrome de Gregg) associant atteinte cardiaque, auditive et oculaire. On prévient la rubéole chez les femmes enceintes par une vaccination infantile généralisée.
 - ✓ **CMV** = (**cytomegalovirus**), **Herpes Virus, Varicelle, Virus lymphotrope, HIV, ou encore Parvovirus** (induit une érythroblastopénie foétale à l'origine d'une anasarque foetoplacentaire)
- ❖ **Parasitaires** : **la toxoplasmose** congénitale (**figure 5.4**) est responsable d'une **hydrocéphalie** avec calcifications, atteinte oculaire et septicémie. Il existe aussi des formes paucisymptomatiques.

Figure 5.4. Toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, nécrose cérébrale étendue à prédominance périventriculaire.



2. 3 - Malformations dues à des agents physiques

❖ *Les radiations ionisantes*

peuvent être responsables de malformations dont l'exemple le plus caractéristique est représenté par celui des enfants nés après les explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, et après l'accident de Tchernobyl. Leur utilisation médicale peut aussi être à l'origine de malformations (fortes doses : curiethérapie de contact chez une femme enceinte ; faibles doses : explorations radiographiques chez une femme qui ne se sait pas enceinte).

❖ *Disruptions de l'hyperthermie maternelle. Expérimentalement l'hyperthermie (fièvre > ou = 38,5°C) peut avoir un effet tératogène (action anti-mitotique) entraînant des troubles du développement du système nerveux central, des anomalies des membres, une hypoplasie médio-faciale. 10 % des anomalies du tube neural pourraient relever de la fièvre. Ces causes sont difficiles à prouver chez l'homme.*

2- 4 Malformations chimio-induites

De nombreux médicaments peuvent entraîner l'apparition de malformations. *Seuls quelques exemples particulièrement connus sont rappelés ici.*

❖- *L'isotrétinoïne (Accutane) est largement utilisé dans le traitement de l'acné. Durant le premier trimestre du traitement => avortement, malformations cranio faciales. Règles de prescription extrêmement strictes.*

❖ *Le valproate de sodium (Dépakine) est un anti-comitial dont la prescription est associée à une augmentation du nombre des spina-bifida (nécessité d'un traitement préventif pré-conceptionnel par l'acide folique).*

❖ *La thalidomide est un (hypnotique-sédatif) qui fut responsable de phocomélies.*

❖ Les antibiotiques

- ❖ **Lithium:** entraîne des cardiopathie congénitales.
- ❖ **Œstrogène de synthèse:** carcinome du vagin chez les filles et des anomalies de procréation chez le garçon.
- ❖ **Androgène de synthèse:** virilisation du fœtus de sexe féminin.
- ❖ **Les cyclines:** dents verdâtres.
- ❖ **Streptomycine:** surdité congénitale.
- ❖ **Antagonistes de l'acide folique:** avortement, anencéphalie, hydrocéphalie, bec de lièvre.
- ❖ **Le mercure:** infirmité *cérébrale* et *motrice*.

2. 5 - Facteurs maternels métaboliques

❖ *Certaines carences vitaminiques (acide folique) sont impliquées dans l'apparition d'anomalies du tube neural.*

❖ *Le diabète gestationnel s'accompagne d'un risque malformatif important (figure 5.5) : cardiopathies, syndrome de régression caudale, aplasie radiale, malformations rénales*

❖ **Pathologie des addictions (Cérébrale)**

✓ *Le tabagisme maternel est associé à un risque d'avortement, de prématurité. Les morts subites du nourrisson sont plus fréquentes chez les enfants de mère fumeuse.*

✓ *Le syndrome d'alcoolisation foetale est certainement la principale cause de malformations en rapport avec la prise d'un produit toxique. (**malformations graves** : retard mental et retard de croissance, microcéphalie, malformation cardiaque, **hypoplasie maxillaire**, etc.*

✓ *D'autres toxicomanies (LSD, cocaïne) sont aussi associées à un risque accru de malformations.*

Figure 5.5. Nouveau-né de mère diabétique : diabète maternel mal équilibré ayant entraîné une mort périnatale



Les anomalies externes comportent une macrosomie, un oedème des téguments, particulièrement visible à l'extrémité céphalique où il entraîne une plicature des oreilles, un enfouissement des yeux, une macroglossie et protrusion de langue.

2. 6 - Facteurs mécaniques

❖ *Dans la séquence de rupture amniotique (ou maladie des brides amniotiques) (figure 5.6).* le primum novens est la rupture précoce de l'amnios (**de brides amniotiques**) → chez le fœtus des amputations distales asymétriques des membres ou des doigts, des syndactylies ou des strictions (**pas de malformation viscérale**).

Figure 5.6. Maladie des brides amniotiques



Brides amniotiques avec striction du cordon, mutilations des doigts, amputation du membre inférieur gauche à mi-cuisse, fœtus macéré.

❖ **Les déformations** sont souvent la conséquence d'une pression mécanique sur le foetus : par exemple au cours de l'oligo-amnios (séquence oligo-amnios) (**figure 5.7**)

Figure 5.7. Déformation de l'oligo-amnios



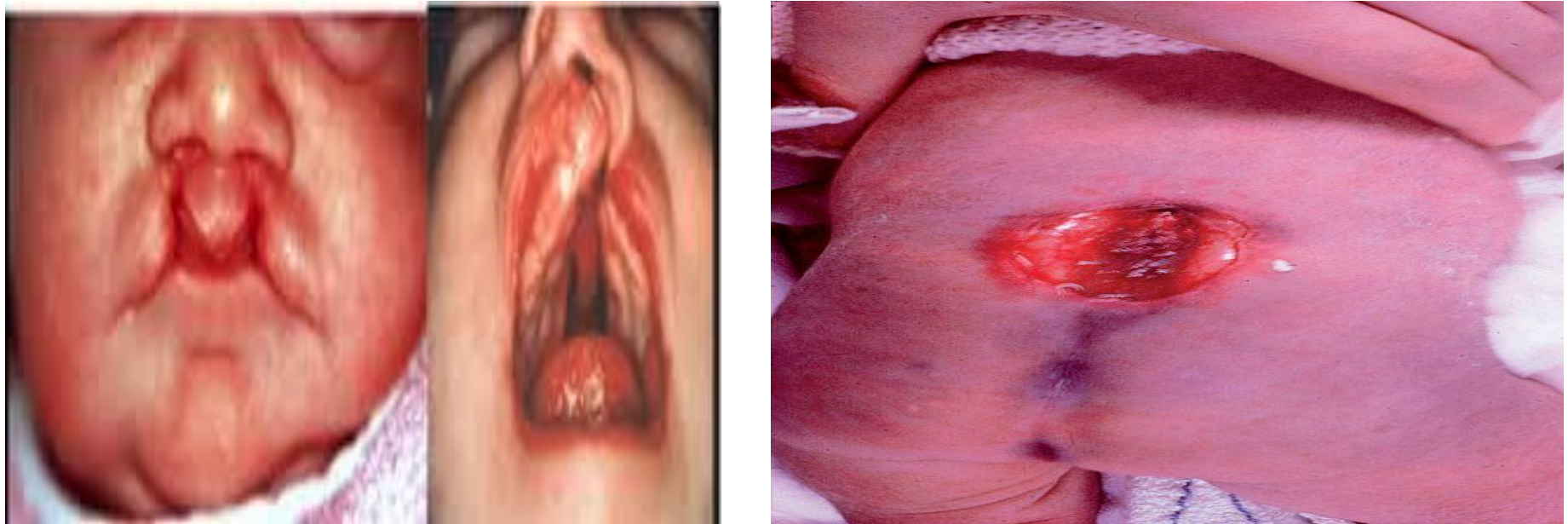
Ankylose et déformation des membres, dysmorphie (front fuyant, hypertélorisme, nez aquilin [aplati & large], pli sous orbitaire [épicanthus], rétrognathisme, oreilles bas implantées et larges).

3 - Malformations de causes inconnues ou (multifactorielles)

❖ Un grand nombre de malformations, dont certaines sont très fréquentes (**Fente labio-palatine, spina-bifida [figure 5.8]**), demeurent de cause inconnue.

Certain de malformations congénitales sont multifactorielles.

Figure 5.8. Fente labio-palatine Spina-bifida aperta lombo-sacré



Défaut de fermeture localisé et complet, mettant en communication le canal rachidien (visible à la partie supérieure du defect) avec l'extérieur. 26

Figure 5.13. Anencéphalie : défaut de fermeture du neuropore antérieur ne permettant pas le développement des hémisphères cérébraux

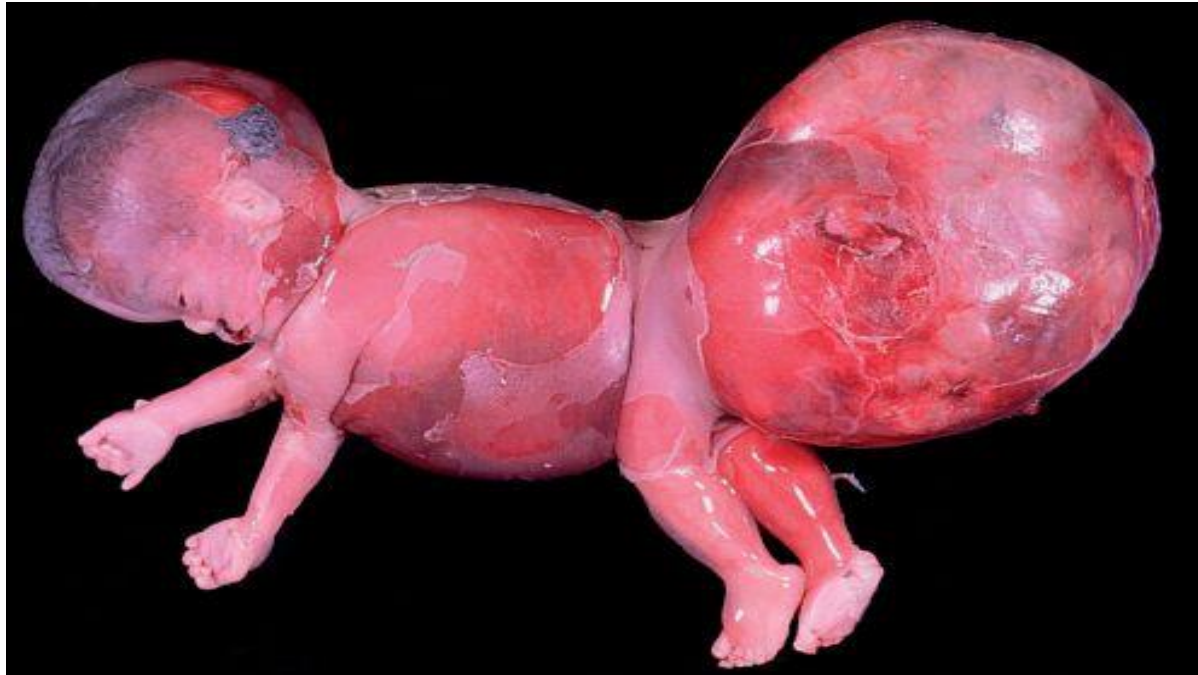


Figure 5.14. Encéphalocèle volumineuse, de siège un peu inhabituel, l'implantation est plus fréquemment occipitale



Tératome : Les tératomes sont constitués de tissus étrangers à la région qui les abrite Ils se présentent en général comme une tumeur. **Exemple** : tératome sacro-coccygien, le plus fréquent en période néonatale (figure 5.12).

Figure 5.12. Tératome sacro-coccygien : diagnostic anté-natal, mort foetale in utero



Le volume du tératome dépasse largement celui de la tête et peut poser problème à l'accouchement

Les dysraphies correspondent à l'absence de fermeture, à la fermeture partielle ou à la soudure incomplète de bourgeons (Tube neural : anencéphalie [figure 5.13], encéphalocèle [figure 5.14] ; Bourgeons faciaux : fente labiale et labio-palatine ; Paroi abdominale : hernie ombilicale, omphalocèle (avec ectopie viscérale), laparoschisis (figure 5.15) ou exstrophie vésicale (figure 5.16) ;

Figure 5.13. Anencéphalie :
défaut de fermeture du
neuropore antérieur ne
permettant pas le
développement des
hémisphères cérébraux



Figure 5.14. Encéphalocèle volumineuse, de siège un peu inhabituel, l'implantation est plus fréquemment occipitale

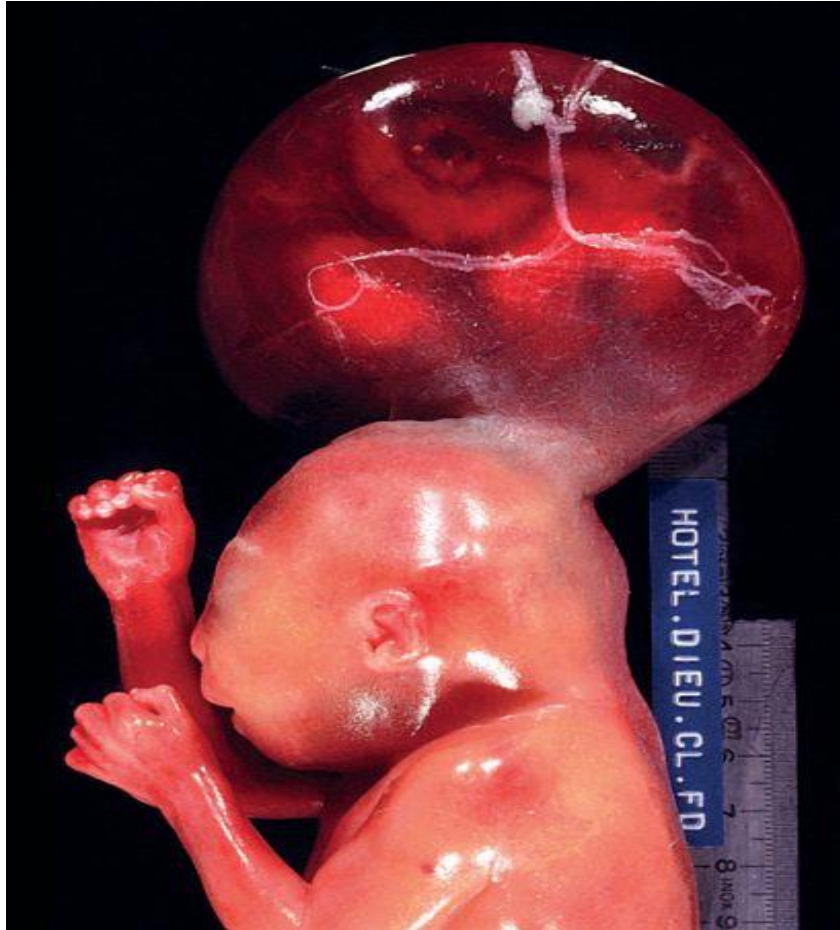


Figure 5.15. Laparoschisis droit : ce défaut de fermeture de la paroi abdominale en général isolé, ne concerne pas l'ombilic



Figure 5.15 *les viscères sont extériorisés et sont agressés par le liquide amniotique dans lequel ils baignent avant la naissance ; au contraire de l'omphalocèle (figures 5.2 et 5.3), où ils sont protégés par le péritoine.*

Figure 5.16. Extrophie vésicale : defect de la paroi abdominale sous un ombilic bas implanté, exposant la vessie (réduite à la plaque vésicale, le détrusor) ; un défaut de fermeture du pubis est associé, ainsi qu'un épispadias complet

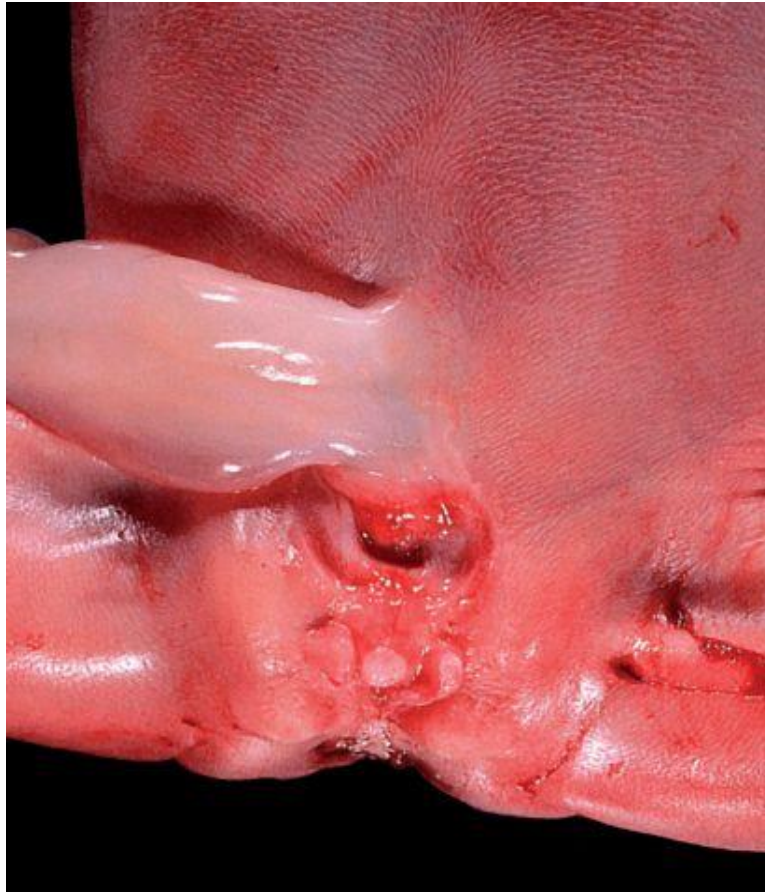


Figure 5.17. Sirénomélie : forme majeure d'un trouble de développement du pôle caudal, dont la partie la plus spectaculaire concerne les membres inférieurs faisant, à l'extrême ressembler le foetus, quoique très imparfaitement, à la sirène de la mythologie



**Figure 5.18. Tétra-phocomélie
complète (absence des 4 membres)**



Figure 5.19. Siamois isopages en Y

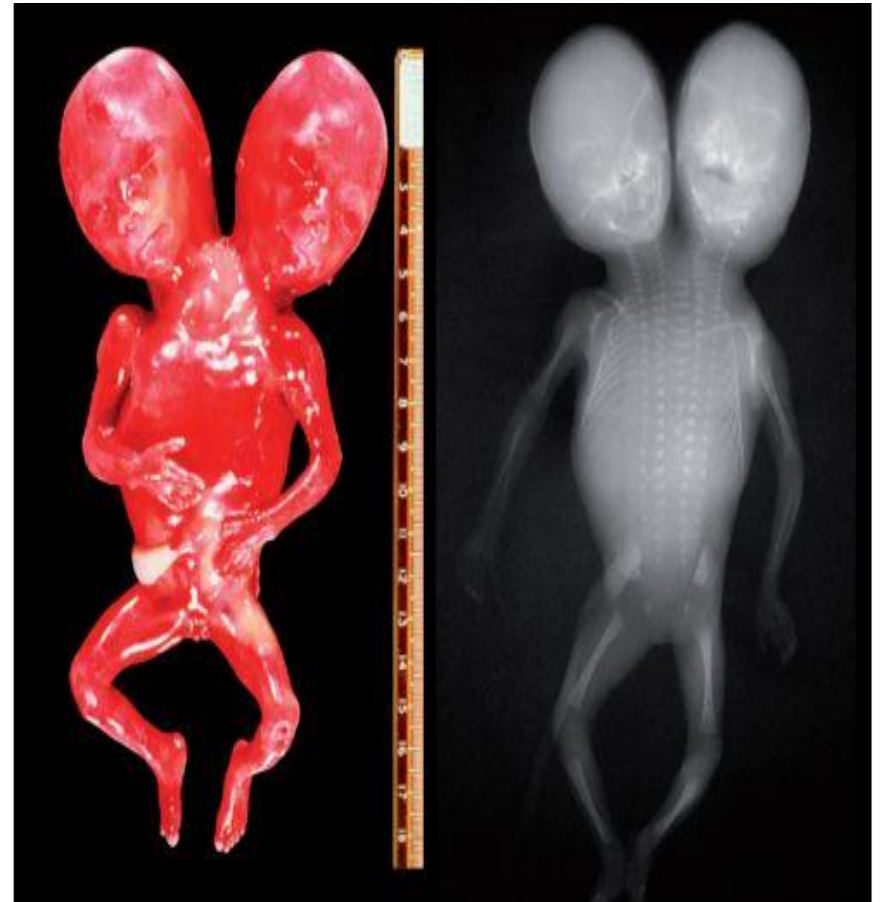


Figure 5.20. Siamois isopages en lambda (Janus asymétrique)



IV / CONSÉQUENCE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES

les malformations congénitales peuvent provoquer:

- ✓ **des avortements spontanés,**
- ✓ **la naissance d'enfants mort-nés**
- ✓ **et elles sont une cause importante, mais méconnue, de mortalité et d'incapacités chez les enfants de moins de cinq ans.**
- ✓ **Elles peuvent constituer une menace vitale, entraîner des incapacités sur le long terme**
- ✓ **et avoir un impact préjudiciable sur les individus, leur famille, les systèmes de santé et la société.**
- ✓ **Une gêne esthétique**

CONCLUSION

**Les malformations congénitales existent et sont fréquentes .
La prévalence des malformations majeures engageant le pronostic vital mais surtout fonctionnel des nouveau-nés reste encore élevée, et sont représentées essentiellement par le spina bifida, l'hydrocéphalie, l'anencéphalie et la fente labio-palatine.**

Les grandes malformations externes, spectaculaires (« monstruosités »), sont dues à des impacts tératogènes précoces touchant des processus majeurs de l'embryogénèse et sont le plus souvent incompatibles avec la vie : dysraphies (défaut de fermeture touchant le tube neural ou la paroi abdominale), atteinte des bourgeons des membres (amélie, phocomélie), monstres doubles (pathologie de la gémellité).



Dr MERIANE .Dj