

Chapitre 10: Notion de tératogène

INTRODUCTION

Des perturbations au cours de la vie embryonnaire et fœtale entraînent des anomalies congénitales.

Leur étude constitue la tératologie (de tératos: monstre).

Une malformation (dysgénésie, malformation primaire) est une anomalie irréversible de l'aspect extérieur de l'individu, de la conformation ou la topographie d'un tissu, d'un ou plusieurs organes ou d'une partie plus étendue de l'organisme, résultant d'un trouble intrinsèque du développement.

Les perturbations du développement peuvent avoir:

- Des causes génétiques qui les rendent héréditaires
 - Gènes anormaux
 - Aberrations chromosomiques
- Des causes épi génétiques, dues à l'action d'un agent exogène appelé "tératogène"
- Des causes multiples et complexes qui peuvent être à la fois génétique et épi génétiques et qui demeurent souvent inconnues dans l'exercice de la pratique.

1.Causes génétiques

L'anomalie ou la malformation peut se situer

- À l'échelle moléculaire: c'est une mutation génétique.
- À l'échelle chromosomique: c'est une mutation ou aberration chromosomique.

1.1Mutation génétique

Lors de la duplication de l'ADN, des erreurs peuvent se produire qui sont

1.1.1. Substitution d'une base par une autre

La substitution d'une base modifie le sens du triplet. Les conséquences métaboliques sont, en général, proportionnelles à la longueur de l'amputation moléculaire.

1.1.2. Addition ou suppression d'une base

Ces mutations ont pour conséquence un décalage au-niveau de la chaîne. Les

mutations génétiques peuvent être causées par

- Des radiations ionisantes.
- Certains produits chimiques dits "mutagènes".
- Influence de l'âge des géniteurs .

Presque, toutes les mutations génétiques affectent la viabilité de l'embryon.

1.2. Anomalie par aberration chromosomique

Elles sont dans la grande majorité des cas accidentelles et donc non reproductibles dans la fratrie

- Soit au cours de la méiose (réparation inégale des chromosomes dans les gamètes).
- Soit au cours des premières divisions de l'œuf fécondé.

1-2-1. Au cours de la méiose

- Non disjonction méiotique

Les deux chromosomes d'une paire, au lieu de se séparer, se retrouve dans la même cellule fille.

- Cassures chromosomiques

Des cassures peuvent être simples, double ou triple.

- Division anormale du centromère.

1.2.2. Accidents des premières mitoses du zygote

Il peut s'agir

- De perte d'un chromosome ou d'un chromatide.
- De non disjonction des chromosomes
- D'un remaniement structurel.

2. Malformations causées par des agents exogènes dits tératogènes

Les facteurs exogènes intervenant entre la fécondation et la naissance sont multiples.

La fréquence et la nature des anomalies résultant de l'action de ces facteurs exogènes dépendent essentiellement

- De la date de leur intervention (figure 1);
- De la constitution génétique de l'embryon;
- De l'état de la mère;
- De l'état du placenta;
- De leur nature.

2.1 Influence du stade du développement

2.1.1. Gamétogenèse

Des médicaments très toxiques entraînent la stérilité ou réduisent plus au moins fortement la fertilité.

2.1.2 Segmentation

Si les atteintes ne sont pas trop nocives, le développement se poursuivra sans grand dommage car

les blastomères peuvent réparer et remplacer les éléments détruits, si bien qu'aucune malformation n'en résulte.

2.1.3 Embryogenèse

C'est la période de la sensibilité tératogène par excellence.

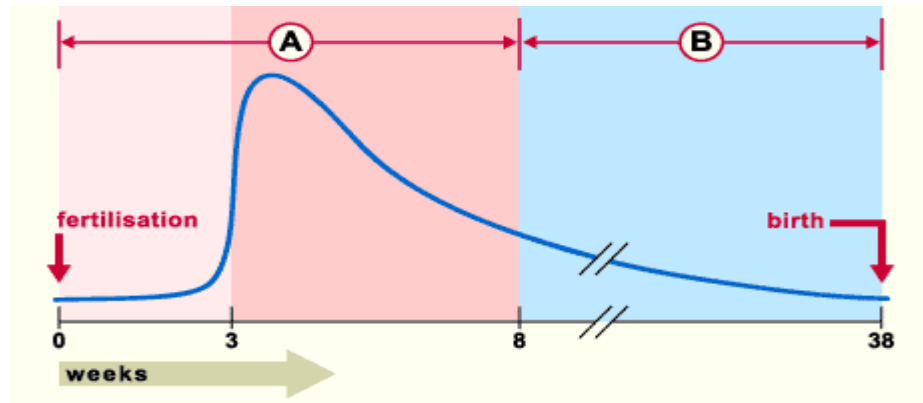
Il semble que chaque organe traverse alors sa période de vulnérabilité maximale aux premiers stades de sa différenciation, chez l'embryon humain

- Le cœur présente une fragilité maximale entre 20^{ème} jour et le 40^{ème} jour.
- Le SNC entre le 15^{ème} jour et le 25^{ème} jour.
- Les membres entre le 24^{ème} jour et le 36^{ème} jour.

2. 1.4 Période fœtale

C'est la longue période de perfectionnement des organes.

Les troubles de l'histogenèse seront plus particulièrement ressentis au niveau du système nerveux, et de l'appareil génital.



A: période embryonnaire

B: période fœtale

0-3: mort embryonnaire possible

3-8: période de sensibilité maximale aux malformations

8-38. déficit fonctionnels prédominant

Figure1: incidence du risque de malformation congénitale (Anonyme1, 2018)

2.2 Influence de la constitution génétique de l'embryon

2.2.1 Influence de l'espèce

Pour un même agent tératogène, la réaction peut être différente, exemple: la thalidomide et l'azathioprine sont fortement tératogène chez le lapin, mais nullement chez le rat.

2.2.2 Influence de la race

La cortisone provoque entre 18 à 100% de malformation selon la race de la souris utilisée.

2.3 Influence de l'état de la mère

2.3.1 Conditions physiologiques

Les risques de mal formation et de mortalité périnatale sont plus grands chez les sujets âgés.

-L'état nutritionnel

C'est du surtout aux déficiences en vitamines, en substances minérales, et en acides amines essentiels.

2.3.2 Conditions pathologiques

Les affections chroniques, les maladies métaboliques, tels le diabète, l'hypertension...

2-4 Influence du l'état du placenta

Les conditions pathologiques et les lésions placentaires seraient capable de modifier les échanges fœto-maternels et de laisser passer dans l'organisme fœtal des substances normalement arrêtées.

2.5 Nature des facteurs tératogènes

On distingue habituellement

- Des agents mécaniques.
- Des agents physiques.
- Des agents chimiques.
- Des agents biologiques.
- Des troubles nutritionnels.

2-5-1 Agents mécaniques

- Les secousses.
- Les compressions fœtales.

2-5-2 Agents physiques

-Radiations: 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 au Japon (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.

-L'hypoxie-l'anoxies

Par insuffisance de l'hématose maternelle (anémie cardiopathie, asthme....)

Par déficience des échanges: lésions placentaires, implantation ectopique.

2.5.3 Agents chimiques

-les substances de la chimie industrielle (mercure, plomb, cuivre, phosphore arsenic, benzène....) provoquent des avortements sans être spécialement tératogènes.

-les antibiotiques: ils traversent rapidement la barrière placentaire et se retrouvent à des concentrations élevés dans le liquide amniotique et des organes embryonnaires, mais sont rarement tératogènes.

-Les sulfamides: plusieurs se sont avérés tératogènes

-Les anti-parasitaires: la quinine antipyrétique et antipaludéen est abortif ou provoque des surdités. la chloroquine très neuro toxique serait également tératogène.

-Les hormones: la testostérone,entraîne la masculinisation du fœtus.

-Les œstrogènes ont un fort pouvoir abortif chez les rongeurs.

-La cortisone: expérimentalement est tératogène chez la souris et le lapin

2.5.3 Agents biologiques

-Les virus: la rubéole est de loin, la virose la plus grave (microphthalmie, cataracte, surdité, congénitale)

-Les bactéries: les infections aiguës à germes pyogènes déterminent des avortements sans être à l'origine de malformations particulières.

-les parasites: la toxoplasmose congénitale est responsable d'une hydrocéphalie avec calcifications, atteinte oculaire et septicémie. Il existe aussi des formes pauci symptomatiques.

2.5.4 Troubles nutritionnels: certaines carences vitaminiques (acide folique) sont probablement impliquées dans l'apparition d'anomalies du tube neural, peuvent ralentir la croissance embryonnaire et provoquer des avortements .

3-Mécanismes de développement

Les processus morphologiques provoquant des malformations résultent d'une déficience dans l'un ou plusieurs mécanismes de base tels que

3.1 Induction

-la déficience dans l'induction d'une ébauche entraîne en général son absence totale (agénésie) ou un état rudimentaire (hypogénésie), l'exemple de l'aglossie et l'anovarie.

- une induction anormale provoque des ébauches ectopiques (organes sunuméraires).

3.2 Différenciation

Une déficience dans la différenciation d'une ébauches se traduit par une aplasie ou une hypoplasie, exemple: aplasie ovarienne ou testiculaire.

3.3 Cinématique

La perturbation de la cinématique peut entraîner une ectopie, une rotation anormale, dédoublement, division..

3.4 Croissance

La déficience de la croissance peut provoquer, une atrophie ou une hypotrophie.

3.5 Régression

Le manque de régression entraînerait une persistance d'organes embryonnaires normalement transitoires tels que le trou de Botal, le canal artériel.

Références Bibliographiques

Anonyme 1, 2018. Embryopathies

<http://www.embryology.ch/anglais/iperiodembry/patholperiod01.html>

Anonyme 2, 2012. Pathologie du développement: malformations congénitales

Collège Français des Pathologistes (CoPath);

Sérakta A , 2015-2016 .Cours embryologie, chapitre 9 Notion de tératogénèse

Institut des Sciences Vétérinaires, Université Mentouri Constantine 1.