



UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1994



THESE N° 141 14

**L'ASSOCIATION V.A.C.T.E.R.L.:  
REVUE DE LA LITTERATURE  
A PROPOS D'UN CAS**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 1994

par

**Yves LE MEUR**

né le 13 avril 1961 à Libreville (République Gabonaise)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	BAUDET J.H.	Président
Monsieur le Professeur	BARTHE D.	Juge
Monsieur le Professeur	BOUQUIER J.J.	Juge
Monsieur le Professeur	MOULIES D.	Juge
Monsieur le Professeur	LETENNEUR J.	Membre invité
Monsieur le Docteur	RENAUDIE J.	Membre invité

ex: 1

Silil

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1994



THESE N° 141

**L'ASSOCIATION V.A.C.T.E.R.L.:**  
**REVUE DE LA LITTERATURE**  
**A PROPOS D'UN CAS**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 1994

par

**Yves LE MEUR**

né le 13 avril 1961 à Libreville (République Gabonaise)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	BAUDET J.H.	Président
Monsieur le Professeur	BARTHE D.	Juge
Monsieur le Professeur	BOUQUIER J.J.	Juge
Monsieur le Professeur	MOULIES D.	Juge
Monsieur le Professeur	LETENNEUR J.	Membre invité
Monsieur le Docteur	RENAUDIE J.	Membre invité

## UNIVERSITE DE LIMOGES

### FACULTE DE MEDECINE

---

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **PIVA**

ASSEESSEURS : Monsieur le Professeur **VANDROUX**  
Monsieur le Professeur **DENIS**

#### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHEAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie et Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BERNARD Philippe	Dermatologie
BESSEDE Jean-Pierre	Oto-Rhyno-Laryngologie
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et information médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie

CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie, Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie et cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie pathologique
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et transfusion
MENIER Robert	Physiologie

MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et imagerie médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhyno-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie, Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses
MOULIN Jean-Louis	Professeur associé à mi-temps

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie ce travail à la mémoire de mon père,

A notre Maître et Président de thèse

**Monsieur le Professeur BAUDET**

Professeur des Universités de clinique obstétricale et gynécologie

Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Vous nous avez fait découvrir la chirurgie gynécologique et l'obstétrique.

Tout au long de nos études nous avons pu apprécier votre enseignement et votre rigueur.

Que cette thèse témoigne de notre gratitude et de notre profond respect.



A notre Maître

**Monsieur le Professeur BARTHE**

Professeur des Universités d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer nos remerciements pour la qualité de votre enseignement durant nos études.

A notre Maître

**Monsieur le Professeur BOUQUIER**

Professeur des Universités de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en  
siégeant à notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître

**Monsieur le Professeur MOULIES**

Professeur des Universités de Chirurgie infantile

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites  
d'avoir accepté de siéger dans notre jury.

Que ce travail soit l'expression de notre gratitude.

A notre Maître

**Monsieur le Professeur LETENNEUR**

Professeur des Universités de chirurgie orthopédique et traumatologique

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de service

Ta présence au sein de ce jury de thèse me touche profondément. Je n'oublierai jamais la chaleur de ton accueil et de ta famille tant à Nantes qu'en Corrèze. Je t'en remercie.

**A Monsieur le Docteur Joël RENAUDIE**

Ancien Chirurgien des Hôpitaux

Je te remercie d'avoir accepté de diriger et juger cette thèse.  
Tu m'as initié à la chirurgie coelioscopique et vaginale.  
Mon amitié et ma reconnaissance te sont acquises.

**PLAN**

## **INTRODUCTION**

### **1- GENERALITES**

1-1- DEFINITION

1-2- HISTORIQUE

### **2- NOTRE OBSERVATION**

### **3- DISCUSSION : REVUE DE LA LITTERATURE**

3-1- TERATOLOGIE

3-1-1- LES MALFORMATIONS VERTEBRALES

3-1-2- LES MALFORMATIONS ANALES

3-1-3- LES MALFORMATIONS CARDIAQUES

3-1-4- LES MALFORMATIONS TRACHEO-CÆSOPHAGIENNES

3-1-5- LES MALFORMATIONS RENALES

3-1-6- LES MALFORMATIONS DES MEMBRES

3-1-7- L'ARTERE OMBILICALE UNIQUE

3-1-8- AUTRES MALFORMATIONS DECRITES ET ASSOCIEES AU  
V.A.C.T.E.R.L.

3-1-8-1- MALFORMATIONS DES ORGANES GENITAUX  
EXTERNES ET INTERNES

3-1-8-2- MALFORMATIONS DES OREILLES

3-1-8-3- MALFORMATIONS DES LEVRES ET DU PALAIS

3-1-8-4- ATRESIE CHOANALE

- 3-1-8-5- HERNIE INGUINALE
- 3-1-8-6- MALFORMATIONS DIGESTIVES
- 3-1-8-7- MALFORMATIONS DU SYSTEME NERVEUX  
CENTRAL

### 3-2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

#### 3-2-1- FREQUENCE

#### 3-2-2- ANTECEDENTS FAMILIAUX

#### 3-2-3- ETHNIE ET SEXE

#### 3-2-4- FACTEURS OBSTETRICAUX

##### 3-2-4-1- AGE PARENTAL

##### 3-2-4-2- ANTECEDENTS OBSTETRICAUX

##### 3-2-4-3- GEMELLITE

##### 3-2-4-4- MODE D'ACCOUCHEMENT

##### 3-2-4-5- AGE GESTATIONNEL ET POIDS DE NAISSANCE

##### 3-2-4-6- MORTINATALITE ET MORTALITE NEONATALE

### 3-3- EMBRYOPATHOGENIE

#### 3-3-1- RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

##### 3-3-1-1- EMBRYOLOGIE GENERALE : MISE EN PLACE ET DESTINEE DU MESOBLASTE

##### 3-3-1-2- EMBRYOLOGIE DES ORGANES

###### 3-3-1-2-1- Formation de la colonne vertébrale

###### 3-3-1-2-2- Formation de l'intestin postérieur

###### 3-3-1-2-3- Formation du tube cardiaque

###### 3-3-1-2-4- Formation de l'œsophage

###### 3-3-1-2-5- Formation du système urinaire

###### 3-3-1-2-6- Formation des membres

#### 3-3-2- HYPOTHESES EMBRYOPATHOLOGIQUES



### 3-4- FACTEURS ETIOLOGIQUES

#### 3-4-1- FACTEURS GENETIQUES

#### 3-4-2- FACTEURS ECOLOGIQUES

##### 3-4-2-1- FACTEURS CHIMIQUES

##### 3-4-2-2- FACTEURS MEDICAMENTEUX

##### 3-4-2-3- FACTEURS VIRAUX

##### 3-4-2-4- LE DIABETE

##### 3-4-2-5- LES RAYONS-X

### 3-5- PRONOSTIC

### 3-6- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

#### 3-6-1- LES EMBRYOPATHIES D'ORIGINE MESOBLASTIQUE

##### 3-6-1-1- LE SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE

##### 3-6-1-2- LE SYNDROME DE POTTER

##### 3-6-1-3- L'EMBRYOPATHIE DUE A LA THALIDOMIDE

#### 3-6-2- LES SYNDROMES D'ORIGINE GENETIQUE

##### 3-6-2-1- LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

##### 3-6-2-2- LE SYNDROME DE HOLT-ORAM

### 3-7- DIAGNOSTIC ANTENATAL

#### 3-7-1- L'EXAMEN CLINIQUE

#### 3-7-2- L'EXAMEN ECHOGRAPHIQUE

##### 3-7-2-1- GENERALITES

##### 3-7-2-2- ETUDE DES SIX CAS D'ASSOCIATION

##### V.A.C.T.E.R.L. RENCONTRES EN ECHOGRAPHIE

#### 3-7-3- ASPECTS ECHOGRAPHIQUES DES ANOMALIES

##### RENCONTREES DANS L'ASSOCIATION V.A.C.T.E.R.L.

##### 3-7-3-1- LES ANOMALIES VERTEBRALES

- 3-7-3-2- LES ANOMALIES ANALES
- 3-7-3-3- LES ANOMALIES CARDIAQUES
- 3-7-3-4- LES ANOMALIES TRACHEO-ŒSOPHAGIENNES
- 3-7-3-5- LES ANOMALIES RENALES
- 3-7-3-6- LES ANOMALIES DES MEMBRES
- 3-7-3-7- ELEMENTS NON SPECIFIQUES

3-7-4- LE CARYOTYPE

3-7-5- LA RADIOGRAPHIE DU CONTENU UTERIN

3-7-6- L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

3-8- PROPOSITIONS DE CONDUITE A TENIR

## **CONCLUSION**

# **INTRODUCTION**

La surveillance échographique de la grossesse est devenue de nos jours un acte banal. Si banal soit-il, il n'en reste pas moins un acte capital dans la surveillance de la croissance et du bien-être fœtal.

L'utilisation de l'échographie est guidée par le souci de dépister toute anomalie ovulaire ou fœtale.

S'il existe des cas où le risque d'anomalie fœtale est prévisible du fait d'antécédents malformatifs, d'une infection maternelle, de la prise de médicaments etc..., il en est d'autres, et ce sont les plus fréquents, où le risque est imprévisible et où l'anomalie est de découverte fortuite.

Nous avons été amené à faire le diagnostic d'une association V.A.C.T.E.R.L. dans cette deuxième situation. Sa rareté nous a incité à faire le point sur cette association polymalformative en procédant à une revue de la littérature.

Après avoir précisé la définition de l'association V.A.C.T.E.R.L. et en avoir étudié les différentes composantes, nous nous sommes intéressé dans un premier temps aux facteurs épidémiologiques, à son embryopathogénie, aux données étiologiques et à son pronostic.

Puis, dans un deuxième temps, nous avons envisagé les possibilités et l'intérêt du diagnostic anténatal de l'association V.A.C.T.E.R.L.

# **1- GENERALITES**

## 1-1- DEFINITION

Ce que l'on désigne par "**Association V.A.C.T.E.R.L.**" est la réunion de plusieurs malformations congénitales, rassemblées sous le sigle "V.A.C.T.E.R.L.", correspondant respectivement à des malformations :

◇ Vertébrales .....	V
◇ Anales .....	A
◇ Cardiaques .....	C
◇ Trachéales .....	T
◇ Œsophagiennes ("Esophagus" en anglais) .....	E
◇ Rénales .....	R
◇ des Membres ("Limbs" en anglais) .....	L

Les auteurs ont discuté cette terminologie. Certains ont en effet utilisé les termes de syndrome, d'association, de séquence, de spectre ("spectrum" en anglais), de gamme etc...(9,32,91,113,139). Aucun ne convient parfaitement.

GILLET (56) propose quatre définitions pour chaque grande catégorie de polymalformation :

- L'anomalie d'un champ morphogénétique : lorsqu'il existe une cause unique à l'origine d'anomalies multiples appartenant à un même champ morphogénétique (comme par exemple l'holoprosencéphalie).

- La séquence malformative : on parle de séquence lorsque plusieurs anomalies sont dérivées d'une anomalie initiale, dont la cause n'est pas unique. Le diagnostic de la séquence n'a pas de valeur d'orientation étiologique (on peut citer comme exemples le syndrome de PIERRE-ROBIN ou l'arthrogrypose).

- Le syndrome malformatif proprement dit : un syndrome est un ensemble de malformations relevant d'une cause unique mais ne dérivant pas d'un même champ morphogénétique, et ne constituant pas une séquence possible (on peut citer comme exemples le syndrome de MECKEL ou le "fetal alcohol syndrom").

- L'association malformative : lorsque plusieurs malformations sont associées entre elles plus souvent que ne le voudrait le hasard et qu'elles ne relèvent d'aucun des trois mécanismes précédents, on parle d'association. L'association malformative est le plus souvent sporadique, mais ne constitue pas un diagnostic étiologique.

Au vu de ces définitions, le terme "d'**association**" semble donc le plus approprié au V.A.C.T.E.R.L. et est d'ailleurs admis par la majorité des auteurs.

## **1-2- HISTORIQUE**

Les malformations composant le V.A.C.T.E.R.L. avaient auparavant été souvent décrites dans la littérature isolées ou associées deux à deux : atrésie œsophagienne et malformations vertébrales (138), imperforation anale et malformations urinaires (14,15), malformations urinaires et atrésie de l'œsophage (6) etc...La littérature nous rapporte occasionnellement des associations plus larges, isolées ou associées à certains syndromes (87,116,128). Mais en dehors de ces rares cas où elles connaissent une étiologie précise, il apparaît souvent difficile de trouver un sens, une unité à ces constellations d'anomalies centrées sur l'anomalie œsophagienne et l'imperforation anale. Leurs combinaisons multiples ont engendré un flot de "syndromes" souvent éphémères, dont certains ont toutefois contribué à la définition de l'association V.A.C.T.E.R.L.

Le concept d'association V.A.C.T.E.R.L. a fait suite à celui du syndrome "**polydactylie / imperforation anale / anomalies vertébrales**" décrit pour la première fois par SAY et GERALD en 1968 (124). Ceux-ci, reprenant 186 observations de polydactylie radiale, ont isolé 10 cas présentant une imperforation anale, dont huit avaient en plus des anomalies vertébrales. Des anomalies costales étaient présentes dans six cas. Un cas comprenait une fistule trachéo-œsophagienne avec atrésie de l'œsophage et une agénésie rénale gauche. Ils établirent une analogie avec une mutation génétique rencontrée chez les souris : l'hémimélie dominante, dans laquelle on observe, associée à une polydactylie ou une oligodactylie, une absence de tibia, des

anomalies costo-vertébrales, voire gastro-intestinales et uro-génitales. Ils ne proposèrent aucune étiologie.

C'est FUHRMANN, en octobre 1968, qui a poursuivi la description de ce nouveau syndrome par l'exposé d'un cas familial comportant une malformation cardiaque, et a évoqué la possibilité d'une origine génétique (53).

Puis TÜNTE la même année, considérant 103 cas d'atrésie anale, a ajouté six autres cas pouvant correspondre au syndrome "polydactylie / imperforation anale / anomalies vertébrales", confirmant ainsi la validité de l'hypothèse émise par SAY. Il a relevé parmi les malformations des membres, outre la polydactylie, l'ectrodactylie et des malformations du pouce (146).

MILLARD a rapporté en 1969 un nouveau cas de "polydactylie / imperforation anale / anomalies vertébrales" qui comportait, en plus, des anomalies vasculaires, trachéales, cardiaques et génitales (95).

KAUFMAN a enrichi en 1970 la triade en rapportant la possibilité d'une atteinte des membres inférieurs et d'une atteinte rénale (74).

SAY en 1971 a souligné que la polydactylie était la malformation des mains la plus souvent rencontrée. Quelques mois plus tard, se reportant à l'observation d'un cas familial, l'auteur n'a pas exclu le rôle de facteurs héréditaires dans l'étiologie de ce syndrome (121,122).

En 1972, FILIPPI a insisté sur la fréquence des malformations urinaires associées, dans une série de 186 polydactylies (47).

C'est également en 1972 que QUAN et SMITH ont défini l'association V.A.T.E.R. correspondant à des malformations **V**ertébrales, une imperforation **A**nale, une atrésie de l'œsophage (**E**sophagus en anglais) avec fistule **T**rachéo-œsophagienne, et une dysplasie **R**adiale (113).

Ils ont suggéré que le primum movens de ces malformations, en apparence très différentes, était une anomalie précoce de la mise en place du mésoderme, sans toutefois en préciser la cause exacte.



KAUFMAN la même année a rapporté un cas identique (73).

NORA et NORA en 1973 ont proposé d'utiliser l'acronyme V.A.C.T.E.L. pour décrire des anomalies **V**ertébrales, **A**nales, **C**ardiaques, **T**rachéo-œsophagiennes (**E**sophagus en anglais) et des membres (**L**imbs en anglais) (106).

Quelques mois plus tard, KAUFMAN a suggéré la modification de l'acronyme en **V.A.C.T.E.R.L.** pour distinguer les anomalies rénales représentées par la lettre "R" des anomalies radiales incluses dans les anomalies des membres représentées par la lettre "L" (75).

En 1974, BARRY et AULDIST, sur une série de 277 enfants, ont trouvé 22 cas d'association V.A.T.E.R. (parmi lesquels cinq avaient quatre anomalies ou plus du V.A.T.E.R.). Leur observation allait dans le même sens que l'étude de QUAN (9).

A partir de l'étude de 10 nouveaux cas, ainsi que de 24 cas similaires déjà décrits dans la littérature, TEMTAMY et MILLER en 1974 ont retenu que, dans la gamme des malformations V.A.T.E.R., l'existence d'anomalies vasculaires (artère ombilicale unique) et cardiaques (en particulier communication interventriculaire : "ventricular septal defect") devait être prise en compte. TEMTAMY a donc proposé que la lettre "V" de l'acronyme V.A.T.E.R. signifiât également l'existence d'anomalies **V**asculaires (139).

LANDING en 1975, pour regrouper au mieux les anomalies représentées par les sigles V.A.T.E.R. et V.A.C.T.E.L., a inventé l'acronyme A.R.T.I.C.L.E. qui a l'avantage d'inclure les anomalies intestinales par l'intermédiaire de la lettre "I". Par ailleurs, puisqu'il manque dans cet acronyme la lettre "V" pour indiquer les anomalies vertébrales, cet auteur a proposé la formation dite "A.R.T.I.C.L.E.-V". Certaines variantes sont envisagées par LANDING : T.R.E.A.C.L.E. (pour : trachée, rénal, œsophage, anal, cardiaque, membre), L.E.A.T.H.E.R. (pour : membre, œsophage, anal, trachée, cœur et rein). Pour ces deux derniers acronymes, la deuxième lettre "E" correspond à "et cetera" (85).

A la suite de l'observation de nouveaux cas, en 1975 NORA et NORA ont repris l'acronyme V.A.C.T.E.R.L. envisagé par KAUFMAN. Ils ont également proposé comme étiologie possible l'exposition aux estroprogestatifs ou aux progestatifs seuls durant la période sensible de l'embryogénèse. De ce fait, ils ont parlé de **syndrome** de V.A.C.T.E.R.L. et non d'**association** (104).

SAY en 1975 a refusé l'acronyme V.A.C.T.E.R.L. et a proposé de continuer à utiliser le terme de syndrome "dysplasie radiale / imperforation anale / anomalies vertébrales" suggéré en 1968. Ceci afin d'éviter toute une succession d'acronymes et l'emploi de mêmes lettres pour identifier plusieurs anomalies. A son avis, seule une meilleure connaissance étiopathogénique permettrait à l'avenir d'élargir le champ de ce syndrome (126).

En 1976 SILVER, ayant noté dans une étude l'incidence élevée des malformations cardiaques, a proposé l'acronyme C.R.A.V.E.T. afin de les mettre au premier plan (129).

La même année, BAUMANN a proposé d'intégrer dans la lettre "V" de V.A.C.T.E.R.L. les anomalies Vertébrales et Vasculaires, dans la lettre "A" les malformations Anales et Auriculaires et dans la lettre "R" les anomalies Rénales et des côtes ("Ribs" en anglais) (10).

Toujours en 1976, APOLD a confirmé les études de NORA en publiant huit nouveaux cas de V.A.C.T.E.R.L. associés à des anomalies des organes génitaux externes. L'exposition à des progestatifs a été mise en évidence dans deux cas. L'auteur a donc suspecté l'action tératogène de ces substances (4).

Cette succession d'acronymes a témoigné d'une divergence de points de vue des auteurs dans la terminologie même de l'association. Cependant aujourd'hui seuls sont retenus les acronymes V.A.T.E.R. ou V.A.C.T.E.R.L. qui regroupent les mêmes malformations.

Les recherches se sont orientées vers l'embryopathogénie et l'étiologie de cette association afin de mieux en cerner les mécanismes et d'en prévenir, le cas échéant, l'apparition.

Depuis les années 1980, les observations rapportées sont plus précises et rigoureuses quant à la sélection et à la description des nouveaux cas de V.A.C.T.E.R.L..

Jusqu'à présent, la littérature a été essentiellement l'œuvre de pédiatres qui faisaient part de leurs observations, mais l'évolution de la médecine foetale et du diagnostic anténatal fait aujourd'hui apparaître de nouvelles observations rapportées par des obstétriciens.

**2- NOTRE OBSERVATION**

Une femme de 27 ans a été adressée à 30 semaines d'aménorrhée pour le diagnostic anténatal d'un hydramnios et l'établissement d'un caryotype par ponction de sang fœtal au cordon ombilical.

Elle mesurait 1,70 m et pesait 51 kg avant la grossesse. A 30 semaines d'aménorrhée, son poids était de 63 kg.

Dans les antécédents obstétricaux on notait une grossesse ayant abouti à la naissance d'une fille pesant 3020 g, après un accouchement normal à terme.

Il n'existait pas d'antécédent malformatif ni familial ni personnel.

Le bilan de début de grossesse n'a pas retrouvé d'anomalie (groupe B rhésus positif ; immunisations contre la rubéole et la toxoplasmose : positives ; immunisations contre la syphilis et l'hépatite B : négatives ; recherche d'agglutinines irrégulières : négative).

La grossesse s'est déroulée normalement jusqu'à 29 semaines d'aménorrhée, terme auquel la patiente est venue consulter pour des contractions utérines. Il existait effectivement des contractions utérines ; les mouvements actifs étaient perçus ; il n'y avait pas de métrorragie, pas de leucorrhée, pas de signe fonctionnel urinaire ni digestif.

L'examen clinique a révélé une hauteur utérine anormalement élevée par rapport au terme puisqu'elle était de 31 cm. Les bruits du cœur étaient présents et le toucher vaginal faisait évaluer le col utérin à 2/0,5/0.

Devant cette menace d'accouchement prématuré et cette suspicion d'hydramnios, une échographie a été réalisée confirmant l'excès de liquide, mais ne permettant pas de trouver d'anomalie morphologique fœtale.

Un test de O'Sullivan a été effectué. Son résultat s'est avéré normal.

La patiente a donc été adressée au C.H.R.U. de Limoges, à l'unité de diagnostic anténatal, pour l'établissement du caryotype. Celui-ci s'est aussi avéré normal.

L'échographie réalisée le jour de la ponction de sang fœtal a mis en évidence l'existence d'un hydramnios (photo 1) et un fœtus bien mobile avec une activité cardiaque ; la biométrie fœtale était en conformité avec le terme.

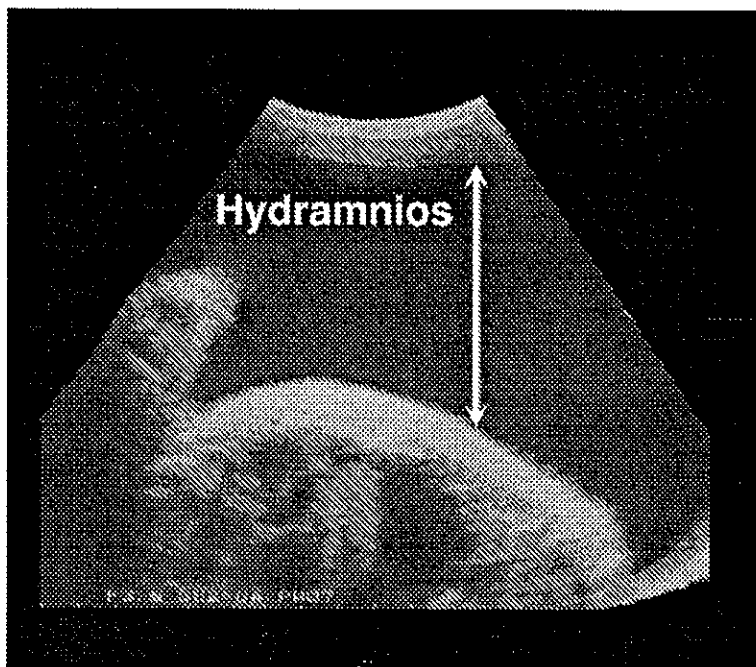


Photo 1 : Hydramnios

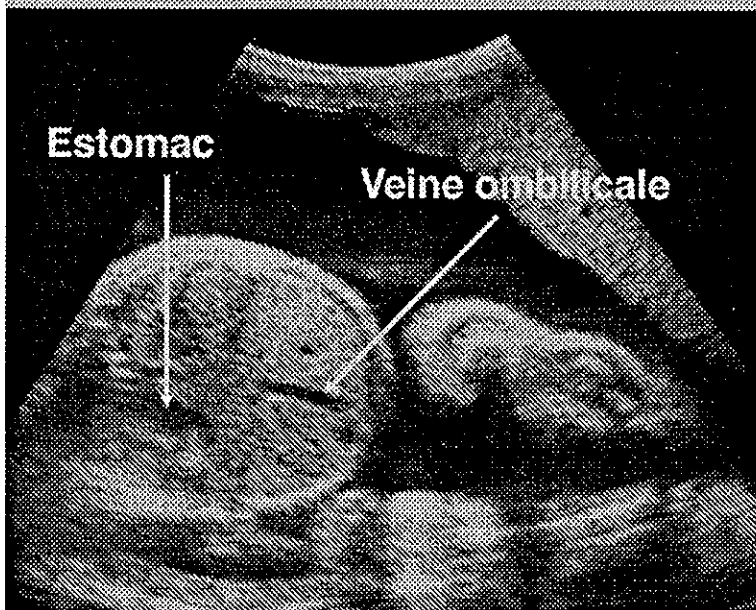


Photo 2 : Estomac

Aucune anomalie n'était vue tant au niveau du pôle céphalique qu'au niveau du rachis et des membres. On notait quatre cavités cardiaques ; l'estomac était visualisé (photo 2) ; les deux reins étaient vus ainsi que la vessie. Le doppler réalisé au niveau du cordon ombilical était normal (photo 3).

Une nouvelle échographie, réalisée 15 jours plus tard, n'a toujours pas révélé d'anomalie en dehors de l'hydramnios qui était stable.

La patiente a été adressée de nouveau 15 jours plus tard au C.H.R.U. de Limoges devant l'aggravation de l'hydramnios et l'apparition d'un hydrothorax droit (photos 4 et 5) assez volumineux avec une ascite (photos 6 et 7), associés à une menace d'accouchement prématuré. Très rapidement s'est constitué un tableau d'anasarque (photo 8).

Une échocardiographie fœtale a fait évoquer une asymétrie des cavités cardiaques avec une prédominance des cavités droites ; un canal atrio-ventriculaire a été suspecté (photo 9).

La menace d'accouchement prématuré a été jugulée jusqu'à 37 semaines d'aménorrhée, terme auquel la patiente a été césarisée pour anasarque fœtal.

L'enfant, de sexe féminin, est né en état de mort apparente. Il a été effectué une ponction de l'hydrothorax droit et une ponction d'ascite. Dans le même temps, l'enfant a été intubé puis ventilé en oxygène pur. Malgré cela, son état est resté très précaire. Il pesait 3690 g.

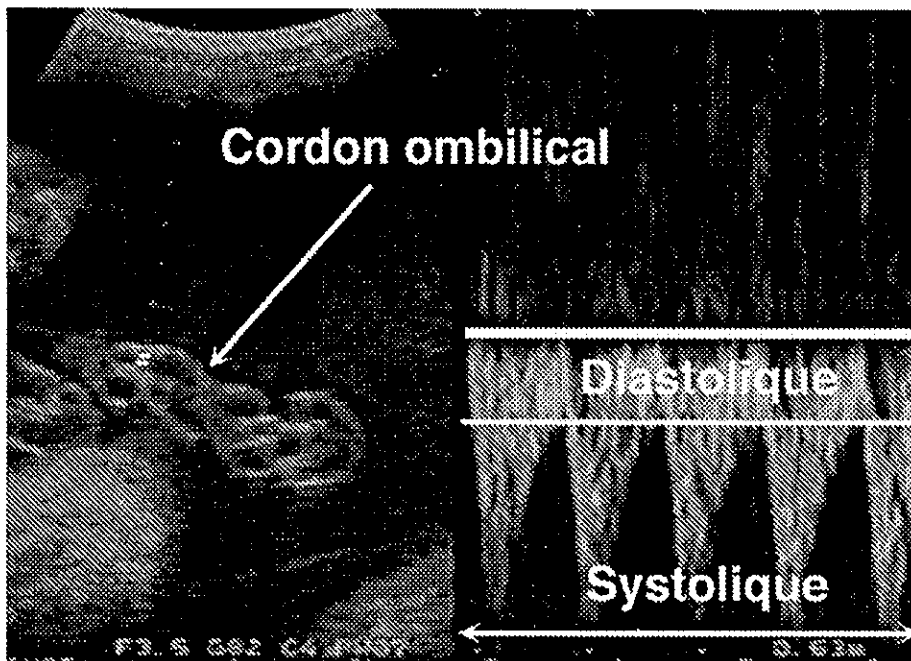
L'examen du nouveau-né après la réanimation a montré l'existence d'une imperforation anale. On a aussi observé un œdème généralisé très important. Il n'a pas été trouvé d'atrésie de l'œsophage puisque la sonde d'aspiration gastrique était passée sans difficulté.

La radiographie du thorax a permis la découverte de deux hémivertèbres en D10 et L1 (photo 10).

Une échocardiographie a confirmé l'existence d'une hypoplasie ventriculaire gauche avec une hypoplasie de l'arche aortique.

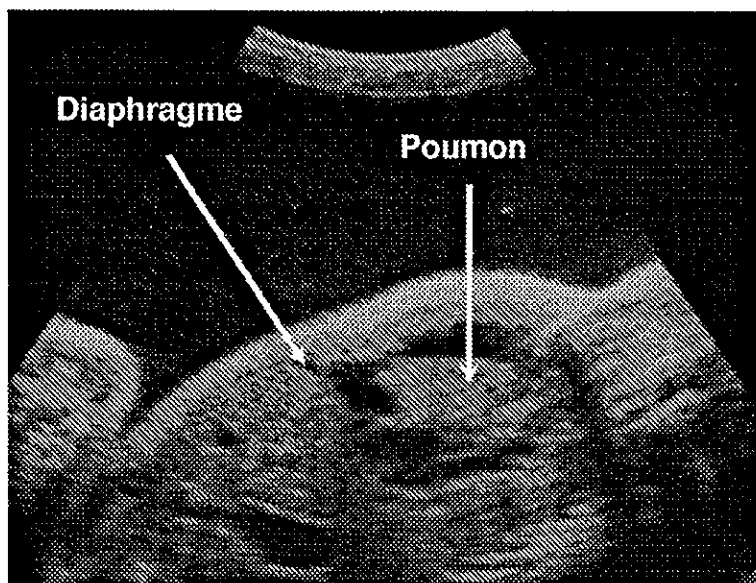
Devant cet ensemble polymalformatif, évocateur d'une association V.A.C.T.E.R.L., il a été décidé l'arrêt de tout acharnement thérapeutique.

Le décès est survenu quelques minutes plus tard.



**Photo 3 : Doppler ombilical**  
**Indice de Pourcelot = 0,70**





**Photo 4 : Hydrothorax . Coupe sagittale**



**Photo 5 : Hydrothorax . Coupe transversale**

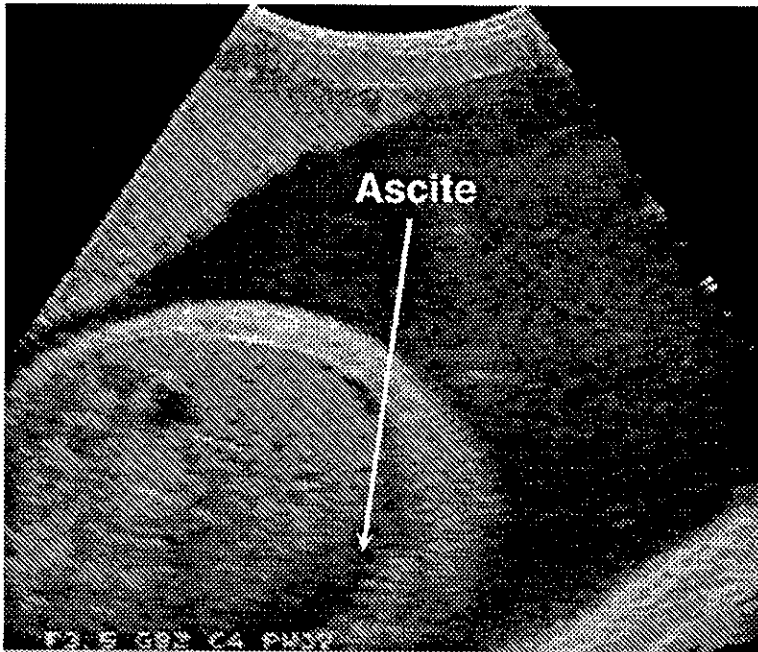


Photo 6 : Ascite

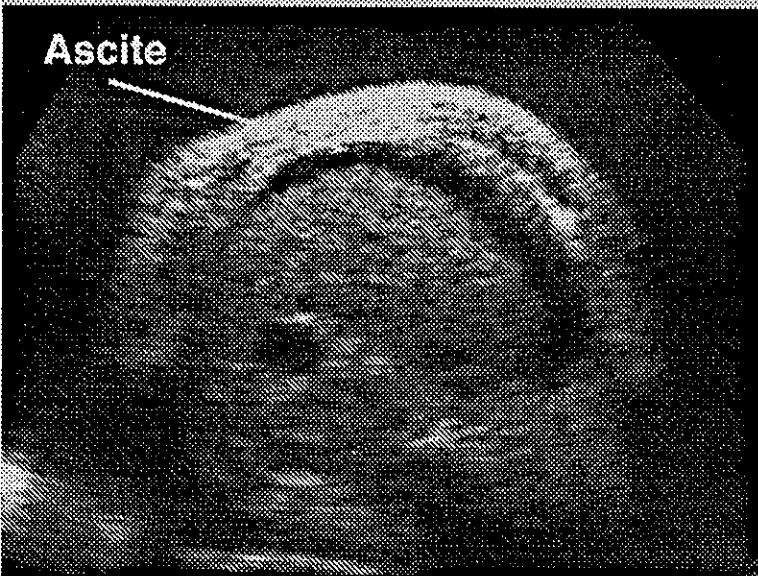
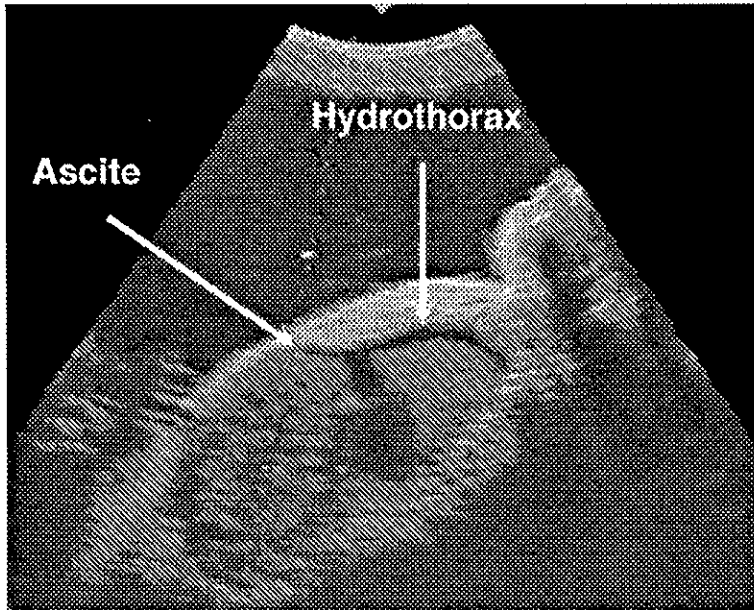
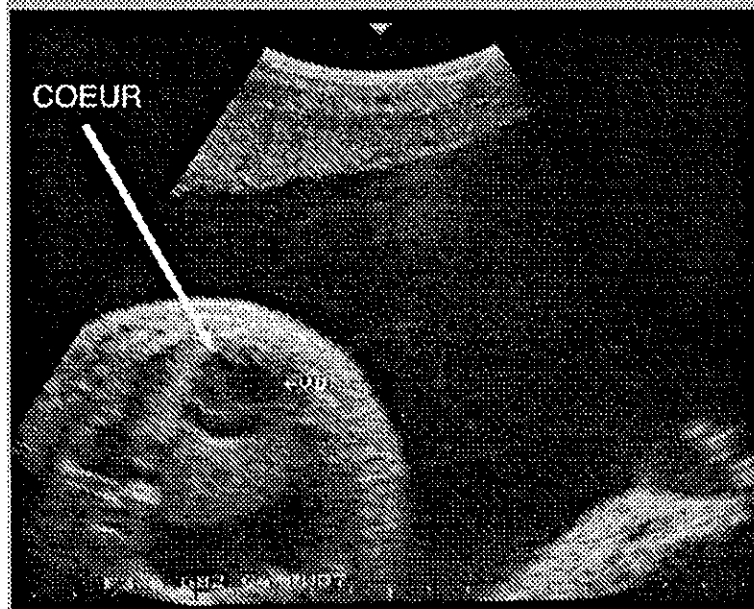


Photo 7 : Ascite



**Photo 8 : Anasarque**



**Photo 9 : Echographie cardiaque foetale**

L'examen nécropsique n'a pas révélé de malformation externe en dehors de l'imperforation anale (pas de malformation des membres).

L'examen macroscopique des viscères a noté la présence d'une ascite claire, abondante et l'existence d'une communication trachéo-œsophagienne haute et large de 2,5 cm de diamètre. Il n'a pas été observé d'anomalie au niveau de l'intestin ainsi qu'au niveau des reins, de la vessie ou des organes génitaux. Au niveau thoracique, il existait un épanchement pleural bilatéral ; le poumon droit ne comportait que deux lobes ; il existait aussi un épanchement péricardique ; les ventricules droit et gauche apparaissaient hypoplasiques ; l'aorte s'abouchait dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire dans le ventricule gauche. Il existait une communication interventriculaire basse. A droite, les valves auriculo-ventriculaires apparaissaient hyperplasiques.

Dans l'ensemble, il s'agissait d'une association polymalformative comprenant un anasarque (épanchement liquidien pleural péricardique et péritonéal, œdème généralisé), des malformations **V**ertébrales (deux hémivertèbres D10,L1), une imperforation **A**nale dont le type n'a pas été précisé, des malformations **C**ardiaques et des gros vaisseaux, une large fistule **T**rachéo-**o**Esophagienne haute sans atrésie œsophagienne. Il n'existait pas de malformation urinaire ni des membres.

Ces différents éléments ont confirmé l'existence d'une association **V.A.C.T.E.R.L.** évoquée précédemment.

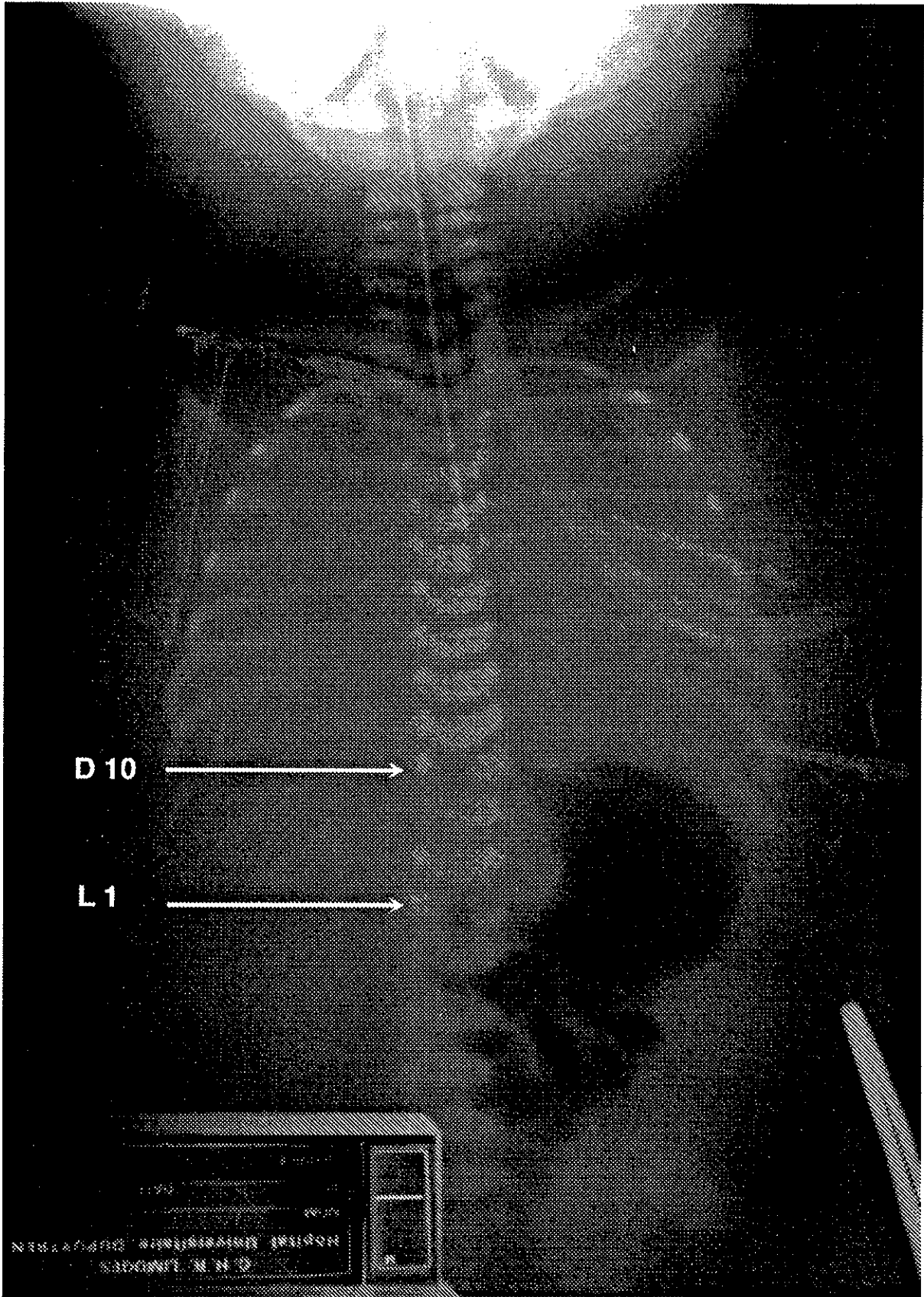


Photo 10 : Radiographie du squelette

**3- DISCUSSION : REVUE DE  
LA LITTERATURE**

### **3-1- TERATOLOGIE**

Nous reprendrons, organe par organe, les différentes malformations constituant l'association V.A.C.T.E.R.L., tout en précisant leur fréquence d'apparition, seules, ou associées à d'autres malformations.

#### **3-1-1- LES MALFORMATIONS VERTEBRALES**

Elles constituent des anomalies assez fréquentes puisqu'elles sont estimées à 2 pour 1000 naissances dans la population en général et demeurent probablement sous-estimées en raison de leur latence, de leur manifestation souvent tardive, ou simplement du fait qu'on ne les recherche pas assez attentivement. On admet que les anomalies costales ont une signification identique (50).

Elles comprennent les anomalies du rachis, du sacrum et des côtes.

Les malformations vertébrales sont retrouvées dans 60 % des cas d'association V.A.C.T.E.R.L. (151). Pour d'autres auteurs elles oscillent entre 36 % et 87 % des cas (78,115).

Les anomalies numériques (vertèbres surnuméraires) sont plus fréquemment rencontrées que les anomalies morphologiques.

Chez ces dernières, les plus fréquentes sont les héli-vertèbres cervicales et thoraciques. Puis viennent les absences ou les anomalies des pédicules vertébraux, les hypoplasies des vertèbres thoraciques et lombaires, les fusions des corps vertébraux des vertèbres cervicales et thoraciques. On note aussi des dysgénésies, voire des agénésies complètes du sacrum.

On inclut dans les malformations vertébrales les malformations des côtes. Celles-ci sont trouvées dans 26 % des cas (151). Ce sont des fusions de côtes (deuxième et troisième côtes) unilatérales ou bilatérales, des côtes surnuméraires, des hypoplasies et des côtes bifides.

Des anomalies vertébrales découlent les anomalies d'incurvation de la colonne vertébrale. C'est ainsi que l'on note des scoliooses, des hypercyphoses ou des hyperlordoses.

Toutes ces malformations peuvent être réunies, mais peuvent aussi se constater isolément.

Elles sont associées aux malformations ano-rectales dans 6 à 34 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. (6,9,41,99) ; aux malformations trachéo-œsophagiennes dans 2 à 72 % des cas (6,9,20,66,114,138) ; aux malformations rénales dans 30 % des cas ; aux malformations radiales dans 45 % des cas (9,26).

Dans notre cas l'enfant avait deux héli-vertèbres en D10 et L1.

### **3-1-2- LES MALFORMATIONS ANALES**

Les malformations anales représentent 1,6 à 3,5 pour 1000 des malformations en général (125,146).

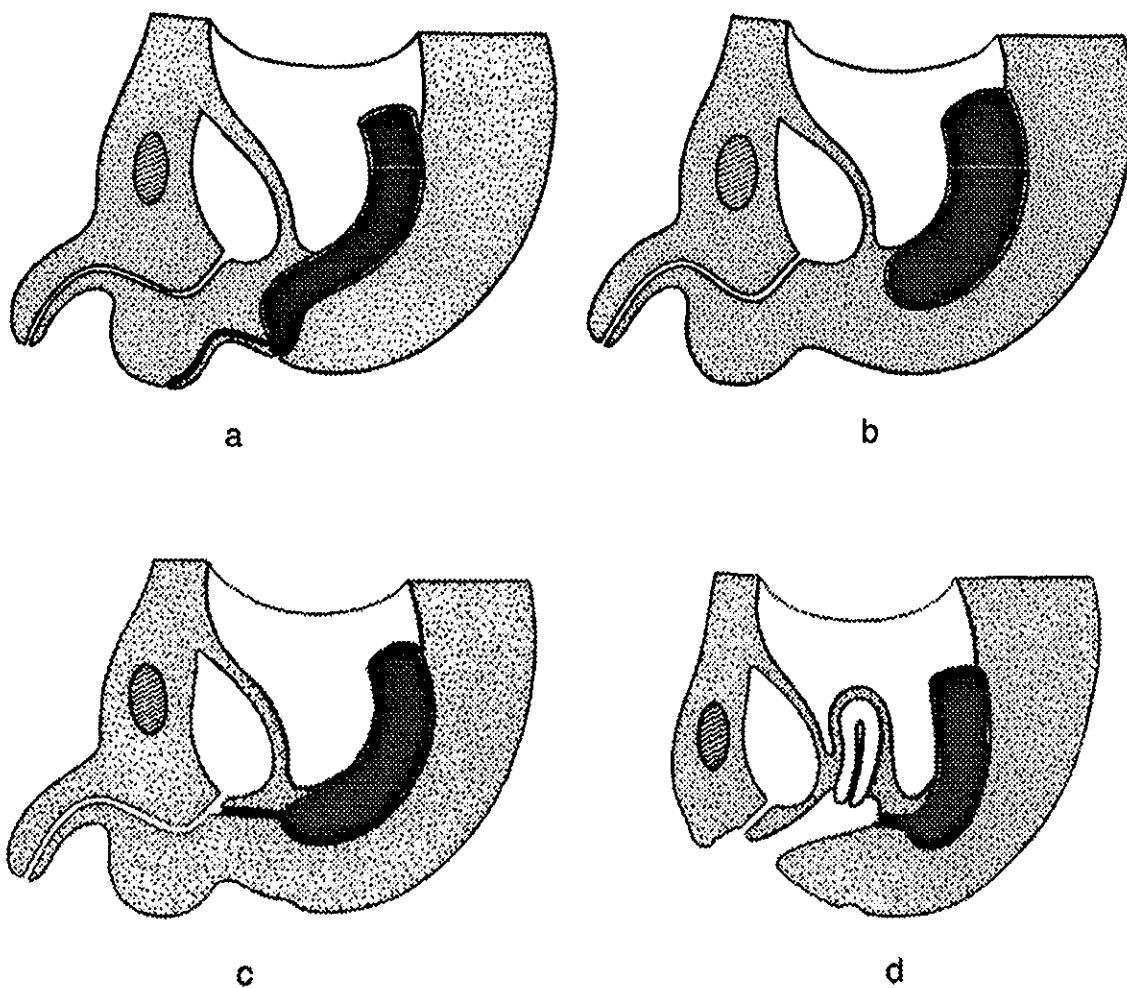
Elles sont présentes dans le syndrome de V.A.C.T.E.R.L. entre 40 et 87 % des cas selon les auteurs (50,59,78,115,136,151,152).

Il s'agit essentiellement d'imperforation anale. On retrouve des formes hautes avec fistule recto-urétrale chez le garçon et recto-vaginale chez la fille, et des formes basses avec fistule recto-périnéale dans les deux sexes (schéma 1).

Elles sont associées aux anomalies vertébrales dans 11 à 35 % des cas (41,99,114) ; aux malformations trachéo-œsophagiennes dans 6 à 21 % des cas (6,9,99,114,120) ; aux malformations urinaires dans 26 à 75 % des cas (14,25,99,120,130) ; aux malformations radiales dans 2 à 5 % des cas (9,62,114).

Dans notre cas le type d'imperforation anale n'a pas été précisé lors de la nécropsie.





**Schéma 1 : Anomalies ano-rectales :**

- a : Anus couvert avec fistule scrotale**
- b : Atrésie rectale**
- c : Atrésie rectale avec fistule urinaire**
- d : Atrésie rectale avec fistule vaginale**

(d'après THUCHMANN-DUPLESSIS (145)).

### **3-1-3- LES MALFORMATIONS CARDIAQUES**

La fréquence globale de toutes les cardiopathies est de l'ordre de 8 pour 1000 naissances. Elles représentent à elles seules 10 % de toutes les malformations fœtales (56).

Elles sont trouvées dans 32 à 80 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. selon les auteurs (50,78,101,136,139,152). Pour WEAVER c'est l'anomalie la plus retrouvée (151).

La plus commune est la communication interventriculaire qui représente 28 % des cardiopathies congénitales. Elle est isolée ou associée à d'autres anomalies : tétralogie de FALLOT, communication inter-auriculaire, persistance du canal artériel.

Les malformations associées à la communication interventriculaire sont par ordre de fréquence décroissante : digestives (18 %), urinaires (14 %), musculo-squelettiques (13 %), génitales (11 %), respiratoires (1 %) (69).

Dans notre cas la nécropsie a permis la découverte d'une hypoplasie ventriculaire bilatérale, une communication interventriculaire basse et une malformation des gros vaisseaux.

### **3-1-4- LES MALFORMATIONS TRACHEO- ŒSOPHAGIENNES**

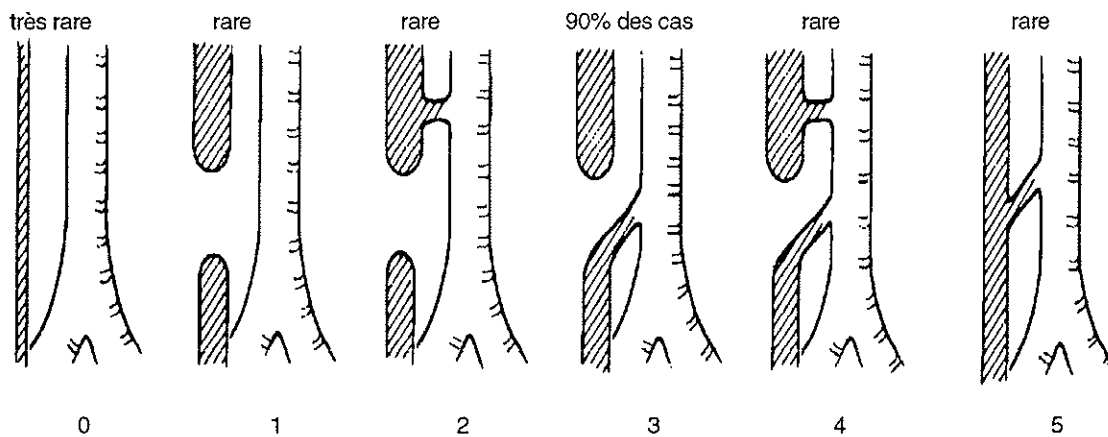
Leur fréquence globale oscille entre 1 pour 800 et 1 pour 12 000 naissances (71,80), avec une incidence optimum de 1 pour 3000 à 4000 naissances.

Elles sont présentes dans 19 à 70 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. (50,78,101,115,139,152).

Il s'agit essentiellement d'atrésie de l'œsophage avec le plus souvent une fistule trachéo-œsophagienne. Tous les types sont rencontrés, mais le plus fréquent est le type 3 (142) (schéma 2).

Il a également été rapporté un cas de mégacœsophage (64), un cas d'agénésie trachéale (96) et un cas de malformation pulmonaire (81).

Dans notre cas il n'existait pas à proprement parler d'atrésie de l'œsophage mais une fistule trachéo-œsophagienne, large et haute, généralement incluse dans ce type d'anomalie.



**Schéma 2 : Formes anatomiques de l'atrésie congénitale de l'oesophage et des fistules trachéo-oesophagiennes congénitales.**

- 0- Atrésie cordonale totale
- 1- Atrésie segmentaire
- 2- Atrésie segmentaire avec fistule oesophagotrachéale craniale
- 3- Atrésie segmentaire avec fistule oesophagotrachéale caudale
- 4- Atrésie segmentaire avec fistules oesophagotrachéales craniale et caudale
- 5- Fistule oesophagotrachéale sans atrésie dite fistule en H.

(d'après BETTEX (16)).

### **3-1-5- LES MALFORMATIONS RENALES**

Elles sont présentes seules dans 4,5 à 27 pour 10 000 naissances (36,38). Leur fréquence globale est difficile à préciser en raison d'une part de leur latence fréquente, et d'autre part du fait que certaines agénésies bilatérales rapidement mortelles passent parfois inaperçues en l'absence d'autopsie.

Elles sont trouvées entre 23 et 82 % des cas d'association V.A.C.T.E.R.L.(101,136,139,151,152).

Il s'agit de l'agénésie rénale, unilatérale le plus souvent, mais parfois bilatérale. L'agénésie unilatérale est parfois associée à une hydronéphrose controlatérale. Il n'est pas rare de trouver une aplasie bilatérale des uretères. D'autres malformations urinaires, moins graves mais associées, peuvent se voir : un rein en fer à cheval, un rein hypoplasique, un syndrome de la jonction urétéro-pelvienne (19), un rein pelvien, une duplication urétérale (57), un diverticule caliciel, un rein multikystique, une hypoplasie de l'artère rénale, une dilatation urétérale, un uretère borgne (48), une tumeur de WILMS (118).

Dans notre cas aucune malformation de l'appareil urinaire n'a été trouvée.



### **3-1-6- MALFORMATIONS DES MEMBRES**

Leur fréquence d'apparition est de 0,3 pour 10 000 naissances (149).

Elles sont présentes dans 25 à 68 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. (1,50,78,101,115,151,152).

Elles touchent essentiellement les membres supérieurs et il s'agit le plus souvent de dysplasie du rayon radial, unilatérale ou bilatérale. Parfois ce sont des agénésies radiales. On note très souvent des anomalies du pouce qui est dysplasique ou absent, voire surnuméraire (45,143,151).

Pour ce qui concerne les membres inférieurs, les malformations sont moins fréquentes. Le pied bot, unilatéral ou bilatéral, constitue la malformation la plus fréquente. Il a été rapporté des anomalies des orteils (syndactylie), des hanches (dysplasie, coxa-valga), des genoux (genu recurvatum), et des chevilles.

Des anomalies plus graves, comme une agénésie d'un tibia ou du premier métatarsien, une agénésie du péroné, ont été décrites mais restent rares.

Les anomalies des membres se trouvent associées aux anomalies vertébrales dans 10 à 42 % des cas (9,26,108,114), aux anomalies ano-rectales dans 3 à 50 % des cas (9,26,114), aux anomalies trachéo-œsophagiennes dans 3 à 9 % des cas (26,114), et aux dysplasies rénales dans 25 à 51 % des cas (9,26).

Dans notre cas il n'existait pas de malformation des membres.

### **3-1-7- L'ARTERE OMBILICALE UNIQUE**

Cette anomalie fréquente est trouvée dans 21 à 70 % des cas de V.A.C.T.E.R.L.(139,151).

### **3-1-8- AUTRES MALFORMATIONS DECRITES ET ASSOCIEES AU V.A.C.T.E.R.L.**

De très nombreuses malformations associées au V.A.C.T.E.R.L., peu fréquentes voire exceptionnelles, ont été décrites. Il nous paraît intéressant de les rapporter car, s'il n'existe pas aujourd'hui de relation évidente entre elles, il est possible que dans l'avenir on comprenne la raison de leur apparition.

#### **3-1-8-1- MALFORMATIONS DES ORGANES GENITAUX EXTERNES ET INTERNES**

Ces malformations sont décrites dans 32 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. (94,151) et pour 43 % dans l'étude de la littérature (123).

Il s'agit essentiellement chez le garçon de cryptorchidie unilatérale ou bilatérale (5), d'atrophie testiculaire, d'hypospadias, d'excès de prépuce, de sténose du méat urétral, de micropénis ou encore de scrotum bifide (137).

Chez les filles, on trouve des ambiguïtés sexuelles (127,135) avec atrésie du vagin, une absence de vulve, une anomalie de fusion des canaux de MÜLLER, un kyste dermoïde (37).

### 3-1-8-2- MALFORMATIONS DES OREILLES

Celles-ci sont présentes dans 39 % des cas décrits dans l'étude de WEAVER (151) comme pour la littérature en général. Il s'agit essentiellement d'anomalies du pavillon de gravité variable, avec parfois des morceaux de pavillon pendants et des anomalies du conduit auditif externe.

### 3-1-8-3- MALFORMATIONS DES LEVRES ET DU PALAIS

Elles sont moins fréquentes que les précédentes puisque présentes dans seulement 10 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. Il s'agit de fente labiale, unilatérale ou bilatérale, associée ou non à une fente palatine (141). Il a été également rapporté une sténose laryngée (30).

### 3-1-8-4- ATRESIE CHOANALE

Elle est observée chez seulement 10 % des cas de V.A.C.T.E.R.L., parfois de façon bilatérale (151).

### 3-1-8-5- HERNIE INGUINALE :

Cette anomalie est retrouvée dans 20 % des cas de V.A.C.T.E.R.L.. Elle est unilatérale ou bilatérale (151).

### 3-1-8-6- MALFORMATIONS DIGESTIVES

Ces malformations sont présentes dans 22 % des cas de V.A.C.T.E.R.L. (151). Il s'agit d'atrésie duodénale (76) avec ou sans sténose du pylore, de diverticule de MECKEL, de défaut de rotation du grêle, de malformations biliaires (77), de malformations gastriques (61).

### 3-1-8-7- MALFORMATIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

On trouve surtout des hypoplasies du cervelet, une absence ou une hypoplasie du corps calleux, une hypoplasie du Pont (151).

Récemment ont été rapportés des cas d'hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc. Certains auteurs parlent même d'une association V.A.C.T.E.R.L.-H (13,22,28,42,44,68,98,103,111,117).

## **3-2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES**

### **3-2-1- FREQUENCE**

L'association V.A.C.T.E.R.L. constitue une association rare avec une incidence de 1,63 pour 10 000 naissances vivantes (78).

Selon CZEIZEL elle serait encore plus rare et cet auteur a rapporté une incidence de 0,48 pour 10 000 naissances vivantes (33).

Dans son étude KÄLLEN a écrit que le V.A.C.T.E.R.L. représenterait 4 % de cas d'enfants polymalformés et que son incidence serait de 0,27 pour 10 000 naissances vivantes (71).

Afin de trouver la réelle incidence de l'association V.A.C.T.E.R.L. il faudrait effectuer des études de tous les produits d'avortement spontané.

### **3-2-2- ANTECEDENTS FAMILIAUX**

Dans une étude portant sur 119 cas de V.A.T.E.R., QUERELLOU a noté qu'un interrogatoire sur les antécédents familiaux avait été effectué dans 52 cas seulement. Il a trouvé trois cas chez lesquels il existait des antécédents malformatifs (115).

Dans notre cas il n'existait aucun antécédent familial malformatif.

### **3-2-3- ETHNIE ET SEXE**

Dans l'étude de KHOURY il existait une plus forte incidence chez les garçons d'ethnies blanches, alors qu'il n'existait pas de différence entre les filles et les garçons dans les autres ethnies (78). Cette étude a été confirmée par CZEIZEL, WEBER et EVANS (32,43,152).

Selon KHOURY, le rapport masculin-féminin était de 2,8 pour un, alors qu'il était de 1,2 pour un dans l'étude de WEAVER (78,152).

Dans notre cas il s'agissait d'une fille d'ethnie blanche.

### **3-2-4- FACTEURS OBSTETRICAUX**

#### **3-2-4-1- AGE PARENTAL**

S'il est bien connu que l'âge de la mère a une influence significative dans certains syndromes malformatifs tels que la trisomie 21, les auteurs n'ont pas confirmé cette observation dans le cadre de l'association V.A.C.T.E.R.L. (32,43,78). KHOURY a seulement noté une fréquence légèrement plus élevée entre 25 et 29 ans, qui n'était pas statistiquement significative, et probablement plutôt en rapport avec la fréquence plus élevée des grossesses dans cette tranche d'âge.

L'âge paternel n'aurait lui non plus aucune incidence sur la fréquence d'apparition.

Dans notre cas la patiente avait 27 ans.

#### **3-2-4-2- ANTECEDENTS OBSTETRICAUX**

Nous ne retrouvons pas plus de fausses couches spontanées dans la population touchée par le V.A.C.T.E.R.L. que dans la population générale.



Hormis KHOURY, qui a noté une fréquence un peu plus élevée du V.A.C.T.E.R.L. chez les femmes ayant eu trois enfants, les auteurs n'ont pas relevé un rôle de la parité pour cette association (43).

Ils n'ont pas trouvé non plus d'influence des variations saisonnières, même s'il a été noté une très légère augmentation en été de la fréquence d'apparition (32).

Dans notre cas il s'agissait d'une deuxième pare.

### 3-2-4-3- GEMELLITE

Cinq observations de V.A.C.T.E.R.L. lors d'une grossesse gémellaire ont été rapportées (115). Il s'agissait de deux grossesses monozygotes, de deux grossesses dizygotes et d'une non précisée.

Dans tous les cas, un seul fœtus était atteint et l'autre indemne de toute malformation.

### 3-2-4-4- MODE D'ACCOUCHEMENT

CZEIZEL a noté une plus grande fréquence d'accouchements par le siège (32).

Il a également noté un plus grand nombre de césariennes du fait de complications lors du travail (souffrance fœtale, hydramnios, etc...).

Dans notre cas la patiente a été césarisée à 37 semaines d'aménorrhée.

### 3-2-4-5- AGE GESTATIONNEL ET POIDS DE NAISSANCE

KHOURY a montré que 34 % des nouveau-nés étaient prématurés (nés avant la 37ème semaine d'aménorrhée) (78). EVANS pour sa part, a évoqué un taux de 27 % de prématurés (43).

Ce taux serait en relation avec le nombre de malformations constituant le V.A.C.T.E.R.L., et serait donc plus important pour les fœtus atteints de quatre à six de ces malformations (115).

Ces observations ont été confirmées par CZEIZEL qui a noté un âge gestationnel moyen de 35,7 semaines d'aménorrhée et 50 % de prématurés (32).

CZEIZEL a constaté que le poids moyen de naissance était de 2257 g. Il a également relevé que 60,5 % des nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500 g (32).

KHOURY a fait le même constat, puisque 54 % des nouveau-nés nés à terme avaient un poids inférieur à 2500 g.

Il semblerait donc s'ajouter à la prématurité une hypotrophie.

QUERELLOU a trouvé une corrélation entre cette hypotrophie et le nombre de malformations atteignant les nouveau-nés (115).

Dans notre cas il n'existait pas d'hypotrophie puisque le poids de naissance était de 3690 g. Toutefois il faut noter qu'il existait un tableau d'anasarque sévère avec une ascite et un hydrothorax ayant nécessité une ponction à la naissance. De plus, l'œdème généralisé a pu fausser le poids réel de l'enfant.

### 3-2-4-6- MORTINATALITE ET MORTALITE NEONATALE

Dans la population d'enfants atteints de V.A.C.T.E.R.L. étudiée par KHOURY, 12 % étaient mort-nés et 48 % sont décédés durant la première année de leur vie (78).

CZEIZEL a confirmé cette étude (16 % de mort-nés) et a précisé que le décès se produisait dans les premiers jours de vie (47,7 % de décès dans l'année) (32).

Notre cas rapporte le décès de l'enfant à son premier jour.

### **3-3- EMBRYOPATHOGENIE**

#### **3-3-1- RAPPELS EMBRYOLOGIQUES**

Les considérations cliniques et statistiques qui définissent l'association V.A.C.T.E.R.L. témoignent d'une possibilité de liens entre des malformations apparemment fort dissemblables. Vouloir préciser la nature de ces liens conduit à s'interroger sur l'embryologie humaine générale. Les organes intéressés par l'association V.A.C.T.E.R.L. dérivent essentiellement du feuillet mésoblastique, même si tout organe définitif comprend des dérivés d'au moins deux, sinon des trois feuillets embryonnaires.

En rappelant l'organogenèse de chacun des appareils concernés, nous tenterons de dégager les rapports chronologiques et topographiques qui peuvent orienter vers des hypothèses embryopathologiques.

#### **3-3-1-1- EMBRYOLOGIE GENERALE : MISE EN PLACE ET DESTINEE DU MESOBLASTE**

Durant la première semaine de grossesse, après la segmentation de l'œuf fécondé, la migration tubaire, l'œuf s'implante au septième jour dans l'endomètre.

L'implantation aura lieu pendant la deuxième semaine avec la transformation du blastocyste en disque embryonnaire didermique (entoblaste et ectoblaste). Elle verra le début de la sécrétion des gonadotrophines par le trophoblaste.

Le début de la troisième semaine est marqué par la gastrulation qui aboutit à la mise en place d'un troisième feuillet : le mésoblaste (schéma 3).

Les cellules ectoblastiques de la région caudale deviennent sphériques, prolifèrent, glissent en profondeur en s'invaginant ; elles délimitent ainsi, à la surface de l'ectoblaste, une étroite rainure médiane longée de chaque côté par de légers renflements : la ligne primitive qui se termine à distance de l'extrémité céphalique par le nœud de HENSEN. En

profondeur, cette migration cellulaire constitue un nouveau feuillet intermédiaire entre l'ectoblaste et l'entoblaste : le mésoblaste (schémas 4 et 5).

Le mésoblaste se développe dans plusieurs directions :

- dans la région caudale, il s'étend latéralement jusqu'à rencontrer le mésenchyme extra-embryonnaire qui revêt l'amnios et la vésicule vitelline secondaire ;
- dans la région plus antérieure, le mésoblaste migre latéralement et en avant, de chaque côté de la ligne médiane, jusqu'au delà de la plaque prochordale ;
- au niveau de la région médiane, entre le nœud de HENSEN et la plaque prochordale, se met en place une formation de même nature que le mésoblaste mais de structure un peu différente : la chorde dorsale, dont la genèse serait pour certains auteurs induite par le tissu ectodermique de la gouttière neurale sus-jacente.

C'est tout d'abord un tube qui s'invagine en direction céphalique à partir du nœud de HENSEN : le canal chordal.

Puis au 18<sup>ème</sup> jour, il fusionne avec l'entoblaste sous-jacent et s'ouvre dans la vésicule vitelline. La chorde forme alors une étroite lame de cellules qui s'intercale dans le feuillet entoblastique mais qui se replie bientôt autour d'un axe longitudinal, formant ainsi un canal plein : la chorde dorsale définitive qui constitue en quelque sorte le squelette primaire de l'embryon devenu tridermique. Deux zones restent cependant didermiques :

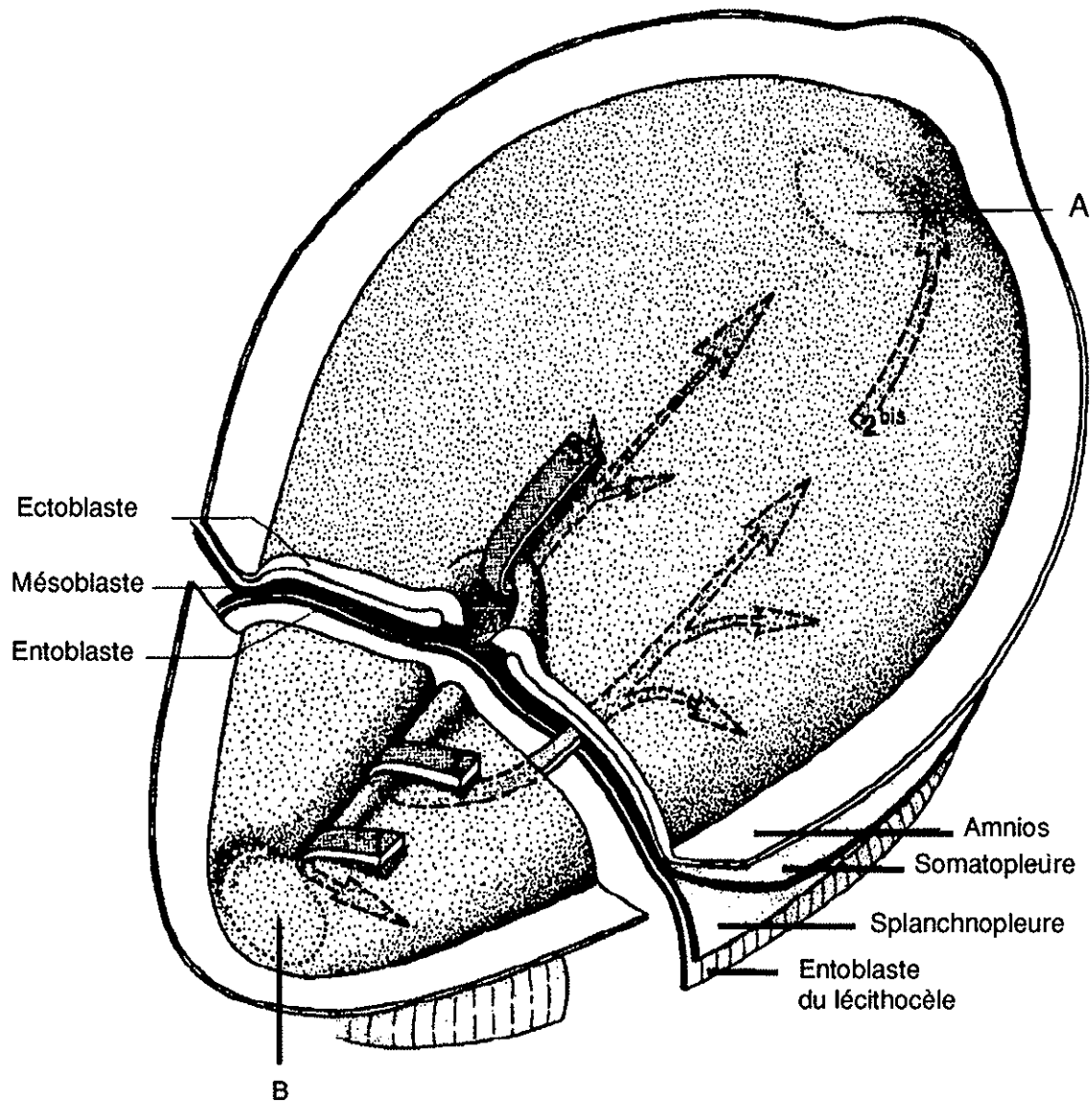
- à l'extrémité céphalique, la membrane pharyngienne, contournée par l'extension mésoblastique ;
- à l'extrémité caudale, la membrane cloacale.

A partir du 18ème jour, on assiste à une séparation du mésoblaste en plusieurs zones :

- la zone qui borde longitudinalement la corde s'épaissit, se renfle et tend à s'individualiser : elle constitue le mésoblaste para-axial ;
- en périphérie, le mésoblaste constitue la lame latérale qui se clive en deux couches : l'une en continuité avec le mésenchyme embryonnaire tapissant l'amnios est la somatopleure intra-embryonnaire ; l'autre en continuité avec le mésenchyme tapissant la vésicule vitelline est la splanchnopleure intra-embryonnaire ;
- entre mésoblaste para-axial et la lame latérale : la lame intermédiaire.

Vers le 21ème jour, le mésoblaste para-axial se segmente en massifs cellulaires métamérisés qui s'étagent par paires de part et d'autre de la corde : les somites, qui s'isolent en direction cranio-caudale au rythme de trois à quatre par jour. On peut ainsi apprécier la taille et l'âge de l'embryon en fonction du nombre de somites visibles.

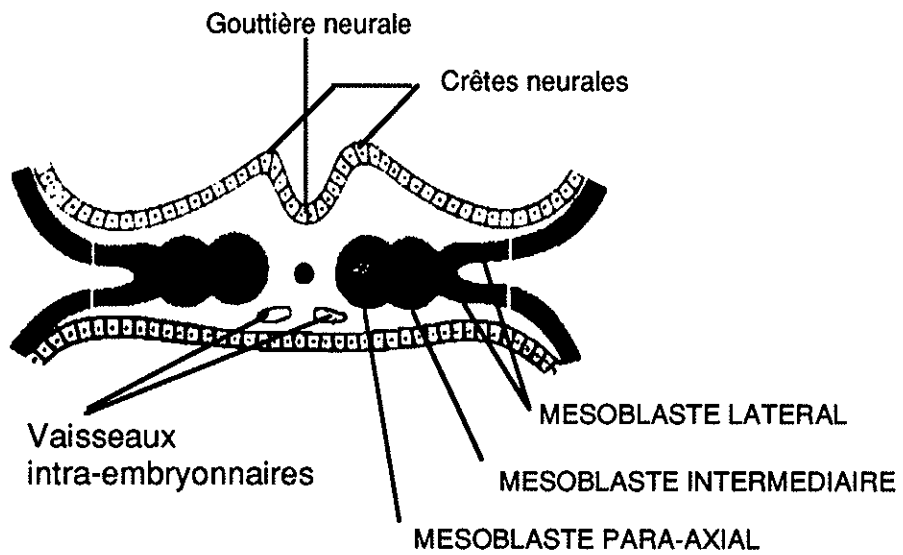
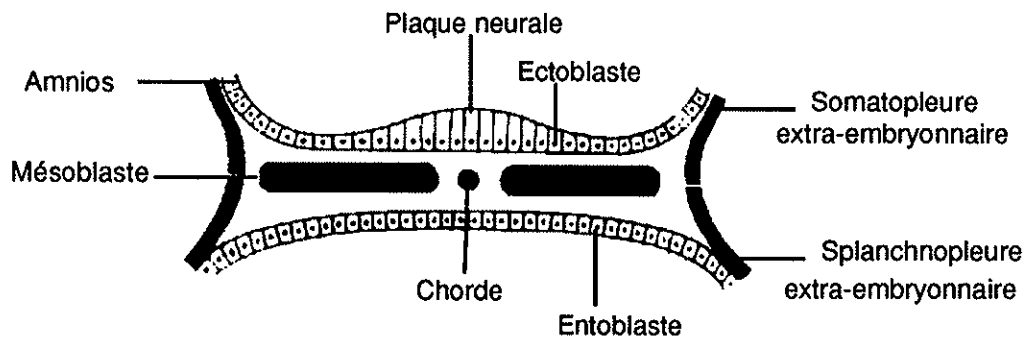
Au niveau du mésoblaste latéral, par suite de la délimitation de l'embryon dans le sens transversal, une partie du coelome est incorporé dans l'embryon et devient le coelome interne, future cavité pleuro-péricardo-péritonéale. La somatopleure participera à la constitution des parois latérales et ventrales du tronc, la splanchnopleure donnera les tuniques musculaires et conjonctives des viscères du tronc.



**Schéma 3 : Vue générale des migrations cellulaires lors de la gastrulation.**

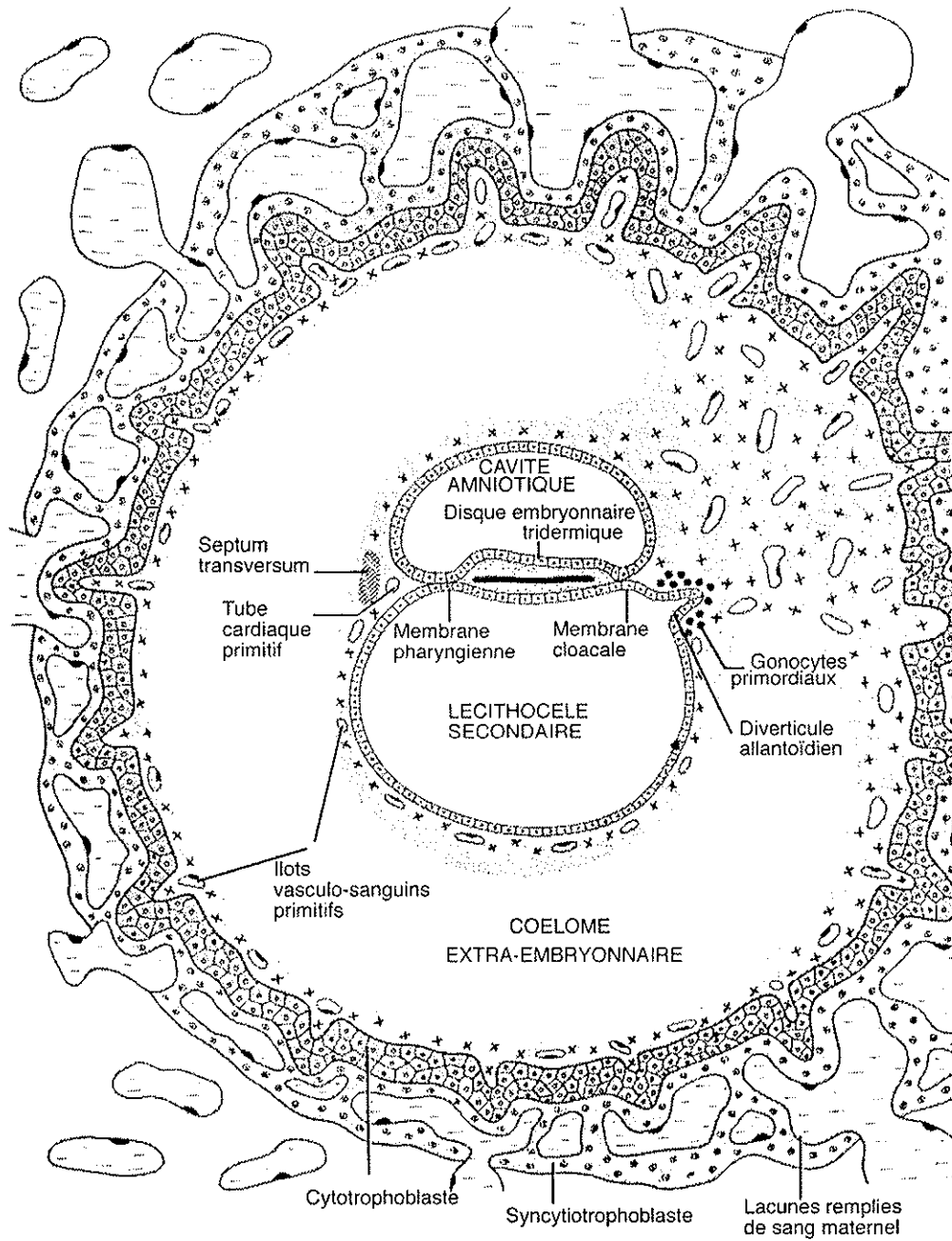
- flèche 1 : origine du mésoblaste de l'extrémité caudale;
- flèche 2 : origine du mésoblaste latéral;
- flèche 2 bis : une partie du mésoblaste latéral atteint l'extrémité céphalique;
- flèche 3 : origine du matériel chordal (invaginé au niveau du noeud de Hensen).
  
- A : future membrane pharyngienne
- B : future membrane cloacale

(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (144)).



**Schéma 4 : Mise en place du mésoblaste.**

(d'après Embryologie humaine (110)).



**Schéma 5 : La troisième semaine de développement.**

(d'après Embryologie Humaine (110)).



La lame intermédiaire subit une métamérisation grossièrement parallèle à celle des somites, formant dans les régions cervicale et thoracique supérieure, des amas de cellules isolés : les néphrotomes. En revanche, elle reste indivise dans la partie caudale et constitue le cordon néphrogène.

Vers la fin de la cinquième semaine, la métamérisation du mésoblaste para-axial aboutit à la formation de 42 à 44 somites. Chacun se creuse d'une cavité centrale, le myocèle, et donne naissance par sa face interne au sclérotome qui migre vers la corde. Celle-ci se trouve ainsi progressivement enclose au sein d'une colonne dense, longitudinale, de mésenchyme. Le reste du somite, ou dermatomyotome se divise en dermatome : mésenchyme qui se répand sous l'épiblaste pour former le tissu cutané et myotome à l'origine des tissus musculaires.

### 3-3-1-2- EMBRYOLOGIE DES ORGANES

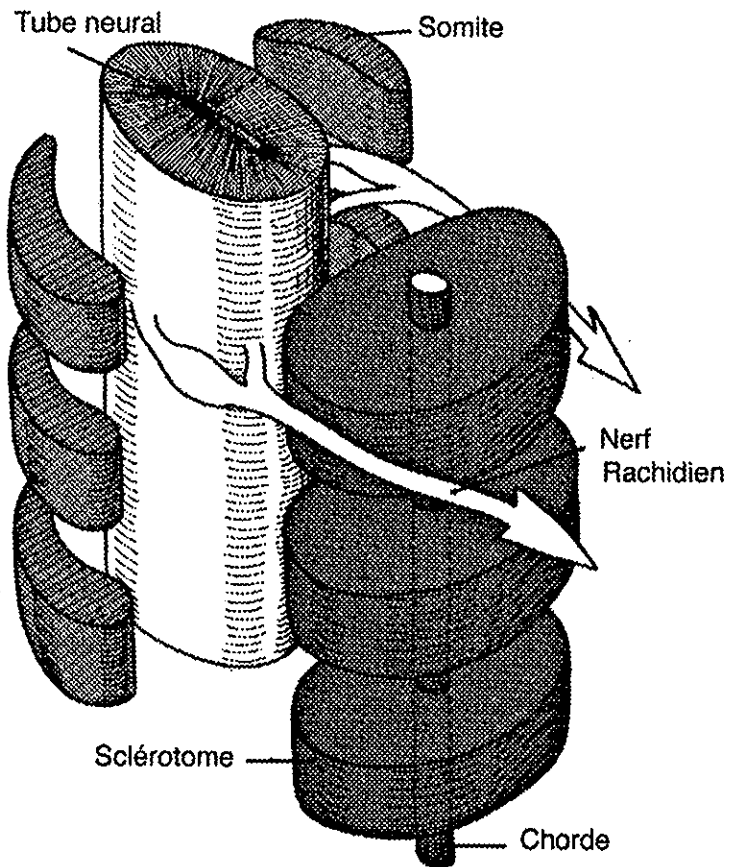
#### 3-3-1-2-1- FORMATION DE LA COLONNE VERTEBRALE

Au cours de la quatrième semaine du développement, les cellules du sclérotome migrent en direction médiale, viennent entourer la corde dorsale, formant ainsi une longue colonne mésenchymateuse (schémas 6 et 7).

Cette colonne conserve la trace de son origine segmentaire car les massifs de sclérotomes sont séparés par des espaces moins denses contenant des artères inter-segmentaires. Puis, la partie caudale de chaque sclérotome prolifère activement et se réunit à la partie céphalique du sclérotome sous-jacent, et le tissu inter-segmentaire est ainsi incorporé dans le corps vertébral. Celui-ci est donc d'origine inter-segmentaire. Chaque vertèbre est donc constituée par la partie caudale et céphalique des différents sclérotomes.

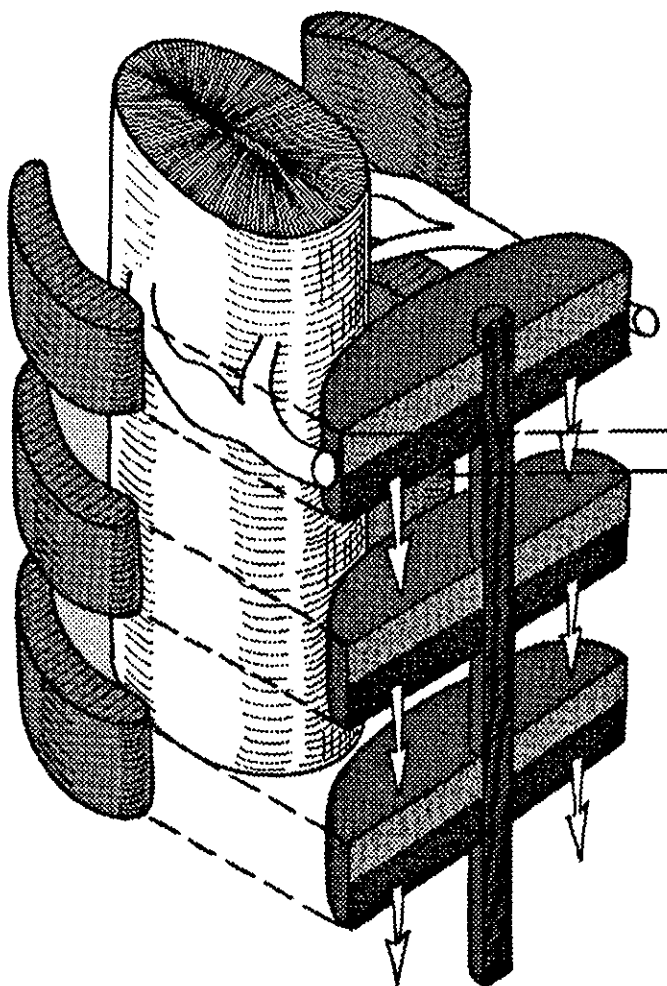
Les cellules originaires de la partie céphalique du sclérotome sous-jacent remplissent l'espace situé entre les deux vertèbres précartilagineuses et contribuent ainsi à former le disque inter-vertébral.

Tandis que la corde dorsale régresse entièrement dans la région des corps vertébraux, elle persiste et s'élargit dans la région des disques



**Schéma 6 : Développement de la colonne vertébrale.**

(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (145)).



**Schéma 7 : Développement de la colonne vertébrale (suite).**

(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (145)).

inter-vertébraux. Elle subit là une dégénérescence mucoïde et forme le nucleus pulposus, qui va être entouré plus tard des fibres circulaires de l'annulus fibrosis. L'ensemble de ces deux structures constitue le disque vertébral.

La chorde intervient en tant que structure organisatrice dans la formation du rachis. En se développant anormalement, elle peut entraîner de multiples malformations vertébrales : spina-bifida antérieurs, vertèbres "papillon", héli-vertèbres, blocs vertébraux etc... ; elle peut compromettre la fusion des sclérotomes.

Une division localisée de la chorde dorsale, quel qu'en soit le mécanisme, s'accompagne toujours d'une adhérence du feuillet entoblastique qui se fait, selon les cas, avec l'ectoblaste, la plaque neurale ou la chorde dorsale.

Cette dysraphie de la chorde dorsale, ou notochordo-dysraphie, pourra avoir pour conséquence une malformation des corps vertébraux mais également la constitution de fistules, de diverticules, de cordons qui affecteront plus ou moins gravement le tube digestif.

Si le corps vertébral est d'origine inter-segmentaire, la segmentation rachidienne résulte de la segmentation somitique et l'anomalie sera donc un excès ou un défaut du nombre des vertèbres.

### 3-3-1-2-2- FORMATION DE L'INTESTIN POSTÉRIEUR

L'intestin postérieur fait suite à l'intestin moyen et donnera le tiers gauche du colon transverse, le colon descendant, le sigmoïde et le rectum. Sa partie distale participe à la constitution du cloaque.

- A son extrémité céphalique, le cloaque se continue avec l'allantoïde.
- Sa face ventrale s'adosse directement contre l'épiblaste, sans interposition de mésenchyme : c'est la membrane cloacale.

- Entre l'intestin postérieur pré-cloacal et l'allantoïde se dessine une saillie mésenchymateuse recouverte d'entoblaste et creusée par la cavité coelomique : c'est l'éperon périnéal qui déprime la voûte du cloaque.
- Le cloaque reçoit enfin les deux canaux de Wolff qui s'ouvrent à sa face supérieure en avant et au-dessus de la saillie de l'éperon périnéal.

De la fin de la cinquième semaine à la septième semaine, l'éperon périnéal s'allonge en direction de la membrane cloacale. Il l'atteindra dans le courant de la huitième semaine (schéma 8).

- Le cloaque se trouve ainsi divisé en rectum en arrière et sinus uro-génital en avant, ce dernier recevant à sa face postérieure les deux canaux de Wolff.
- La membrane cloacale est subdivisée en membrane uro-génitale en avant, et membrane anale en arrière. Entre ces deux membranes d'existence transitoire, le mésenchyme de l'éperon périnéal recouvert d'épiblaste forme le périnée.

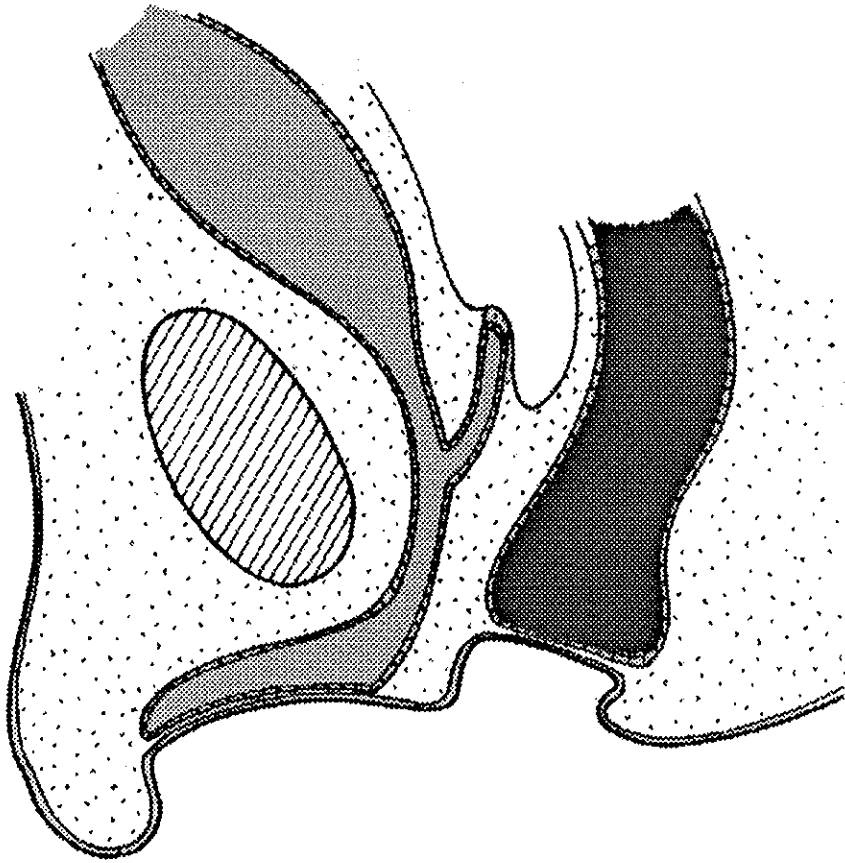
A la neuvième semaine, la membrane anale se trouve reportée au fond d'une dépression épiblastique liée à la prolifération mésenchymateuse des zones adjacentes : c'est le proctodaeum ou futur canal anal.

Presque aussitôt la membrane anale se résorbe, faisant communiquer le rectum avec le canal anal.

Cette configuration embryologique explique la nature malpighienne du revêtement du canal anal, par opposition à la nature épithéliale glandulaire du revêtement du rectum.

Embryologiquement on distingue trois sortes de malformations ano-rectales :

- les malformations superficielles dues à des anomalies de la formation et de la coalescence des plans périnéaux



**Schéma 8 : Intestin postérieur à la huitième semaine de grossesse.**

(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (145)).

superficiels : entrent dans ce cadre, les anus insuffisants, les anus couverts (imperforation membraneuse), et les anus couverts avec fistule (schéma 1) ;

- les malformations profondes où l'anomalie atteint essentiellement le cloisonnement du cloaque par migration aberrante de l'éperon périnéal. Il peut s'agir d'atrésies rectales pures ou d'atrésies rectales avec fistule ;
- les malformations mixtes groupant toutes les formes d'anus ectopiques.

### 3-3-1-2-3- FORMATION DU TUBE CARDIAQUE

Au cours des phénomènes de la gastrulation, une partie du mésoblaste migre depuis la ligne primitive jusqu'en avant de la membrane pharyngienne. Elle s'unit avec son homologue opposé pour former l'ébauche cardiaque. Le clivage de la lame latérale par le coelome atteint aussi cette région, différenciant là aussi une splanchnopleure et une somatopleure qui forment les parois de la future cavité péricardique. C'est dans la splanchnopleure qu'apparaissent, à partir du 20ème jour, d'abord des îlots, puis par confluence, deux tubes dits tubes endocardiques.

Lorsque l'embryon se délimite, ces deux tubes se rapprochent de la ligne médiane, et la fermeture de l'intestin céphalique les place en position ventrale. Vers le 22ème jour, les deux tubes endocardiques s'accolent puis fusionnent dans le sens cranio-caudal pour former le tube cardiaque. Cette fusion est suivie de la disparition du mésocarde ventral, puis partiellement du mésocarde dorsal.

Le tube cardiaque, impair et médian, commence à battre vers le 23ème jour. Il s'accroît considérablement dans une cavité péricardique peu extensible. Il va donc subir un repliement complexe.

C'est entre le 27ème et le 29ème jour que s'établit la véritable circulation embryonnaire.

Au 27ème jour, le tube cardiaque est replié dans la cavité péricardique. Il comprend alors :

- le sinus veineux dont les cornes reçoivent les veines vitellines, les veines ombilicales et les canaux de CUVIER ;
- l'oreillette primitive, qui communique avec le ventricule par le canal atrio-ventriculaire ;
- le ventricule primitif ;
- le bulbe artériel qui prolonge le ventricule et donne naissance aux aortes ventrales primitives.

Au 28ème jour l'oreillette primitive est devenue une vaste cavité qui se place en arrière de la région ventriculaire et se dédouble en deux poches, les oreillettes droite et gauche. A ce moment, le ventricule est compris entre le bulbe en avant et les oreillettes en arrière. Le repli entre bulbe et ventricule s'efface rapidement.

La séparation entre oreillettes et ventricule s'accroît, rétrécissant le canal atrio-ventriculaire. Dans la lumière de celui-ci, apparaissent sur la paroi ventrale et dorsale deux bourrelets endocardiques qui se dirigent l'un vers l'autre et finissent par se souder entre le 35ème et le 40ème jour, pour former le septum inter-medium.

Au 40ème jour, le canal atrio-ventriculaire est divisé en deux orifices auriculo-ventriculaires droit et gauche. Le mésenchyme entourant chaque orifice prolifère et forme les appareils valvulaires auriculo-ventriculaires : mitral à gauche, tricuspide à droite.

Le cloisonnement auriculaire commence à la cinquième semaine.

Le cloisonnement interventriculaire commence lui aussi à la cinquième semaine, et s'achève vers la fin du deuxième mois de grossesse.



### 3-3-1-2-4- FORMATION DE L'ŒSOPHAGE

Lors de la plicature céphalo-caudale de l'embryon, une portion de la vésicule vitelline, dont l'entoblaste forme le toit, s'incorpore dans l'embryon et forme l'intestin primitif, ébauche du futur tube digestif.

On distingue trois portions à l'intestin primitif : l'intestin antérieur, moyen et postérieur.

L'intestin antérieur s'étend de la membrane pharyngienne jusqu'au duodénum. On le divise en un segment cranial, l'intestin pharyngien, et un segment caudal comprenant l'œsophage, l'estomac et le duodénum.

L'œsophage unit le pharynx à l'estomac. Il reste médian et ne subit qu'un processus d'allongement dû au développement du cœur et à la déflexion de la tête.

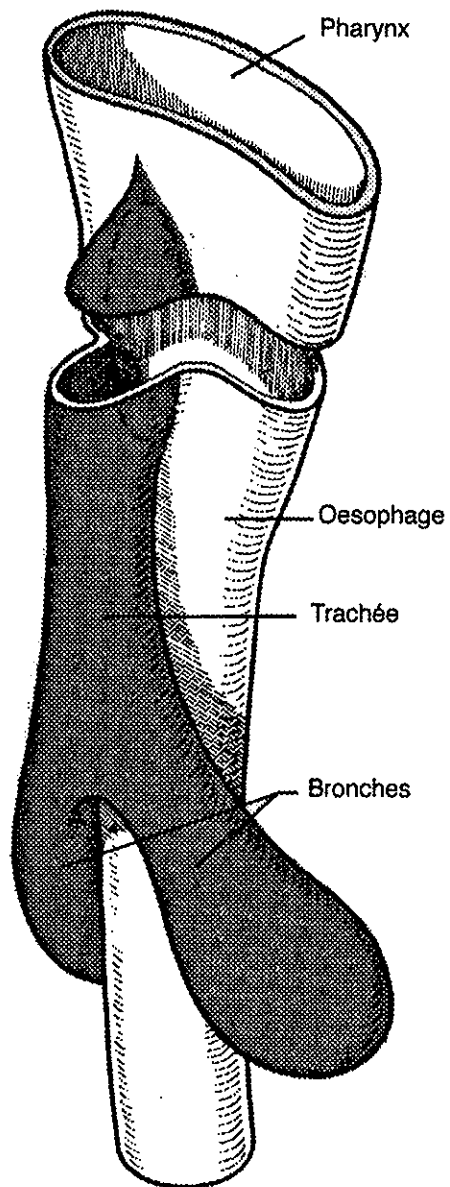
A la troisième semaine (stade 3 mm), naît à sa face antérieure l'ébauche de la trachée (schéma 9). Celle-ci est formée par une évagination longitudinale. Elle communique largement avec la lumière digestive mais s'en isole progressivement dès le 30ème jour grâce à deux replis mésoblastiques latéraux qui cloisonnent de bas en haut l'orifice œso-trachéal. Ainsi s'individualisent vers le 33ème jour, en arrière l'œsophage, et en avant la trachée qui reste ouverte dans l'intestin antérieur au niveau de l'orifice laryngé (132).

L'atrésie œsophagienne et les fistules œso-trachéales résultent d'anomalies dans le déroulement de ce processus avec un arrêt du cloisonnement ou une inégalité de croissance entre les structures trachéales et œsophagiennes.

### 3-3-1-2-5- FORMATION DU SYSTEME URINAIRE

Tout l'appareil urinaire dérive du mésoblaste intermédiaire situé entre le mésoblaste somitique et la lame latérale (schéma 10).

Son évolution s'accomplit de façon cranio-caudale par étapes chronologiques.



**Schéma 9 : Formation de l'appareil  
respiratoire.**

(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (145)).

- Dans la région céphalique, au cours de la troisième semaine de développement, les néphrotomes se réunissent en pronéphros. A la fin de la quatrième semaine le pronéphros disparaît et donne le canal de Wolff qui continue à progresser vers le cloaque.

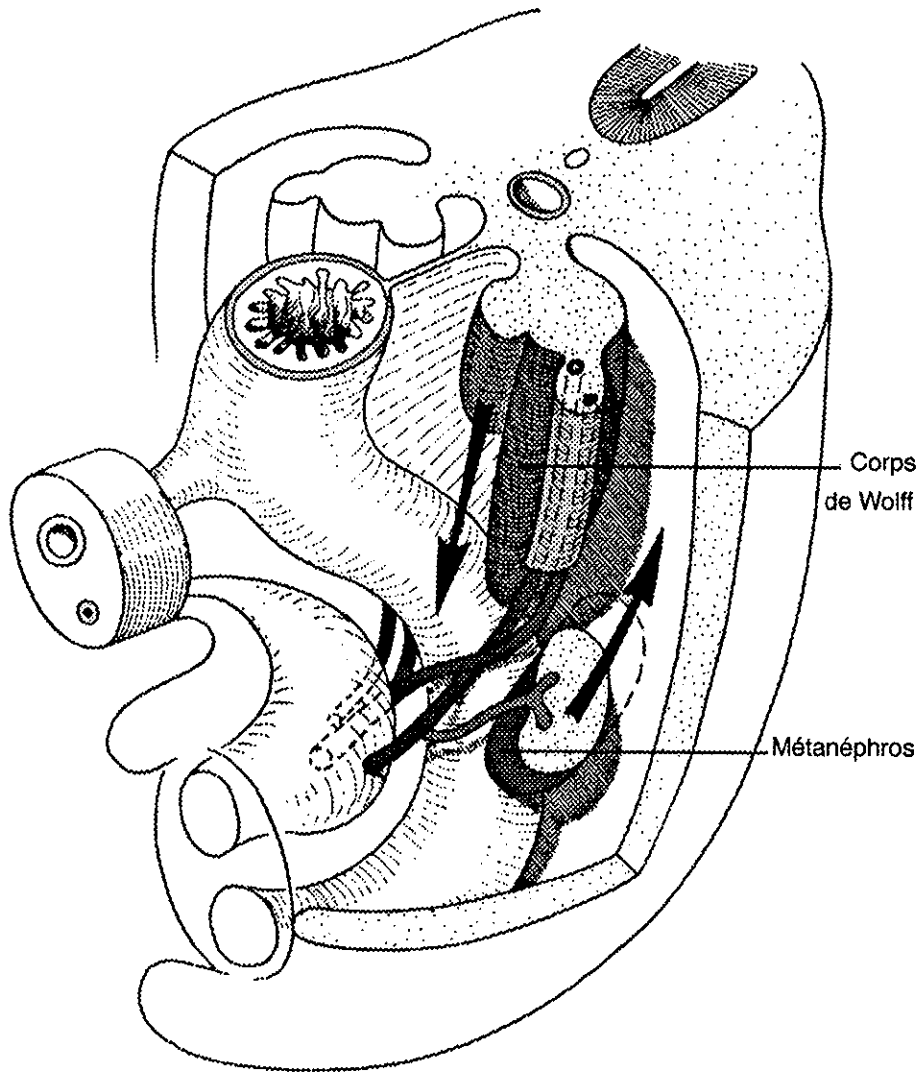
- Dans la région moyenne, les néphrotomes se réunissent en mésonéphros qui à la fin du deuxième mois se différencie en corps de Wolff.

- Dans la région caudale, le mésoblaste intermédiaire, non segmenté, constitue le métanéphros ou blastème métanéphrogène. A la cinquième semaine de développement, le bourgeon urétéral issu du canal de Wolff pénètre le métanéphros, constituant ainsi le système excréteur du rein. Le bourgeon urétéral engendre par sa croissance l'ascension du futur rein définitif. La formation de celui-ci résulte d'une série de transformations et une interruption à un quelconque stade de développement peut conduire à une agénésie rénale.

### 3-3-1-2-6- FORMATION DES MEMBRES

A la fin de la troisième semaine, la morphogénèse générale du tronc est à peu près achevée. A ce moment il se dessine de façon très éphémère, de chaque côté de la paroi latérale de l'embryon, deux crêtes longitudinales (de Wolff) au niveau desquelles apparaissent, vers le 30ème jour, les premières ébauches de membres sous la forme de palettes aplaties constituées par du tissu mésenchymateux encore indifférencié, revêtu par de l'épiblaste (schéma 11). Le mésenchyme, qui formera le bourgeon du membre, induit d'abord un épaissement de l'épiblaste qui le recouvre. Cette "calotte épidermique" induit à son tour la pré-différenciation du mésenchyme en stratifications successives.

Après avoir été l'élément inducteur de la calotte, le mésenchyme devient donc l'élément compétent qui fournit le matériel nécessaire à la construction du membre sous l'action inductrice de la calotte.



**Schéma 10 : Rapports du corps de Wolff  
et du métanéphros.**

(D'après TUCHMANN-DUPLESSIS (145)).

Apparaissent successivement :

- le stylopode (segment proximal) ;
- le zygopode (segment intermédiaire qui se divise obliquement en deux territoires) ;
- l'autopode (segment distal).

La différenciation précartilagineuse débute au 35ème jour et s'étale sur environ 20 jours.

Au bourgeon du membre supérieur correspondent :

- les six derniers segments métamériques cervicaux ;
- les deux premiers segments métamériques thoraciques.

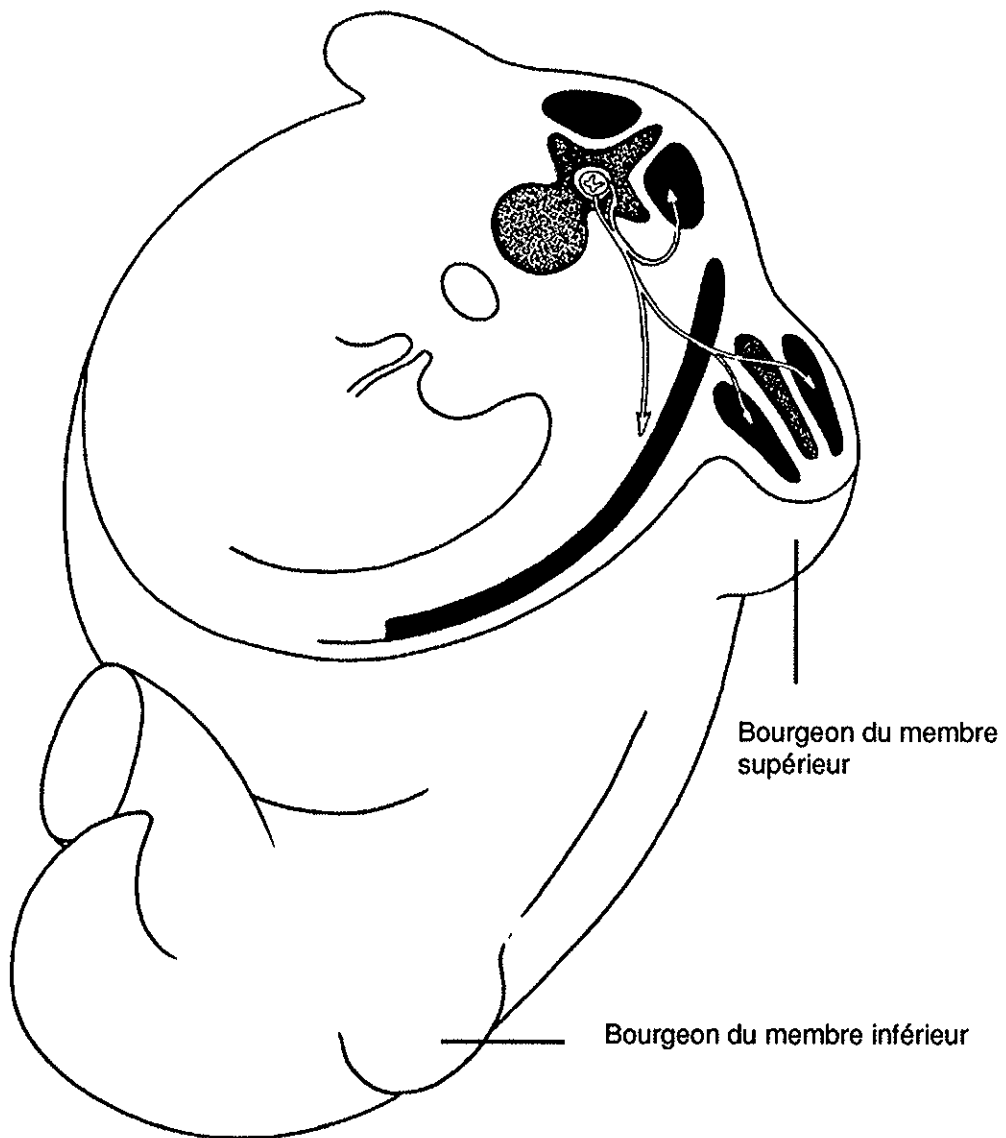
Au bourgeon du membre inférieur correspondent :

- les quatre derniers segments lombaires ;
- les trois premiers segments sacrés.

L'ordre d'apparition des différentes pièces est approximativement le suivant :

- 35ème-36ème jour : humérus, radius, cubitus ;
- 36ème-37ème jour : os coxal et fémur ;
- 38ème-40ème jour : carpe-main, jambe ;
- 38ème-45ème jour : ceinture scapulaire.

Nous retiendrons que dans le cadre du développement de la main, le pouce appartiendrait seul au rayon radial qui induit son développement (40).



**Schéma 11: Ebauche des membres à la sixième  
semaine de grossesse.**  
(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (145)).

En résumé, on peut dégager de ces rappels embryologiques quelques notions :

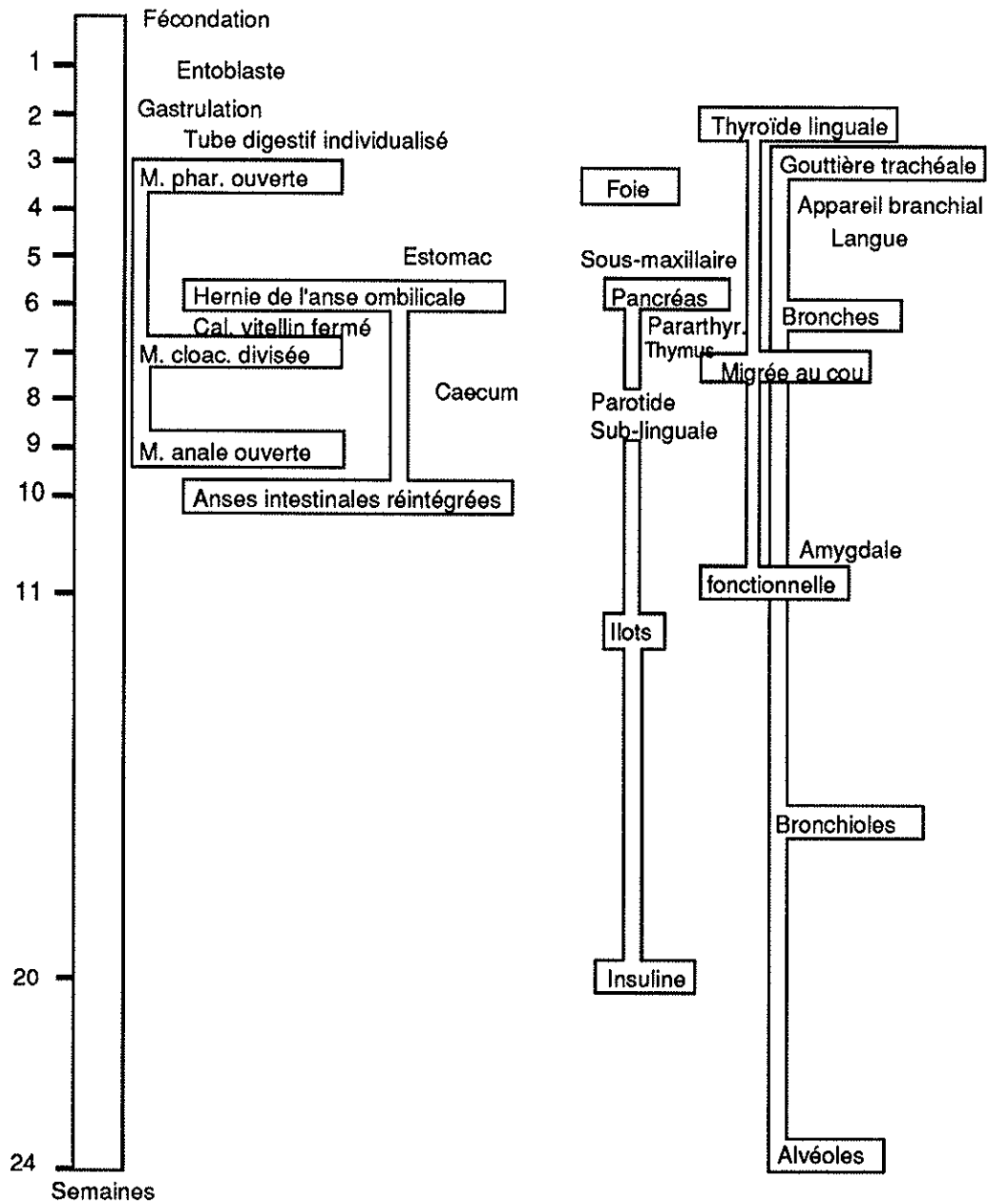
- le tissu mésoblastique est impliqué dans toutes les malformations de l'association V.A.C.T.E.R.L.. Même le tube digestif, pourtant d'origine entoblastique, est directement soumis à son influence.
- sur le plan chronologique, la période de différenciation, donc de sensibilité, est quasiment la même pour les différents organes concernés et se situe à la fin de la cinquième semaine. Si l'on suppose une atteinte unique, touchant simultanément tous les organes, l'agénésie radiale, les malformations cardiaques et l'atrésie œsophagienne permettraient de la dater précisément aux 33ème-35ème jour comme le suggéraient QUAN et SMITH (113).

Toutefois, pour JACQUEMIN, "certains organes dont la formation s'étale dans le temps et nécessite une succession d'étapes, restent plus longtemps exposés. D'autre part, les anomalies de différenciation et de segmentation des somites qui jouent vraisemblablement un rôle privilégié, plaident en faveur d'une plus grande précocité des perturbations (21ème-30ème jours)" (69).

### **3-3-2- HYPOTHESES EMBRYOPATHOLOGIQUES**

Il est possible que plusieurs facteurs tératogènes soient susceptibles d'intervenir dans la détermination de l'association V.A.C.T.E.R.L.. Toutefois, le tableau clinique suggère un mécanisme embryologique commun dont la nature reste très discutée.

Pour QUAN, les malformations constituant l'association V.A.C.T.E.R.L. surviendraient simultanément aux environs du 35ème jour et trouveraient leur lien embryologique dans une anomalie commune de la mise en place et de la croissance du mésoblaste (113).



**Schéma 12: Principales étapes du développement.**  
(d'après TUCHMANN-DUPLESSIS (144)).



PARADICE et SMITH ont considéré que l'embryopathogénie de l'association V.A.C.T.E.R.L. était très proche de celle du syndrome de régression caudale décrit par DUHAMEL, qui optait pour une altération de la différenciation mésoblastique caudale (40,107,132).

LLOYD a suggéré l'action d'une mort cellulaire pendant la période d'embryogenèse de quatre à six semaines, ce qui aurait déjà été décrit pour des malformations des membres, du système nerveux central, du palais et surtout au niveau cardiaque (90).

KHOURY, GARDNER et RUSSEL ont proposé comme SMITH et CZEIZEL, un rapprochement avec la sirénomélie. Ils ont proposé comme hypothèse embryopathogénique une dysplasie du mésoblaste axial due à une surdistension du tube neural durant l'embryogenèse (54,55,78,119).

FOURNIER et WULFSBERG ont suggéré une atteinte plus précoce de l'embryon entre le 21ème et le 30ème jour. Pour eux, le primum movens pourrait être une hypersegmentation du mésoblaste pré-axial dans les régions thoracique ou lombaire. Ce processus serait primitif ou secondaire à une anomalie dans le cortex dorsal (50,153).

En résumé les hypothèses embryopathogéniques de l'association V.A.C.T.E.R.L. et du syndrome de régression caudale semblent se recouper.

Le primum movens de ces deux affections est identique mais topographiquement différent : il s'agirait d'un dérèglement précoce dans la mise en place du mésoblaste centré sur l'œsophage dans le premier cas, et sur le rein dans le deuxième.

Les facteurs étiopathogéniques en demeureraient encore obscurs.

### **3-4- FACTEURS ETIOLOGIQUES**

Parmi les malformations humaines connues, 10 % environ sont liées à des causes génétiques, 10 % à des causes écologiques et 80 % sont de cause inconnue (avec probablement dans ces cas une intrication complexe de facteurs génétiques et écologiques non identifiés).

Si l'origine de l'association V.A.C.T.E.R.L. reste à ce jour assez mystérieuse, un certain nombre de facteurs étiologiques ont été incriminés dans sa genèse.

#### **3-4-1- FACTEURS GENETIQUES**

La constatation d'anomalies chromosomiques chez des nouveau-nés présentant un syndrome polymalformatif tel qu'on le rencontre dans l'association V.A.C.T.E.R.L. a fait l'objet de publications.

C'est ainsi que l'on a décrit :

- une délétion du bras long du chromosome 13 (13 q-) (3)
- un chromosome du groupe D en anneau (18) chez un garçon
- une trisomie 18 (116)
- une délétion du bras long du chromosome 6 (92)
- une duplication du bras long du chromosome 10 (46).

L'étude du caryotype revêt un intérêt évident devant toute association polymalformative.

QUERELLOU, dans son étude de 119 cas d'association V.A.T.E.R., ne retrouve qu'une seule anomalie mineure du caryotype (satellite sur le bras court du chromosome 15) (115).

Jusqu'à ce jour la littérature a dans l'ensemble exclu de l'association V.A.C.T.E.R.L. les aberrations chromosomiques parfois responsables de malformations semblables.

Quatre auteurs ont suggéré une transmission familiale :

- FUHRMANN qui a décrit un enfant porteur d'une imperforation anale, associée à une polydactylie et à une malformation cardiaque. La mère avait également une polydactylie radiale (53).

- SAY qui a rapporté l'observation d'une fillette présentant une imperforation anale avec fistule recto-vaginale, une hypoplasie du pouce droit, une hypoplasie de l'os iliaque, des malformations vertébrales et une hydronéphrose droite. La mère était atteinte d'une légère hypoplasie du pouce, de même que la grand-mère qui présentait en plus un premier métacarpien rudimentaire, des malformations vertébrales et costales (121).

- AUCHTERLONIE qui a décrit une famille où le premier enfant était sain, le deuxième était atteint d'une atrésie de l'œsophage sans fistule, associée à des malformations vertébrales, et le troisième enfant présentait une imperforation anale, une atrésie de l'œsophage sans fistule, une hypoplasie rénale bilatérale, une communication interventriculaire, une artère ombilicale unique. Cet auteur en déduisait une origine familiale de l'association V.A.T.E.R. (7).

- BRIARD qui a rapporté une étude de 16 cas de V.A.C.T.E.R.L. associés à une hydrocéphalie. Elle a ainsi défini une nouvelle entité familiale: "association V.A.C.T.E.R.L.- hydrocéphalie", et a suggéré la possibilité d'une transmission familiale autosomique récessive pour cette entité (22). EVANS, WANG et VANDENBORNE ont rapporté des cas similaires, tout en précisant qu'aucune anomalie chromosomique n'avait été trouvée chez ceux-ci (42,148,150).

L'étude des grossesses gémellaires contredit cette hypothèse héréditaire.

Cinq cas de grossesses gémellaires ont été rapportés dans la littérature (deux grossesses gémellaires monozygotes, deux grossesses dizygotiques, et une non précisée). Un seul cas a pu laisser supposer une origine héréditaire (79).

En définitive, dans l'immense majorité des cas, l'association V.A.C.T.E.R.L. était d'apparition sporadique, l'enquête familiale était négative, et le caryotype lorsqu'il a été pratiqué était normal.

Si l'on voulait faire appel à une théorie génétique, il faudrait supposer soit l'existence d'un gène dominant à pénétrance réduite, soit une mutation dont on ne peut d'ailleurs étudier la transmission puisque aucune publication ne fait part d'étude de la descendance chez ces sujets (115).

En fait, aucun argument sérieux ne plaide actuellement en faveur d'une étiologie génétique, et une transmission de l'affection sur le mode Mendélien paraît en tout cas exclu.

En revanche, et c'est l'hypothèse de NORA (104,105,106), il n'est pas impossible qu'interviennent des facteurs de prédisposition héréditaire à l'action des agents exogènes dont nous allons maintenant étudier le rôle dans cette embryopathie.

### **3-4-2- FACTEURS ECOLOGIQUES**

#### **3-4-2-1- FACTEURS CHIMIQUES**

KUCERA a cité les cas de trois enfants porteurs à la fois de régression caudale et d'atrésie œsophagienne, dont les mères avaient été exposées à l'action de facteurs chimiques en début de grossesse, respectivement : trichloréthylène, vapeurs d'ammoniaque, vapeurs d'un four à chauffer le cuir (83).

LEVINE a décrit le cas d'un enfant dont la mère avait été intoxiquée par du plomb à huit semaines d'aménorrhée (89).

#### **3-4-2-2- FACTEURS MEDICAMENTEUX**

Aucun facteur médicamenteux ne semble spécifique d'une anomalie de la mise en place du mésoderme (50).

Seuls les progestatifs ont été formellement incriminés (4,75,84,105,106) ou exclus (35,107,154).

La prise d'amphétamines a été rapportée par QUAN et SMITH dans un cas (114). NORA a trouvé également dans l'association V.A.C.T.E.R.L. une exposition à la dextro-amphétamine. Or celle-ci a déjà été incriminée dans des malformations de membres, uro-génitales, de cardiopathies, de becs de lièvre (115).

L'anamnèse a trouvé la prise en début de grossesse de nombreuses autres substances telles la diphénylhydantoïne, les extraits thyroïdiens, la pénicilline, la quinine, la phénacétine, l'aspirine à l'occasion d'épisodes grippaux. Mais cela ne semble pas significatif.

#### 3-4-2-3- FACTEURS VIRAUX

Plusieurs observations ont fait part d'épisodes grippaux en début de grossesse, traités ou non. Le virus grippal serait responsable d'une augmentation de malformations létales, expliquant l'augmentation des naissances d'enfants malformés conçus en période épidémique. Son action sur l'embryon serait double : une action directe au niveau de la cellule, et une action indirecte par anoxie liée aux atteintes vasculaires placentaires. Son action serait d'autant plus importante qu'elle se situerait sur un terrain maternel fragilisé (69).

Pour FRIEDMAN la baisse de l'oxygénation des cellules constituerait un élément important dans la genèse du syndrome de V.A.T.E.R. (51).

#### 3-4-2-4- LE DIABETE

Si le rôle du diabète a été bien établi dans le syndrome de régression caudale, il n'en est pas de même pour l'association V.A.C.T.E.R.L., même si certaines observations ont fait part de cas dont les mères étaient diabétiques (97,147). Globalement, les malformations congénitales sont trois fois plus fréquentes chez les mères diabétiques (21,97).

### 3-4-2-5- LES RAYONS-X

Une seule exposition aux rayons-X a été rapportée par TEMTAMY chez une femme victime en début de grossesse d'un accident de la voie publique (139).

L'étude de la littérature nous permet de dire que l'association V.A.C.T.E.R.L. ne reconnaît pas d'étiologie unique.

Il nous faut admettre l'intervention possible de plusieurs facteurs tératogènes agissant isolément, ou simultanément, sur un terrain génétiquement prédisposé et en période sensible de l'embryogénèse.

Le diabète, par le biais de phénomènes vasculaires, certaines infections virales, les estroprogestatifs, ont semblé plus particulièrement suspects.

### 3-5- PRONOSTIC

Pour QUAN et SMITH le pronostic de l'association V.A.C.T.E.R.L. a semblé bon s'il n'existait pas de malformation très sévère. Ce pronostic, selon ces auteurs, était lié aux réussites de la chirurgie pédiatrique .

Mais surtout, il était fonction de l'atteinte cardiaque et de sa sévérité (113,114).

BARRY a noté un pronostic d'autant plus favorable que les malformations étaient peu nombreuses (9). Ainsi, le taux de survie lorsqu'il existait une atrésie de l'œsophage avec fistule trachéo-œsophagienne était de 94 % ; il chutait à 50 % lorsque l'atrésie œsophagienne était associée à d'autres malformations.

Pour SAY, KATZ et BULL, lorsque la chirurgie avait permis la réparation des lésions malformatives, le pronostic était favorable à long terme puisque le développement intellectuel et moteur de ces enfants était satisfaisant (24,72,125).

BARNES a noté comme SAY une bonne survie à long terme à condition qu'il n'existât pas d'atteinte du système nerveux central (8).

Dans l'étude de UEHLING, à propos des malformations urinaires rencontrées dans l'association V.A.C.T.E.R.L., le pronostic était également favorable puisqu'il notait 76 % de survivants après intervention sur les voies urinaires (147).

WEBER a confirmé les études précédentes et a rapporté un taux de survie de 77 % après chirurgie. Comme QUAN il a évalué les pronostics à partir des lésions cardiaques en premier lieu, puis des lésions rénales (agénésie rénale bilatérale). Il a insisté sur le fait qu'il fallait opérer très rapidement les enfants atteints de l'association V.A.C.T.E.R.L.. Il soulignait encore que le pronostic dépendait de la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement chirurgical. En effet le taux de mortalité était maximum durant la première semaine de vie ; mais passée la première année de vie, ce taux chutait sensiblement (152).

Les observations de MURAJI et de WEAVER allaient dans le même sens (101,151).

KAWANA et CHEN ont été moins optimistes que les précédents auteurs et ont noté un pronostic moins favorable, surtout quand il existait des anomalies digestives associées. Eux aussi ont insisté sur l'importance de la précocité du diagnostic (anténatal et post-natal) afin d'améliorer le pronostic (27,76).

EVANS et BRIARD comme BARNES ont rapporté un mauvais pronostic lorsqu'il existait une atteinte du système nerveux central (hydrocéphalie ou autre anomalie neurologique) associée au V.A.C.T.E.R.L. (22,44).

BEAL a rejoint les auteurs précédents en disant qu'il fallait évaluer les fonctions cardiaques et rénales pour établir un pronostic et que si celles-ci étaient satisfaisantes, le traitement des autres malformations permettrait de meilleures chances de survie (11).

En résumé, le pronostic de l'association V.A.C.T.E.R.L. semble dépendre essentiellement de trois facteurs :

- du nombre de malformations associées. Plus il y a d'anomalies, moins le pronostic est favorable ;
- de l'atteinte cardiaque surtout, mais aussi de l'atteinte rénale ;
- de la précocité du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

### **3-6- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Les malformations qui constituent l'association V.A.C.T.E.R.L. sont susceptibles de se retrouver dans des combinaisons variées dans d'autres syndromes polymalformatifs.

Le diagnostic différentiel sera relativement aisé avec les syndromes d'origine génétique. En revanche, la distinction entre l'association V.A.C.T.E.R.L. et les autres embryopathies mésodermiques sera souvent plus délicate.

#### **3-6-1- LES EMBRYOPATHIES D'ORIGINE MESOBLASTIQUE**

##### **3-6-1-1- LE SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE**

Ce terme de régression caudale définit un ensemble d'anomalies allant de l'imperforation anale à la sirénomélie (40).



Il se caractérise par des malformations de la partie basse du rachis et du bassin, des malformations des membres inférieurs, des malformations ano-rectales et génito-urinaires.

Il partage donc avec l'association V.A.C.T.E.R.L. l'imperforation anale, les malformations rénales et les malformations vertébrales.

Toutefois, l'imperforation anale est constante dans le syndrome de régression caudale, les malformations génitales s'observent plus fréquemment ainsi que les anomalies des membres inférieurs. En revanche, les malformations œsophagiennes sont très rares (3 %) dans la régression caudale, ainsi que les dysplasies radiales. Les malformations rénales et cardiaques sont présentes dans les mêmes proportions dans les deux syndromes.

Les facteurs étiologiques incriminés dans le syndrome de régression caudale semblent dominés par le diabète, même si on a parlé d'une possible transmission récessive autosomique et d'autres facteurs comme la prise de colchicine ou l'exposition à des irradiations. En fait il semble que, dans la majorité des cas, l'origine soit multifactorielle.

L'étude de la littérature nous a montré que la distinction entre régression caudale et association V.A.C.T.E.R.L. était loin d'être évidente puisque un certain nombre d'auteurs ont décrit des cas charnières pour lesquels il a été difficile de trancher (49,69,115,140).

### 3-6-1-2- LE SYNDROME DE POTTER

Le syndrome de POTTER associe agénésie rénale bilatérale et anomalies faciales (aplatissement du nez, sillon sous la paupière inférieure, oreilles larges et molles, micrognathie) (112). D'autres anomalies s'y rencontrent fréquemment : hypoplasie pulmonaire, anomalies génitales, malformations des extrémités des membres. D'autres malformations sont plus rares et moins typiques : malformations cardiaques ou digestives (imperforation anale).

Il survient plus volontiers chez le garçon : 70 % des cas selon WALBAUM (149). Aucun facteur héréditaire n'a été décrit dans ce syndrome et il est probable que l'origine de ces malformations soit une embryopathie.

### 3-6-1-3- L'EMBRYOPATHIE DUE A LA THALIDOMIDE

LENZ a rapporté l'action tératogène de la thalidomide lorsque ce médicament est administré entre le 38ème et le 45ème jour d'aménorrhée. Ce produit peut engendrer des malformations du rayon radial (ectromélie), des malformations digestives (duodénum, vésicule biliaire, imperforation anale), des malformations auriculaires, des malformations génitales, des anomalies cardiaques, des hémangiomes du nez (88).

TÜNTE, à propos du syndrome polydactylie / imperforation anale / anomalies vertébrales, a rapporté un cas associant agénésie du pouce et imperforation anale où l'exposition à la thalidomide est fortement suspectée (146).

### 3-6-2- LES SYNDROMES D'ORIGINE GENETIQUE

#### 3-6-2-1- LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Parfois responsables de malformations semblables à celles rencontrées dans l'association V.A.C.T.E.R.L., il faut néanmoins clairement les différencier en raison de leur pronostic désastreux et de la fréquence de l'atteinte neurologique.

Cinq publications ont fait état de telles associations :

- RABINOWITZ a rapporté trois cas de trisomie 18 (116)
- ALLERDICE a rapporté deux cas de délétion du bras long du chromosome 13 (3)
- BILES a rapporté un cas d'un chromosome du groupe D en anneau (18)
- MC NEAL a rapporté un cas de délétion du bras long du chromosome 6 (92)
- FIELD a rapporté un cas de duplication du bras long du chromosome 10 (46).

L'étude du caryotype a permis de les différencier de l'association V.A.C.T.E.R.L..

### 3-6-2-2- LE SYNDROME DE HOLT-ORAM

Ce syndrome, au mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète et expressivité variable, associe :

- des malformations des membres supérieurs (aplasie ou hypoplasie radiale, synostose radio-cubitale, aplasie ou hypoplasie du pouce avec insertion proximale, triphalangie du pouce, hypoplasie proximale de l'humérus) ;
- des malformations cardiaques (communication inter-auriculaire et communication interventriculaire). Les troubles du rythme y sont fréquents.

Pour distinguer l'association V.A.C.T.E.R.L. du syndrome de HOLT-ORAM, rappelons que dans ce dernier, les malformations du membre supérieur sont bilatérales (même si elles sont parfois asymétriques et à prédominance gauche), et sont, avec les cardiopathies, seules en cause dans les formes familiales typiques (131).

## 3-7- DIAGNOSTIC ANTENATAL

Aujourd'hui, en dehors des anomalies de l'examen clinique, ce sont surtout les découvertes de l'examen échographique qui représentent la circonstance de dépistage anténatal la plus fréquente.

### **3-7-1- L'EXAMEN CLINIQUE**

La littérature fait état essentiellement de diagnostic néonatal de l'association V.A.C.T.E.R.L. et de très peu de cas de diagnostic anténatal (six cas). Ceci tient au fait qu'autrefois seul l'examen clinique permettait la surveillance d'une grossesse. Depuis une trentaine d'années l'examen échographique a permis de compléter efficacement l'examen clinique.

La clinique obstétricale s'est résumée dans les cas rapportés dans la littérature à l'existence :

- d'une menace de fausse couche et de métrorragies en début de grossesse ;
- d'une hauteur utérine excessive par rapport au terme et parfois une hauteur utérine insuffisante par rapport au terme ;
- d'une menace d'accouchement prématuré, parfois incontrôlable.

### **3-7-2- L'EXAMEN ECHOGRAPHIQUE**

Trois échographies sont conseillées au cours d'une grossesse normale : celle du premier trimestre permet d'établir le diagnostic de grossesse, confirme le caractère unique ou multiple de celle-ci et détermine avec précision l'âge gestationnel ; celle du deuxième trimestre (20-22 semaines d'aménorrhée), dite de morphologie, permet l'analyse détaillée des organes et c'est celle-ci qui est souvent révélatrice des principales malformations ; celle du troisième trimestre confirme la bonne croissance fœtale, précise la localisation du placenta et la quantité du liquide amniotique et peut encore déceler des anomalies non vues aux examens précédents. Cependant les progrès de l'échographie permettent de plus en plus souvent d'apprécier la morphologie fœtale dès le premier trimestre. Le dépistage d'anomalies fœtales dès les 11ème et 12ème semaines d'aménorrhée se

développe grâce aux sondes échographiques plus performantes (échographie endo-vaginale).

### 3-7-2-1- GENERALITES

Le diagnostic anténatal est né de l'examen échographique qui est d'apparition récente. C'est seulement depuis une vingtaine d'années, grâce à l'amélioration des équipements échographiques et à une plus grande expérience d'exploration, que l'on peut étudier de nombreux détails de l'anatomie fœtale.

L'imagerie échographique ne connaît pratiquement plus comme entrave que l'interprétation de l'opérateur qui pose la limite du normal et du pathologique ; c'est dire que la prudence de celui-ci devra au moins égaler sa compétence (52).

Les progrès techniques considérables du diagnostic anténatal ne doivent pas faire oublier que la thérapeutique fœtale n'a pas connu la même rapidité de développement. Le devenir du fœtus dépend encore souvent de la réponse à une question angoissante : la grossesse doit-elle être interrompue ? Peut-elle se poursuivre en toute sérénité ? Doit-on se préparer à une prise en charge médicale et chirurgicale du nouveau-né ?

Le diagnostic prénatal est donc d'une grande valeur dans la consultation parentale car il permet de prévoir "une période d'ajustement émotionnel" avant de prendre une décision.

Si la décision de poursuivre la grossesse a été prise, le diagnostic anténatal influence également les modalités d'accouchement et de prise en charge du nouveau-né.

Le diagnostic anténatal a pris une place prépondérante dans la lutte contre la mortalité périnatale. En effet les malformations congénitales, qui représentent 2 à 4 % des naissances, sont à l'heure actuelle responsables de 20 à 25 % de la mortalité périnatale.

### 3-7-2-2- ETUDE DES SIX CAS D'ASSOCIATION V.A.C.T.E.R.L. RENCONTRES EN ECHOGRAPHIE

L'étude de la littérature nous a permis de retrouver six observations comportant un diagnostic anténatal par l'échographie (23,29,76,82,93,102).

Cette étude nous a montré que :

- Cinq diagnostics échographiques ont été secondaires à un signe d'appel clinique. Dans trois cas il s'agissait d'une hauteur utérine excessive pour le terme de la grossesse, évoquant l'existence d'un hydramnios. Dans deux cas, il était remarqué une hauteur utérine insuffisante par rapport au terme de la grossesse, évoquant l'existence d'un oligoamnios.

- Dans deux cas, le diagnostic échographique de l'association V.A.C.T.E.R.L. a été évoqué à 19 semaines d'aménorrhée ; dans un cas à 24 semaines d'aménorrhée et dans deux autres cas il a été posé à 35 semaines d'aménorrhée.

- Les anomalies vertébrales ont été trouvées dans trois cas ; les anomalies de l'appareil urinaire dans trois cas ; l'atrésie de l'œsophage dans un cas ; les anomalies des membres dans trois cas.

- Le diagnostic d'association V.A.C.T.E.R.L. a été évoqué dans trois cas à partir d'anomalies digestives (hernie diaphragmatique, atrésie duodénale et anomalie intestinale).

- Deux cas d'artère ombilicale unique ont été trouvés, associés aux autres malformations.

- Le caryotype était normal dans les six cas.

- Une interruption thérapeutique de grossesse a été pratiquée dans un cas (20 semaines d'aménorrhée) ; deux accouchements ont eu lieu

par césarienne avant la 37ème semaine d'aménorrhée, et deux après la 37ème semaine d'aménorrhée par les voies naturelles.

Dans tous les cas, le diagnostic de l'association V.A.C.T.E.R.L. a été confirmé à la naissance ou lors de l'autopsie.

Notre observation représente le septième cas d'association V.A.C.T.E.R.L. exploré en échographie, et ceci à 30 semaines d'aménorrhée. La demande de diagnostic anténatal faisait suite à la découverte lors de l'examen clinique d'une hauteur utérine excessive par rapport au terme, qui faisait suspecter l'existence d'un hydramnios.

L'échographie a permis de mettre en évidence un hydrothorax et une ascite en rapport avec une anomalie cardiaque de type communication auriculo-ventriculaire avec une hypoplasie du ventricule gauche.

### **3-7-3- ASPECTS ECHOGRAPHIQUES DES ANOMALIES RENCONTREES DANS L'ASSOCIATION V.A.C.T.E.R.L.**

Un examen échographique mené de manière rigoureuse et attentive peut permettre d'évoquer une association V.A.C.T.E.R.L. dès le deuxième trimestre de la grossesse.

#### **3-7-3-1- LES ANOMALIES VERTEBRALES**

Le rachis fœtal est identifiable dès la neuvième semaine d'aménorrhée. Il est beaucoup plus facile à analyser au début du deuxième trimestre car il peut être examiné dans son ensemble. A partir de 26 semaines d'aménorrhée, l'analyse globale du rachis n'est plus possible longitudinalement en raison de la cyphose et de la torsion du tronc fœtal ; mais son analyse segmentaire demeure réalisable.

La segmentation vertébrale n'est reconnaissable qu'au-delà de la neuvième semaine d'aménorrhée mais elle n'est valablement analysable qu'à partir de la 16ème semaine d'aménorrhée (dépistage fiable).

Si l'échographie est performante dans le dépistage des défauts de fermeture du tube neural, elle l'est beaucoup moins pour le comptage des pièces vertébrales qui s'avère souvent imprécis. Ceci tient au fait que les charnières cervico-occipitale et dorso-lombaire sont difficiles à analyser. De la même façon, l'échographie est peu performante pour l'étude de la morphologie des pièces vertébrales.

Ces limites anatomique et technique peuvent expliquer les échecs ou le retard de dépistage des défauts de formation et de segmentation vertébrales.

Echographiquement, le dépistage de ces malformations s'établit sur :

- la désaxation du rachis fœtal qui, en coupe longitudinale, sagittale et frontale, se manifeste par une cyphose, une scoliose ou les deux combinées. C'est au sommet de l'angulation qu'il faut rechercher la lésion : héli-vertèbre, vertèbre cunéiforme, barre vertébrale ;
- le défaut d'alignement des centres d'ossification antérieurs et/ou postérieurs qui se révèlent par une irrégularité dans leur succession, prouvant ainsi leur absence (héli-vertèbre), leur fusion (bloc vertébral) ou le défaut de fusion antérieure (vertèbre en papillon).

Des lésions strictement localisées sont ainsi discernables. En revanche, le niveau précis, l'étendue et le type lésionnel sont plus difficiles à préciser dans les malformations complexes.

Dans notre cas, à l'échographie aucune anomalie rachidienne n'avait été trouvée. Elles ont été découvertes sur la radiographie du nouveau-né.

Il s'agissait de deux héli-vertèbres au niveau de la 10ème vertèbre dorsale et de la première vertèbre lombaire (D10 ; L1).



### 3-7-3-2- LES ANOMALIES ANALES

En échographie, le rectum est parfois visible en arrière de la vessie, mais l'anus n'est pas visualisé.

Par conséquent, le diagnostic anténatal de l'imperforation anale est très aléatoire. L'image décrite par BEAN (12) dans une grossesse de 34 semaines comportant une masse liquidienne ovoïde avec une cloison centrale due à l'accolement des deux anses coliques adossées a été rarement retrouvée. En réalité, dans la revue de 12 cas de HARRIS (60), la dilatation colique n'est présente que cinq fois. Il s'agit toujours de fœtus âgés de plus de 26 semaines, ce qui correspond à l'âge où le méconium s'accumule dans le colon. Il n'y a par ailleurs aucune correspondance entre l'image échographique et le niveau de l'atrésie d'une part, la présence ou non d'une fistule d'autre part. Très souvent, la découverte d'une imperforation anale a été faite lors du bilan d'anomalies associées.

Dans notre cas, l'échographie n'avait pas mis en évidence d'imperforation anale, qui a été découverte à la naissance. L'examen nécropsique n'a pas précisé le type de l'imperforation anale.

### 3-7-3-3- LES ANOMALIES CARDIAQUES

Si l'on écarte les divers troubles du rythme, facilement dépistés, on considère que 8 nouveau-nés sur mille sont porteurs d'une malformation cardiaque (2). Seule la moitié de ces malformations est dépistable en prénatal (moins du quart est effectivement dépisté) et ceci tient à plusieurs raisons :

- certaines malformations sont minimes ou invisibles en échographie conventionnelle (petite communication interventriculaire membraneuse, communication interventriculaire musculaire cribiforme) ;
- l'originalité de l'hémodynamique fœtale et l'excellente tolérance in utero de la plupart des cardiopathies expliquent que certaines

anomalies ne s'expriment qu'après la naissance (retour veineux pulmonaire anormal, communication inter-auriculaire) ;

- l'échographe utilisé doit être de qualité irréprochable, permettant l'examen en temps réel (2D), en mode TM et en mode Doppler.

La faible rentabilité apparente du dépistage ne doit pas décourager car la grande majorité des malformations cardiaque sévères ou létales est accessible à une technique de dépistage relativement simple. L'examen de routine va repérer l'image anormale, le diagnostic précis et le pronostic nécessiteront souvent une concertation avec un pédiatre spécialisé en cardiologie.

Le dépistage se fera idéalement autour de 23 semaines d'aménorrhée (liquide amniotique abondant, fœtus mobile et assez gros, grill costal peu ossifié).

On repérera les éléments de la coupe des quatre cavités (deux ventricules, deux oreillettes, le septum interventriculaire et les deux valves auriculo-ventriculaires).

La majorité des malformations cardiaques peut s'intégrer dans une classification sémiologique, selon que sont visualisées une ou deux cavités ventriculaires (ventricule droit, ventricule gauche) ; symétriques ou asymétriques ; une ou deux valves auriculo-ventriculaires ; un ou deux gros vaisseaux de diamètre identique ou non ; un septum interventriculaire avec ou sans communication interventriculaire.

Il est souhaitable, devant un nouveau-né porteur d'une cardiopathie congénitale décelée lors du diagnostic prénatal, que ce soit la coopération d'un obstétricien, d'un néo-natologiste, d'un pédiatre et d'un chirurgien-pédiatre qui assure le bon déroulement du diagnostic, de l'intervention et de la prise en charge globale du nouveau-né.

L'échographie réalisée en période néonatale permet habituellement un diagnostic précis des cardiopathies congénitales et un pronostic immédiat. Il confirme ou infirme alors le diagnostic anténatal.

Dans notre cas il a été diagnostiqué pendant la grossesse une asymétrie des cavités cardiaques avec une prédominance des cavités droites. Il existait aussi un doute sur l'existence possible d'un canal atrio-ventriculaire.

L'échographie post-natale a confirmé l'hypoplasie du ventricule gauche avec une hypoplasie de l'arche aortique.

La nécropsie a trouvé que les deux ventricules apparaissaient hypoplasiques ; de plus au niveau des gros vaisseaux existait une anomalie non décelée en échographie. En effet l'aorte s'abouchait dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire s'abouchait dans le ventricule gauche. Il existait encore une communication interventriculaire basse.

#### 3-7-3-4- LES ANOMALIES TRACHEO-CESOPHAGIENNES

En règle générale l'œsophage n'est pas visible du fait de la contraction de sa lumière qui reste ainsi virtuelle. Parfois, sa portion cervicale peut être appréhendée au cours des mouvements de déglutition, mais sa portion thoracique n'est que fortuitement mise en évidence après une déglutition récente.

Les diagnostics d'atrésie de l'œsophage ont presque toujours été établis dans le cadre d'un hydramnios au troisième trimestre de la grossesse. En effet, l'hydramnios est présent dans 85 % des cas lorsque l'atrésie est isolée et dans 32 % des cas où existe une fistule trachéo-œsophagienne. Rappelons que 90 % des atrésies œsophagiennes sont associées à une fistule trachéo-œsophagienne.

Dans les cas d'atrésie sans fistule trachéo-œsophagienne, les échographies répétées sont incapables de visualiser l'estomac et les anses intestinales. En réalité ceci n'est pas spécifique car toute anomalie gênant la déglutition fœtale, quelle qu'en soit l'origine, peut avoir les mêmes conséquences. En outre, il est possible de trouver une image gastrique de petite taille dans les atrésies de type 1, car une sécrétion gastrique suffisante peut transformer la lumière virtuelle en une poche identifiable.

Dans les cas d'atrésie avec fistule trachéo-œsophagienne, le diagnostic qui, a priori semble impossible, peut être cependant établi dans 32 % des cas devant l'association d'un hydramnios et d'une absence

d'image gastrique, le drainage de la fistule étant rendu difficile, soit par la petite taille de l'orifice, soit par une pression intra-abdominale supérieure à la pression intra-thoracique entraînant un remplissage préférentiel des bronches.

Lorsque le liquide amniotique traverse librement la fistule, l'absence d'hydramnios et l'estomac de taille normale rendent le diagnostic pratiquement impossible.

Après la naissance, le diagnostic est généralement établi par la recherche systématique du passage de la sonde gastrique dans le cadre de l'excès de liquide amniotique.

Dans notre cas, il existait un hydramnios mais l'atrésie de l'œsophage n'avait pas pu être mise en évidence et l'on trouvait une image liquidienne gastrique de taille moyenne. En revanche il existait une image liquidienne intra-thoracique, peut être en rapport avec la large fistule qui a été découverte lors de la nécropsie.

### 3-7-3-5- LES ANOMALIES RENALES

Il est théoriquement possible de repérer les deux reins vers la 16ème-18ème semaine d'aménorrhée, mais pour affirmer avec certitude leur présence et leur intégrité, il est plus prudent d'attendre 20-22 semaines d'aménorrhée. En effet l'identification d'un rein nécessite de repérer un contour (la capsule), le parenchyme et le hile avec son bassinet plus ou moins liquidien. Une visualisation trop précoce est souvent suspecte pouvant traduire une échogénicité excessive (dysplasie) ou une image liquidienne anormale (kyste ou hydronéphrose).

A l'opposé des malformations œsophagiennes, le signe d'appel le plus fréquent est l'oligoamnios. Celui-ci présent dans 25 % des cas rend l'examen échographique d'interprétation difficile, mais sa présence doit faire rechercher de prime abord une malformation urinaire (39).

Comme nous l'avons déjà vu, l'anomalie rénale la plus fréquente dans l'association V.A.C.T.E.R.L. est une agénésie rénale unilatérale, parfois associée à une hydronéphrose controlatérale.

L'agénésie rénale unilatérale se traduit par l'existence d'une loge rénale vide qui peut être partiellement occupée par la surrenale dont l'architecture et la taille sont bien différentes de celles du rein. On se sera auparavant assuré que le rein n'est pas en position ectopique.

Le rein présent est augmenté de volume du fait d'une hypertrophie compensatrice (31).

La revue de la littérature a montré que presque tous les types de malformations du tractus urinaire avaient été observés dans l'association V.A.C.T.E.R.L. en post-natal. Toutes ces anomalies sont actuellement accessibles au dépistage anténatal puisque de multiples anomalies de l'appareil urinaire, parfois minimes, sont décelables grâce à l'amélioration constante de l'imagerie ultrasonographique.

Dans notre cas, il n'existait pas d'anomalie urinaire.

### 3-7-3-6- LES ANOMALIES DES MEMBRES

Les membres sont visibles dès la 10ème semaine d'aménorrhée sous la forme de petits échos linéaires mais leur segmentation n'est correctement objectivée qu'à partir de la 13ème-14ème semaine d'aménorrhée.

Une inspection des huit segments de membres, avec recherche des pièces osseuses correspondantes, est possible dès la fin du premier trimestre et au cours du deuxième trimestre. En fin de grossesse cette recherche est rendue plus difficile par la diminution du liquide amniotique, la position du fœtus qui cache souvent un membre supérieur et le peu d'intérêt d'un diagnostic anténatal.

Il est en pratique extrêmement difficile lors d'un examen de routine de visualiser parfaitement les quatre extrémités, dont les deux mains ouvertes avec comptage des cinq doigts. Dans ce domaine il faut :

- s'assurer de la présence des quatre extrémités
- voir une main ouverte si possible
- repérer le pouce si la main est fermée
- tenir compte de la fréquente symétrie des anomalies.

L'identification des malformations n'est pas toujours simple :

- l'absence de doigts, qui est dominée par l'ectrodactylie par agénésie du rayon médian, donne un aspect de main ou de pied "fendu" ;
- les syndactylies, pré-axiales avec pouce surnuméraire, ou post-axiales avec auriculaire surnuméraire, généralement symétriques, sont assez fréquentes. Tantôt elles sont bénignes si elles sont isolées, tantôt elles font partie d'une association polymalformative comme le V.A.C.T.E.R.L. ;
- les malpositions du pied, essentiellement le pied bot malformatif et le pied en "piolet" avec saillie du talon.

Dans notre cas, il n'existait aucune malformation des membres.

### 3-7-3-7- ELEMENTS NON SPECIFIQUES

Des éléments non spécifiques de l'association V.A.C.T.E.R.L. ont été décrits dans la littérature. Il s'agit essentiellement de l'hydramnios, parfois d'un oligoamnios et de malformations atypiques, dont la découverte a permis la mise en évidence concomitante d'une association V.A.C.T.E.R.L.. Il paraît donc intéressant de noter que celles-ci peuvent être accessibles à un diagnostic anténatal.

L'hydramnios se définit par un excès de volume de liquide amniotique supérieur à deux litres à terme ; son diagnostic échographique est évident. Son existence doit faire rechercher un excès de production ou une insuffisance de production du liquide amniotique. Dans l'association V.A.C.T.E.R.L. il s'agit d'un hydramnios chronique d'évolution progressive. Il est en rapport avec un défaut de résorption digestive du fait de l'atrésie œsophagienne.

L'oligoamnios se définit par une quantité de liquide amniotique inférieur à 200 cc à terme. Il se repère facilement en échographie par

l'inspection et la mesure des citernes. L'absence de liquide amniotique définit l'anamnios. La présence d'un oligoamnios doit faire rechercher soit une fuite de liquide amniotique (lors d'une rupture prématurée des membranes), soit une insuffisance de production due principalement à des malformations urinaires. C'est celle-ci qui a été décrite dans la littérature dans les cas d'association V.A.C.T.E.R.L. où existait un oligoamnios.

Comme autres éléments non spécifiques, on peut noter qu'il a existé dans certains cas relevés dans la littérature des retards de croissance intra-utérin qui peuvent être diagnostiqués en échographie lors de la surveillance d'une grossesse. Ceux-ci doivent conduire à une exploration minutieuse du fœtus, à la recherche d'une ou plusieurs malformations.

En ce qui concerne les nombreuses autres malformations qui ont été rapportées, associées au V.A.C.T.E.R.L., il est possible de les dépister en échographie anténatale au cours du deuxième trimestre de la grossesse, qu'il s'agisse des malformations intestinales (sténose duodénale), des malformations cérébrales (hydrocéphalies), des organes génitaux externes, de la face etc...

#### **3-7-4- LE CARYOTYPE**

L'établissement du caryotype est déterminant pour le diagnostic et le pronostic lors de la découverte fortuite d'une anomalie morphologique fœtale. Celui-ci peut être réalisé sur des cellules prélevées par amniocentèse ou sur des lymphocytes prélevés par ponction de sang fœtal au cordon ombilical. L'avantage de cette deuxième technique est d'obtenir un résultat plus rapide (une semaine).

Le diagnostic d'association V.A.C.T.E.R.L. se faisant au cours du deuxième, voire du troisième trimestre, de la grossesse il sera donc préférable d'obtenir un caryotype par ponction de sang fœtal.

### **3-7-5- LA RADIOGRAPHIE DU CONTENU UTERIN**

Son indication se pose le plus souvent lorsqu'à l'échographie sont diagnostiquées des anomalies nécessitant l'exploration du squelette. Le squelette est bien visible à partir de la 28ème semaine d'aménorrhée et les renseignements sont habituellement recherchés vers la 32ème ou la 34ème semaine d'aménorrhée.

Le cliché radiographique du contenu utérin délivre environ 0,1 à 0,2 rads. Cette dose n'entraîne aucun risque pour le fœtus, surtout au cours du troisième trimestre de la grossesse.

### **3-7-6- L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE**

Elle est en cours d'évaluation comme imagerie complémentaire des deux précédents examens (échographie et radiographie du contenu utérin). Elle est essentiellement indiquée en cas d'anomalie neurologique dépistée à l'échographie. Il semble qu'elle soit particulièrement performante en cas d'oligoamnios du fait de la diminution des mouvements fœtaux. Par contre, en cas d'hydramnios, elle semble peu intéressante.

## **3-8- PROPOSITIONS DE CONDUITE À TENIR**

Lorsque le diagnostic prénatal d'une affection fœtale est effectué, la première difficulté réside dans l'annonce de ce diagnostic aux parents. Celui-ci est source d'angoisse et de stress pour la mère et le couple. Cette nouvelle vient concrétiser le fantasme d'enfant anormal. Cet événement est toujours d'une grande brutalité pour le couple.

Il est admis pour la majorité des auteurs que la découverte d'une association polymalformative grave rend licite l'interruption thérapeutique de grossesse, et ce d'autant que le diagnostic a été précoce.



Dans le cadre de l'association V.A.C.T.E.R.L. nous avons vu que le pronostic dépendait du type de malformation cardiaque et du nombre de malformations associées.

Nous avons vu que le pronostic était favorable dans le cas d'absence d'atteinte neurologique, lorsque le traitement chirurgical des différentes malformations avait été possible.

Cependant, des publications récentes ont fait état d'atteintes neurologiques associées au V.A.C.T.E.R.L.. Certaines d'entre elles comme des hydrocéphalies ont été diagnostiquées avant la naissance ; mais d'autres sont apparues après la naissance, assombrissant gravement le pronostic (retards psychomoteurs).

Il convient donc de faire preuve d'une extrême prudence dans l'évaluation du pronostic de l'association V.A.C.T.E.R.L..

En pratique, l'incertitude quant à l'évaluation du pronostic fait discuter le devenir de la grossesse. L'interruption thérapeutique de grossesse ne devrait être proposée aux parents qu'après une décision collégiale comprenant l'avis d'un obstétricien, d'un néo-natologiste et d'un chirurgien-pédiatre.

**CONCLUSION**

L'association V.A.C.T.E.R.L. est une association polymalformative grave, d'apparition sporadique, qui survient environ 2 fois pour 100 000 naissances vivantes.

Les malformations composant l'association V.A.C.T.E.R.L. surviendraient simultanément aux environs du 35ème jour et trouveraient leur lien embryologique dans une anomalie commune de la mise en place et de la croissance du mésoblaste.

Aucune hypothèse étiologique n'a été retenue comme valable à l'heure actuelle.

Le pronostic dépend de la sévérité de l'atteinte cardiaque et/ou rénale et du nombre d'anomalies associées.

La survenue sporadique et l'absence de récurrence lors d'une grossesse ultérieure font que l'on peut rassurer les parents dans le cadre du conseil génétique.

La découverte échographique anténatale d'une seule malformation d'origine mésoblastique appartenant à l'association V.A.C.T.E.R.L. doit faire rechercher tous les autres éléments de cette association.

Devant l'existence de telles malformations, un caryotype doit être systématiquement demandé.

Le diagnostic anténatal d'une association V.A.C.T.E.R.L. au cours du deuxième trimestre de la grossesse est suspecté devant un hydramnios du à une atrésie de l'œsophage, et est évoqué devant l'existence d'au moins trois des malformations constituant cette association.

L'intérêt du diagnostic anténatal est :

- de permettre une interruption thérapeutique de grossesse lorsque le diagnostic est précoce, évitant ainsi une césarienne inutile et atténuant le traumatisme psychologique des parents ;
- dans l'hypothèse où la grossesse se poursuit, de tenir une attitude obstétricale adaptée, tant pour la surveillance de la grossesse que pour les modalités d'accouchement ;
- lors de la naissance, par la précocité de la prise en charge pédiatrique, d'améliorer le pronostic tant immédiat qu'à long terme ;
- dans les cas d'avortement, un examen anatomo-pathologique minutieux et un examen radiographique du squelette doivent être effectués pour établir le diagnostic précis d'une association V.A.C.T.E.R.L.. Les résultats de ces examens doivent être confrontés aux données échographiques.

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- **ALEKSIC S, BUDZILOVICH G, GRECO MA, REUBEN R, FEIGIN I, PEARSON J.** Neural defects in Say-Gerald (VATER) syndrome. *Child's Brain* 1984;11:255-260.
- 2- **ALLAN LD.** Early detection of congenital heart disease in prenatal life. *Clinics obstet Gynaecol* 1983; 10(3):507-514.
- 3- **ALLERDICE PW, DAVIS JG, MILLER OJ et al.** The 13q-deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 1969, 21:499-512.
- 4- **APOLD J, DAHL E, AARSKOG A.** The Vater association: malformations of the male external genitalia. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:150-152.
- 5- **ARRIGO T, PANDULLO E, TEDESCHI A, SINDONI A, MANGANARO R, De LUCA F.** Additional anomalies in two children with the VACTERL association. *Minerva Pediatr* 1984; 36:713-718.
- 6- **ATWELL JD.** Congenital anomalies of the upper urinary tract associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1974; 60:825-831.
- 7- **AUCHTERLONIE IA, WHITE MP.** Recurrence of the VATER association within a sibship. *Clin Genet* 1982;21:122-124.
- 8- **BARNES JC, SMITH WL.** The VATER association. *Radiology* 1978;126:445-449.
- 9- **BARRY JE, AULDIST AW.** The Vater association: one end of a spectrum of anomalies. *Am J Dis Child* 1974;128:700-771.
- 10- **BAUMANN W, GREINACHER I, EMMRICH P, SPRANGER J.** VATER oder VACTERL-Syndrom. *Klin Pädiat* 1976;188:328-337.

- 11- **BEALS RK, ROLFE B.** Current concept review VATER association: a unifying concept of multiple anomalies. *J Bone Joint Surg (Am)* 1989; 71(6):948-950.
- 12- **BEAN WJ, CALONJE MA, APRILL CN, GESHNER J.** Anal atresia: a prenatal ultrasound diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1978; 6:111-112.
- 13- **BEEMER FA, WANDERS RJA, SCHUTGENS RBJ.** VACTERL and hydrocephalus. *Am J Med Genet* 1990; 37:425-426.
- 14- **BELMAN AB, KING LR.** Urinary tract abnormalities associated with imperforate anus. *J Urol* 1972; 108:818-824.
- 15- **BERDON WE, HOCHBERG-BAKER DH, GROSSMAN H.** Association of lombo sacral spine and genito-urinary anomalies with imperforate anus. *Am J Roentgen* 1966; 98:181-191.
- 16- **BETTEX M, KUFFER F, SCHÄRLI A.** Précis de chirurgie infantile. Diagnostic, indications et principes thérapeutiques. Berne: Hans Huber Berne Stuttgart Vienne, 1977.
- 17- **BHANDARI B, AJMERA NK, TAK SK, KHURANA R.** VATER association (a case report). *Indian pediat* 1979;XVI:1133-1135.
- 18- **BILES AR, THEA-LUERS J, SPERLING K. D** Ring chromosome in newborn with peculiar face, polydactyly, imperforate anus, arrhinencephaly and other malformations. *J Med Genet* 1970; 7:399-401.
- 19- **BLANE CE, BARR M, DIPIETRO MA, SEDMAN AB, BLOOM DA.** Renal obstructive dysplasia: ultrasound diagnosis and therapeutic implications. *Pediatr Radiol* 1991; 21(4):274-277.
- 20- **BOND-TAYLOR W, STARER F, ATWELL JD.** Vertebral anomalies associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula with reference to initial operative mortality. *J Pediatr Surg* 1973; 8:9-13.

- 21- BOUTTE P, VALLA JS, LAMBERT JC, TORDJMAN C, BERARD E, MARIANI R.** L'association VATER chez un nouveau-né de mère diabétique. *Pediatric* 1985; 40(3):219-222.
- 22- BRIARD ML, LE MERRER M, PLAUCHU H et al.** Association VACTERL et hydrocéphalie : une nouvelle entité familiale. *Ann Genet* 1984;27(4):220-223.
- 23- BRONS JT, VAN DER HARTEN HJ, VAN GEIJN HP, WLADIMIROFF JW, NIERMEIJER MF.** Prenatal ultrasonographic diagnosis of radial-ray reduction malformations. *Prenat Diagn* 1990; 10(5):279-288.
- 24- BULL MJ, BRYSON CQ, GROSFELD J, SCHREINER RL.** VATER association: analysis of growth and development. *Am J Perinatol* 1985; 2(1):35-38.
- 25- CARCASSONNE M, MONTFORT G, ISMAN H.** Les problèmes urologiques des malformations ano-rectales. *Arch Fr Pediatr* 1971;28:723-739.
- 26- CARROLL RE, LEWIS DS.** Anomalies associated with radial dysplasia. *J Pediatr* 1974; 84:409-411.
- 27- CHEN JM, SCHLOSS MD, LABERGE JM.** Extensive upper aerodigestive tract anomalies in "VACTERL" association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(12):1407-1410.
- 28- CHESNUT R, JAMES HE, JONES KL.** The VATER association and spinal dysraphia. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18(3):144-148.
- 29- CLAIRBORNE AK, BLOCKER SH, MARTIN CM, McALISTER WH.** Prenatal and postnatal sonographic delineation of gastrointestinal abnormalities in a case of the VATER syndrome. *J Ultrasound Med* 1986; 5:45-47.



- 30- **CORSELLO G, MARESI E, CORRAO AM, DIMITA U, LOCASCIO M, CAMMARATA M.** VATER/VACTERL association: clinical variability and expanding phenotype including laryngeal stenosis. *Am J Med Genet* 1992; 44(6):813-815.
- 31- **CRISTOFARI PJ.** Diagnostic échographique anténatal des malformations rénales. *JEMU* 1984; 5(2):99-103.
- 32- **CZEIZEL A, LUDANUI I.** An etiological study of the VACTERL-association. *Eur J Pediatr* 1985;144:331-337.
- 33- **CZEIZEL A, LUDANYI I.** VACTERL-Association. *Acta Morphologica Hungarica* 1984;32(2):75-96.
- 34- **DAFFOS F, FORESTIER F.** Médecine et biologie du fœtus humain. Paris: Maloine, 1988.
- 35- **DAVID TJ, O'CALLAGHAN SE.** Birth defects and oral hormone preparations. *Lancet* 1974; 1:1236.
- 36- **DAVIDSON WM, ROSS GJM.** Bilateral absence of kidneys and related congenital anomalies. *J Path Bact* 1954; 68:459.
- 37- **DeRESPINIS PA, NAPOLITANO JD.** Dermoïd cyst and ipsilateral defects in VATER association. *Clin Pediatr Phila* 1992; 31(3):184-186.
- 38- **DIEKER H, OPITZ JM.** Associated acral and renal malformations. *Birth defects: OAS* 1969; 5:68-77.
- 39- **DUCHATEL F, DELSENY P, LHUILLIER P, MAROUSSIE A, O'HANA R.** Malformation urinaire fœtale: approche du diagnostic in utero. *Rev Fr Gynécol Obstet* 1982; 77:589-593.
- 40- **DUHAMEL B.** From the mermaid to anal imperforation: the syndrome of caudal regression. *Arch Dis Child* 1961; 36:152.

- 41- **DUHAMEL B.** Malformations ano-rectales et malformations vertébrales. Arch Fr Pediatr 1959; 16:534-540.
- 42- **EVANS JA, CHODIRKER BN.** Absence of chromosome breakage in a patient with VACTERL-Hydrocephalus. Am J Genet 1993; 47(1):112-113.
- 43- **EVANS JA, REGGIN J, GREENBERG C.** Tracheal agenesis and associated malformations: a comparison with tracheoesophageal fistula and the VACTERL association. Am J Med Genet 1985; 21:21-34.
- 44- **EVANS JA, STRANC LC, KAPLAN P, HUNTER AGW.** VACTERL with hydrocephalus: further delineation of the syndrome(s). Am J Med Gnet 1989; 34:177-182.
- 45- **FERNBACH SK, GLASS RB.** The expanded spectrum of limb anomalies in the VATER association. Pediatr Radiol 1988; 18(3):215-220.
- 46- **FIELD B, SMITH A, SILLENCE D.** Malformation syndrome of chromosome 10q duplication and the VATER association. Ann Genet 1983; 26:31-33.
- 47- **FILIPPI G.** The syndrome of polydactyly, imperforate anus and vertebral anomalies. Birth Defects: OAS 1972; VIII n°2:88-94.
- 48- **FINAN BF, MOLLITT DL, GOLLADAY ES, REDMAN JF.** Giant ectopic ureter presenting as abdominal mass in infant. Urology 1987; 30(3):246-247.
- 49- **FINER NN, BOWEN P, DUNBAR LG.** Caudal regression anomalad (sacral agenesis) in siblings. Clin Genet 1978; 13:353-358.
- 50- **FOURNIER JL, JACQUEMIN J, FARRIAUX J.** L'association V.A.T.E.R. et ses limites. J genet Hum 1979;27 n°4:265-288.

- 51- **FRIEDMAN JM.** Binary developmental commitments in normal and abnormal human morphogenesis. *Clin Genet* 1980; 18:34-41.
- 52- **FRYDMAN R, VIAL M, VILLE Y.** Médecine fœtale et diagnostic anténatal. Paris: Presses universitaires de France, "Que sais-je?" 1993.
- 53- **FUHRMANN W.** A new polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome ? *Lancet* 1968; ii:918.
- 54- **GARDNER WJ, BREUER AC.** Anomalies of heart, spleen, kidneys, gut, and limbs may result from an overdistended neural tube: a hypothesis. *Pediatrics* 1980; 65:508-514.
- 55- **GARDNER WJ.** Hypothesis: overdistention of the neural tube may cause anomalies of non-neural organs. *Teratology* 1980; 22:229-238.
- 56- **GILLET JY, BOOG G, DUMEZ Y, NISAND I, VALLETTE C.** Echographie des malformations fœtales. Paris: Vigot, 1990.
- 57- **GOLOMB J, EHRLICH RM.** Bilateral ureteral triplication with crossed ectopic fused kidneys associated with the VACTERL syndrome. *Urology* 1989; 141:1398-1399.
- 58- **GUERIN B, ARDAENS Y, BAILLEUX B, HOUZE D.** Echographie en pratique obstétricale. Collection d'imagerie radiologique. Paris: Masson, 1991.
- 59- **HAGER J, MENARDI G.** Anomalies associées aux malformations ano-rectales. A propos de 67 cas. *Chir Pediatr* 1989; 30(1):14-16.
- 60- **HARRIS RD, NYBERG DA, MACK LA, WEINBERGER E.** Anorectal atresia: prenatal sonographic diagnosis. *Am J Roentgenol* 1987; 149:395-400.

- 61- HASEGAWA S, KOHNO S, TAMURA K, URUSHIHARA N.** Congenital microgastria in an infant with the VACTERL association. *J Pediatr Surg* 1993; 28(6):782-784.
- 62- HEIKEL H.** Aplasia and hypoplasia of the radius. *Acta Orthop Scand* 1959; 39:1-155.
- 63- HENRION R, DUMEZ Y, AUBRY JP, AUBRY MC.** Diagnostic prénatal et médecine fœtale. Paris: Masson, 1987.
- 64- HEYMAN MB, BERQUIST WE, FONKALSRUD EW, LEWIN KJ, AMENT ME.** *Pediatrics* 1981;67 n°5:683-686.
- 65- HOLDER TM, ASHCRAFT KW.** Developments in the care of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Surg Clin North America* 1981; 61:1051-1061.
- 66- HOLDER TM, CLOUD DT, LEWIS JE, PILLING GP.** Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. A survey of its members by the surgical section of the American academy of pediatrics. *Pediatrics* 1964; 84:542-549.
- 67- HORGER EO, PAI GS.** Ultrasound in the diagnosis of fetal malformations: implications for obstetric management. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:163-170.
- 68- IAFOLLA AK, McCONKIE-ROSELL A, CHEN YT.** VATER and hydrocephalus: distinct syndrome? *Am J Med Genet* 1991; 38(1):46-51.
- **69- JACQUEMIN J.** L'association V.A.T.E.R. et ses limites (à propos de deux observations). Thèse Médecine Lille 1976.
- 70- JANSSEN F, KEMPERDICK H.** Spinal and costal abnormalities in congenital atresia of the esophagus. *Z Kinderheilk* 1974; 117:275-280.


- 71- KÄLLEN B.** Population surveillance of multimalformed infants. Experience with the Swedish registry of congenital malformations. First Part. *J Genet Hum* 1987; 35(4):205-215.
- 72- KATZ S, SHAPIRO Y, MIZRAHI S, GOITEIN K, SCHILLER M.** Surgical treatment of infants with esophageal atresia and VATER association. *Isr J Med Sci* 1987; 23(3):209-212.
- 73- KAUFMAN RL, QUINTON B, TERNBERG JL.** Imperforate anus, vertebral anomalies and preaxial limb abnormalities. *Birth Defects: OAS* 1972; VIII n°2:85-87.
- 74- KAUFMAN RL, QUINTON B, TERNBERG JL.** Polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome. *Lancet* 1970; 1:841.
- 75- KAUFMAN RL.** Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 2:1396.
- 76- KAWANA T, IKEDA K, NAKAGAWARA A, KAJIWARA M, FUKAZAWA M, HARA K.** A case of VACTERL syndrome with antenatally diagnosed duodenal atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24(11):1158-1160.
- 77- KHOSS A, WENINGER M, FRUHWIRT I, GHERARDINI R, ZEITLHUBER U.** Associated abnormalities in the VACTERL syndrome- Case reports with autopsy findings. *Klin Padiatr* 1985; 197(1):1-4.
- 78- KHOURY MJ, CORDERO JF, GREENBERG F, JAMES LM, ERICKSON JD.** A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics* 1983;71 n°5:815-820.
- 79- KING SL, LADDA RL, SHOCHAT SJ.** Monozygotic twins concordant for tracheo-esophageal fistula and discordant for the VATER association. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:783-785.

- 80- KIRPATRICK JA, WAGNER ML, PILLING GP.** A complex of anomalies associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Am J Roentgen* 1965; 95:208-211.
- 81- KNOWLES S, THOMAS RM, LINDENBAUM RH, KEELING JW, WINTER RM.** Pulmonary agenesis as part of the VACTERL sequence. *Arch Dis Child* 1988; 63:723-726.
- 82- KRÜGER G, KÜLZ T, DUNKER H, PELZ L.** VACTERL-association: an unusual case of fetus detected by ultrasound screening at 19 weeks of gestation. *Eur J Pediatr* 1990; 149:809-812.
- 83- KUCERA J, LENZ W, MAIER W.** Malformations of the lower limbs and the caudal part of the spinal column in children of diabetic mothers. *Germ Med Mth* 1965; 10:393.
- 84- LAMMER EJ, CORDERO JF, KHOURY MJ.** Exogenous sex hormone exposure and the risk for VACTERL association. *Teratology* 1986; 34:165-169.
- 85- LANDING BH.** Syndromes of congenital heart disease with tracheobronchial anomalies. *Am J Roent* 1975; 123:679-686.
- 86- LANGMAN J.** *Abrégé d'embryologie médicale.* Paris: Masson, 3ème édition 1976.
- 87- LAZNER J.** Atresia of the ears and associated multisystem anomalies. *Med J Aust* 1972; 2:815-820.
- 88- LENZ W, KNAPP K.** Die thalidomid- Embryopathie. *Deutsch Med Woch* 1962; 87:1232-1242.
- 89- LEVINE F, MUENKE M.** VACTERL association with high prenatal lead exposure: similarities to animal models of lead taratogenicity. *Pediatrics* 1991; 87 n°3:390-392.

- 90- **LLOYD DJ, McKENZIE J, KAYE HH, RUSSELL G.** Vater syndrome: hypothesis and report of two further cases. *Teratology* 1976;15:43-46.
- 91- **LUBINSKY M.** Current concepts: VATER and other associations: historical perspectives and modern interpretations. *Am J Med Genet* 1986; 2(suppl):9-16.
- 92- **MC NEAL RM, SKOGLUND RR, FRANCKE U.** Congenital anomalies including the VATER association in a patient with a del (6)q-deletion. *J Pediatr* 1977; 91:957-960.
- 93- **McGAHAN JP, LEEBA JM, LINDFORS KK.** Prenatal sonographic diagnosis of VATER association. *J Clin Ultrasound* 1988; 16:588-591.
- 94- **MEDINA-ESCOBEDO G, RIDAURA-SANZ C.** Asociacion VATER. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49(4):231-240.
- 95- **MILLARD M.** The polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome. *Lancet* 1969; i:156.
- 96- **MILSTEIN JM, LAU M, BICKERS RG.** Tracheal agenesis in infants with VATER association. *Am J Dis Child* 1985; 139:77-80.
- 97- **MIMOUNI M.** Contribution à l'étude des malformations congénitales des enfants de mère diabétique. Thèse médecine Paris Necker 1971.
- 98- **MOORE CA, BUEHLER BA, McMANUS BM, HARMON JP, MIRKIN LD, GOLDSTEIN DJ.** Acephalus-acardia in twins with aneuploidy. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3:139-143.
- 99- **MOORE TC, LAURENCE EA.** Congenital malformation of the rectum and anus. *Surg Gynecol Obst* 1952; 95:281-288.

- 100- **MORISSON-LACOMBE G, MONFORT G, CRISTOFARI J, ALESSANDRINI P.** Possibilités et limites de la thérapeutique des malformations urinaires diagnostiquées avant la naissance. *JEMU* 1984; 5(2):105-108.
- 101- **MURAJI T, MAHOUR GH.** Surgical problems in patients with VATER-associated anomalies. *J Pediatr Surg* 1984;19(5):550-554.
- 102- **NAGASAKA H, YASUMIZU T, HASHI A, NAGAI S, IMANISHI Y, KATO J.** A case of prenatal diagnosis on the VATER association. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1992; 44(9):1193-1196 (article en Japonais).
- 103- **NIKISCHIN W, KROLIKOWSKI I, SANTER R.** Brain abnormality within the scope of a VACTERL association. *Monatsschr Kinderheilkd* 1991; 139(6):360-362.
- 104- **NORA AH, NORA JJ.** A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Env Health* 1975;30:17-21.
- 105- **NORA JJ, NORA AH, BLU J, INGRAM J.** Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 1978;240:837-843.
- 106- **NORA JJ, NORA AH.** Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 1:941-942.
- 107- **PARADICE BA, POLAND BJ.** A 94-mm human fetus with the VACTERL association. *Teratology* 1975;13:21-28.
- 108- **PARDINI AG.** Radial dysplasia. *Clin Orthop* 1968; 57:153-177.
- 109- **PHILIP N, MATTEI JF.** Malformations congénitales-intéret génétique et étiologique. Dans: GILLET JY, BOOG G, DUMÉZ Y, NISAND I, VALLETTE C, eds. *Echographie des malformations fœtales*. Paris: Vigot, 1990: 15



- 110- POIRIER J, POIRIER I, BAUDET J.** Embryologie humaine. Paris: Maloine, 3ème édition 1993.
- 111- PORTEUS ME, CROSS I, BURN J.** VACTERL with hydrocephalus: one end of the Fanconi anemia spectrum of anomalies? Am J Med Genet 1993; 45(6):785.
- 112- POTTER EL.** Bilateral renal agenesis. J Pediatr 1946; 29:68-76.
- 113- QUAN L, SMITH DW.** The VATER association Vertebral defects, Anal atresia, Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia, Radial dysplasia. Birth defects: OAS 1972;VIII n°2:75-78.
- 114- QUAN L, SMITH DW.** The VATER association: Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated anomalies. J Pediatr 1973;82 n°1:104-107.
-  **115- QUERELLOU JJ.** Association VATER à propos de deux cas. Thèse médecine Brest 1984.
- 116- RABINOWITZ JC, MOSELEY JE, MITTY HE.** Trisomy 18, oesophageal atresia, anomalies of the radius and congenital hypoplastic thrombocytopenia. Radiology 1967; 89:488.
- 117- RAFFEL C, LITOFISKY S, McCOMB JG.** Central nervous system malformations and the VATER association. Pediatr Neurosurg 1990-91; 16(3):170-173.
- 118- REINBERG Y, ANDERSON GF, FRANCIOSI R, MANIVEL C, DEHNER LP, BURKE BA.** Wilms tumor and the VATER association. J Urol 1988; 140(4):787-789.
- 119- RUSSELL LJ, WEAVER DD, BULL MJ.** The axial mesodermal dysplasia spectrum. Pediatrics 1981; 67(2):176-182.

- 120- SANTULLI TV, SCHULLINGER JN, KIESEWETTER WB, ALEXANDER HB.** Imperforate anus: a survey from the members of the surgical section of the American Academy of pediatrics. *J Pediatr Surg* 1971; 6:484-488.
- 121- SAY B, BALCI S, PIRNAR T, HICSONMEZ A.** Imperforate anus/polydactyly/vertebral anomalies syndrome: a heredity trait ? *J Pediatr* 1971; 79:1033-1034.
- 122- SAY B, BALCI S, PIRNAR T, TUNCBILEK E.** A new syndrome of dismorphogenesis: imperforate-anus associated with poly-oligodactyly and skeletal (mainly vertebral) anomalies. *Acta Paediat Scand* 1971; 60:197-202.
- 123- SAY B, CARPENTER NJ, SMITH EI.** Genital malformations in a child with VATER association. *Am J Dis Child* 1979;133:438-439.
- 124- SAY B, GERALD PS.** A new polydactyly:imperforate-anus:vertebral-anomalies syndrome ? *Lancet* 1968; ii:688.
- 125- SAY B, GREENBERG D, HARRIS R, DeLONG SL, COLDWELL JG.** The radial dysplasia/imperforate anus/vertebral anomalies syndrome (the Vater association): developmental aspects and eye findings. *Acta Paediat Scand* 1977;66:233-235.
- 126- SAY B.** Misuse of acronyms and the VATER association. *J Pediatr* 1975;86:315.
- 127- SCHNEIDER A, HARMS D.** Transposition of the external genitalia associated with the VACTERL association. *Eur J Pediatr* 1987; 146(1):95.
- 128- SILVER W, STEIER M, SCHWARTZ O.** The Holt-Oram syndrome with previously undescribed associated anomalies. *Am J Dis Child* 1972; 124:911-914.

- 129- SILVER W.** The year book of pediatrics 1976; year book medical publishers 1976:391.
- 130- SINGH MP, HAHHADIN A, ZACHARY RB, PILLING DW.** Renal tract disease in imperforate anus. J pediatr Surg 1974; 7:197-202.
- 131- SMITH DW, QUAN L.** HOLT-ORAM syndrome. Am J Dis Child 1973; 125:623.
- 132- SMITH DW.** The Vater association. Am J Dis Child 1974;128:767.
- 133- SMITH DW.** Types reconnaissables de malformations humaines. Paris: Masson, 1974.
- 134- SO EP, BROCK W, KAPLAN GW.** Ectopic labium and Vater association in a newborn. Urology 1980;124:156-157.
- 135- SOFATSIS JA, ALEXACOS L, SKOUTELI HN et al.** Malformed female genitalia in newborns with the VATER association. Acta Paediatr Scand 1983;72:923-924.
- 136- SOTOLONGO JR, ROSE JRJ, STRAUSS L, GRIBETZ M.** Single vaginal ectopic ureter and the VATER syndrome. Urology 1982;127:1181-1182.
- 137- SPEARS T, FRANCO I, REDA EF, HERNANDES-GRALAU J, LEVITT SB.** Accessory and ectopic scrotum with VATER association. Urology 1992; 40(4):343-345.
- 138- STEVENSON RE.** Extra vertebrae associated with esophageal atresias and tracheoesophageal fistulas. J Pediatr 1972; 81:1123-1129.
- 139- TEMTAMY SA, MILLER JD.** Extending the scope of the VATER association: definition of the VATER syndrome. Pediatrics 1974; 85(3):345-349.

- 140- **TOGURI AG, HAYDEN K, TRAVIS L.** Link between caudal regression and VATER syndrome. *Urology* 1981; 17:469-472.
- 141- **TOPPER DC, ZALLEN RD, KLUENDER RL.** A dental and facial anomaly not previously reported with VACTERL association: report of case. *J Dent Child* 1990; 3:216-219.
- 142- **TOULOUKIAN RJ, KELLER MS.** High proximal pouch esophageal atresia with vertebral, rib and sternal anomalies: a, additional component to the VATER association. *J Pediatr Surg* 1988; 23:76-79.
- 143- **TREBLE NJ.** Congenital absence of the scaphoid in the "VATER" association. *J Hand Surg Br* 1985; 10(2):251-252.
- 144- **TUCHMANN-DUPLESSIS H, DAVID G, HAEGEL P.** Embryologie: travaux pratiques-Enseignement dirigé: embryogénèse. Paris: Masson, 3ème édition 1975.
- 145- **TUCHMANN-DUPLESSIS H, HAEGEL P.** Embryologie: travaux pratiques-Enseignement dirigé: organogénèse. Paris: Masson, 2ème édition 1979.
- 146- **TÜNTE W.** A new polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome? *Lancet* 1968; ii:1081-1082.
- 147- **UEHLING DT, GILBERT E, CHESNEY R.** Urologic implications of the VATER association. *Urology* 1983;129:352-354.
- 148- **VANDENBORNE K, BEEMER F, FRYNS JP.** VACTERL with hydrocephalus. A distinct entity with a variable spectrum of multiple congenital anomalies. *Genet Couns* 1993; 4(3):199-201.
- 149- **WALBAUM R, DEHAENE P, HOUCKE M.** Syndrome de POTTER avec appendice caudal. *Pediatrie* 1971; 26:649.

**150- WANG H, HUNTER AG, CLIFFORD B, McLAUGHLIN M, THOMPSON D.** VACTERL with hydrocephalus: spontaneous chromosome breakage and rearrangement in a family showing apparent sex-linked recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47(1):114-117.

**151- WEAVER DD, MAPSTONE CL, YU PL.** The VATER association. *Am J Dis Child* 1986; 140:225-229.

**152- WEBER TR, SMITH W, GROSFELD JL.** Surgical experience in infants with the VATER association. *J Pediatr Surg* 1980;15 n°6:849-854.

**153- WULFSBERG EA, PHILLIPS-DAWKINS TL, THOMAS RL.** Vertebral segmentation in a case of the VATER association. *Am J Med Genet* 1992; 42(6):766-770.

**154- YASUDA M, POLAND BJ.** A 63 mm human fetus with radial aplasia, tibial polydactyly, rib and vertebral fusions and right aortic arch. *Teratology* 1975; 10:119-124.

**TABLE DES MATIERES**

	<b>Pages</b>
<b>PLAN</b>	12
<b>INTRODUCTION</b>	16
<b>1- GENERALITES</b>	18
1-1- DEFINITION	19
1-2- HISTORIQUE	20
<b>2- NOTRE OBSERVATION</b>	25
<b>3- DISCUSSION : REVUE DE LA LITTERATURE</b>	35
3-1- TERATOLOGIE	36
3-1-1- LES MALFORMATIONS VERTEBRALES	36
3-1-2- LES MALFORMATIONS ANALES	37
3-1-3- LES MALFORMATIONS CARDIAQUES	39
3-1-4- LES MALFORMATIONS TRACHEO- ŒSOPHAGIENNES	39
3-1-5- LES MALFORMATIONS RENALES	40
3-1-6- LES MALFORMATIONS DES MEMBRES	41
3-1-7- L'ARTERE OMBILICALE UNIQUE	42
3-1-8- AUTRES MALFORMATIONS DECRITES ET ASSOCIEES AU V.A.C.T.E.R.L.	42
3-1-8-1- Malformations des organes génitaux externes et internes	42
3-1-8-2- Malformations des oreilles	43
3-1-8-3- Malformations des lèvres et du palais	43
3-1-8-4- Atrésie choanale	43
3-1-8-5- Hernie inguinale	43
3-1-8-6- Malformations digestives	43
3-1-8-7- Malformations du système nerveux central	44

3-2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	44
3-2-1- FREQUENCE	44
3-2-2- ANTECEDENTS FAMILIAUX	44
3-2-3- ETHNIE ET SEXE	45
3-2-4- FACTEURS OBSTETRICAUX	45
3-2-4-1- Age parental	45
3-2-4-2- Antécédents obstétricaux	45
3-2-4-3- Gémellité	46
3-2-4-4- Mode d'accouchement	46
3-2-4-5- Age gestationnel et poids de naissance	46
3-2-4-6- Mortinatalité et mortalité néonatale	47
3-3- EMBRYOPATHOGENIE	48
3-3-1- RAPPELS EMBRYOLOGIQUES	48
3-3-1-1- Embryologie générale: mise en place et destinée du mésoblaste	48
3-3-1-2- Embryologie des organes	54
3-3-1-2-1- Formation de la colonne vertébrale	54
3-3-1-2-2- Formation de l'intestin postérieur	57
3-3-1-2-3- Formation du tube cardiaque	60
3-3-1-2-4- Formation de l'œsophage	62
3-3-1-2-5- Formation du système urinaire	62
3-3-1-2-6- Formation des membres	64
3-3-2- HYPOTHESES EMBRYOPATHOLOGIQUES	68
3-4- FACTEURS ETIOLOGIQUES	71
3-4-1- FACTEURS GENETIQUES	71
3-4-2- FACTEURS ECOLOGIQUES	73
3-4-2-1- Facteurs chimiques	73
3-4-2-2- Facteurs médicamenteux	73
3-4-2-3- Facteurs viraux	74
3-4-2-4- Le diabète	74
3-4-2-5- Les rayons-X	75
3-5- PRONOSTIC	75



<b>3-6- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b>	<b>77</b>
3-6-1- LES EMBRYOPATHIES D'ORIGINE MESOBLASTIQUE	77
3-6-1-1- Le syndrome de régression caudale	77
3-6-1-2- Le syndrome de POTTER	78
3-6-1-3- L'embryopathie due à la thalidomide	79
3-6-2- LES SYNDROMES D'ORIGINE GENETIQUE	79
3-6-2-1- Les aberrations chromosomiques	79
3-6-2-2- Le syndrome de HOLT-ORAM	80
<b>3-7- DIAGNOSTIC ANTENATAL</b>	<b>80</b>
3-7-1- L'EXAMEN CLINIQUE	81
3-7-2- L'EXAMEN ECHOGRAPHIQUE	81
3-7-2-1- Généralités	82
3-7-2-2- Etude des six cas d'association V.A.C.T.E.R.L. rencontrés en échographie	83
3-7-3- ASPECTS ECHOGRAPHIQUES DES ANOMALIES RENCONTREES DANS L'ASSOCIATION V.A.C.T.E.R.L.	84
3-7-3-1- Les anomalies vertébrales	84
3-7-3-2- Les anomalies anales	86
3-7-3-3- Les anomalies cardiaques	86
3-7-3-4- Les anomalies trachéo-œsophagiennes	88
3-7-3-5- Les anomalies rénales	89
3-7-3-6- Les anomalies des membres	90
3-7-3-7- Eléments non spécifiques	91
3-7-4- LE CARYOTYPE	92
3-7-5- LA RADIOGRAPHIE DU CONTENU UTERIN	93
3-7-6- L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	93
<b>3-8- PROPOSITIONS DE CONDUITE A TENIR</b>	<b>93</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>98</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>115</b>

## SERMENT D'HIPPOCRATE 120

### ANNEXES :

• Photographie n° 1: hydramnios	27
• Photographie n° 2: estomac	27
• Photographie n° 3: Doppler ombilical	29
• Photographie n° 4: hydrothorax. Coupe sagittale	30
• Photographie n° 5: hydrothorax. Coupe transversale	30
• Photographie n° 6: ascite	31
• Photographie n° 7: ascite	31
• Photographie n° 8: anasarque	32
• Photographie n° 9: échographie cardiaque fœtale	32
• Photographie n°10: radiographie	34
• Schéma n° 1: anomalies ano-rectales	38
• Schéma n° 2: Formes anatomiques de l'atrésie congénitale de l'œsophage et des fistules trachéo- œsophagiennes	40
• Schéma n° 3: Vue générale des migrations cellulaires lors de la gastrulation	51
• Schéma n° 4: Mise en place du mésoblaste	52
• Schéma n° 5: La troisième semaine de développement	53
• Schéma n° 6: Développement de la colonne vertébrale	55
• Schéma n° 7: Développement de la colonne vertébrale (suite)	56
• Schéma n° 8: Intestin postérieur à la huitième semaine de grossesse	59
• Schéma n° 9: Formation de l'appareil respiratoire	63
• Schéma n°10: Rapports du corps de Wolff et du métanéphros	65
• Schéma n°11: Ebauche des membres à la sixième semaine de grossesse	67
• Schéma n°12: Principales étapes de développement	69



## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 41

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Notre cas d'association V.A.C.T.E.R.L. confronté à l'étude de la littérature permet d'affirmer que l'association V.A.C.T.E.R.L. est une association polymalformative congénitale et grave. Elle est de survenue sporadique et n'est pas associée à une anomalie chromosomique.

Elle survient une fois sur 10 000 naissances environ. Elle atteint les filles autant que les garçons. Son mécanisme embryopathogénique comme son étiologie restent à l'heure actuelle inconnus, même si des hypothèses ont été formulées.

Le diagnostic anténatal peut et doit être le plus précoce possible. L'existence d'une association V.A.C.T.E.R.L. sera fortement suspectée devant la découverte échographique d'au moins trois des anomalies la constituant.

Ce diagnostic devrait conduire le plus souvent à une interruption thérapeutique de grossesse tant le pronostic de l'association V.A.C.T.E.R.L. est incertain.

La survenue sporadique et l'absence de récurrence lors de grossesse ultérieure permettent de rassurer les parents dans le cadre du conseil génétique.

### MOTS CLEFS :

**Association polymalformative**  
**Association V.A.T.E.R.**  
**Association V.A.C.T.E.R.L.**  
**Echographie**  
**Diagnostic prénatal**

