



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA



Faculté de Médecine

Risque de survenue des malformations congénitales

Etude étiologique dans la région de Ouargla

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du doctorat en médecine

Présenté par :

MAZOUZI Saida

Encadré par :

ABBAS Amel

Devant le jury composé de :

Docteur BAYOUCEF Zahia

Président

Maitre de conférences en pharmacie

Docteur ABBAS Amel

Promoteur

Maitre de conférences en génétique

Docteur BOUMELIT Ibtissem

Examineur

Maitre Assistant en pédiatrie

Docteur KENNAF Meriem

Examineur

Maitre Assistant en histo-embryologie

Année Universitaire

2021-2022



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA
Faculté de Médecine



Risque de survenue des malformations congénitales

Etude étiologique dans la région de Ouargla

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du doctorat en médecine

Présenté par :

MAZOUZI Saida

Encadré par :

ABBAS Amel

Devant le jury composé de :

Docteur BAYOUCEF Zahia

Président

Maitre de conférences en pharmacie

Docteur ABBAS Amel

Promoteur

Maitre de conférences en génétique

Docteur BOUMELIT Ibtissem

Examineur

Maitre Assistant en pédiatrie

Docteur KENNAF Meriem

Examineur

Maitre Assistant en histo-embryologie

Année Universitaire

2021-2022

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je remercie DIEU de m'avoir accordé la vie, la volonté et la force nécessaire afin d'entamer et de terminer ce travail.

*Dr ABBAS Amel... Je suis touché par la bienveillance et la cordialité de votre accueil et surtout l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail
Merci de Votre disponibilité, votre courtoisie, votre simplicité ainsi que votre dynamisme.*

Aux membres de jury ...Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements respectueux.

Mes remerciements s'adressent, également, à tous nos professeurs pour leur générosités et la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours de notre formation.

Enfin je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mes collègues... les futurs médecins je vous souhaite une bonne continuation.

DEDICACES

Je dédie ce travail

Particulièrement, à mon père 'ABDELHAMID' ma source de force dans la vie, qui a toujours été à mes côtés, m'a dirigé et m'a encouragé

A ma mère 'OUAHIB' la source d'amour éternel, de tendresse, d'espoir et de sacrifices, que Dieu te protège maman.

A mes adorables sœurs 'Khaoula, Messaouda' et frère 'Tarek', vous savez toujours comment procurer la joie dans la famille, que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

A mes copines, qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotions, je vous aime et vous souhaite la réussite dans votre vie.

TABLE DE MATIERES

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	II
TABLE DE MATIERES	III
LISTE DES TABLEAUX	VI
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ABREVIATIONS	VIII
RESUMES	IX
INTRODUCTION	1
REVUE DE LITTERATURE	4
I. Malformations congénitales.....	9
1.1. Historique.....	9
1.2. Définitions.....	10
1.3. Types des malformations	10
1.3.1 Malformations vraies (primaires).....	10
1.3.2 Malformations secondaires.....	11
1.3.3 Poly malformations séquence - syndrome – association	11
1.4. Date de survenue des malformations	12
1.5. Classification clinique des malformations (selon l'organe impliqué)	12
1.5.1 Rappel embryologique.....	12
1.5.2 Classification des malformations	14
II. Epidémiologie des malformations congénitales	20
II.1. Prévalence.....	20
II.2. Aspects étio-pathogéniques des malformations congénitales.....	21
II.2.1 Causes intrinsèques (constitutionnelles – endozygotiques)	21
II.2.2 Causes extrinsèques.....	22
II.2.3 Causes multifactorielles.....	27
III. Traitement et Prise en charge	28
MATERIEL ET METHODES	26
I. Type et lieu de l'étude.....	31
II. Populations étudiées.....	31
II.1. Populations « témoin »	31
II.2. Populations « à risque ».....	32
III. Recueil des échantillons	32

III.1.	<i>Recueil des données</i>	32
III.2.	<i>Prélèvement sanguin et dosage de la vitamine B12</i>	32
IV.	Analyse statistique	33
RESULTATS ET DISCUSSION		30
I.	Etude descriptive et analytique chez les mères :	35
I.1.	<i>Caractéristiques démographiques et génétiques</i>	36
I.1.1	Age	37
I.1.2	Indice de masse corporel	37
I.1.3	Consanguinité	38
I.1.4	Antécédents personnels et /ou familiaux des malformations congénitales	39
I.2.	<i>Caractéristiques obstétricales</i>	40
I.2.1	Parité :	40
I.2.2	Antécédents d'avortement et de mort de bébés	42
I.3.	<i>Caractéristiques pathologiques et iatrogènes</i>	42
I.3.1	Maladies gestationnelles	43
I.3.2	Fièvre	44
I.3.3	Prise médicamenteuse maternelle	44
I.4.	<i>Caractéristiques alimentaires, nutritionnelles et métaboliques</i>	45
I.4.1	Consommation du fenugrec	46
I.4.2	Prises périconceptionnelle de suppléments multivitaminiques et d'acide folique	46
I.4.3	Taux de la vitamine B12 et sa répartition selon l'intervalle de référence	48
II.	Etude descriptive et analytique chez les nouveau-nés:	48
II.1.	<i>Sexe</i>	48
II.2.	<i>Poids de naissance</i>	49
II.3.	<i>Gémellité</i>	49
II.4.	<i>Types de malformations</i>	50
III.	Eventuelles Conséquences des malformations congénitales	51
III.1.	<i>Age gestationnel</i>	51
III.2.	<i>Mode d'accouchement</i>	52
III.3.	<i>Mort du bébé</i>	52
CONCLUSION ET PERSPECTIVES		49
BIBLIOGRAPHIE		52
ANNEXES		61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et génétiques des mères des nouveaux nés malformés et des témoins.	32
Tableau 2 : Caractéristiques obstétricales des mères des nouveaux nés malformés et des témoins	36
Tableau 3 : Caractéristiques pathologiques et iatrogènes chez les mères des nouveaux nés malformés et chez les témoins.....	38
Tableau 4 : Caractéristiques alimentaires, nutritionnelles et métaboliques chez les mères des nouveaux nés malformés et chez les témoins.....	41
Tableau 5 : Caractéristiques des nouveaux nés malformés et nouveaux nés sains.	44
Tableau 6 : Répartition des cas malformés en fonction des types.....	46
Tableau 7 : Conséquences des malformations.....	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus pathogènes aboutissant aux anomalies congénitales[8]	11
Figure 2 : Anencéphalie.....	73
Figure 3 : Anencéphalie.....	73
Figure 4 : Spina bifida cervical	73
Figure 5 : Syndrome polymalformatif.....	74
Figure 6 : Bec de lièvre + Division palatine.....	74
Figure 7 : Fente labiale simple	74
Figure 8 : Pied déformé	75
Figure 9: siamois	75

LISTE DES ABREVIATIONS

ARAII	: Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II
ATB	: Antibiotique
CMV	: Cytomegalovirus
DG	: Diabète gestationnel
ESH	: Etablissement hospitalier spécialisé
EUROCAT	: European Congenital Anomalies and Twins
HTA	: Hypertension artérielle
IEC	: Inhibiteur l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de la masse corporelle
MC	: Malformation congénitale
MCM	: Malformation congénitale majeure
OMS	: Organisation Mondiale de la santé
SA	: Semaine d'aménorrhée
SNC	: système nerveaux central

RESUMES

INTRODUCTION

Risque de survenu des malformations congénitales

Etude étiologique dans la région d'Ouargla

Résumé

Introduction: Les malformations congénitales (MC) sont des anomalies morphologiques et fonctionnelles représentant une cause majeure de morbi-mortalité néonatale. Malheureusement, leur pathogénèse reste toujours mal comprise.

Notre objectif est d'analyser de nombreuses caractéristiques maternelles et des nouveaux nés, afin de rechercher les facteurs de risque pouvant être impliqués dans l'étiologie des MC dans la région d'Ouargla.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude cas-témoins à visée observationnelle, descriptive et analytique. Elle a porté sur 59 cas (mères et leurs bébés malformés) et 60 témoins (mères et leurs bébés sains). Les données ont été collectées au moyen d'un questionnaire auprès des mères, et via une consultation des dossiers médicaux des mères et des nouveaux nés.

Résultats et discussion : L'analyse des facteurs de risque maternels a montré que les antécédents familiaux des MC (34,48% chez les cas vs 6,66% chez les témoins) et la primiparité (31,03% chez les cas vs 0% chez les témoins) sont associés significativement avec l'augmentation du risque de la survenue des MC ($p < 0,05$) ; le surpoids (65,51% chez les cas vs 40% chez les témoins), la fièvre maternelle (37,93% chez les cas vs 16,66% chez les témoins) et la prise médicamenteuse (48,27% chez les cas vs 20% chez les témoins) peuvent, également, contribuer à l'augmentation du risque.

Pour la supplémentation en acide folique et en multivitamines, même si, la situation semble similaire chez les mères et chez les témoins, elle reste, néanmoins, alarmante. Uniquement, un très faible pourcentage de mères avait été supplémenté en période périconceptionnelle en adéquation aux recommandations de l'OMS.

Chez les nouveaux nés, nous avons constaté que les anomalies du système nerveux central sont les plus fréquentes 30%, suivies par les anomalies de l'appareil génital 23,5%, puis les malformations des membres et les malformations faciales avec, environ, la même fréquence 13,3%, après le syndrome polymalformatif 10%, la trisomie 21 6,7% et enfin le bébé siamois 3,3%.

Par ailleurs, nous avons pu observer une association significative entre les MC et : le faible poids de naissance, l'âge gestationnel < 37 SA, le type d'accouchement et la mort néonatale, ($p < 0,05$)

Conclusion : Cette étude mérite d'être poursuivie dans le futur via l'élargissement de la taille de l'échantillon à Ouargla et dans d'autres régions du pays. Ceci permettrait de rechercher d'autres facteurs et de mieux comprendre les causes des MC, afin d'envisager une stratégie nationale efficace de prévention et de prise en charge

Mots clés : Facteurs de risque, Malformations congénitales, Cas-témoin, Région d'Ouargla

INTRODUCTION

Risk of occurrence of Birth defects

Etiological study in the region of Ouargla

Abstract

Introduction: Birth defects (BD) are morphological and functional anomalies representing a major cause of neonatal morbidity and mortality. Unfortunately, their pathogenesis remains poorly understood.

Our objective is to analyze many maternal and newborn characteristics, in order to search for risk factors that may be involved in the etiology of BD in the Ouargla region.

Material and method: This is an observational, descriptive and analytical case-control study. It involved 59 cases (mothers and their malformed babies) and 60 controls (mothers and their healthy babies). Data were collected by means of a questionnaire from mothers, and by consulting the medical records of mothers and newborns.

Results and discussion: The analysis of maternal risk factors showed that family history of BD (34.48% in cases vs 6.66% in controls) and primiparity (31.03% in cases vs 0 % in controls) are significantly associated with the increased risk of BD occurrence ($p < 0.05$); overweight (65.51% in cases vs 40% in controls), maternal fever (37.93% in cases vs 16.66% in controls) and drugs intake (48.27% in cases vs 20% in controls) may also contribute to increased risk.

For folic acid and multivitamin supplementation, even if the situation seems similar in mothers and in controls, it remains, nevertheless, alarming. Only a very small percentage of mothers had been supplemented during the periconceptional period with adequate in accordance with WHO recommendations.

In newborns, we found that anomalies of the central nervous system are the most frequent at 30%, followed by anomalies of the genital system at 23.5%, then limb malformations and facial malformations with approximately the same frequency 1.3%, polymalformative syndrome 10%, trisomy 21 6.7%, finally, the Siamese baby 3.3%.

In addition, we were able to observe a significant association between BD and: low birth weight, gestational age <37 weeks, type of delivery and neonatal death ($p < 0.05$).

Conclusion: This study deserves to be continued in the future by expanding the sample size in Ouargla and other regions of the country. This would make it possible to look for other factors and to better understand the causes of BD, in order to consider an effective national strategy for prevention and management.

Key words: Risk Factors, Birth defects, case-referent, Ouargla region.

INTRODUCTION

خطر حدوث تشوهات خلقية دراسة المسببات في منطقة ورقلة

ملخص

مقدمة: التشوهات الخلقية هي تشوهات مورفولوجية ووظيفية تمثل أحد الأسباب الرئيسية لأمراض ووفيات الأطفال حديثي الولادة. لسوء الحظ، لا تزال أسبابها غير مفهومة.

هدفنا هو تحليل العديد من العناصر المحيطة بالأم والوليد، من أجل البحث عن عوامل الخطر التي قد تكون متورطة في احداث هذه التشوهات الخلقية في منطقة ورقلة.

المواد والمنهجية: هذه الدراسة المقارنة (الحالات-الشواهد) قائمة على الملاحظة الوصفية التحليلية. وقد شملت 59 حالة (الأمهات وحديثي الولادة المشوهين) و60 حالة شاهدة (الأمهات وحديثي الولادة الأصحاء). تم تجميع البيانات من خلال استبيان موجه للأمهات والاطلاع على الملفات الطبية الخاصة بهن وبأطفالهن.

النتائج والمناقشة: أظهر تحليل عوامل الخطر الخاصة بالأم أن التاريخ العائلي للتشوهات الخلقية (34.48% الحالات مقابل 6.66% الشواهد) والبكرية (31.03% الحالات و0% الشواهد) ترتبط ارتباطاً وثيقاً بزيادة خطر حدوث التشوهات.

قد تساهم زيادة الوزن كذلك (65.51% الحالات مقابل 40% الشواهد) والحمى (37.09% الحالات مقابل 16.66% الشواهد) واستهلاك الأدوية (48.27% الحالات مقابل 20% الشواهد) في زيادة الخطر.

تناول المكملات الغذائية: بالنسبة لحمض الفوليك والفيتامينات، حتى لو بدت النسب متقاربة لدى الأمهات (مجموعة الحالات وكذلك الشواهد)، فإنها تظل، مع ذلك، مثيرة للقلق لأن النسب صغيرة جداً خلال الفترة الموصى بها من طرف منظمة الصحة العالمية.

بالنسبة للأطفال حديثي الولادة، وجدنا أن تشوهات الجهاز العصبي هي الأكثر ملاحظة بنسبة 30%، تليها تشوهات الجهاز التناسلي بنسبة 23.5%، ثم تشوهات الأطراف والوجه بنسب متقاربة 13.3%، و10% لمتلازمة التشوهات المتعددة. و6.7% لمتلازمة داون (التثلث الصبغي 21)، وأخيراً الطفل السيامي 3.3%

علاوة على ذلك، تمكنا من ملاحظة وجود ارتباط بين التشوهات الخلقية و: انخفاض الوزن عند الولادة، وعمر الحمل >37 اسبوع، ونوع الولادة وموت الأطفال حديثي الولادة.

الخلاصة: هذه الدراسة تستحق أن تستمر في المستقبل مع توسيع حجم العينة لتشمل ورقلة ومناطق أخرى من الوطن. لنتمكن من إيجاد عوامل إضافية مساهمة في حدوث التشوهات الخلقية وفهم أفضل لها، مما يسهل وضع استراتيجيات وطنية فعالة للوقاية منها.

كلمات مفتاحية: التشوهات الخلقية، الحالات – الشواهد، منطقة ورقلة

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les malformations congénitales peuvent avoir plusieurs définitions : elles peuvent être structurelles ou fonctionnelles, survenant avant, à la naissance ou plus tardivement au cours de la vie et de niveaux de complexité et d'expression clinique variable, insignifiante, sévère, voire létale. Elles peuvent être une cause importante d'incapacités à long terme et avoir un impact préjudiciable sur les individus, leur famille, le système de santé et la société. L'organisation mondiale de santé, a rapporté que chaque année, 303 000 nouveau-nés meurent avant l'âge de 28 jours à cause d'anomalies congénitales (1)

L'étiologie des malformations congénitales est multifactorielle complexe, et est déterminée par un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et aussi nutritionnels. Elles peuvent être causées par des anomalies d'un seul gène, de troubles chromosomiques, de multiples facteurs héréditaires, des agents tératogènes dans l'environnement, de produits chimiques ou de radiations, de certaines carences nutritionnelles et vitaminiques, de la consommation de médicaments, de drogues ou autres. (2).

De ce fait, l'étude de la survenue des malformations est compliquée par l'existence et l'implication d'un ou de plusieurs de ces facteurs précités. En plus, un grand pourcentage des anomalies congénitales, restent de cause inconnue(1).

Par ailleurs et malheureusement, aucun traitement ne peut modifier l'évolution clinique des malformations, les plus graves sont mortelles et pour les moins graves, les sujets atteints ont besoin de soins médicaux et chirurgicaux nécessitant une approche pluridisciplinaire.

Certes, la prise en charge des enfants nés malformés a été considérablement améliorée. Toutefois, cette amélioration est notamment observée dans les pays industrialisés inversement au cas des pays en développement où les ressources sont limitées, empêchant une prise en charge adéquate de certaines malformations.

De ce fait, la prévention et la prise en charge périconceptionnelle des mères, restent la solution de choix. Certaines anomalies congénitales peuvent être prévenues via la vaccination, l'administration suffisante de certains micronutriments, l'enrichissement des aliments de base ou la fourniture de compléments alimentaires et de soins prénataux adéquats.

INTRODUCTION

L'analyse des différents contextes dans lesquels surviennent les malformations congénitales devrait permettre de mieux comprendre l'étiologie de ces malformations, d'identifier la prédisposition et de déterminer la procédure adéquate de prévention et de prise en charge.

Malheureusement le cas de l'Algérie est celui des pays en développement, ce sujet demeure peu étudié, d'où l'intérêt de ce travail qui permet de contribuer à une meilleure connaissance des malformations congénitales chez les nouveau-nés ; dans le sud algérien (Ouargla), et de rechercher les facteurs pouvant être impliqués dans leur survenue.

Nos objectifs sont à visée :

- ✓ Observationnelle/ descriptive : permettant d'étudier les caractéristiques des femmes à risque ayant des bébés malformés. Il s'agit de certaines caractéristiques démographiques, obstétriques, pathologiques, iatrogènes, nutritionnelles et métaboliques. A cela s'ajoute les caractéristiques des nouveaux nés malformés et les éventuelles conséquences des malformations congénitales.
- ✓ Analytique : consistant à analyser et à rechercher les facteurs de risque des malformations congénitales en comparant l'exposition des mères à risque à celle des témoins. En plus d'une comparaison entre certaines caractéristiques des nouveaux nés malformés et des nouveaux nés normaux.

REVUE DE LITTERATURE

I. Malformations congénitales

I.1. Historique

L'histoire de l'étude des anomalies du développement est extrêmement ancienne et a été qualifiées de monstruosité. Ainsi, un médecin grec à la cour d'Artaxerxès Mnémon, en Perse, est le premier à rapporter l'accouchement d'un enfant sans tête, en 426 av. J.-c. (Charon, 2005).

Jusqu'au XVIII^e siècle, les gens croyaient que les malformations congénitales faisaient partie des punitions que Dieu infligeait aux couples désobéissants. Ainsi, les Grecs ont appelé la science qui s'occupait de ce genre d'enfants « TERATOS » qui signifie « prodige » (3)

En 1939 Paul Ancel et sa fille Suzanne Lallemand fondaient la chimiotératogénèse. Cette branche de la science des monstres démontre, expérimentalement, que certaines substances chimiques à faibles doses ont des effets tératogènes spécifiques. Pour Ancel, « ces substances sont les plus aptes à servir de guides dans la recherche des causes des malformations spontanées et de certaines affections congénitales de l'homme et des Mammifères, et d'une manière générale, ils permettent d'éclairer tous les problèmes posés par la tératogénèse et certains des plus importants soulevés par l'embryogénèse »(4) . En 1961, la tératologie a commencé à connaître un vrai essor, avec la tragédie de lathalidomide (Baudet, 1990).

En 1967, Frédéric et Hausman-Hagemeyer ont remarqué que les anomalies chromosomiques ont été responsables de la majorité des malformations congénitales (3).

En 1969, « The National Foundation of USA » a publié une étude qui a démontré que de nombreuses malformations congénitales ont été causées par des troubles génétiques autres que les aberrations chromosomiques (5).

Ces 25 dernières années, la compréhension de l'étiopathogénie des malformations congénitales a marqué une avancée significative grâce aux progrès de la génétique, notamment, la description des gènes homéotiques électivement impliqués dans la différenciation de l'embryon.

I.2. Définitions

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les malformations congénitales comme des anomalies morphologiques et fonctionnelles présentes à la naissance ou plus tardivement. Elles trouvent leur origine dans la constitution génétique de l'embryon ou dans un défaut extrinsèque de son développement, in utero, induit par des causes infectieuses, métaboliques, médicamenteuses ou toxiques.(1)

À la naissance, des malformations de causes différentes peuvent se présenter sous la même apparence. C'est l'analyse des faits, corrélée avec l'embryogenèse normale, l'enquête génétique et différentes explorations qui pourront permettre de déterminer l'origine exacte des anomalies.

Les malformations sont extrêmement hétérogènes, de sévérité variable, allant de la simple (malformation mineure), sans caractère pathogène, jusqu'aux grandes malformations incompatibles avec la vie (malformations majeures). Elles sont uniques ou multiples, primaires (vraies) ou secondaires. Certaines sont accidentelles et ne se reproduiront pas, d'autres, au contraire, ont un caractère génétique dont il conviendra de préciser la nature pour évaluer les risques de récurrence.(6)(7).

I.3. Types des malformations

Toutes les anomalies congénitales ne peuvent être considérées comme des malformations au sens strict du terme, on distingue les malformations vraies, les malformations secondaires et les poly malformations (**Figure 01**) :

I.3.1 Malformations vraies (primaires)

Les malformations vraies résultent d'un défaut intrinsèque de la structure d'un organe lié à une anomalie de son développement. Il s'agit d'un événement génétiquement déterminé pouvant se produire à n'importe quel stade du développement intra-utérin. Elles peuvent se manifester par des modifications morphologiques (phénotypiques) et/ou des conséquences fonctionnelles. Selon leur gravité, on distingue des malformations majeures, qui compromettent la santé ou la survie, et des malformations mineures, qui correspondent à des variantes anatomiques du normal, sans conséquence sur la survie, facilement réparables et pouvant rester méconnues.(5)(6)

I.3.2 Malformations secondaires

Les malformations secondaires résultent d'un facteur extrinsèque perturbant les processus normaux du développement. C'est une interruption du processus normal de développement d'un organe liée à une intervention extérieure. 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 (disruption), (5)(6).

Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique, dont l'objectif est d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence de la malformation et de proposer une prévention appropriée.(6)

I.3.3 Poly malformations séquence - syndrome – association

Les poly malformations sont définies par l'association d'au moins deux malformations. Elles peuvent correspondre à (5) (6):

- Une séquence, qui est un ensemble d'anomalies qui sont toutes la conséquence en cascade d'une seule anomalie ou d'un facteur mécanique.
- 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.
- Une association est la survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme séquence ou syndrome.

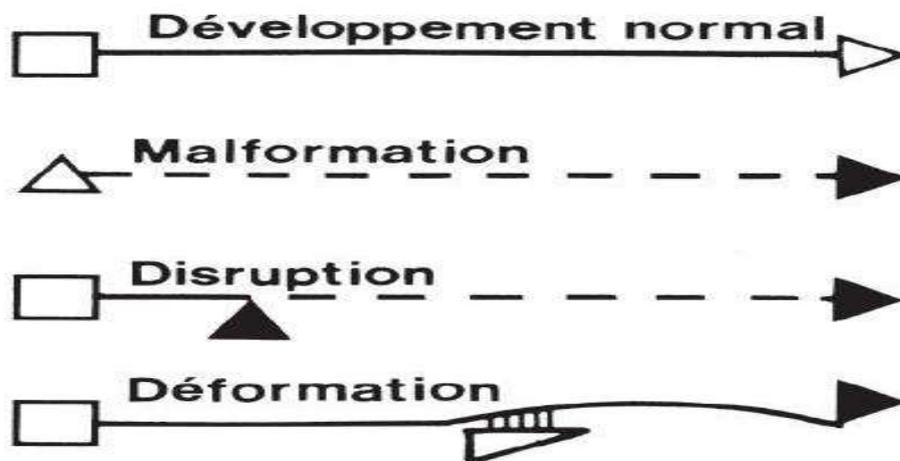


Figure 1 : Processus pathogènes aboutissant aux anomalies congénitales (8)

I.4. Date de survenue des malformations

Deux moments sont à considérer : celui de la détermination des malformations et celui de leur manifestation :

Les malformations vraies sont déterminées avant la fécondation, en péri-conceptionnel ou encore en post-conceptionnel (premières divisions blastomériques). Avant la conception, il s'agit d'anomalies géniques, héréditaires, présentes sur les chromosomes des gamètes des deux parents. Au moment de la conception, elles sont en rapport avec des aberrations chromosomiques ou des mutations géniques récentes (de novo).

Quand à la manifestation des malformations vraies, à la période embryonnaire, est décalée par rapport au moment de la détermination.

Les malformations secondaires sont déterminées après la fécondation : embryopathies et fœtopathies. Leur manifestation est en général contemporaine de l'agression (périodes embryonnaire ou fœtale). De plus, le phénomène pathologique peut se prolonger longtemps après son apparition (y compris après la naissance).(9)

I.5. Classification clinique des malformations (selon l'organe impliqué)

I.5.1 Rappel embryologique

Cette partie aborde un rappel sur le développement embryonnaire normal durant les deux premiers mois de la grossesse :

a) Phase embryonnaire : zygote, blastocyste et feuillets primitifs de l'embryon

Suite à la fécondation, l'embryogenèse débute avec le zygote, cellule unique née de la fusion des gamètes mâle et femelle et portant déjà l'information génétique du futur bébé. Dans les heures suivant sa formation, le zygote commence à se diviser aux blastomères. C'est le stade dit de la segmentation.

Entre 72 h après la fécondation et le 4ème jour de la grossesse, l'embryon commence sa migration de la trompe de Fallope vers l'utérus, tandis que la division cellulaire continue. Alors composé de 16 cellules, l'embryon ressemble à une mûre, d'où son appellation de morula.

REVUE DE LITTÉRATURE

La morula évolue ensuite en blastocyste, stade auquel les cellules se différencient :

- la couche de cellules périphériques, le trophoblaste, est à l'origine des annexes embryonnaires qui constitueront plus tard le placenta,
- les 3 ou 4 cellules les plus centrales (et volumineuses) du blastocyste forment une masse cellulaire interne à partir de laquelle évoluera l'embryon : c'est l'embryoblaste ou bouton embryonnaire.

Entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour après la fécondation, l'embryon finit son parcours dans la cavité utérine. Il perd alors son enveloppe protectrice, la zone pellucide. Également dénommée hatching, cette étape clé facilite l'accolement de l'embryon à la muqueuse utérine, et finalement 7 jours après la fécondation, la nidation.

Au cours de la deuxième et de la troisième semaine de grossesse (4 et 5 semaines d'aménorrhée (SA)), l'amas de cellules qui constituait jusque-là l'embryon évolue en disque embryonnaire composé de 2 puis 3 couches (ou feuillets primitifs). On parle alors de gastrulation.

De ces feuillets découleront les tissus et organes de l'enfant à naître et plus particulièrement :

- de l'ectoblaste, feuillet externe, naîtront une partie du système nerveux, l'épiderme, les muqueuses ou encore les dents.
- de l'endoblaste, feuillet interne, résulteront les organes de l'appareil digestif et respiratoire ainsi que le foie et le pancréas notamment.
- du mésoblaste apparaîtront des somites (à l'origine des muscles, ligaments, de la peau ou encore des cartilages.), les gonades (futurs cellules sexuelles), les reins ou encore le système circulatoire.

L'embryogénèse franchit une nouvelle étape clé au cours de la 4^{ème} semaine de grossesse (6 SA). Les feuillets primitifs évoluent alors en une structure cylindrique en forme de C, sous l'effet de la plicature du disque embryonnaire. Cette délimitation de l'embryon, phénomène permettant sa circonscription par rapport aux annexes et préfigurant ainsi sa future anatomie, se déroule en 2 temps :

- Lors de l'inflexion dans le sens transversal, le futur dos de l'embryon, à ce stade décrite comme la saillie dorsale, apparaît, le volume de la cavité amniotique augmente, l'embryon et ses annexes se replient sur eux-mêmes.
- Lors de l'inflexion longitudinale, les régions crâniale et caudale de l'embryon se rapprochent

Bien délimité, flottant désormais dans la cavité amniotique, l'embryon continue à se développer : les bourgeons des membres supérieurs apparaissent, le cœur commence à battre, les 4 à 12 premiers somites sont visibles sur sa face dorsale.

b) Organogenèse

Dès le deuxième mois de grossesse, les organes de l'embryon se développent à grande vitesse. C'est l'organogénèse.

- Sous l'effet du développement rapide du système nerveux, le pôle céphalique de l'embryon (sa tête) grandit et se fléchit. A l'intérieur, le prosencéphale (cerveau antérieur) se divise en deux vers la 5ème semaine de grossesse. Autre phénomène notable à ce stade : l'ébauche des organes des sens.
- Vers la 6ème semaine, c'est aux prémises du conduit auditif externe d'apparaître, tout comme les vertèbres, placées pour l'heure autour de la moelle épinière, et les muscles dorsaux. Autres caractéristiques de l'embryon à ce stade : son estomac a sa forme définitive et les cellules sexuelles primitives sont en place.
- À 7 semaines de grossesse, les membres continuent de grandir et les sillons interdigitaux font leur apparition aux mains et aux orteils tandis que la musculature du cœur se différencie.

À la fin de la 8ème semaine, l'organogenèse est presque complétée. Les organes sont différenciés et se développeront durant la phase fœtale. L'embryon, quant à lui, revêt une forme de plus en plus humaine : sa tête se redresse, son cou est désormais formé tout comme sa face et plus particulièrement ses lèvres, son nez, ses yeux et ses oreilles.(10)

I.5.2 Classification des malformations

Notons que les malformations, ci-décrites, sont celles qui sont les plus fréquentes et ne représentent qu'une partie des malformations existantes.

I.5.2.1. Malformations du système nerveux

a) Embryologie associée à la formation du système nerveux

Le système nerveux central apparaît au début de la 3ème semaine dans la région médiodorsale de l'embryon ; juste en avant du nœud de Hansen sous forme d'une plaque d'ectoblaste épaissi ; allongé en forme de semelle, la plaque neurale. Elle recouvre la corde dorsale et une partie du mésoblaste para axial. Durant les quelques jours suivants, les bords latéraux de cette plaque se surélèvent, tandis que la ligne médiane se déprime, constituant la gouttière neurale. Les bords de la gouttière forment le tube neural à partir du 4ème somite et se poursuivent en directions craniale et caudale de l'embryon. La fermeture de la gouttière neurale s'effectue avec un certain retard, si bien que les neuropores antérieur et postérieur mettent temporairement en communication la lumière du tube neural et la cavité amniotique ; l'extrémité craniale du tube neural va présenter trois dilatations distinctes, les vésicules cérébrales primitives ; d'avant en arrière ce sont : le prosencéphale ou cerveau antérieur, le mésencéphale ou cerveau moyen et le rhombencéphale ou cerveau postérieur.

À l'âge de 5ème semaine, le prosencéphale s'est divisé en deux parties : une partie antérieure le télencéphale ou cerveau terminal, et une partie postérieure le diencéphale (11–14).

b) Troubles associés à la formation du système nerveux

✓ **Etats dysraphiques et troubles de la fermeture de la gouttière neurale ou anomalie de la neurulation**

Il existe, selon la localisation, l'étendue et l'importance du défaut de fermeture, diverses malformations nerveuses accompagnées, à un degré variable, d'un défaut de développement des plans sus-jacents (méninges, arc postérieur des vertèbres, derme, crâne) normalement induits par le tube neural.

Au niveau de l'anencéphale :

- Anencéphalie: elle est due à l'absence de fermeture de la gouttière neurale au niveau de l'encéphale. Les méninges, la voûte crânienne et la peau ne se ferment pas, et le système nerveux (ouvert) est ainsi exposé à l'extérieur. Cette malformation entraîne la mort dans les heures qui suivent la naissance.

REVUE DE LITTÉRATURE

- Encéphalocèle : hernie du cerveau à travers une fente crânienne, sous un revêtement cutané continu.

Au niveau de la moelle :

Ce sont les malformations localisées dans la région lombaire ou lombo-sacrée et sont généralement décrites sous le terme de spina-bifida. Cette dernière traduit l'existence d'un arc vertébral incomplet, l'anomalie peut comporter ou non une atteinte des tissus nerveux :

-Spina bifida aperta (ou myélo-araphie) : c'est la forme majeure. La gouttière neurale est directement exposée à l'extérieure, ses bords étant en continuité avec l'ectoderme de surface voisin, la non fermeture de la gouttière neurale à empêché la formation des leptoméninges, la fermeture de l'arc postérieur des vertèbres et le développement de la peau en regard.

-Myélo-méningocèle : le tube neural s'est fermé mais l'arc postérieur des vertèbres ne s'est pas fermé et les méninges font saillie directement sous la peau (le derme n'a pas subi son développement normal). Des éléments nerveux, moelle ou racines sont contenus dans cette poche pleine de liquide cérébro-spinal et sont attachés à sa paroi.

-Méningocèle : il s'agit d'une malformation de même type que la précédente, mais la poche ne contient pas d'éléments nerveux.

-Sinus dermique congénital : un fin pertuis, passant à travers l'arc vertébral postérieur non fermé, relie les leptoméninges à l'ectoderme de surface.

-Spina-bifida occulta : elle se caractérise uniquement par l'absence de fermeture de l'arc postérieur des vertèbres, avec parfois des discrètes modifications de la peau en regard (petite touffe de poils, par exemple) la malformation, très fréquente n'entraîne aucun signe clinique et est habituellement découverte fortuitement lors d'un examen radiologique du rachis.

✓ **Hydrocéphalie**

L'hydrocéphalie est une dilatation ventriculaire liée à un obstacle à l'écoulement du liquide cérébro-spinal donc une accumulation anormale de ce liquide d'où une hyperpression qui agit sur le parenchyme cérébral et les os du crâne donc une augmentation du périmètre

crânien, élargissement des sutures non encore soudées, amincissement progressif du parenchyme cérébral et des os de la voûte.

✓ **Microcéphalie**

Ce terme signifie une boîte crânienne de petite taille, la croissance de la boîte crânienne ne faisant que résulter du développement du cerveau, c'est l'anomalie cérébrale qui est à l'origine de la microcéphalie(11–14).

I.5.2.2. Malformations de la tête et du cou

a) Embryologie associée à la formation de la tête et de la queue et troubles associés

Le développement de la face se fait à partir de 04 à 10 semaines. La face forme le viscéro-crâne dont les rapports avec l'appareil viscéral sont primordiaux, les structures osseuses de la face proviennent quasi-exclusivement de la crête neurale. Il existe des interactions très importantes avec les tissus faciaux, si bien que les os se développent en se moulant sur les structures déjà existantes. Ainsi la cavité orbitaire se forme par induction à partir du globe oculaire, de même la capsule otique se forme par induction à partir de la vésicule otique, ainsi, une absence de développement de l'orbite ne pourra se voir qu'en cas d'agénésie du globe oculaire.

Le squelette facial dérive des courants migratoires : bourgeon naso-frontal, bourgeon nasal interne, bourgeon nasal externe, arc maxillaire dérivé du premier arc branchial, et arc mandibulaire dérivé du premier arc branchial. ces bourgeons confluent pour former la future face, une absence de fusion des bourgeons conduit à la présence d'une fente séparant les deux ébauches .les fentes faciales les plus fréquentes sont les fentes labiales, plus communément appelées becs-de-lièvre.

Le maxillaire supérieur provient de la fusion du bourgeon naso-frontal qui forme le philtrum médian et des bourgeons maxillaires issus du premier arc branchial .Ainsi, un défaut de fusion entre le bourgeon naso-frontal et le bourgeon maxillaire conduit à la formation d'une fente labiale latérale. Les fentes labiales médianes sont dues à un défaut de développement naso-frontal. Cette anomalie est aussi dénommée agénésie pré-maxillaire(11–14).

Les différentes formes de fentes labiales :

- ✓ Fente labiale incomplète (partielle unilatérale).
- ✓ Bec de lièvre bilatéral.
- ✓ Bec de lièvre et division palatine.
- ✓ Division palatine isolée.
- ✓ Fissure oblique de la face.

I.5.2.3. Malformations uro-génitales

a) Embryologie associée à la formation du système uro-génital

A 8 semaines, tous les embryons ont des ébauches identiques durant la période indifférente du développement urogénital (ébauches splanchnopleure de l'intestin postérieur et mésoderme intermédiaire de la gastrula, avec la contribution de la pariétoleure pour les organes génitaux externes) (14).

Sur le plan fonctionnel, l'appareil urogénital est formé de deux parties entièrement distinctes : l'appareil urinaire, qui excrète les produits de déchet et l'appareil génital, qui assure la continuité de l'espèce. Sur le plan embryologique et anatomique les deux appareils sont intimement liés. Tous deux se développent aux dépens d'une crête mésoblastique commune, le mésoblaste intermédiaire, formé par la prolifération du mésoblaste le long de la paroi postérieure de la cavité abdominale. De plus, les canaux excréteurs des deux appareils se jettent primitivement dans une cavité commune, le cloaque. (13).

b) Troubles associés à la formation du système uro-génital

Des défauts dans le développement normal provoquent

- ✓ **Hypospadias**

La fermeture incomplète de la fente uro-génitale entraîne un abouchement anormal de l'urètre à la face inférieure du pénis.

- ✓ **Trouble de la migration testiculaire**

Normalement, à la naissance les deux testicules sont en place dans les bourses, parfois la descente n'est pas terminée à la naissance et peut se poursuivre jusque vers l'âge de deux ans. La migration du testicule peut s'arrêter en un point quelconque de son trajet normal

(cryptorchidie) ou s'effectuer selon un trajet anormal (ectopie testiculaire) qu'il soit cryptorchidique ou ectopique le testicule n'est jamais histologiquement normal.

✓ **Troubles de la fermeture du canal péritonéo-vaginal**

Le canal péritonéo-vaginal peut demeurer partiellement perméable (donnant divers types des hernies inguinales congénitales) ou n'être oblitéré qu'à sa partie supérieure (hydrocèle congénitale). Si le défaut d'oblitération du canal se situe dans sa partie intermédiaire, il s'agira d'un kyste du cordon.

Ces anomalies peuvent s'associer à un défaut de migration testiculaire(11)-(13) .

I.5.2.4. Malformations ostéo-musculaire

a) Embryologie associée à la formation du système ostéo-musculaire

Le membre est une structure embryologiquement complexe dont les tissus dérivent de plusieurs feuillet embryonnaires.

Les bourgeons des membres apparaissent à la fin de la 4 ème semaine, sous forme d'évaginations de la paroi ventrolatérale du corps. Primitivement, ces bourgeons sont constitués d'un axe mésenchymateux qui dérive de la somatopleure et formera l'os et les parties molles du membre. Cet axe est recouvert d'un feuillet ectoblastique de cellules cuboïdes. A la 6 ème semaine, la crête ectoblastique se divise en 5 éléments, la croissance des doigts et des orteils va se produire sous l'influence de ces 5 éléments de crête ectoblastique .

Le développement des membres supérieurs et inférieurs est à peu près comparable, avec un retard d'environ 1 à 2 jours du membre inférieur par rapport au membre supérieur.

L'ossification des os des membres se fait par ossification endochondrale. Les points d'ossification primitifs sont présents sur tous les os longs des membres vers la 12 ème semaine du développement (12,13).

b) Troubles associée à la formation du système ostéo-musculaire

Les anomalies les plus observées concernant ce système sont :

✓ **Les anomalies des doigts**

Il peut s'agir d'anomalies de nombre (doigts surnuméraires ou polydactylie –notamment sixième doigt ou hexadactylie, soudure de plusieurs doigts ou syndactylie) ; de taille (doigts courts ou brachydactylie) ; ou de forme (incurvations).

✓ **Le pied-bot varus équin**

Une fixation des pieds en adduction, supination et varus, dans une orientation similaire à celle des mains.

II. Epidémiologie des malformations congénitales

II.1. Prévalence

D'après les statistiques mondiales, les malformations congénitales concernent 3% des naissances et entraînent chaque année 3,2 millions d'incapacités et 7% de décès néonataux.

La prévalence des malformations congénitales est très variable à travers les régions du monde. En Europe, leur prévalence est à environ 2,5% et le taux de mortalité néonatale globale y afférent, entre 20 et 25%. En Asie, une prévalence de 8% a été rapportée en chine, et de 1,03 % d'après une étude indienne. Aux USA, une étude a montré que les malformations congénitales étaient à l'origine de 34,4% des décès néonataux.

En Afrique, les données de la littérature signalent : 4% en Guinée Equatorial, Ethiopie et Liberia, 3% au Mali et Sierra Leone, 6,2% en Egypte, 5% à Brazzaville, 5% en Cote d'ivoire 13, 6% au Cameroun. Ces malformations congénitales sont responsables de 15% de décès néonataux en Afrique (15)

Dans les pays maghrébin (Algérie, Tunisie, Maroc), très peu d'études fiables sont disponibles suite à l'absence de registres des malformations congénitales dans la plupart des pays. Les études qui existent sont en majorité faites de façon sporadique, partielle, sectorielle et surtout rétrospective. Par conséquent, elles ne reflètent des statistiques nationales ou régionales.

II.2. Aspects étio-pathogéniques des malformations congénitales

La pathogénèse des malformations congénitales est complexe et mal comprise, les causes exactes restent inconnues dans près de la moitié des cas. Néanmoins, certains facteurs ont été associés à l'augmentation du risque de leur survenue, ils peuvent être regroupés en trois: causes intrinsèques (génétiques), causes extrinsèques (environnementales) et causes multifactorielles.

II.2.1 Causes intrinsèques (constitutionnelles – endozygotiques)

Les malformations congénitales peuvent être causées par des anomalies d'un seul gène, des troubles chromosomiques ou de multiples facteurs héréditaires:

- **Malformations d'origine génique à transmission mendélienne, dont le mode peut être autosomique dominant, récessif, ou lié au sexe(16) :**

Transmission autosomique dominante : les manifestations sont présentes à l'état hétérozygote. L'individu atteint a alors un parent atteint et a 50 % de probabilité de le transmettre à sa descendance (Exemple : certaines polydactylies isolées ou ectrodactylies).

Transmission autosomique récessive : les manifestations apparaissent quand les deux copies du gène sont atteintes, l'une est reçue du père et l'autre de la mère, tous les deux étant des porteurs sains (Exemple : syndrome de Meckel- Gruber).

Transmission récessive liée à l'X : la maladie est transmise par l'un des deux chromosomes sexuels. La forme la plus fréquente est la forme récessive liée à l'X où seuls les hommes sont atteints et transmettent l'anomalie à leurs filles qui deviennent porteuses (Exemple : hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius au cours du Syndrome de BICKERSADAMS).

- **Malformations d'origine chromosomique**

Les anomalies chromosomiques peuvent être numériques (trisomies et monosomies) ou structurelle (délétions et duplications) et représentent une cause importante de malformations congénitales et des avortements spontanés(17). Elles sont dans la grande majorité des cas accidentelles, dues à la non disjonction des chromosomes lors de la méiose. Nous citons comme exemple la trisomie 21 (syndrome de Down), Trisomie 13 (syndrome de Patau), trisomie 18 (syndrome d'Edward).

- **Malformations à transmission non mendélienne, pouvant être dues à une empreinte, une disomie parentale, ou un mosaïcisme**(16)(18)(19)

Il importe de savoir que la consanguinité et l'âge maternel contribuent à augmenter le risque des malformations congénitales d'origine intrinsèque, en effet :

- **Consanguinité** : augmente la probabilité de rencontre des allèles récessifs mutés, et de ce fait, elle entraînerait une hausse de la fréquence de la mortalité néonatale, des malformations congénitales et des maladies génétiques rares. Dans la population générale, il a été estimé que le risque de naître avec une anomalie liée à une maladie génétique est de 2 à 3 %, lors d'une union entre cousins germains, ce risque passe à 3, voire 4 et 5 %, et celui de mortalité infantile, à 3,5 %.(20) . Par ailleurs, il a été rapporté que le risque de tares multiples augmenterait avec le degré de parenté des conjoints.(21)
- **Age maternel** : l'âge maternel au premier accouchement ne cesse de s'élever depuis plusieurs années dans le monde. Les recherches ont montrés que plus l'âge maternel est avancé, plus les complications de la grossesse, maternelles et fœtales sont nombreuses et graves, le seuil est fixé à 35 ou 40 ans selon les publications.(22)(23)

II.2.2 Causes extrinsèques

De nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés au cours de ces dernières années pour leurs effets sur les issues de grossesse, ils peuvent être totalement ou partiellement à l'origine de certaines malformations congénitales.

Nous présenterons quelques exemples, les plus documentés :

- **Niveau socio-économique**: selon l'OMS, les MC sont plus fréquentes dans les familles et les pays à ressources limitées. On estime qu'environ 94% des MC graves surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire(1).
- **Obésité** : l'obésité maternelle prédispose au risque de MC (24). Une méta-analyse a rapporté que la progéniture de mères obèses présente un risque accru de développer un large éventail de malformations congénitales, notamment des malformations du tube neural, des anomalies cardiovasculaires, les fentes labiales

et palatine, l'atrésie anorectale et des anomalies de réduction des membres. Cependant, les associations entre la gravité croissante de l'obésité et les risques de malformations n'ont pas été analysées et il n'est pas clair si les risques sont également accrus chez les enfants de mères en surpoids(25).

- **Antécédent d'avortement** : la plupart des fausses couches (de 80 % à 90 %) se produisent au début de la grossesse. La cause la plus fréquente sont les anomalies chromosomiques et génétiques du fœtus (26,27).
- **Parité** : une discordance des résultats de recherches est notée concernant la parité et son association avec la survenue des malformations congénitales. Selon certaines études les femmes multipares ont plus d'enfants malformés que les primipares, dont des mères étaient, au moins, à leur cinquième grossesse (28). D'autres chercheurs, par contre, ont trouvé que plus d'un tiers des mères de nouveau-nés malformés étaient primipares(29).
- **Gémellité** : une augmentation du risque de malformations congénitales dans les grossesses multiples, telles que les malformations cardiaques, a été rapportée(30).Les jumeaux siamois sont l'une des rares anomalies congénitales observées (31).
- **Oligoamnios** :Les malformations les plus fréquentes associées à l'oligohydramnios étaient urinaires, musculo-squelettiques, digestives et cardiaques (32).(33). (34)Les complications de l'oligoamnios sont également d'autant plus importantes que celui-ci est sévère, il peut y survenir : une hypoplasie pulmonaire, des malformations des membres, un syndrome de Potter (dysmorphie faciale avec nez aplati et mâchoire en arrière, appelée rétrognatisme).
- **Hydramnios** : il a été observé que l'hydramnios peut s'expliquer par une pathologie maternelle, le plus souvent un diabète gestationnel, ou aussi, une infection materno-fœtale (toxoplasmose, Parvovirus B19, cytomégalovirus).Il en résulte, une anomalie de l'appareil digestif du fœtus, une malformation de son système nerveux (anencéphalie, spina bifida, hydrocéphalie...), une pathologie cardiaque ou rénale(32).

- **Diabète** : les enfants nés de mères diabétiques ont un risque augmenté de cardiomyopathie et de survenue d'anomalies rénales. Ces anomalies (agénésies rénales par exemple) ont été décrites isolées ou comme composantes de syndromes polymalformatifs: syndrome vélo-cardio-facial, syndrome de Di George, ou syndrome de régression caudale(35). Les femmes diabétiques insulino-dépendantes ont, par rapport à la population générale, un risque multiplié par 10 d'avoir un enfant malformé et multiplié par 5 d'avoir un enfant mort-né ou décédé en période néo-natale.(35). Le risque de malformations du tube neural est, aussi, important en cause du vieillissement prématuré du tissu neural.(36).
- **Hypertension artérielle (HTA)** : l'hypertension artérielle (HTA) est une des causes majeures de mortalité et de morbidité maternelles et fœtales dans le monde entier.(37).
- **Épilepsie** : L'épilepsie en elle-même n'a pas d'influence sur le bon déroulement de la grossesse, c'est les médicaments antiépileptiques qui en sont responsables. Parmi ces médicaments : le valproate provoque des malformations comme le spina bifida ou dysraphisme spinal chez environ 10 % environ des enfants. Il a été rapporté que les enfants dont la mère a pris du valproate sont, en outre, atteints de troubles du développement (déficience intellectuelle, autisme)(38). Le taux de complications fœto-maternelles semble être plus important en cas de polythérapie(39)(40) (41) .
- **Anémie** : environ 95% des cas d'anémie au cours de la grossesse sont des anémies ferriprives. Elle a été associée à un faible poids à la naissance, à une petite taille par rapport à l'âge gestationnel, à la prématurité et à des effets neurocognitifs à long terme chez l'enfant.(42).La carence en vitamine B12 et en folate (acide folique) provoque une anémie mégaloblastique(43), et augmente, aussi, le risque d'anomalies du tube neural (44).
- **Infections** : certaines infections chez la femme enceinte peuvent causer la survenue des malformations congénitales. Le risque dépend de l'âge du fœtus au moment de l'exposition à l'infection. Les infections qui sont les plus susceptibles de provoquer des malformations congénitales sont les suivantes :

*Cytomégalo*virus (CMV) : est l'infection congénitale la plus courante, et la principale cause non génétique de surdité neurosensorielle congénitale et de lésions neurologiques.(45)

Rubéole : le syndrome de rubéole congénitale est une conséquence menaçante de l'infection par la rubéole pendant la grossesse. Elle est caractérisée par la triade de malformations cardiaques, oculaires et auditives. La morbidité et la charge financière associées au syndrome de rubéole congénitale ont un effet néfaste sur la qualité de vie(46)

Syphilis : la syphilis congénitale précoce (âge <2 ans) est soit asymptomatique soit se traduit par une infection fulminante disséminée, (lésions mucocutanées, ostéochondrite, anémie, hépato-splénomégalie, neurosyphilis). La syphilis congénitale tardive (âge >2 ans) se manifeste par une kératite interstitielle, des adénopathies, une hépato-splénomégalie, des lésions osseuses, une anémie, des malformations dentaires (dents de Hutchinson) et une neurosyphilis.(47)

Toxoplasmose: la toxoplasmose congénitale est une embry-foetopathie rare, caractérisée par des lésions oculaires, viscérales ou intracrâniennes secondaires à une infection maternelle par *Toxoplasma gondii* (Tg)(48). Le fœtus peut naître prématurément, et le nouveau-né peut présenter des troubles tels qu'une petite tête ou une hypertrophie du foie.(49).

- **Fièvre** : Quelques études ont fait un lien entre la fièvre pendant la grossesse, surtout au premier trimestre, et le risque de malformations congénitales.(50). Une revue de 46 études précédentes a rapporté que la fièvre au cours du premier trimestre de la grossesse peut augmenter le risque que le bébé naisse avec des fentes buccales, des malformations cardiaques congénitales et des anomalies du tube neural d'environ 1,5 à 3 fois.
- **Stress** : les médecins savent depuis longtemps que le stress ressenti par la mère durant la grossesse peut impacter le développement du fœtus et entraîner des complications. Les résultats de certains chercheurs ont montré des anomalies développementales importantes concernant plusieurs organes(51)(52), car le stress génère des sécrétions hormonales (hormones de stress) qui passent la barrière placentaire et affectent le sang du bébé.(53).

- **Exposition à des agents nocifs (tératogènes)**

Radiations : les rayonnements sont toujours dangereux, quelle que soit leur dose, même faible. Les rayonnements ionisants (rayons X surtout) sont une cause de malformations graves, principalement une microcéphalie, qui caractérise les « enfants des rayons ». (54)

Certains médicaments : la prise de certains médicaments pendant la période de susceptibilité de l'organogénèse a été associée à la survenue des malformations congénitales. (55) Parmi les médicaments reconnus pour être à l'origine de malformations, on trouve : les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; les sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques de la famille des benzodiazépines ; les anti convulsivants ; les antihypertenseurs ; les antibiotiques de la famille des aminosides . la clindamycine, la doxycycline, les quinolones, les macrolides et la phénoxyéthylpénicilline (56,57)(58,59) (60) (61)

Pesticides : il a été rapporté une augmentation du risque de malformations du tube neural, cardiaques et d'hypospadias chez les enfants des femmes vivant près d'une zone agricole utilisant des pesticides. (62)

Toxines : la consommation d'alcool durant la grossesse a été associée à la survenue des anomalies faciales, retard de croissance, malformations de la boîte crânienne et de l'encéphale pouvant être associés à de graves dommages au système nerveux. (63)(64)(65). Par ailleurs, des anomalies de développement sont observées en cas d'utilisation de la cigarette, elles concernent le système cardiovasculaire et respiratoire, ainsi que le système nerveux central, entraînant des troubles neurocomportementaux. (66)

- **Consommations du café et du thé** : le café, mais aussi d'autres boissons comme le thé, le chocolat, certains sodas ou les boissons énergisantes, constituent des sources de caféine, ce dernier est capable de passer la barrière placentaire et se retrouve donc dans la circulation sanguine du fœtus. Donc l'exposition intra-utérine à la caféine pourrait présenter des effets tératogènes comme le risque de malformations ano-rectales, du risque d'atrésie des choanes, la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida) était 10 fois plus important chez les femmes enceintes consommatrices de café à fortes doses pendant la période périconceptionnelle (67)(68-70).

- **Consommation du Fenugrec :** le fenugrec compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires, il est très utilisé au Maroc et en Méditerranée. En phytothérapie, les graines de la plante sont indiquées pour stimuler l'appétit chez la femme enceinte, pour soulager l'inflammation, pour traiter la dysenterie, la dyspepsie, la toux chronique, la bronchite, les névralgies, pour faciliter l'accouchement et comme galactogènes. Les premiers événements indésirables liés à la consommation de cette plante ont été déclarés entre le mois de mars et le mois d'août 2006 par le Centre marocain de pharmacovigilance; Skalli a rapporté huit cas de malformations (hydrocéphalie et spinabifida).(71).
- **Carence vitaminique et supplémentation :** l'état nutritionnel pendant la grossesse peut avoir un effet significatif sur les résultats de santé maternelle et néonatale. Les micronutriments comprennent l'acide folique ; vitamine A; les vitamines B1, B2, B3, B6 et B12 ; vitamine C; et vitamine D. Il existe des recommandations standard pour une supplémentation quotidienne de 0,4 mg d'acide folique et de 2,6 µg de vitamine B12 pendant la grossesse ainsi qu'une multivitamine orale contenant 16 à 20 mg de fer par jour. Ceci permet de prévenir et de diminuer les malformations congénitales, notamment, les malformations du système nerveux central, mais aussi les malformations d'autres systèmes telle que cardiaque, rénal ... (72)

Il est à noter que l'effet ou l'agressivité des facteurs de risque dépend de la période d'exposition, de l'ampleur et de la durée de l'exposition à un agent tératogène. C'est en période embryonnaire, période d'intenses multiplications cellulaires, que l'embryon est extrêmement vulnérable aux tératogènes, et que la plupart des malformations sont induites.(9)

II.2.3 Causes multifactorielles

En l'absence de cause évidente expliquant la survenue d'une malformation, il est évoqué l'intrication de facteurs génétiques et d'environnement. Un certain nombre de malformations congénitales sont multifactorielles, l'exemple le plus connu est celui des anomalies de fermeture du tube neural pour lesquelles les facteurs étiologiques sont multiples : facteurs génétiques, origine géographique, carence en acide folique, prise d'acide valproïque au cours de la grossesse.(62)

III. Traitement et Prise en charge

Certaines malformations sont invariablement mortelles et entraînent souvent un avortement spontané et une mortinaissance, c'est le cas, par exemple, de l'anencéphalie(73). Les complications médicales d'autres malformations sont sévères, aucun traitement ne peut modifier l'évolution clinique, les sujets atteints ont besoin de soins médicaux et chirurgicaux nécessitant une approche pluridisciplinaire :

Pour l'hydrocéphalie : Hormis quelques rares exceptions, le traitement est principalement chirurgical. Les procédés opératoires dépendent du diagnostic, de l'urgence, ainsi que de l'âge et du poids de l'enfant. Le traitement définitif peut faire appel soit à une dérivation – en général ventriculo-péritonéale (DVP), rarement ventriculo-atriale (DVA) ou ventriculo-pleurale. L'enfant porteur d'une dérivation ventriculaire fait l'objet d'une surveillance stricte (tous les mois au cours des 6 premiers mois, puis tous les ans). Le taux global des complications des dérivations ventriculaires est d'environ 20 %.(74)

Pour le Spina bifida : en période néonatale, la neurochirurgie est palliative : elle vise à refermer le plan cutané et une dérivation ventriculopéritonéale est posée s'il existe une hydrocéphalie.

Le spina bifida peut entraîner un pluri handicap, associant à des degrés divers des déficiences neurologiques, motrices, sensibles, cognitives, vésico-sphinctériennes ou anorectales. Les patients atteints sont suivis dès la naissance en Médecine Physique et de Réadaptation (MPR). La prise en charge est personnalisée en fonction des handicaps du patient.

Le traitement chirurgical de spina bifida est complexe car il s'agit de traiter la myéломéningocèle et la fermeture cutanée pose souvent des problèmes de part son étendue ce qui nous oblige à faire appel à des techniques de chirurgie plastique. (75)

Pour les fentes labio-palatines : la prise en charge est médico-chirurgicale pluridisciplinaire depuis la naissance jusqu'à la fin de la croissance. Elle implique une chirurgie primaire et secondaire (maxillo-faciale et plastique). La prise en charge ORL est nécessaire dans certain cas .Le pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale et d'un suivi régulier. (76)

Pour l'hypospadias : le traitement de l'hypospadias se fait par une intervention chirurgicale aux environs de la première année de vie (entre 9 et 18 mois). L'opération consiste en un redressement de la verge, et une reconstruction de l'urètre, associée à un geste sur le prépuce. Les objectifs de cette intervention sont d'améliorer l'aspect esthétique de la verge, la fonction mictionnelle, et de minimiser les risques d'anomalie d'éjaculation normale et d'hypofertilité.(77)

Pour la cryptorchidie : une stimulation hormonale (injections de gonadotrophines), supposée faciliter la descente du testicule ne fait qu'accélérer une descente programmée naturellement mais elle est inefficace devant une migration anormale. Elles ne sont donc plus utilisées.

Le seul traitement est chirurgical, On peut attendre une migration spontanée du testicule pendant les premiers mois de vie, grâce à une influence hormonale.(78)

Pour la polydactylie : La prise en charge de la polydactylie est uniquement chirurgicale. Elle consiste à retirer les doigts ou les orteils provoquant une gêne fonctionnelle ou esthétique quelle que soit son origine (isolée ou syndromique)(79).

MATERIELS ET METHODES

I. Type et lieu de l'étude

Ce travail concerne une étude étiologique de type cas-témoins, à visée descriptive, observationnelle et analytique. Elle permet de rechercher les causes et lier un phénomène de santé à des facteurs qui en déterminent la fréquence.

L'étude a eu lieu au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé (ESH) mère et enfant « Boukhris Omar » à Ouargla, sur une période de 04 mois durant l'année 2022.

II. Populations étudiées

Notre étude a été réalisée sur un échantillon total de 59 mères; 29 cas ayant eu des bébés malformés et 30 mères témoins; ainsi qu'un échantillon de 60 bébés; 30 possédant une malformation congénitale cliniquement visible et 30 sains. Les populations ont été admises au niveau des services suite de couche de la maternité et de néonatalogie.

II.1. Populations « témoin »

- **Critères d'inclusion :**

Toute mère accouchée apparemment saine, n'ayant jamais eu de problèmes au cours de leur grossesse, habitant essentiellement à Ouargla ou ses environs, du même niveau socio-économique que les mères à risque. Nous avons aussi inclus leurs nouveaux nés indemnes de toute malformation cliniquement décelable.

- **Critères d'exclusion :**

Cela concerne les mères ayant des antécédents personnels de malformations, et les mères présentant des maladies graves.

II.2. Populations « à risque »

- **Critère d'inclusion :**

Sont considérées comme cas, toutes mères ayant accouché d'un bébé ayant une malformation congénitale cliniquement décelable, ainsi que leurs nouveaux nés.

- **Critères d'exclusion :**

Cela concerne toute mère accouchée d'un bébé ayant une malformation congénitale cliniquement non décelable.

Il est à noter que toutes les femmes qui ont été incluses dans l'étude avaient accepté le protocole de l'étude et signé un consentement éclairé.

III. Recueil des échantillons

III.1. Recueil des données

Une enquête auprès des mères (cas et témoins) a été réalisée via un questionnaire préétabli (Annexe A). De plus, une consultation des dossiers médicaux des femmes et de leurs bébés a été effectuée afin de collecter plus de données et d'informations.

III.2. Prélèvement sanguin et dosage de la vitamine B12

Un prélèvement sanguin a été effectué pour les femmes au niveau du service d'hospitalisation concerné. Il a été recueilli pour le dosage de la vitamine B12 plasmatique : Le sang était prélevé le matin à jeun, sur tube Hépariné, mis à l'abri de la lumière et conservé directement dans la glace, entre le moment du prélèvement et la centrifugation. Le tube est centrifugé pour obtenir du plasma, qui est récupéré dans un tube sec pour le dosage. Le plasma a ensuite été congelé à -20°C jusqu'à analyse.

Le dosage quantitatif de la vitamine B12 dans le plasma hépariné est fait par la technique automatisée sur l'analyseur « Immulite 2000 ». Les résultats sont exprimés en (pg/ml) dont les valeurs de référence sont de 174-878 pg/ml.

C'est un immunodosage par compétition en phase solide avec une révélation par chimiluminescence. Cette technique se déroule en deux étapes. La première étape consiste à séparer la vitamine B12 de ses protéines acceptrices et à transformer la vitamine B12 en

cyanocobalamine par prétraitement de l'échantillon en milieu alcalin. La seconde étape correspond au dosage immunologique par compétition proprement dit.

Le dosage biochimique a été effectué au sein du laboratoire central de biochimie du centre hospitalier universitaire de Constantine.

Deux types de comparaison ont été réalisés:

- 1- Une comparaison, entre les mères témoins et les mères à risque, des fréquences et des moyennes des facteurs pouvant influencer la survenue de la malformation à savoir : les facteurs génétiques, gynéco-obstétricaux, environnementaux, iatrogènes, comportementaux, alimentaires et biochimiques.
- 2- Une comparaison, entre les nouveaux nés témoins et les nouveaux nés malformés, de certains critères consistant en : le sexe, l'âge gestationnel et le poids.

IV. Analyse statistique

La saisie des données a été faite sur Excel puis importée sur le logiciel SPSS version 20.0 pour l'analyse statistique des données.

Les variables quantitatives continues sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart-type alors que les variables qualitatives sous forme de nombre de cas et de pourcentages.

Concernant la comparaison des moyennes entre deux groupes, nous avons utilisé l'analyse des variances en cas de distribution normale. Dans le cas où la distribution ne suit pas une loi normale, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney.

La comparaison des fréquences des variables qualitatives et les catégories, entre deux groupes, a été réalisée par le test khi-deux ou le test exact de Fisher.

Pour estimer le risque de la survenue de la malformation liée aux différents facteurs d'exposition, le seuil critique *a priori* est de 0,05. Si la valeur de *p* calculée est inférieure à ce seuil, il existe une relation logique entre les variables et la différence entre les paramètres des malades et des témoins et est déclarée statistiquement significative.

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Etude descriptive et analytique chez les mères :

Notre objectif est de rechercher le lien entre certains facteurs maternels et le risque de survenue des malformations congénitales. Ces facteurs ont été classés selon des:

- **Caractéristiques démographiques et génétiques** : consistant en l'étude des facteurs : âge, IMC, consanguinité et antécédents personnels et familiaux des malformations (**Tableau 01**).
- **Caractéristiques obstétricales**: consistant en l'étude des facteurs : parité, antécédents personnels d'avortement et antécédents personnels de mort de bébés (**Tableau 02**).
- **Caractéristiques pathologiques et iatrogènes** : consistant en l'étude des facteurs : maladies gestationnelles et prises médicamenteuses (**Tableau 03**).
- **Caractéristiques alimentaires, nutritionnelles et métaboliques** : consistant en l'étude des facteurs : consommation de certaines plantes médicinales, prise de suppléments vitaminiques et dosage biochimique de la vitamine B12 (**Tableau 04**).

Il s'agit d'une étude à la fois observationnelle/descriptive des caractéristiques détaillées des mères ayant eu des nouveaux nés malformés ; et comparative/ analytique du risque d'exposition des mères, aux différents facteurs, par rapport à celui des témoins.

RESULTATS ET DISCUSSION

I.1. Caractéristiques démographiques et génétiques

Tableau 01 : Caractéristiques démographiques et génétiques des mères des nouveaux nés malformés et des mères témoins.

Caractéristiques démographiques et génétiques		Cas		Témoins		P value
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Age (ans)	Moyenne	31,69±5,54		29.63 ±4,453		P=0.07
	20 – 35 ans	22	75,86%	28	93,33%	
	> 35 ans	7	24,13 %	2	6,66%	
IMC (kg/m²)	Moyenne	27,76 ±4,688		26,7 ±4,204		P =0.06
	-Normal	05	17,24 %	12	40 %	
	-Surpoids	19	65,51 %	12	40 %	
	-Obèse	05	17,24 %	06	20 %	
Consanguinité	Oui	11	37,93%	9	30%	p>0.05
	-1er degré	3	27,27%	3	33,33%	
	-2eme degré	2	18,18%	2	22,22%	
	-3eme degré	6	54,54%	4	44,44%	
	Non	18	62,06%	21	70%	
AP de MC Type de MC	Oui	3	10,34%			/
	-Bec de lièvre	1	33,33%			
	-Hydrocéphalie	1	33,33%	/	/	
	-Retard psychomoteur	1	33,33%			
	Non	26	89,65%			
AF de la MC	Oui	10	34,48%	2	6,66%	P<0.05
	Non	19	65,51%	28	93,33%	

IMC : Indice de masse corporel ; AP : Antécédents personnels ; AF : Antécédents familiaux, MC : Malformations congénitales.

I.1.1 Age

Dans notre étude, nous observons que l'âge maternel moyen des cas ayant des bébés malformés est de $31,69 \pm 5,54$ ans avec des extrêmes allant de 23 à 43 ans. Le pourcentage le plus élevé, à savoir 75,86%, était observé dans la catégorie d'âge 20-35 ans (**Tableau 01**), ceci est en bon accord avec ce qui a été rapporté par d'autres chercheurs.(80). La moyenne, néanmoins, reste supérieure à celle trouvée dans différentes études. Mekandila (2019) et Elghanmi et al. (2020) ont rapporté les moyennes de 27 ans et 29 respectivement.(15)(81).

La comparaison avec les mères témoins de notre population montre que les moyennes sont proches et ne présentent pas de différence significative ($31,69 \pm 5,54$ ans chez les cas vs $29,63 \pm 4,45$ ans chez les témoins) (**Tableau 01**).

Selon la littérature, c'est l'âge maternel avancé qui constitue un véritable facteur de risque fœtal de morbi-mortalité et des malformations congénitales. De nombreuses études ont montré que ce risque augmente avec l'âge maternel supérieur à 35 ans. (17),(15) (82), (83). Dans notre cas, le pourcentage des mères à risque ayant un âge supérieur à 35 ans est de 24,13 % contre 06,66 % chez les mères saines. Nous observons une différence, cependant, sur le plan statistique, elle n'est pas significative ($p = 0,07$).

En effet, l'implication de l'âge maternel dans la genèse des malformations congénitales est liée essentiellement à certaines malformations chromosomiques, car il est bien établi que cet âge est associé à une baisse rapide de la production d'ovocytes sains à causes d'erreurs méiotiques, en particulier, les erreurs fréquentes de ségrégation chromosomique lors des divisions méiotiques qui conduisent à la production d'ovocytes avec un nombre incorrect de chromosomes(84–86). Dans notre échantillon, seuls deux cas avaient des bébés avec anomalie chromosomique.

I.1.2 Indice de masse corporel

Nous avons observé une moyenne d'IMC des femmes ayant des bébés malformés égale à $27,76 \pm 4,68$ kg/m² avec des extrêmes de 17,90 et 41,00 kg/m². On note que seul un pourcentage de 17,24% des cas a présenté un IMC normal, le reste (82,75% des cas) à IMC supérieur à la normale, 17,24% des mères étaient obèses et 65,51% avaient un surpoids. Ce dernier pourcentage a montré une différence significative limite par rapport à celui des témoins qui était de 40% ($p=0,06$). Le surpoids maternel peut être impliqué dans

l'augmentation du risque de survenue des malformations congénitales dans notre population.

La physiopathologie de cette association reste mal connue, mais, il y a quelques hypothèses qui peuvent en être une explication :

Chez les femmes en surpoids, il peut y avoir une phase lutéale courte, avec des troubles du cycle de l'endomètre.(87)

Par ailleurs, il est possible que la carence en acide folique soit responsable du risque élevé des malformations chez les enfants nés de femmes avec un surpoids. Il a été rapporté que ces dernières avaient des carences micro-nutritionnelles dues à une alimentation déséquilibrée ou une altération des étapes de la pharmacocinétique (88).

Il a été également trouvé qu'il existe une augmentation statistiquement significative des risques de malformations congénitales chez les descendants de femmes atteintes de diabète prégestationnel secondaire à l'obésité. Des études expérimentales suggèrent que l'hyperglycémie induit un stress oxydatif et une production accrue de radicaux libres, pouvant avoir un effet tératogène (25). Autres études ont suggéré l'implication d'autres désordres métaboliques secondaires à l'obésité, comme l'inflammation des tissus et la dyslipidémie, pouvant être responsables des malformations fœtales (89). L'implication de ces hypothèses dans le cas du surpoids n'est pas encore claire. Ceci peut être dû à l'utilisation de différentes définitions du poids normal, du surpoids et de l'obésité.

I.1.3 Consanguinité

Un algérien sur quatre préfère épouser sa cousine. Les zones rurales enregistrent le pourcentage le plus élevé de ce type d'alliance(21). Dans une enquête récente réalisée en 2018, par la fondation pour la recherche médicale, il a été rapporté que 38,30 % des mariages en Algérie sont consanguins. Les résultats de cette enquête montrent un taux de consanguinité variable d'une wilaya à une autre. Le taux le plus élevé a été enregistré dans la wilaya de Tébessa (Est), avec 88%, tandis que le plus bas a été recensé à Oran (ouest), avec 18,50% (90,91).

En effet, la consanguinité augmente le risque de survenue des malformations congénitales car elle conduit à une augmentation de la fréquence de l'homozygotie dans les gènes et les génomes des individus, ce qui augmente la fréquence des troubles

autosomiques récessifs dans la population. Autrement dit, quand un gène responsable d'une maladie génétique existe dans une famille, le mariage entre apparentés augmente la chance de rencontres des allèles mutés(92).

Dans notre étude, le mariage consanguin a été observé chez 37,93% des mères de bébés malformés, dont 27,27% étaient du premier degré, 18,18 % du 2^{ème} degré et 54,54% du 3^{ème} degré. Néanmoins, ce facteur n'a pas montré une association avec le risque, car le pourcentage de la consanguinité était élevé, aussi bien chez les cas que chez les témoins (37,93% chez les cas vs 30% chez les témoins). La différence n'était pas significative, $p > 0,05$ (**Tableau 01**).

I.1.4 Antécédents personnels et /ou familiaux des malformations congénitales

Trois cas de mères de bébés malformés, soit un pourcentage de 10,34%, avaient des antécédents personnels de naissance d'enfants malformés. Une avait eu un bébé avec un bec de lièvre, une avait un cas d'hydrocéphalie et la troisième avait un bébé avec un retard psychomoteur (**Tableau 01**).

Pour ce qui est de la présence d'antécédents familiaux des malformations congénitales, 34,48% des mères avaient dans leurs familles des cas de malformations. Par contre, chez les témoins, seul 6,66% avaient des antécédents familiaux, ce pourcentage montre une différence significative par rapport à celui des mères des bébés malformés ($p < 0,05$). Nous suggérons, ainsi, la présence d'une histoire familiale et l'implication de la composante héréditaire ou génétique dans l'augmentation du risque de survenue des malformations congénitales chez les mères à risque dans notre population.

Nos résultats sont en accord avec d'autres rapports. Kamla et al (29) ont trouvé, dans leur étude, que 6,9 % des mères avaient des antécédents personnels d'enfants malformés et 13,3 % avec des antécédents familiaux. Ces constatations renforcent l'hypothèse de l'intervention des facteurs génétiques dans l'étiologie des malformations.

RESULTATS ET DISCUSSION

I.2. Caractéristiques obstétricales

Tableau 02 : Caractéristiques obstétricales des mères des nouveaux nés malformés et des mères témoins.

Caractéristiques obstétricales		Cas		Témoins		P value
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Parité	Moyenne	3,24±1,95		3,33±1,241		P<0,01
	1	9	31,03%	0	0%	
	2 – 4	12	41,37%	23	76,66%	
	≥ 5	8	27,58%	07	23,33%	p>0,05
AP avortements Nombre d'avortement	Moyenne	0,62±0,903		0,37±0,718		p> 0,05
	Oui	12	41,37%	8	26,66%	
	1	8	66,66%	6	75%	
	2 – 3	4	33,33%	2	25%	
	Non	17	58,62%	22	73,33%	
AP de Morts	Moyenne	0,10±0,310		0,03±0,183		p>0,05
	Oui	4	13,79%	1	3,33%	
	Non	24	86,2%	29	96,66%	

AP : Antécédents personnels

I.2.1 Parité :

La moyenne de nombre de parités chez les mères de bébés malformés est de 3,24±1,95. Les primipares ont représenté un pourcentage de 31,03%, les paucipares un pourcentage de 41,37% et les multipares un pourcentage de 27,58% (**Tableau 02**).

En comparaison avec les témoins, nous n'avons pas constaté une différence significative concernant les moyennes (3,24±1,95 vs 3,33±1,24 chez les mères et chez témoins, respectivement), ni d'association de la multiparité avec l'augmentation du risque chez les mères (27,58% mères parturientes contre 23,3% des témoins, P>0,05). Cependant, nous

RESULTATS ET DISCUSSION

avons noté que 31,03% étaient primipares alors qu'aucune mère témoin n'a été trouvée dans cette catégorie ($P < 0,01$) (**Tableau 02**).

En effet, les résultats divergent, il y a des travaux qui ont trouvé une association entre la primiparité et la survenue des malformations congénitales (29) (93) et d'autres qui ont rapporté, par contre, une association entre la multiparité et l'étiologie des malformations congénitales (28) (94). Notre résultat supporte celui de l'augmentation du risque chez les primipares.

La relation entre la première naissance et le risque a concerné, selon les études, plusieurs types de malformations congénitales, nous citons, l'hypospadias (95,96) l'atrésie de l'œsophage (97) gastroschisis (98), la spina bifida (99), l'hernie diaphragmatique (100) la craniosténose (101) l'omphalocèle, et le pied bot. (102)

Dans notre cas, 5 mères primipares avaient accouchées d'un bébé avec une malformation du système nerveux central (3 anencéphalies, 2 hydrocéphalies), et 5 avaient des bébés avec hydrocèle, trisomie 21, ectopie testiculaire, bec de lièvre et pied déformé.

En effet, l'association entre la primiparité et la survenue de certains types de malformations congénitales, peut avoir plusieurs explications. Certains chercheurs ont lié le mécanisme au taux d'œstradiol sérique qui était élevé chez les mères primipares, comparativement aux femmes qui étaient à leur deuxième grossesse. En faisant des expériences sur des modèles animaux, il a été montré que les niveaux élevés d'œstradiol avaient un effet tératogène sur le développement embryonnaire. (102)

Certains travaux ont expliqué l'augmentation du risque chez les primipares et l'exposition à des niveaux élevés d'œstrogène, à la réduction du nombre de cellules de Leydig conduisant à l'altération de la masculinisation de l'appareil reproducteur et les organes génitaux entraînant un hypospadias. Il a été, également, proposé que les niveaux d'hormones maternelles puissent agir sur d'autres systèmes et organes entraînant des malformations congénitales (102)

Par ailleurs, une autre explication possible, est que l'utérus des primipares, non gravide, est plus petit et moins vasculaire par rapport à celui des femmes ayant eu deux ou plusieurs grossesses, les différences anatomiques qui peuvent avoir un impact sur le développement embryonnaire précoce (102)

RESULTATS ET DISCUSSION

I.2.2 Antécédents d'avortement et de mort de bébés

12 mères de bébés malformés, à savoir 41,37% des cas, avaient été sujettes d'avortements spontanés. 66,7% avaient subi un seul avortement et 33,3 % des avortements à répétition (2 ou plus). Chez les témoins, les antécédents d'avortement ont été observés chez 8 mères (26,6%) (**Tableau 02**).

L'analyse statistique n'a pas montré une différence statistiquement significative entre les cas et les témoins, ($p > 0,05$).

De même, pour les mères ayant des antécédents de mort d'un enfant, nous avons observé 4 cas (13,79%) chez les mères à risque contre un cas (3,33%) de mère témoin, ($p > 0,05$).

I.3. Caractéristiques pathologiques et iatrogènes

Tableau 03 : Caractéristiques pathologiques et iatrogènes des mères des nouveaux nés malformés et des mères témoins.

Caractéristiques pathologiques et Iatrogènes		Cas		Témoins		P value
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Maladies Gestationnelles	Oui	20	68,96	15	50%	$p > 0.05$
	<i>-Diabète</i>	3	15 %	1	6,66 %	
	<i>-HTA</i>	4	20 %	0	00 %	
	<i>-Anémie</i>	15	75 %	9	60 %	
	<i>-Infection</i>	16	80 %	11	73,33 %	
	<i>-Covid</i>	1	5 %	0	00 %	
	Non	09	31,03 %	15	50 %	

RESULTATS ET DISCUSSION

Fièvre	Oui	11	37,93%	5	16,66%	P=0.08
	<i>-Avant la grossesse</i>	3	27,27 %	0	00 %	
	<i>-T1</i>	3	27,27 %	1	3,33 %	
	<i>-T2</i>	1	9,09 %	0	0	
	<i>-T3</i>	4	36,36 %	4	13,33 %	
	Non	18	62,02 %	25	83,33 %	
Prise médicamenteuse	Oui	14	48,27%	6	20%	P<0.05
	<i>-ATB</i>	12	85,71 %	3	50 %	
	<i>Antihypertensif</i>	2	14,28 %	ND	50 %	
	Non	15	51,72%	24	80 %	

ND, Non déterminé

I.3.1 Maladies gestationnelles

Dans notre étude, nous avons constaté que plus de deux tiers des mères des bébés malformés (68,96%) avait présenté des maladies gestationnelles: les infections génitales et l'anémie étaient les maladies les plus fréquentes avec les pourcentages de 80% et 75%, respectivement ; suivies par l'HTA gravidique avec un pourcentage de 20 % ; puis le diabète avec un pourcentage de 15 % et enfin un cas de « Covid » représentant un pourcentage de 5% (**Tableau 03**).

Un taux de 50% de mères témoins de notre population ont été, aussi, sujettes de différentes maladies gestationnelles. Les infections ont été observées chez 73,3% des mères, l'anémie chez 60%, et 6,66% avaient développées un diabète gestationnel. Même en absence de significativité statistique, les fréquences restent plus élevées chez les mères des bébés malformés par rapport à celles des mères témoins (**Tableau 03**).

Ces différentes maladies peuvent, certes, ne pas représenter un facteur de risque indépendant pour la survenue des malformations, mais elles peuvent être impliquées indirectement, dans des perturbations métaboliques et physiologiques influençant, dans certaines situations, le déroulement de la grossesse et ses issues.

En effet, les infections, sont dangereuses pour le fœtus en cas de colonisation du placenta par l'agent infectieux, ou encore à cause de la fissuration ou de la rupture de la

poche des eaux (103) ; l'anémie pendant la grossesse, associée communément à la carence en fer, en acide folique et vitamine B12 essentiels pour la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et aussi des acides aminés, leur déficience ne peut être que néfaste sur le développement embryonnaire(104) (105)(106)(72)(107). L'HTA gravidique et l'utilisation des médicaments antihypertensifs en début de grossesse, pouvant affecter directement le développement du fœtus par une perturbation vasculaire ou d'autres mécanismes tératogènes (108) (109). Le diabète et l'hyperglycémie durant les premières semaines de la grossesse pouvant être, aussi de leur part, significativement liés à la survenue des malformations congénitales (110) (80) (111).

I.3.2 Fièvre

Pour ce qui est de la fièvre maternelle, plus qu'un tiers des mères des bébés malformés (37,93%) ont eu de la fièvre pendant leur grossesse, dont 27.27% l'ayant subi pendant le premier trimestre. Chez les mères de nouveau-nés sains, 16,66 % ont eu de la fièvre et 3,3% pendant leur premier trimestre (**Tableau 03**). L'analyse statistique n'a montré une différence significative ($p=0.08$), cependant le pourcentage des mères reste plus élevé. Selon la littérature, l'effet tératogène de l'hyperthermie se manifeste durant la période d'organogenèse au premier trimestre (112) (113). L'hyperthermie peut entraîner la mort cellulaire, une perturbation vasculaire et infarctus placentaire. Tous ces mécanismes peuvent être à l'origine des malformations fœtales graves et de la mort (113).

I.3.3 Prise médicamenteuse maternelle

Dans notre étude 48,27% des mères de nouveau-nés malformés ont pris un traitement médical durant leur grossesse, représenté essentiellement par la prise d'antibiotiques et d'antihypertensifs. Chez les témoins la prise médicamenteuse a concerné 20% des femmes ($P=0,02$). Mais, il est à noter que la classe d'antibiotiques utilisée par les mères de notre échantillon est celle des pénicillines, et selon la littérature, cette classe n'a pas d'effets néfastes sur la grossesse(59).

RESULTATS ET DISCUSSION

I.4. Caractéristiques alimentaires, nutritionnelles et métaboliques

Tableau 04 : Caractéristiques alimentaires, nutritionnelles et métaboliques des mères des nouveaux nés malformés et des mères témoins.

Caractéristiques alimentaires, nutritionnelles et métaboliques		Cas		Témoins		P value
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Fenugrec	Oui	10	34,48%	10	33,33%	p>0.05
	<i>-période périsconceptionnelle</i>	9	90%	5	50%	
	<i>-Pendant la grossesse</i>	1	10%	5	50%	
	Non	19	65,51%	20	66,66%	
Gingembre	Oui	5	17,24%	3	10%	p>0.05
	<i>- période périsconceptionnelle</i>	3	60%	3	100%	
	<i>-Pendant la grossesse</i>	2	40%	0	0%	
	Non	24	82,75%	27	90%	
Supplémentatio n Acide folique	Oui	25	86,20%	23	76,66%	p>0.05
	<i>- période périsconceptionnelle</i>	4	16%	2	8,69%	
	<i>-Pendant la grossesse</i>	21	84%	21	91,30%	
	Non	4	13,79%	7	23,33%	
Supplémentatio n Multivitamines	Oui	20	68,97%	17	56,67%	p>0.05
	<i>- période périsconceptionnelle</i>	0	0%	2	11,76%	
	<i>-Pendant la grossesse</i>	20	100%	15	88,23%	
	Non	9	31,03%	13	43,33 %	

RESULTATS ET DISCUSSION

Taux de la vitamine B12	Oui	15	51,72%	22	73,33%	p>0.05
	< 174	10	66,66%	16	72,72%	
	174- 878	5	33,33%	6	27,27%	
	Non	14	48,27%	8	26,66%	

I.4.1 Consommation du fenugrec

Nous avons constaté, à travers notre étude, que 10 cas des mères ayant des bébés malformés soit 34,48% ont consommé le fenugrec avant et/ou pendant leur grossesse, et la grande majorité (90%) en période périconceptionnelle. Chez les témoins, 33,3% en ont consommé également, dont 50% en période périconceptionnelle. Malgré que l'effet de la consommation du fenugrec sur le risque de survenue des malformations congénitales, notamment, les anomalies de fermeture du tube neural, a été démontrée par certaines études(114), Nos résultats n'ont pas permis de conclure à l'existence d'une association significative ($p>0,05$), ils sont similaires à ceux observés par Khalki et al (2010)(114) qui ont constaté que l'administration orale d'extrait aqueux de graines de *Trigonella foenum-graecum* n'a provoqué aucun signe clinique observable aux doses de 500 et 1000 mg/kg de poids corporel par jour chez des souris gravides (115).

De sa part, la consommation du gingembre n'a pas été associée au risque de malformations congénitales dans notre population. Les pourcentages étaient 17,24% chez les mères vs 10% chez les témoins ($p>0,05$). Ce constat est concordant avec d'autres études. D'après Lindblad et al (2016), aucune hausse des malformations congénitales, de la mortalité ou des décès néonataux, ou encore des naissances prématurées n'a été en relation avec la consommation de cette plante (116).

I.4.2 Prises périconceptionnelle de suppléments multivitaminiques et d'acide folique

Le statut vitaminique maternel joue un rôle très important et déterminant dans le déroulement de la grossesse et ses issues.

Il a été trouvé que les vitamines B, essentiellement, jouent un rôle préventif dans la survenue de plusieurs complications de la grossesse. L'acide folique, de sa part, semble être le plus grand modificateur du risque de certaines malformations.

RESULTATS ET DISCUSSION

Une méta-analyse de 9 articles a montré que la supplémentation en acide folique peut réduire le risque de malformations congénitales chez les femmes enceintes(117).

Nos résultats montrent que 25 mères de nouveaux-nés malformés à savoir 86,20% ont pris de l'acide folique pendant leur grossesse, mais malheureusement, 4 cas seulement (16%) l'avaient pris pendant la période périconceptionnelle; période adéquate recommandée par l'OMS pour la prise des suppléments. La situation est similaire chez les mères témoins, 76,66% ont pris de suppléments d'acide folique mais seulement 8,69% en période périconceptionnelle (**Tableau 04**). Même si nous n'observons pas de différences significatives entre les mères et les témoins, la situation est alarmante. En effet, malgré les recommandations, nous sommes malheureusement face à deux situations: des femmes qui ont peu de connaissances sur cet élément nutritionnel, son rôle et sa prise, ou des grossesses non planifiées et au moment adéquat d'action ignorent qu'elles sont enceintes.

Par ailleurs, aucune prise périconceptionnelle de multivitamines n'a été constatée chez les mères de nouveau-nés malformés, et uniquement 2 mères témoins (11,76%) qui ont été supplémentées durant cette période (**Tableau 04**). Comme pour, l'acide folique, nous constatons que les pourcentages des suppléments ne s'élèvent que pendant la grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

En effet, les folates et les vitamines B12, B6 et B2, sont d'importance majeure pour les premières divisions cellulaires et le développement embryonnaire précoce. elles interviennent conjointement dans le métabolisme des unités monocarbone contribuant à la synthèse des acides nucléiques, des protéines, de la méthionine et de la S-adénosylméthionine (SAM), substrat des réactions de méthylation dans l'organisme et de régulation de l'expression des gènes (118).

Ces éléments métaboliques interviennent, d'autre part, comme cofacteurs dans le métabolisme de l'acide aminé homocystéine, dont les taux anormalement élevés pourraient avoir un effet cytotoxique et tératogène. (119) (120) (121)

De ce fait, un intérêt grandissant a porté sur l'étude des facteurs intervenant dans ces métabolismes, tel que le statut en vitamine B12 visé dans la présente étude.

RESULTATS ET DISCUSSION

I.4.3 Taux de la vitamine B12 et sa répartition selon l'intervalle de référence

Selon l'intervalle de référence rapportée par le protocole de la technique du dosage de la vitamine B12 utilisée, nous avons classifié les mères en deux catégories celles ayant un taux inférieur à la normale, et celles dont les taux sont situées dans l'intervalle normale. Nous avons observé que 10 cas (66,66%) des mères ayant eu des nouveaux nés malformés avaient une carence en vitamine B12, et 16 mères témoins (72,72%). Nous n'avons pas observé des différences significatives entre les mères et les témoins

Nous notons que les résultats du dosage biochimique restent préliminaires, d'autres travaux sur un échantillon plus grand sont nécessaires.

II. Etude descriptive et analytique chez les nouveau-nés:

Pour chaque nouveau-né, les caractéristiques générales suivantes ont été relevées : le sexe, le poids, la gémellité et le type de la malformation.

Tableau 05 : Caractéristiques des nouveaux nés malformés et des nouveaux nés sains.

Caractéristiques des nouveaux nés		Cas		Témoin		P value
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Sexe	Féminin	7	24,1%	11	36,7%	p>0,05
	Masculin	22	75,9 %	19	63,3%	
	Manquant	1	3,3%	/	/	
Poids	<2500	5	13,7%	0	0%	p<0.05
	≥ 2500	23	76,7%	30	100%	
	Manquant	2	6,7%	/	/	
Gémellité	Oui	3	10,34 %	0	0%	p>0,05
	Non	27	89,66%	30	100%	

II.1. Sexe

Dans notre étude, le sexe masculin a représenté un pourcentage de 75,9 % chez les nouveaux nés malformés, il est dominant par rapport au sexe féminin qui a représenté un pourcentage de 24,1% (**Tableau 05**). Notre constatation est en bon accord avec celle

d'autres études. Les chercheurs ont rapporté que, les garçons semblent plus à risque que les filles (7)(28).

Cependant, dans notre cas, nous ne pouvons pas le considérer comme un facteur de risque indépendant prédisposant à l'étiologie des malformations car la différence entre les cas et témoins n'est pas significative (**Tableau 05**).

II.2. Poids de naissance

Le faible poids à la naissance ($< 2500\text{g}$) était observé chez 5 cas de bébés malformés soit 13,7%, le reste avait un poids normal ($\geq 2500\text{g}$). Aucun nouveau-né sain ne présentait un faible poids (**Tableau 05**). Ceci reflète une association entre les malformations congénitales et le faible poids de naissance. Une relation rapportée, aussi, par l'étude de Daliri et al (2015)(83)et Alekaw Sema et al (2019)(122).

II.3. Gémellité

Dans notre étude, 03 nouveaux-né malformés (10,34%) étaient issus d'une grossesse gémellaire, dont 1 cas homozygote (siamois). Chez les témoins aucun cas de gémellité n'a été observé (**Tableau 05**). La significativité statistique de la différence entre les mères et les témoins n'est pas démontrée, certains chercheurs, ont conclu à une association statistiquement significative entre la gémellité et la survenue de MC.(80)

Les malformations congénitales sont plus fréquentes en cas de grossesse gémellaire. Le risque est d'autant plus élevé en cas de grossesse gémellaire homozygote(92). En effet, les grossesses gémellaires monozygotes proviennent de la division précoce du même œuf. Le moment de la division détermine le type des jumeaux : bichorialbiamniotique, bichorialmonoamniotique ou monochorialmonoamniotique, et c'est ce dernier type qui est le plus exposé au risque de survenue des malformations (division vers 9-13 jours après la fécondation) ou même à la naissance des jumeaux conjoints dont la division est tardive, après le 4^{ème} jour de la fécondation(31).

RESULTATS ET DISCUSSION

II.4. Types de malformations

Tableau 06 : Répartition des cas malformés en fonction des types des malformations.

Type de malformation selon le système		Effectif	Pourcentage %
SNC	Spina bifida	2	22,22
	Hydrocéphalie	2	22,22
	Anencéphalie	5	55,56
	Total	9	30
Appareil génito-urinaire	Hydrocèle	1	14,28
	Hypospadias	4	57,14
	Ectopie testiculaire	2	25,57
	Total	7	23,33
malformations de membres	Pied déformé	1	25
	Pied bot	2	50
	Polydactylie	1	25
	Total	4	13,33
malformations faciales (les fentes)	Fente palatine	1	25
	Fente labiale incomplète	1	25
	Bec de lièvre	1	25
	Bec de lièvre et division palatine	1	25
	Total	4	13,33
syndrome polymalformatif	Microcéphalie +hyperpilosité des bras et du dos + testicule ectopique	1	33,3
	Faciès dysmorphique + hypertrophie de clitoris	1	33,3
	Déformation osseuse du crane + faciès dysmorphique + pénis déformé + ectopies testiculaires	1	33,3
	Total	3	10
Anomalies chromosomiques	Trisomie 21	2	100
	Total	2	6,66
Siamois	Total	1	3,3
Total		30	100

Dans notre étude, les anomalies du système nerveux central sont les plus fréquentes avec 9 cas (30%) (Spina Bifida, hydrocéphalie et anencéphalie), suivies des anomalies de l'appareil génital avec 07 cas (23.5%) (Hypospadias, ectopie testiculaire et hydrocèle), puis les malformations des membres (pied bot, polydactylie et le pied déformé) et les malformations faciales (les fentes labio-palatines) avec, environ, la même fréquence (13.3%), enfin, 10% des cas ayant un syndrome polymalformatif, les deux cas de la trisomie 21 (6,66%), et le cas du bébé siamois (3,33%)(**Tableau 06**).

RESULTATS ET DISCUSSION

Nos observations concernant le classement des malformations du système nerveux (les plus fréquentes) concordent avec ceux de Mukandila et al(2019)(15)et aussi avec les résultats de l'étude nigérienne de Garcon et al 2021(123).

III. Eventuelles Conséquences des malformations congénitales

Nous analyserons, dans cette partie, si un éventuel lien pouvant exister entre les malformations congénitales et l'âge gestationnel, le type ou le mode d'accouchement, et le devenir du bébé :

Tableau 07 : Conséquences des malformations.

Caractéristiques des nouveaux nés		Cas		Témoin		P value
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Age gestationnel	<37 SA	5	17,24 %	0	00%	<0.05
	≥ 37	24	82,75 %	30	100%	
Mode d'accouchement	Voie haute	10	34,48%	0	0%	<0.01
	Voie basse	19	65,51%	30	100%	
Mort bébé	Oui	8	26,66%	0	0%	/
	Non	/		30	100%	
	Manquant	22	73,33%	/	/	

III.1. Age gestationnel

Le tableau 07 montre que chez 24 mères de bébés malformés, soit 82,75%, la grossesse était menée à terme, cependant, pour 5 cas (17,24 %) l'âge gestationnel était < à 37 SA. Ces derniers ont concerné l'accouchement de 3 bébés anencéphaliques, un trisomique et un bébé siamois. Chez le groupe témoins toutes les grossesses ont été menées à terme avec un âge gestationnel ≥ à 37SA. Nous constatons qu'il existe un lien significatif entre l'âge gestationnel de la mère et la présence des malformations congénitales dans notre population.

Cette relation entre l'accouchement prématuré et la prévalence des malformations congénitales a été, aussi, rapportée par une méta-analyse de 12 études, et dont le taux d'accouchements prématurés des nouveau-nés malformés était estimé à 12 %(83).

Daliri et al (2019) ont montré que le risque de malformations congénitales chez les nouveau-nés prématurés était 2,51 fois plus élevé que chez les nouveau-nés dont l'accouchement était à terme.

III.2. Mode d'accouchement

Pour ce qui est du type d'accouchement, nous constatons qu'un tiers (34,48%) des mères des nouveaux nés malformés ont accouché par césarienne, et deux tiers (65,51%) par voie basse. Pour la totalité des témoins, par contre, l'accouchement était par voie basse (**Tableau**). En fait, il existe, également, une relation entre la présence/le type des malformations congénitales et le type d'accouchement qui est démontré dans cette étude et en bon accord avec d'autres rapportées par la littérature(124)

Il est à noter que les sept accouchements par césarienne, dans la présente étude, ont concerné 3 cas d'hydrocéphalies, un cas de spina bifida lombaire deux cas de macrosomies (syndrome polymalformatif) et un cas bébé siamois.

III.3. Mort du bébé

Dans notre étude, 8 cas (27,58%) de nouveau-nés malformés sont décédés, dont 6 cas étaient des morts nés, un cas est décédé les heures suivantes et un autre après quelques jours.

La mort de nouveaux nés malformés peut être expliquée, en partie, par le type de la malformation qui est incompatible avec la vie (cas d'anencéphalies, cas de siamois, cas de syndrome polymalformatif) Par ailleurs, des études sur la morbidité et la mortalité néonatales ont trouvé que parmi les facteurs de risque d'aggravation de la morbidité et exposant à la mortalité des nouveau-nés atteints de malformations congénitales étaient le faible âge gestationnel (83)et le faible poids à la naissance.(122)

Notons que les 22 cas des nouveaux nés malformés restant (73,3%) sont à devenir inconnu (pas de suivi après la sortie de la maternité).

Une limite de l'étude est que plusieurs facteurs ou paramètres établis et figurant dans le questionnaire non pas été analysés lors de la discussion des résultats de ce travail. Les données recueillies via le questionnaire ou les réponses des mères n'étaient pas précises ou convaincantes ne permettant pas leur interprétation. Malheureusement, ceci est un constat généralement reporté dans des études cas témoins.

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude, menée sur des mères Algériennes ayant des grossesses affectées par des malformations congénitales et leurs nouveaux nés, vise à rechercher les facteurs de risque pouvant contribuer à la survenue de ce problème majeur dans notre population.

Les résultats de l'analyse chez les mères viennent de nous montrer que :

- La composante héréditaire / génétique représente un facteur de risque, renforçant, ainsi, l'hypothèse de l'intervention des facteurs génétiques dans l'étiologie des malformations congénitales.
- La primiparité est associée à la survenue des malformations congénitales.
- Le surpoids maternel, la fièvre et la prise médicamenteuse peuvent être impliqués dans l'augmentation du risque de la survenue des malformations congénitales dans notre population.

Par ailleurs, malgré les recommandations de l'OMS quant à la nécessité de la prise périconceptionnelle de suppléments vitaminiques et en acide folique, nous avons observé qu'un pourcentage faible des femmes de notre population, aussi bien les mères des bébés malformés que les témoins, n'ont pas été sujettes aux supplémentations durant la période recommandée.

Il est à noter que les facteurs qui ont montré une significativité limite ne semble pas augmenter, d'une manière indépendante le risque, mais peuvent refléter que l'effet interactif entre les facteurs plutôt que l'effet individuel qui est impliqué. L'étude supporte l'hypothèse selon laquelle les malformations congénitales est un état multifactoriel complexe dans lequel l'interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels sont impliqués.

L'analyse des données des nouveaux nés et sur les éventuelles conséquences des malformations nous ont permis de constater:

- Une prédominance du sexe masculin par rapport au sexe féminin. Cependant, nous ne pouvons pas le considérer comme un facteur de risque indépendant prédisposant à l'étiologie des malformations, car la différence entre les cas et témoins n'est pas significative.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- L'existence d'un lien significatif entre la présence des malformations et le faible poids à la naissance, l'âge gestationnel, le mode d'accouchement et la mort néonatale du bébé.

Perspectives

Il faut tirer la sonnette d'alarme pour ce problème majeur dans notre population. Pour agir, prévenir et pour une meilleure prise en charge, il faut renforcer le rôle de la consultation périconceptionnelle, du service prénatal et établir des compagnes de vulgarisation et de sensibilisation permettant:

D'améliorer le régime des femmes en âge de procréer, via l'apport adéquat dans leur régime de vitamines et de minéraux, et notamment d'acide folique, au moyen de compléments alimentaires oraux quotidiens ou encore la fortification de certains produits céréaliers en micronutriments. Cette solution reste de choix, elle a été appliquée pour l'acide folique dans plusieurs pays, elle a prouvé son efficacité et elle devrait être promue en Algérie..

La mesure de la concentration des vitamines et de l'homocystéine indicateurs utiles du besoin d'intervention avant la conception. Ils permettent d'identifier la prédisposition et de déterminer la dose adéquate de prévention par les vitamines.

Le dépistage et le traitement de toutes affections susceptibles d'être la cause d'une perturbation du déroulement normal de la grossesse : contrôler le diabète et l'HTA avant la conception ou pendant la grossesse, prendre en charge de l'excès pondéral...

D'informer les femmes quant à la nécessité d'éviter l'exposition à des substances dangereuses (les pesticides, rayonnements, prises e certains médicaments) au cours de la grossesse.

Par ailleurs, Il faut établir des registres des malformations congénitales dans les maternités et dans les services de néonatalogie et de pédiatrie, ceci permettra de mener des recherches scientifiques sur le sujet des malformations congénitales et ses facteurs de risques et les moyens de prévention.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Principaux repères sur les anomalies congénitales.
2. OMS 2010 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-fr.pdf
3. P c. Tératologie du tube neural: histoire et paléopathologie. Antropo Revista de Antropología física. In.
4. Fischer JL. Tératologie. Quand le monstre devient objet de science. Revue de la BNF. 2018;56(1):50-7.
5. Lubala TK. Etude des malformations congénitales cliniquement visibles à la naissance à Lubumbashi - Toni Kasole LUBALA. Memoire Online. 201 apr. J.-C.;
6. Doray B. Epidémiologie, clinique, génétique et prévention des malformations congénitales: registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009. 2013;178.
7. Nguéfack CT, Obinchemti TE, Ekane GH, Djomo ALN, Nana T, Kamgaing JT, et al. Les malformations congénitales à l'hôpital général de Douala: Aspects épidémiologiques et cliniques. 2013;14:6.
8. Dimmici D, Kloudek D. developmental pathology of fetus and Embryo. 1992.
9. Amar E. Malformations et facteurs environnementaux. Rev med perinat. juin 2017;9(2):73-80.
10. Deiller V. L'embryon : le développement de l'embryon pendant la grossesse. 25 oct 2017;
11. Larsen WJ. Embryologie Humaine. 2^{ème} édition française ,3^{ème} édition anglaise. Rue des Minimes 39, B-1000 Bruxelles: De Boeck; 2003. 548 p.
12. Jacques P, Martin C, Isabelle P, Jean B. Leçons d'embryologie humaine. 4^{ème} Edition. 23 rue de L école de médecine ,75006 Paris .France: MALOINE; 2005. 327 p. (Sciences fondamentales).
13. Langman J, T.W S. Embryologie médicale. 8^{ème}. Editions Pradel; 532 p.
14. Netter FH. Atlas d'embryologie humaine de Netter. 1^{er} édition. 2015. 267 p.
15. Mukandila DM. profile of congenital malformations related to the delivery room in sub- equipped settings DR Congo. 2019;5.
16. Boichard D, Grohs C, Danchin-Burge C, Capitan A, Paris-Saclay U. Les anomalies génétiques : définition, origine, transmission et évolution, mode d'action. 2016;9.
17. Hama A et al. Anomalies chromosomiques. mars 2022;pp 95-98.
18. Jullien PE, Berger F. L'empreinte parentale, un phénomène épigénétique essentiel pour la reproduction des plantes. Med Sci (Paris). 1 août 2008;24(8-9):753-7.

BIBLIOGRAPHIE

19. Masson E. Mosaïcisme [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/46803/mosaicisme>
20. Colonat A, Spée M. Au bout d'un certain temps, cela finit par se voir! [Internet]. Science et vie. 2018 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.science-et-vie.com/questions-reponses/quel-est-le-probleme-de-la-consanguinite-1765.html>
21. Younes KA. Consanguinité et Risques génétiques [Internet]. Salama Magazine. 2020 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.salama-mag.com/salamamag/consanguinite-et-risques-genetiques/>
22. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005-2014. *Acta Obstet Gynecol Scand*. déc 2016;95(12):1368-75.
23. Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2008;37(8):733-47.
24. Kaja CK, Ekolo E, Materanya BN. Obésité maternelle et séquence de Pierre Robin : à propos de deux cas cliniques | *Annales Africaines de Medecine*. 14 juill 2021;
25. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ*. 14 juin 2017;357:j2563.
26. Chantale O. La fausse couche. déc 2021;
27. Ben Arousse M. Fausse couche : quels risques, causes et symptômes ? 29 avr 2022;
28. Nouhou HA, Issaka H, Dourahmane B, Mazou H, Aichatou AH, Djibo H, et al. Malformations Congénitales : Aspects Épidémiologiques et Cliniques au Centre de Santé Mère et Enfant de Tahoua. 2022;23:4.
29. Igor KJ, Nelly K, Ej NF, Joseph F, Serge B, de Paul DV. Épidémiologie des Malformations Congénitales Visibles à la Naissance à Yaoundé. 2017;18:10.
30. Normandeau J, Dre LM. Jumeaux, triplés, grossesse multiple : Complications de grossesse chez la mère. 18 janv 2018;
31. Mikolo AML, Minko JI, Kamgaing EK, Obame MMNA, Méyé AM, Eyang AMMG, et al. Jumeaux conjoints thoracopages: à propos d'un cas à Libreville et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 16 mars 2022 [cité 12 août 2022];41(220). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/41/220/full>
32. Dubuc A. Hydramnios, oligoamnios : trop ou pas assez de liquide amniotique ? 2017.
33. Bour H. Oligoamnios, anamnios : définition, risques, causes. *PARENTS.fr*. 21 mars 2019;

BIBLIOGRAPHIE

34. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Study of 224 Cases of Oligohydramnios and Congenital Malformations in a Series of 225,669 Consecutive Births. *PHG*. 1998;1(2):71-7.
35. Gnansia ER. Embryopathie diabétique. juill 2005 [cité 12 août 2022]; Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1926
36. Arce C. Diabète de la mère : un risque de malformation congénitale. 13 sept 2021;
37. Feihl F, Waeber B. Hypertension et grossesse. In: *Revue Medicale Suisse*. 2009.
38. Julia-Franke. Maternité avec épilepsie [Internet]. Ligue Suisse contre l'Épilepsie. [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://www.epi.ch/fr/a-propos-de-lepilepsie/approfondissement/maternite-avec-epilepsie/>
39. Habibi M, Hart F, Bainbridge J. The Impact of Psychoactive Drugs on Seizures and Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. août 2016;16(8):71.
40. Holmes L, Harvey E, Coull B. Mères épileptiques et malformations congénitales. In 2001.
41. Morin L. Épilepsie et grossesse : risques et contre-indications - Ooreka. Ooreka.fr. sept 2017;
42. Malinowski AK, Murji A. Carence en fer et anémie ferriprive durant la grossesse. *CMAJ*. 4 oct 2021;193(39):E1545-6.
43. Evan M, Braunstein. Anémie par carence vitaminique - Troubles du sang. In: *Manuels MSD pour le grand public* [Internet]. 2021 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/an%C3%A9mie/an%C3%A9mie-par-carence-vitaminique>
44. Ami N, Bernstein M, Boucher F, Rieder M, Parker L. Le folate et les anomalies du tube neural : le rôle des suppléments et des aliments enrichis. *Paediatr Child Health*. avr 2016;21(3):150-4.
45. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 sept 2020;223(3):330-49.
46. Srivastava SR, Mazumder J, Chattopadhyay M. Congenital rubella syndrome and its postoperative visual outcome: A prospective longitudinal study in a tertiary care hospital in eastern India [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ijournalhs.org/article.asp?issn=2542-6214;year=2022;volume=15;issue=1;spage=20;epage=25;aulast=Srivastava>
47. Masson E. Syphilis congénitale [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1276577/syphilis-congenitale>
48. Wallon M. Toxoplasmose congénitale. In 2022.

BIBLIOGRAPHIE

49. Merck, Rahway. Toxoplasmose chez le nouveau-né - Problèmes de santé infantiles. In: Manuels MSD pour le grand public. 2022.
50. Ouellet C. Fièvre durant la grossesse. sept 2021;
51. Boisson T. Comment le stress de la mère durant la grossesse affecte-t-il le cerveau du bébé ? Trust My Science [Internet]. 15 janv 2020 [cité 14 août 2022]; Disponible sur: <https://trustmyscience.com/comment-stress-mere-durant-grosse-affecte-cerveau-bebe/>
52. Gallois T, Wendland J. Effets du stress prénatal sur le développement cognitif et psychoaffectif de l'enfant : une revue de la question. *Devenir*. 10 oct 2012;24(3):245-62.
53. Candice SB. Stress et grossesse : quels sont les risques ? 27 juin 2022;
54. Universalis E. Malformations congénitales [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/malformations-congenitales/>
55. Malbos D. Prise médicamenteuse en cours de grossesse. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2021;60(607):S28-30.
56. Rougier B. Même en une seule prise, les anti-inflammatoires sont dangereux pour le fœtus. 26 janv 2017;
57. Sullerot E. Les médicaments lors de la grossesse. In 2006.
58. Raguideau F, Zureik M, Dray-Spira R. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. juill 2017;116.
59. Vidal. Des médicaments contre-indiqués pendant la grossesse. In: VIDAL [Internet]. 2021 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse.html>
60. Duley L. Antihypertenseurs : la grossesse impose des choix spécifiques. sept 2010;683.
61. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. nov 2017;83(11).
62. Rappazzo K, Warren J, Meyer R, et al. Lien entre exposition prénatale aux pesticides et survenue de maladies congénitales. *Génération Futures*.
63. Cardenas J. Grossesse, alcool et tabac : les dangers. In: *Doctissimo*. 2020.
64. Futura. Grossesse : les dangers de l'alcool et du tabac. In: *Futura*.
65. Maillard T. le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) un handicap évitable. *Esculape*. 2022.

BIBLIOGRAPHIE

66. Denooz R, Charlier C. Chapitre 8. Fumer pendant la grossesse est-il nuisible pour le fœtus ? In: Le tabac en questions [Internet]. Wavre: Mardaga; 2020 [cité 15 août 2022]. p. 83-9. (Santé en soi). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-tabac-en-questions--9782804708221-p-83.htm>
67. Marion B. Café pendant la grossesse : est-ce dangereux quand on est enceinte ? | PARENTS.fr. 31 mai 2022 [cité 15 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.parents.fr/grossesse/alimentation-et-grossesse/aliments-interdits/cafe-pendant-la-grossesse-est-ce-dangereux-quand-on-est-enceinte-77847>
68. Altieri M. Consommation de caféine pendant la grossesse : retentissements maternels, foetaux, néonataux et infantiles. 23 avr 2015;63.
69. Lucie B. Café et grossesse : attention aux troubles comportementaux chez l'enfant. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. 2017.
70. Estelle B. Caféine pendant la grossesse = surpoids chez l'enfant ?! Obésité [Internet]. 5 juin 2018 [cité 15 août 2022]; Disponible sur: <https://www.obesite.com/cafeine-grossesse-surpoids-enfant/>
71. Es Seddiki A, Messaouidi S, Amrani R. Le rôle du fenugrec dans la survenue d'anomalie de fermeture du tube neural : un signal d'alerte depuis le Maroc. Phytothérapie. juin 2017;15(3):155-8.
72. Wilson RD, O'Connor DL. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid–Sensitive Congenital Anomalies. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 1 juin 2022;44(6):707-719.e1.
73. Rj C, Jn E, M H, Bm D. Prenatal management of anencephaly. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Internet]. sept 2008 [cité 15 sept 2022];102(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603246/>
74. Salem-Memou S, Badara Thiam A, Kpelao E, Mbaye M, Ba MC, Badiane SB. Traitement de l'hydrocéphalie de l'enfant par ventriculocisternostomie endoscopique au Sénégal. Neurochirurgie. 1 oct 2014;60(5):254-7.
75. Achoura S, Mezghani N, Harbaoui A, Ammar H, Chikili R, Ammar MB. Spina Bifida : prise en charge chirurgicale à propos de 30 cas. Neurochirurgie. 1 juin 2018;64(3):228.
76. Simeon A, Boyd B. Fente labiale et fente palatine - Pédiatrie. In: Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020.
77. Ioubersac T. Prise en charge des Hypospadias. In: CHU de Nantes.
78. Brioude B. Cryptorchidie : quel bilan et quelle prise en charge ? mars 2013;
79. Nicard Q. Polydactylie : définition, symptômes et traitements. janv 2019;

BIBLIOGRAPHIE

80. Sabiri N, Kabiri M, Razine R, Kharbach A, Berrada R, Barkat A. Facteurs de risque des malformations congénitales : étude prospective à la maternité Souissi de Rabat au Maroc. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. sept 2013;26(4):198-203.
81. Elghanmi A, Razine R, Jou M, Berrada R. Congenital Malformations among Newborns in Morocco: A Retrospective Study. *Pediatric Reports*. 7 avr 2020;12(1):7405.
82. Morin L. Âge maternel avancé. sept 2017;
83. Daliri S, Safarpour H, Baziyar J, Sayehmiri K, Karimi A, Anvary R. The relationship between some neonatal and maternal factors during pregnancy with the prevalence of congenital malformations in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. nov 2019;32(21):3666-74.
84. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*. sept 2020;785:108320.
85. Wasielak-Politowska M, Kordowitzki P. Chromosome Segregation in the Oocyte: What Goes Wrong during Aging. *Int J Mol Sci*. 7 mars 2022;23(5):2880.
86. Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew - PMC. déc 2009;
87. Helm K, Ness RM, Evans W. Physiologic and Physiopathologic Alterations of the Neuroendocrine Components of the Reproductive Axis. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology Philadelphia: Saunders* 441-88. 2009;
88. Carpentier A, Pataky Z. Déficiences micronutritionnelles chez les patients obèses. In: *Revue Medicale Suisse [Internet]*. 2013 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-379/deficiences-micronutritionnelles-chez-les-patients-obeses>
89. Pierre. Le surpoids augmente les risques d'avoir un enfant atteint de malformations. *Obésité*. 12 juill 2017;
90. Moutchou M. Mariage consanguin : Un facteur à l'origine de 270 maladies rares en Algérie International. 4 mai 2022;
91. Moussouni A, Metri A. Etude anthropo-sociologique des mariages consanguins dans la population de sabra (ouest-Algérien). *ResearchGate*. août 2019;
92. Sidi-Yakhlef A, Metri AA. Etude Anthropo-sociologique de la consanguinité dans la population de «Oulhaça» dans l'Ouest Algérien. 2013;15.
93. Perveen F, Tyyab S. Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. juin 2007;17(6):340-3.
94. Sipilä P, von Wendt L, Hartikainen-Sorri AL. The grand multipara--still an obstetrical challenge? *Arch Gynecol Obstet*. 1990;247(4):187-95.

BIBLIOGRAPHIE

95. Chen YC, Woolley PV. Genetic studies on hypospadias in males. *J Med Genet.* juin 1971;8(2):153-9.
96. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparén P, Ekbom A. Risk Factor Patterns for Cryptorchidism and Hypospadias. *Epidemiology.* 1999;10(4):364-9.
97. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J. Influence of maternal parity, age, and ethnicity on risk of esophageal atresia in the infant in a population-based study. *J Pediatr Surg.* sept 2008;43(9):1660-5.
98. Vu LT, Nobuhara KK, Laurent C, Shaw GM. Increasing Prevalence of Gastroschisis: Population-based Study in California. *The Journal of Pediatrics.* 1 juin 2008;152(6):807-11.
99. McBride ML, Murphy EA. Sib risks of anencephaly and spina bifida in British Columbia. *American Journal of Medical Genetics.* 1979;3(4):377-87.
100. Gucciardo L, A. Deprest J, Vaast P, Favre R, Gallot D, Huissoud C, et al. Prédiction anténatale de l'hypoplasie pulmonaire et traitement in-utero par occlusion trachéale fœtale endoscopique (FETO) dans la hernie diaphragmatique congénitale isolée sévère. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 1 nov 2008;192(8):1589-609.
101. Vinchon M. The metopic suture: Natural history. *Neurochirurgie.* 1 nov 2019;65(5):239-45.
102. McNeese ML, Selwyn BJ, Duong H, Canfield M, Waller DK. The association between maternal parity and birth defects: Association Between Maternal Parity And Birth Defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* févr 2015;103(2):144-56.
103. Cintas E, Bourret A. Les infections vaginales pendant la grossesse. *PARENTS.fr.* 14 févr 2021;
104. Wu Y, Ye H, Liu J, Ma Q, Yuan Y, Pang Q, et al. Prevalence of anemia and sociodemographic characteristics among pregnant and non-pregnant women in southwest China: a longitudinal observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 14 sept 2020;20(1):535.
105. Gupta PM, Hamner HC, Suchdev PS, Flores-Ayala R, Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr.* déc 2017;106(Supplement 6):1640S-1646S.
106. Bitam A, Belkadi N. Prévalence de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse dans la wilaya de Blida (Nord de l'Algérie). *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 1 sept 2008;22(3):100-7.
107. Radouani MA, Chahid N, Benmiloud L, Elammari L, Lahlou K, Barkat A. Epidémiologie et facteurs de risque des anomalies de fermeture du tube neural: données marocaines. *Pan Afr Med J.* 17 sept 2015;22:43.

BIBLIOGRAPHIE

108. van Gelder M, Van Bennekom C, Louik C, Werler M, Roeleveld N, Mitchell A. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG: Int J Obstet Gy.* juin 2015;122(7):1002-9.
109. Bellizzi S, Ali MM, Abalos E, Betran AP, Kapila J, Pileggi-Castro C, et al. Are hypertensive disorders in pregnancy associated with congenital malformations in offspring? Evidence from the WHO Multicountry cross sectional survey on maternal and newborn health. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 29 juill 2016;16(1):198.
110. Shirzadfad Jahromi M. Pregnancy and Childbirth Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. :14.
111. Muylder XD. Repercussions Perinatales Du Diabete Maternel: Aspects Physiopathologiques. *Acta Clinica Belgica.* janv 1984;39(6):374-86.
112. Kay, M.D. C, Villines Z. Fever during pregnancy: Risks and when to seek help. 2019.
113. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* déc 2017;17(1):413.
114. Khalki L, Bennis M, Sokar Z, Ba-M'hamed S. The developmental neurobehavioral effects of fenugreek seeds on prenatally exposed mice. *Journal of Ethnopharmacology.* janv 2012;139(2):672-7.
115. Khalki L, M'hamed SB, Bennis M, Chait A, Sokar Z. Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *Trigonella foenum-graecum* (L.) in mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 15 sept 2010;131(2):321-5.
116. Lindblad AJ, Koppula S. Le gingembre contre la nausée et les vomissements de la grossesse. *Can Fam Physician.* févr 2016;62(2):e76-7.
117. Zahra FM, Winahyu FE, Murti B. Meta-analysis Effect of Compliance with Folic Acid Supplement Consumption in Pregnant Women on the Risk of Birth Defects. *J HEALTH PROMOT BEHAV.* 2 juill 2022;7(2):97-107.
118. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? *Rev chil pediatr.* avr 2017;88(2):199-206.
119. Rigaud D. Hyperhomocystéinémie et maladies cardiovasculaires dues à l'athérosclérose. *M ISE AU POINT.* 1999;5.
120. Picard V. Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B : intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2009 [cité 15 sept 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732279>
121. Majchrzak D, Singer I, Männer M, Rust P, Genser D, Wagner KH, et al. B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(6):485-91.

BIBLIOGRAPHIE

122. Sema A, Tesfaye F, Belay Y, Amsalu B, Bekele D, Desalew A. Associated Factors with Low Birth Weight in Dire Dawa City, Eastern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International*. 9 déc 2019;2019:1-8.
123. Garcon J, Benjamin D, Civil. Malformations congénitales: Prévalence et facteurs de risque. 1 mars 2021;34:12-8.
124. Kuller JA, Katz VL, Wells SR, Wright LN, McMahon MJ. Cesarean delivery for fetal malformations. *Obstet Gynecol Surv*. juin 1996;51(6):371-5.

ANNEXES

ANNEXE A: Questionnaire

N°

La date:

<p>Questionnaire pour une recherche scientifique sur Facteurs de survenue des malformations congénitales Etude étiologique dans la région d'Ouargla</p>
--

Informations sur le nouveau né:

Nom et prénom				
Date de naissance				
Date et heure de décès				
Age de décès				
Cause de la mort	Anomalie congénitale	prématurité	Traumatisme	autres
Sexe				
Poids/taille				
Groupage sanguin				
Type de malformation				
Malformation associée				

Informations sur la mère:

Nom et prénom				
Age				
Age de mariage				
consanguinité	non	1 ^{er} degré	2 ème degré	3 ème degré
Groupage sanguin				
Origine				
Taille				

ANNEXES

Poids			
IMC			
Adresse/Tél			
Travail			
Situation familiale	Mariée	Divorcée	Veuve

Informations sur cette grossesse :

DDR			
âge gestationnel lors de l'accouchement			
Mode d'accouchement	Voie basse	Césarienne (cause)	
Grossesse	Unique	Gémellaire	Triplés ou plus
Instrumentation	Aucune	Forceps	Ventouse

Antécédents personnels + Parité/gestité

	Avortements	Morts	Anormales/malformé	Normales
Nombre				
Cause				

Antécédents familiaux:

Non	Oui (type de malformation)	Lien de parenté	
		coté paternelle	coté maternelle

Maladies chroniques/gestationnelles :

Chez la mère

Non	Oui/Type de la maladie	Oui	avant la grossesse	Pendant la grossesse			Médicaments Fois/jour
	Diabète			T1	T2	T3	
	Anémie						

ANNEXES

	H.T.A			
	M – cardiovasculaire			
	Epilepsie			
	Infections			
	Fièvre			
	Obésité			
	Autre			

Facteurs de risques :

- **Nutritionnels**

Période Diagonale	Non	avant la grossesse	Pendant la grossesse			Dose ou quantité/jour
			1ère trimestre	2 ème trimestre	3ème trimestre	
Consommation De						
Thé						
Café						
Datte						
Fenugrec الحلبة						
Romarin لزيز						
Armoise الشيح						
Gingembre زنجبيل						
Autres						

ANNEXES

• Médicamenteux

Période Classe	Non	Avant la grossesse	Pendant la grossesse			La dose
			1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Antidépresseur						
AINS						
ATB						
Antipsychotique						
BZD						
Consommation de la pilule		Oui				
			La durée de la prise			

• Physiques

Période Exposition à			avant la grossesse	Pendant la grossesse		
	non	oui		1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Rayons (radio)						
Pesticides						
Autre						

• Mécaniques

	Oui	Non
Oligoamnios		
Hydramnios		

ANNEXES

• Autres facteurs

Période		non	avant la grossesse	Pendant la grossesse		
				1ère trimestre	2ème trimestre	3ème trimestre
Problèmes Familiaux	Avec le mari					
	Avec la famille					
	Avec les enfants					
Stress	Mort/détails					
	Accident/détails					
	Peur /détails					
	Dépression /détails					
	Charges/ détails					

Suppléments vitaminiques

Période	non	Oui	avant la grossesse	Pendant la grossesse			Dose de la prise
				1ère T	2ème T	3ème T	
Vitamines							
Multi vitamines							
Acide folique (B9)							

ANNEXES

Analyses systématiques:

période Analyses	Non	Oui	avant la grosse sse	Pendant la grossesse			Après l'acco uchement
				1ère trimest re	2 ème trimest re	3ème trimes tre	
FNS							
GLYCEMIE							
Bilan d HTA		-Urée					
		-Creat					
		-Prt de 24h					
CRP							
RUB							
CMV							
TOXO							
Hépatite B							
Syphilis (BW)							
HIV							
Autre							

ANNEXE B: Photos de quelques nouveaux nés malformés (Mazouzi Saida ESH mère et enfant Ouargla 2022)



Figure 2 :Anencéphalie



Figure 3 : Anencéphalie



Figure 4 : Spina bifida cervical



Figure 5 : Syndrome polymalformatif



Figure 6 : Bec de lièvre + Division palatine



Figure 7 : Fente labiale simple



Figure 8 : Pied déformé

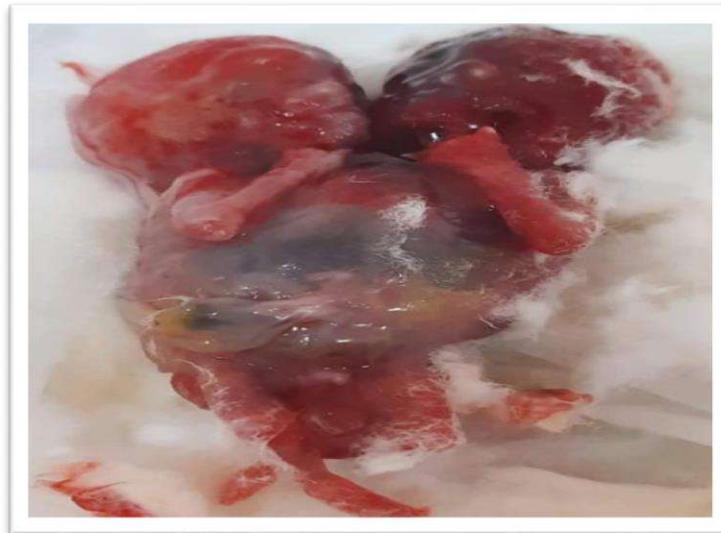


Figure 9: siamois



Mazouzi Saida

**Risque de survenu des malformations
congénitales**

Etude étiologique dans la région d'Ouargla

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du doctorat en médecine



Résumé

Introduction: Les malformations congénitales (MC) sont des anomalies morphologiques et fonctionnelles représentant une cause majeure de morbi-mortalité néonatale. Malheureusement, leur pathogénèse reste toujours mal comprise.

Notre objectif est d'analyser de nombreuses caractéristiques maternelles et des nouveaux nés, afin de rechercher les facteurs de risque pouvant être impliqués dans l'étiologie des MC dans la région d'Ouargla.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude cas-témoins à visée observationnelle, descriptive et analytique. Elle a porté sur 59 cas (mères et leurs bébés malformés) et 60 témoins (mères et leurs bébés sains). Les données ont été collectées au moyen d'un questionnaire auprès des mères, et via une consultation des dossiers médicaux des mères et des nouveaux nés.

Résultats et discussion : L'analyse des facteurs de risque maternels a montré que les antécédents familiaux des MC (34,48% chez les cas vs 6,66% chez les témoins) et la primiparité (31,03% chez les cas vs 0% chez les témoins) sont associés significativement avec l'augmentation du risque de la survenue des MC ($p < 0,05$) ; le surpoids (65,51% chez les cas vs 40% chez les témoins), la fièvre maternelle (37,93% chez les cas vs 16,66% chez les témoins) et la prise médicamenteuse (48,27% chez les cas vs 20% chez les témoins) peuvent, également, contribuer à l'augmentation du risque.

Pour la supplémentation en acide folique et en multivitamines, même si, la situation semble similaire chez les mères et chez les témoins, elle reste, néanmoins, alarmante. Uniquement, un très faible pourcentage de mères avait été supplémenté en période périconceptionnelle en adéquation aux recommandations de l'OMS.

Chez les nouveaux nés, nous avons constaté que les anomalies du système nerveux central sont les plus fréquentes 30%, suivies par les anomalies de l'appareil génital 23,5%, puis les malformations des membres et les malformations faciales avec, environ, la même fréquence 13,3%, après le syndrome polymalformatif 10%, la trisomie 21 6,7% et enfin le bébé siamois 3,3%.

Par ailleurs, nous avons pu observer une association significative entre les MC et : le faible poids de naissance, l'âge gestationnel < 37 SA, le type d'accouchement et la mort néonatale, ($p < 0,05$)

Conclusion : Cette étude mérite d'être poursuivie dans le futur via l'élargissement de la taille de l'échantillon à Ouargla et dans d'autres régions du pays. Ceci permettrait de rechercher d'autres facteurs et de mieux comprendre les causes des MC, afin d'envisager une stratégie nationale efficace de prévention et de prise en charge.

Mots clés : Facteurs de risque, Malformations congénitales, Cas, témoin, Région d'Ouargla

Encadrant : Dr, Abbas Amel

Année universitaire
2021-2022