

# Pathologie du développement : malformations congénitales

---

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

## Sommaire

- 1 Généralités
  - 1.1 Définitions
    - 1.1.1 Malformations vraies (primaires)
    - 1.1.2 Malformations secondaires
    - 1.1.3 Polymalformations : syndrome - association - séquence
  - 1.2 Date de survenue des malformations
  - 1.3 Relations entre apoptose et développement
- 2 Causes des malformations
  - 2.1 Causes intrinsèques (constitutionnelles)
  - 2.2 Causes extrinsèques
  - 2.3 Malformations dues à des agents physiques
    - 2.3.1 Facteurs maternels métaboliques
    - 2.3.2 Facteurs mécaniques
- 3 Étude analytique des malformations
  - 3.1 Dysembryoplasies
  - 3.2 Tératomes
  - 3.3 Grandes malformations externes
  - 3.4 Malformations d'organes
- 4 Les points essentiels

## **OBJECTIFS**

- Maîtriser le vocabulaire particulier à la pathologie malformative et aux polymalformations.
- Connaître les principales causes des malformations primaires et secondaires.

## **INTRODUCTION**

Les malformations sont extrêmement hétérogènes, de sévérité variable, allant de la simple disgrâce (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.

## **1 - GENERALITES**

### **1.1 - Définitions**

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

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

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.

Exemples :

- une *atrésie du grêle* peut résulter de mécanismes différents : la grande majorité des atrésies du grêle est sporadique, d'origine ischémique. Néanmoins elles peuvent aussi révéler une maladie récessive autosomique, telle que la mucoviscidose, les sécrétions digestives anormalement épaisses pouvant former un obstacle digestif responsable ensuite d'une atrésie intestinale ;
- une *hydrocéphalie* (dilatation des cavités ventriculaires cérébrales) peut être acquise et sporadique (toxoplasmose) ou déterminée génétiquement (transmission récessive autosomique ou liée à l'X).

### 1. 1. 1 - Malformations vraies (primaires)

Les malformations vraies résultent d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant se produire à n'importe quel stade du développement intra-utérin.

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.

La fréquence des malformations primaires est d'environ 2 % chez les enfants nés vivants, beaucoup plus élevée chez les mort-nés (12–14 %).

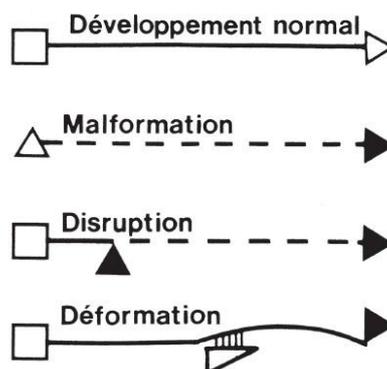
Elle est globalement sous-évaluée du fait que les malformations embryonnaires et fœtales ne sont pas toujours prises en compte dans les statistiques et que d'autres malformations peuvent se révéler tardivement ou rester *latentes*.

### 1. 1. 2 - Malformations secondaires

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

Une disruption (ou séquence disruptive) est un processus de nature destructrice induisant un défaut morphologique d'origine extrinsèque par perturbation du processus normal de développement (figure 5.1).

**Figure 5.1. Processus pathogènes aboutissant aux anomalies congénitales**



*Il est important d'utiliser chaque terme à bon escient puisque chacun sous-entend une pathogénie précise (d'après JE Dimmick et DK Kalousek Developmental pathology of Fetus & Embryo. Chap. 5 132, 1992, JB LIPPINCOTT COMPANY).*

### 1. 1. 3 - Polymalformations : syndrome - association - séquence

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

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

Un sixième des enfants malformés est polymalformé. Les polymalformés représentent 4,5 % des enfants mort-nés et moins de 0,5 % des enfants vivants.

*N.B.* : sur le plan anatomoclinique, le problème essentiel sera de différencier les associations polymalformatives héréditaires de celles qui ne le sont pas.

En savoir plus : « [Exemples de syndromes malformatifs](#) ».

### 1. 2 - Date de survenue des malformations

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

#### Moment de détermination

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 et transmises selon les lois de Mendel. Au moment de la conception, elles sont en rapport avec des aberrations chromosomiques ou des mutations géniques récentes (*de novo*). Enfin, les malformations secondaires sont déterminées après la fécondation : embryopathies et fœtopathies.

#### Moment de survenue

Dans le cas des malformations vraies, leur manifestation, à la période embryonnaire, est décalée par rapport au moment de détermination.

Pour les malformations secondaires, la 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).

### 1. 3 - Relations entre apoptose et développement

Le phénomène d'apoptose (ou mort cellulaire programmée) n'est pas important seulement en cancérologie ; il constitue aussi un intervenant majeur dans le développement embryo-fœtal. En effet, il est à l'origine de phénomènes aussi importants que la tunnellation des organes creux (tube digestif) et la séparation des doigts et orteils.

En outre, il est à l'origine de phénomènes pathologiques survenant plus tardivement au cours du développement, comme la mort neuronale précoce au cours de certaines maladies dégénératives (ex : amyotrophies spinales).

## 2 - CAUSES DES MALFORMATIONS

Bien que les connaissances aient fait d'indéniables progrès quant aux bases moléculaires de certaines malformations, leur cause exacte reste inconnue dans près de la moitié des cas. Les causes de malformations peuvent être regroupées en trois groupes : causes intrinsèques (génétiques), causes extrinsèques (environnementales) et causes multifactorielles (tableau 5.1).

**Tableau 51 : Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine**

Tableau 5.1 Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine	
Causes	Nouveau-nés malformés vivants (en %)
<b>Génétique</b>	
Aberrations chromosomiques	10–15
Hérédité mendélienne	2–10
<b>Environnement</b>	
<i>Infections maternelles/placentaires</i>	2–3
– Rubéole	
– Toxoplasmose	
– Syphilis	
– Cytomégalovirus	
– Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)	
<i>Pathologie maternelle</i>	6–8
– Diabète	
– Phénylcétonurie	
– Endocrinopathie	
<i>Médicaments et agents chimiques</i>	1
– Alcool	
– Antagoniste de l'acide folique	
– Androgènes	
– Phénytoïne	
– Thalidomide	
– Warfarine	
– Acide 13-cis-rétinoïque	
<i>Irradiation</i>	1
– Causes multifactorielles (multigéniques plus ou moins environnement)	20–25
– Cause inconnue	40–60

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

### **2. 1 - Causes intrinsèques (constitutionnelles)**

#### **Malformations d'origine génique**

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

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

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

## Malformations d'origine chromosomique

Elles concernent 1 % des naissances. Elles sont dans la grande majorité des cas accidentelles (non-disjonction lors de la méiose) et donc non reproductibles dans la fratrie. Des syndromes malformatifs bien connus sont d'origine chromosomique : trisomie 21 (syndrome de Down) ; trisomie 13 (syndrome de Patau) (figure 5.2) ; trisomie 18 (syndrome d'Edwards) (figure 5.3).

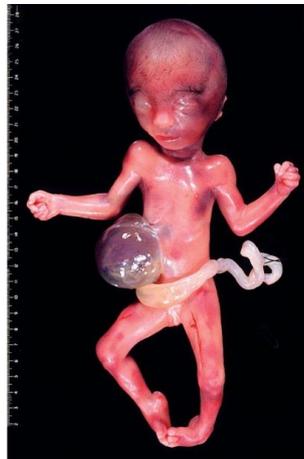
Une place à part doit être faite aux micro-délétions, qui peuvent être à l'origine de polymalformations.

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



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

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



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

## 2. 2 - Causes extrinsèques

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

## Les causes infectieuses sont nombreuses

- *Bactériennes* : streptocoque B, colibacille, listériose, syphilis.
- *Virales* : rubéole, CMV, herpès virus, varicelle, VIH... La rubéole maternelle est responsable de l'embryofœtopathie la plus anciennement connue (syndrome de Gregg) associant atteinte cardiaque, auditive et oculaire. On prévient la rubéole chez les femmes enceintes par une vaccination infantile généralisée.
- *Parasitaires* : la toxoplasmose congénitale (figure 5.4) est responsable d'une hydrocéphalie avec calcifications, atteinte oculaire et septicémie. Il existe aussi des formes paucisymptomatiques.

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



## 2. 3 - Malformations dues à des agents physiques

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

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

### Malformations chimio-induites

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

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

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

*La thalidomide* est un hypnotique-sédatif qui fut responsable de phocomélies survenues en Allemagne après sa prescription à des femmes enceintes pour le traitement symptomatique des nausées du 1er trimestre, durant la période embryonnaire. Il existe encore actuellement des indications thérapeutiques : aphasies (syndrome de Behçet), troubles de l'immunité, lèpre. Il faut donc garder à l'esprit le risque malformatif associé à ce médicament et redouter une reprise des malformations dans les pays où sa délivrance n'est pas contrôlée comme en France, ou prescrite sans précautions contraceptives.

### 2. 3. 1 - Facteurs maternels métaboliques

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

Le diabète gestationnel (d'autant plus qu'il est mal équilibré, ancien et sévère) s'accompagne d'un risque malformatif important (figure 5.5) : cardiopathies, syndrome de régression caudale, aplasie radiale, malformations rénales et au maximum association VATER.

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



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

### Pathologie des addictions

Le tabagisme maternel est associé à un risque d'avortement, de prématurité et de RCIU. Les morts subites du nourrisson sont plus fréquentes chez les enfants de mère fumeuse. En revanche, il n'a pas été démontré d'effet tératogène associé au tabagisme.

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

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

### 2. 3. 2 - Facteurs mécaniques

Dans la séquence de rupture amniotique (ou maladie des brides amniotiques) (figure 5.6), le primus novens est la rupture précoce de l'amnios aboutissant à la formation de brides amniotiques. Ces brides peuvent provoquer chez le fœtus des amputations distales asymétriques des membres ou des doigts, des syndactylies ou des strictions. Il n'y a pas de malformation viscérale.

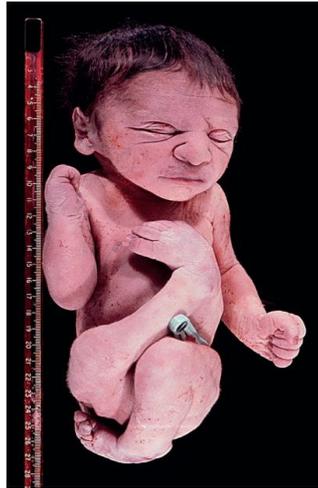
Les déformations sont souvent la conséquence d'une pression mécanique sur le fœtus : par exemple au cours de l'oligo-amnios (séquence oligo-amnios) (figure 5.7)

**Figure 5.6. Maladie des brides amniotiques**



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

**Figure 5.7. Déformation de l'oligo-amnios**



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

### **Disruptions d'origine vasculaire ou ischémique**

Des modifications du flux sanguin peuvent aboutir à des lésions destructrices d'origine ischémique. C'est le cas de certaines formes d'atrésie intestinale.

### **Malformations de causes inconnues ou multifactorielles**

L'ensemble des mécanismes étiopathogéniques évoqués ci-dessus ne représente actuellement pas plus de la moitié des causes de malformations. Un grand nombre de malformations, dont certaines sont très fréquentes (fente labio-palatine, spina-bifida [figure 5.8]), demeurent de cause inconnue. Un certain nombre de malformations congénitales sont multifactorielles.

Exemple : la luxation congénitale de hanche, associant un déterminisme génétique (profondeur acétabulaire, degré de laxité ligamentaire) et des facteurs environnementaux (position intra-utérine).

**Figure 5.8. Spina-bifida aperta lombo-sacré**



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

### 3. 1 - Dysembryoplasies

#### Vestiges (dysembryoplasies vestigiales)

Les vestiges correspondent à des défauts d'involution, c'est-à-dire à la persistance après la naissance, de structures dont la présence n'est normale qu'à certains stades de la vie intra-utérine.

Ils sont relativement fréquents et en général quiescents. On distingue trois types de dysembryoplasies vestigiales :

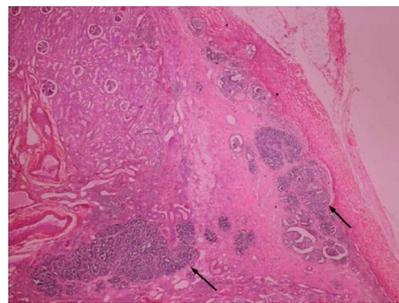
1. *les canaux embryonnaires* peuvent être borgnes ou ouverts :

- *les canaux borgnes* sont issus de l'invagination d'un tissu, à l'origine d'un organe ; sa persistance totale et pathologique donnera un sinus (ex : sinus pilonidal) ; l'oblitération de l'extrémité restée initialement ouverte va donner un kyste, un organe surnuméraire ou une tumeur (ex : vestiges du canal thyroïdienne donnant un kyste médian du cou (dénommé kyste du tractus thyroïdienne) ou une thyroïde linguale),
- *les canaux ouverts* (aux 2 extrémités) peuvent être à l'origine d'une fistule congénitale ou d'un diverticule (ex : la persistance du canal omphalo-mésentérique peut aboutir à une fistule iléo-ombilicale congénitale ou à un diverticule de Meckel) ;

2. *les poches embryonnaires* (fentes branchiales) sont de topographie cervicale et correspondent à des invaginations de l'ectoderme sur le versant cutané et de l'endoderme sur la face pharyngienne. La persistance d'une poche aboutit soit à un sinus congénital externe le long du bord supérieur du muscle sterno-cleïdo-mastoïdien, soit à un diverticule interne sur le pilier postérieur de l'amygdale, le rhinopharynx ou le sinus piriforme. La communication de deux poches (ectodermique externe et pharyngienne interne) situées au même niveau donnera une fistule congénitale pharyngo-cutanée. L'oblitération de l'orifice d'une poche donnera un kyste branchial du cou (couramment dénommé kyste amygdaloïde) ;

3. *les bourgeons pleins* sont issus du blastème embryonnaire : masse cellulaire indifférenciée pouvant engendrer tout ou partie d'un organe (rein, foie, système nerveux), et générer des tissus épithéliaux et mésenchymateux. En pathologie, la persistance de plages de tissus blastémateux (restes néphrogéniques (figure 5.9) ou neuroblastiques), peut parfois être à l'origine de tumeurs de blastème (voir chapitre 11).

**Figure 5.9. Reliquat (reste) néphrogénique péri-lobaire (flèches) dans un rein enlevé après traitement pour néphroblastome chez un enfant porteur d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith**

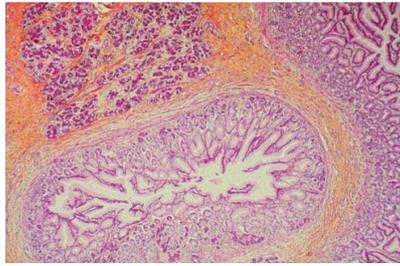


#### Choristum

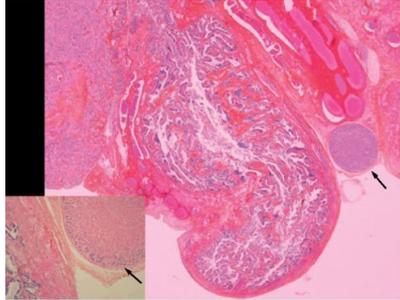
Un choristum correspond à la présence dysgénétique d'un tissu ou d'un organe qui n'existe pas normalement à cet endroit ; pour les tissus, on parle d'hétérotopie (gastrique, pancréatique – figure 5.10).

Le choristum peut provenir d'un blocage de migration (organe aberrant) ou de la division d'une ébauche embryonnaire, avec détournement d'un fragment de l'ébauche (ex : nodule cortico-surrénalien para-testiculaire – figure 5.11). La lésion peut être latente ou se présenter comme une tumeur, dénommée choristome.

**Figure 5.10. Foyer d'hétérotopie pancréatique gastrique (en haut et à gauche)**



**Figure 5.11. Hétérotopie surrénalienne (flèches : nodule à droite partie moyenne et cartouche) pelvienne ; en haut à gauche ovaire foetal**



### **Hamartum**

Un hamartum est un assemblage désordonné de tissus identiques à ceux de l'organe ou du territoire dans lequel on les trouve (type de tissu normal pour le territoire considéré, mais agencement anormal). L'aspect réalisé est en général celui d'une tumeur, dénommée hamartome. Il en existe de nombreux exemples : hamartome vasculaire sanguin (hémangiome), hamartome cutané impliquant le système pigmentaire (nævus nœvocellulaire), etc.

### **3. 2 - Tératomes**

Les tératomes sont constitués de tissus étrangers à la région qui les abrite mais qui ressemblent à ceux qui se succèdent au cours du développement depuis le stade embryonnaire jusqu'au stade adulte, cela par différenciation des trois feuilletts primordiaux. Ils se présentent en général comme une tumeur, dénommée tératome. Ils sont classés en fonction de leur topographie, de leur degré de différenciation (mature ou immature), du nombre de feuilletts qui les composent, de leur nature dysgénétique ou germinale, de la concordance ou non entre le degré de différenciation/maturation et l'âge du porteur (voir chapitre 11).

Exemple : tératome sacro-coccygien, le plus fréquent en période néonatale (figure 5.12).

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



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

### **3. 3 - Grandes malformations externes**

Ce sont des dysgénèses spectaculaires dues à des impacts tératogènes de survenue très précoce au cours du développement embryonnaire, souvent graves et incompatibles avec la vie. La plupart d'entre elles, qualifiées de monstruosité, sont dues à la perturbation d'un événement majeur de l'embryogénèse.

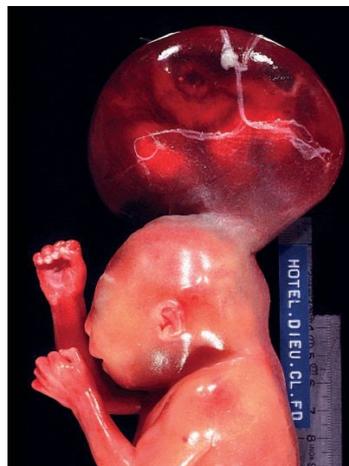
Parmi les grandes malformations externes :

- *les dysraphies* correspondent à l'absence de fermeture, à la fermeture partielle ou à la soudure incomplète de bourgeons (*Tube neural* : anencéphalie [figure 5.13], encéphalocèle [figure 5.14] ; *Bourgeons faciaux* : fente labiale et labio-palatine ; *Paroi abdominale* : hernie ombilicale, omphalocèle (avec ectopie viscérale), laparoschisis (figure 5.15) ou exstrophie vésicale (figure 5.16) ;
- *la dysgénésie caudale* est une anomalie de formation de l'extrémité caudale de la colonne vertébrale par perturbation de la fonction inductrice du sacrum sur le développement de l'extrémité caudale, qui induit un trouble de gravité variable : au minimum sinus pilonidal, ou bien imperforation anale – atrésie rectale, au maximum sirénomélie (figure 5.17) ;
- *une intervention tératogène lors de la formation des bourgeons des membres* peut entraîner l'agénésie d'un membre : amélie, ectromélie, phocomélie (atrophie des membres aboutissant à l'implantation directe des mains et/ou des pieds directement sur le tronc, même racine que « phoque ») (figure 5.18) ;
- pathologie de la gémellité : monstres doubles.  
Ils peuvent être *isopages* si les deux individus sont égaux et symétriques, en Y (figure 5.19), en lambda (figure 5.20) ou en X (les siamois sont isopages), ou *anisopages* dans le cas contraire. Ils sont reliés entre eux de manière variable : simple pont tégumentaire, partie plus ou moins importante de la paroi du tronc (thoracopages et/ou abdominopages) et peuvent avoir un certain nombre de viscères anastomosés ou communs.

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



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

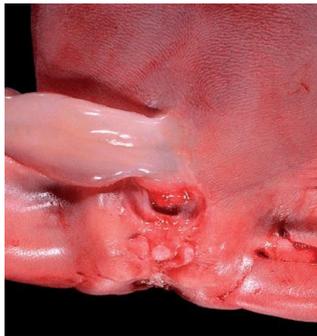


**Figure 5.15. Laparoschisis droit : ce défaut de fermeture de la paroi abdominale en général isolé, ne concerne pas l'ombilic**



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

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



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



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



Figure 5.19. Siamois isopages en Y

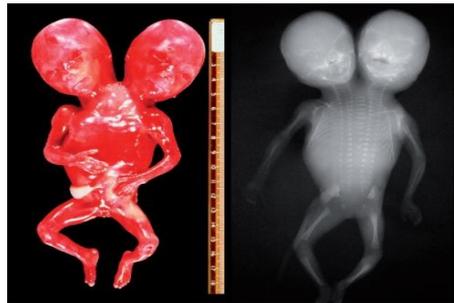


Figure 5.20. Siamois isopages en lambda (Janus asymétrique)



### 3. 4 - Malformations d'organes

La formation d'un organe débute à partir d'un massif cellulaire indifférencié (blastème rénal, pulmonaire, etc.). Celui-ci subit des phénomènes d'induction sous la dépendance d'un tissu voisin déjà différencié. Par exemple, dans le rein, le bourgeon urétéral (diverticule du canal de Wolf) pénètre dans le blastème rénal et induit la différenciation des néphrons.

Entre le début du développement d'un organe et son achèvement, se produit souvent une série d'événements reliés entre eux. Leur perturbation pourra être à l'origine de malformations diverses :

- **l'agénésie** est l'absence complète d'un organe par absence de son ébauche embryonnaire (agénésie rénale uni- ou bilatérale, amélie [absence d'un membre]) ;
- **l'aplasie** correspond à l'absence de développement d'un organe dont l'ébauche est présente mais rudimentaire et non fonctionnelle (anencéphalie, où l'encéphale est réduit à deux petits bourrelets latéraux) ;
- **l'hypoplasie** est l'insuffisance de développement de l'ébauche d'un organe (hypoplasie rénale intéressant tout le rein de façon harmonieuse ou seulement un segment de rein) ;
- **la dysplasie** est l'organisation anormale d'un tissu, avec des conséquences morphologiques à l'échelon macroscopique, histologique ou moléculaire :
  - elle peut être limitée à un organe (dysplasie rénale : rein dont les glomérules et les tubes sont mal différenciés et architecturalement désorganisés),
  - ou être multi-viscérale (dysplasie fibreuse des os).

Remarque

Le terme de dysplasie désignait étymologiquement uniquement les lésions tissulaires résultant

d'une anomalie du développement. Cependant, le terme de dysplasie est aussi utilisé actuellement pour désigner des anomalies acquises de la différenciation et de la prolifération cellulaire qui sont des lésions pré-cancéreuses (cf. chapitre 9, « Histoire naturelle du cancer »).

On peut classer les principales variétés de malformations selon leur **mécanisme** de formation :

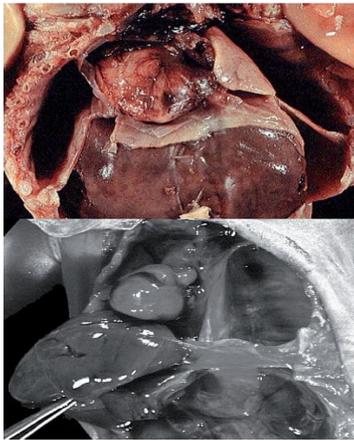
- **défaut d'induction.** L'organogénèse ne se déclenche pas. La conséquence est une **agénésie** : absence complète d'organe (ex : agénésie rénale uni ou bilatérale – figure 5.21, ou pulmonaire – figure 5.22) ;
- **induction anormale** :
  - fragmentation de l'ébauche, aboutissant à un organe surnuméraire ou accessoire (rein, rate, poumon [séquestration pulmonaire extra-lobaire]),
  - dédoublement de l'inducteur, telle la bifurcation du bourgeon urétéral donnant deux inductions normales juxtaposées dans un même blastème => duplication rénale,
  - duplications complètes ou partielles : digestives (intestinales, coliques...), situées sur le bord mésentérique, fermées (kystiques) ou communicantes (figure 5.23) ;
- **perturbation de la prolifération cellulaire** (sous l'effet de facteurs endo ou exogènes). En cas d'arrêt du développement on aboutit à une **aplasie** de l'organe considéré si la réduction est très importante, ou à une **hypoplasie** si elle est moindre. Ex : hypoplasie pulmonaire (figure 5.24) ou rénale. Au contraire, la stimulation excessive de la prolifération cellulaire induit une **hyperplasie** ;
- **défaut de fusion.** Le développement normal d'une région peut nécessiter la fusion de plusieurs ébauches. L'absence de fusion entraînera une béance anormale = dysraphie. Ex : défaut de fermeture du tube neural, fente labio-palatine, dysraphie abdominale ;
- **symphyse congénitale ou coalescence pathologique d'organes normalement séparés.** Ex : rein en fer à cheval (figure 5.25) ;
- **stade de tunnellation d'une ébauche pleine.** La plupart des viscères creux passent par ce stade. De même un certain nombre de structures sont appelées à se résorber. Les défauts de tunnellation peuvent aboutir à une *imperforation* (anale, choanale, hyménéale...) ou à une atrésie (occlusion d'un conduit naturel). L'atrésie du tube digestif peut être complète (localisée ou étendue) (figure 5.26), ou incomplète (sténose congénitale ou diaphragme intestinal) (figure 5.27).

**Figure 5.21. Agénésie complète de l'appareil urinaire : rein et uretères**

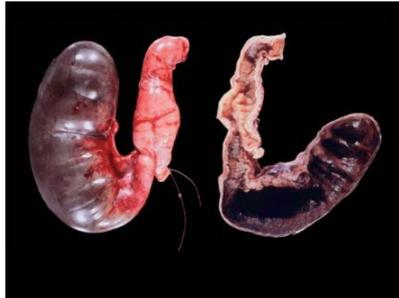


*On distingue, sur la face interne de la paroi abdominale antérieure, les deux artères ombilicales. Les deux surrénales prennent, en l'absence des 2 reins, une forme discoïde caractéristique.*

**Figure 5.22. Agénésie pulmonaire unilatérale droite (en haut), gauche (en bas)**

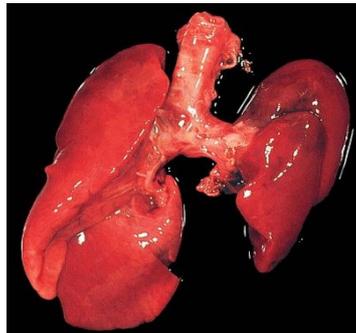


**Figure 5.23. Duplication digestive communicante**

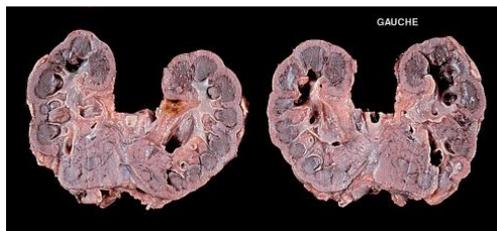


*La duplication (siège côté méso) est dilatée et se raccorde à angle aigu avec le tube digestif non dupliqué.*

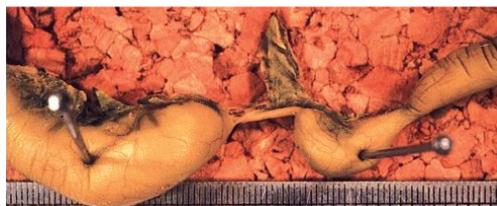
**Figure 5.24. Hypoplasie pulmonaire gauche (au cours d'une hernie diaphragmatique par agénésie de coupole gauche)**



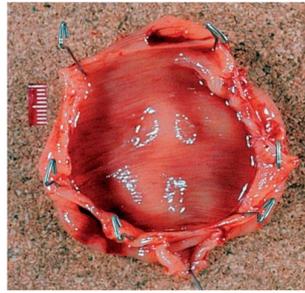
**Figure 5.25. Reins en fer à cheval (coupe frontale) : la zone de fusion est située à la partie inférieure devant le rachis**



**Figure 5.26. Atrésie intestinale : un cordon atrétique relie les deux segments digestifs (lésion clastique)**



**Figure 5.27. Diaphragme intestinal : l'obstacle est constitué par un diaphragme muqueux (défaut de tunnellation)**



## 4 - Les points essentiels

### Définitions

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

### Causes de malformations

On distingue des malformations de cause intrinsèque, liées à une anomalie génétique (polykystose rénale infantile) ou chromosomique (trisomie 21, 13 ou 18) et de cause extrinsèque, en rapport avec des agents infectieux (rubéole, toxoplasmose), physiques (radiations ionisantes, hyperthermie), médicamenteux (isotrétinoïne, thalidomide), métaboliques (diabète maternel, carence en acide folique), toxiques (syndrome d'alcoolisation fœtale), mécaniques (oligoamnios). Plus de la moitié des malformations sont d'origine multifactorielle ou inconnue. En pratique, il sera particulièrement important de distinguer les malformations héréditaires de celles qui ne le sont pas.

### Étude analytique des malformations

Les vestiges sont des structures embryonnaires qui persistent après la naissance alors qu'elles auraient dû involuer. Ils restent souvent latents et sont découverts fortuitement, mais peuvent quelquefois avoir une traduction clinique. Parmi les nombreux exemples, on peut citer le diverticule de Meckel (vestige du canal omphalo-mésentérique), ou le kyste amygdaloïde cervical (développé aux dépens d'un vestige de fente branchiale). Ces anomalies localisées de l'embryogénèse (dysembryoplasies) peuvent former des masses pseudo-tumorales : lorsque la masse tissulaire est formée de tissus normalement présents dans l'organe considéré, cette masse tumorale est dénommée hamartome. Lorsqu'elle est formée de tissus étrangers à la région considérée, elle est dénommée tératome. Certaines tumeurs cutanées fréquentes sont souvent des hamartomes : hamartome vasculaire sanguin (hémangiome) ; hamartome du système pigmentaire (naevus naevocellulaire).

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

Un impact tératogène survenant au cours de l'organogénèse peut entraîner différentes malformations de l'organe : agénésie (absence d'ébauche de l'organe), aplasie (ébauche embryonnaire présente mais non développée), hypoplasie (développement insuffisant), dysplasie (organisation anormale du tissu constituant l'organe).