



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude des pratiques à l'Hôpital Jeanne de Flandre concernant le
dépistage des dysraphismes spinaux fermés chez les nourrissons
et description du parcours de soin.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2023 à 14h
au Pôle Formation
par **Loréna WAGNEZ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Madame le Docteur Florence FLAMEIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Mélodie-Anne KARNOUB

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

Table des matières

I. Introduction - Les dysraphismes spinaux	12
a. Rappels embryologiques.....	12
i. Gastrulation.....	12
ii. Neurulation primaire.....	13
iii. Neurulation secondaire.....	13
b. Définition.....	13
c. Entités physiopathologiques.....	13
i. Dysraphismes spinaux ouverts (DSO).....	14
ii. Dysraphismes spinaux fermés (DSF).....	14
ii.1. DSF avec masse sous cutanée.....	14
ii.1.a. Masse lipomateuse : myéolipome et myéolipocystocèle.....	14
ii.1.b. Masse liquidienne kystique : méningocèle et LDM (limited dorsal myeloschisis)..	15
ii.2. DSF sans masse sous cutanée.....	16
ii.2.a. DSF simples.....	16
ii.2.b. DSF complexes.....	17
d. Etiopathogénie.....	18
i. Génétique.....	18
ii. Environnement.....	18
e. Dépistage des DSF : enjeu de santé publique et recommandations.....	19
f. Objectifs de l'étude.....	21
II. Article	21
A. Introduction	21
B. Patients and methods	23
1. Study design.....	23
2. Patients.....	23
3. Data collection.....	23
4. Statistical analysis.....	24
C. Results	24
1. Patients, demographics and baseline characteristics.....	24
2. Physical examination findings in study population.....	27
3. Outcome of medullary ultrasound, link with examination findings.....	28
4. Course of care.....	29
D. Discussion	31
1. Main results.....	31

2. Comparison with literature data.....	31
E. Conclusion.....	35
III. Conclusion.....	36
Références :	38

Liste des abréviations

CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des droits de l'Homme
CS	<i>Cesarean section</i>
DSO	Dysraphisme spinal ouvert
DSF	Dysraphisme spinal fermé
HAS	Haute Autorité de Santé
LDM	<i>Limited dorsal myeloschisis</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
VD	<i>Vaginal Delivery</i>

ABSTRACT

Contexte :

Les dysraphismes sont une pathologie relativement fréquente, regroupant les dysraphismes ouverts et fermés. Les dysraphismes spinaux fermés (DSF) sont plus souvent diagnostiqués dans la période post natale immédiate grâce en premier lieu à l'examen clinique, puis l'échographie médullaire.

En dehors du cas d'une fossette sacrée simple où la littérature fait consensus, les recommandations restent peu claires quant à la prescription d'examens complémentaires selon les signes cliniques présentés par l'enfant. Afin d'étudier les pratiques dans notre centre, nous avons décrit la proportion d'échographies médullaires anormales réalisées chez les nourrissons à l'Hôpital Jeanne de Flandre entre 2017 et 2021, et les caractéristiques cliniques ayant amené à prescrire cet examen. Nous décrivons ensuite le parcours de soins chez ces patients, de la réalisation d'autres examens complémentaires à une éventuelle chirurgie.

Patients et Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective, mono-centrique, observationnelle menée au CHRU de Lille de Janvier 2017 à Décembre 2021. Les patients inclus étaient les nourrissons ayant eu une échographie médullaire à l'Hôpital Jeanne de Flandre dans le but de dépister un dysraphisme fermé, sur un point d'appel clinique particulier dans la région lombo-sacrée. Nous avons exclu les nourrissons ayant bénéficié d'une échographie médullaire réalisée à titre systématique sans signe clinique évocateur ou en présence d'une malformation en dehors de la région lombo-sacrée, notamment dans le cadre du bilan d'un syndrome polymalformatif.

Notre critère de jugement principal était le taux d'échographies médullaires anormales.

Chez les patients suspects de dysraphisme, les caractéristiques cliniques étaient recueillies, ainsi que le parcours de soin jusqu'à une éventuelle prise en charge chirurgicale le cas échéant.

Résultats : 144 patients ont été inclus, avec un âge médian de 4 jours à la réalisation de l'échographie médullaire. 32 échographies médullaires étaient anormales suspectant un dysraphisme fermé (soit 22.2% [15.43 ; 29.01] de la population étudiée). Les caractéristiques cliniques majoritaires ayant motivé la réalisation d'une échographie médullaire étaient la présence d'une fossette sacro-coccygienne simple (41.7%) et une anomalie de la région anorectale (31.9%). On observait une différence significative sur l'obtention d'une échographie médullaire normale et anormale chez les patients porteurs d'une fossette sacrée simple (48.2% vs 18.8% respectivement, $p=0.008$) et d'une anomalie sur le sillon fessier (3.6% vs. 18.8% respectivement, $p=0.008$).

Dans le parcours de soin de ces patients, après la réalisation d'une IRM médullaire pour la majeure partie d'entre eux, 12 enfants devaient subir une intervention chirurgicale de défixation médullaire (8.3% de la population étudiée). La lésion retrouvée dans la très grande majorité des cas était une moelle attachée sur une lésion du filum terminal (lipome du filum, filum terminal court).

Conclusion :

Notre étude a montré que les dysraphismes spinaux représentent une pathologie largement dépistée dans notre centre. Avec une tendance au sur-dépistage, les fossettes simples étaient pourvoyeuses d'échographies médullaires normales (bien que le taux de dysraphisme retrouvé dans cette population ne soit pas négligeable) ; à l'inverse, une anomalie sur le sillon fessier était pourvoyeuse d'une échographie

anormale incitant à renforcer le dépistage chez ces patients. La prise en charge chirurgicale effectuée le plus souvent dans un cadre prophylactique concernait surtout des patients porteurs d'une lésion sur le filum terminal.

I. Introduction - Les dysraphismes spinaux

a. Rappels embryologiques

Le développement de la moelle épinière est le résultat de trois étapes embryologiques : la gastrulation (entre la 2^{ème} et 3^{ème} semaine), la neurulation primaire (entre la 3^{ème} et 4^{ème} semaine), puis la neurulation secondaire (entre la 5^{ème} et 6^{ème} semaine)(1-4).

i. Gastrulation

Cette première étape permet la formation du mésoderme. L'embryon est alors constitué d'un double disque avec d'une part l'entoblaste (futur endoderme) et l'ectoblaste (futur ectoderme). Ces cellules ectodermiques proliféreront pour former la ligne primitive avec à l'extrémité céphalique le « nœud de Hansen ». A la 3^{ème} semaine, la prolifération de l'ectoderme à partir de ce nœud primitif formera le mésoderme par invagination entre l'ectoderme et l'endoderme, tandis que la ligne primitive se ferme d'avant en arrière. Le mésoderme central ou axial formera la notochorde, futur sillon neural, tandis que le mésoderme para-axial formera les vertèbres, la voute crânienne et les méninges encéphaliques (5,6).

L'extrémité caudale de la ligne primitive quant à elle formera le névraxe terminal, l'appendice caudal, le sacrum et le périnée primaire (2).

ii. Neurulation primaire

Entre la troisième et quatrième semaine a lieu la neurulation primaire, avec la formation de la plaque neurale (neuroectoderme), futur tube neural, sous l'induction de la notochorde. La fermeture de ce tube s'effectue du 25^{ème} au 28^{ème} jour environ, en « fermeture éclair » de façon bidirectionnelle, marquant la fin de la neurulation primaire (1,5).

iii. Neurulation secondaire

A la cinquième semaine se déroule la neurulation secondaire permettant la formation de la moelle terminale. Le tube neural formera, au bout du 48^{ème} jour de gestation environ, le cône terminal médullaire ainsi que le filum terminal avec ses enveloppes (5).

b. Définition

Les dysraphismes sont définis par un défaut de fermeture du tube neural et devraient donc correspondre uniquement aux anomalies de la neurulation primaire. Cependant ce terme a été élargi à toutes les pathologies congénitales de la moelle épinière et de ses enveloppes dans lesquelles la différenciation des structures ou leur fermeture ne s'est pas faite correctement. De même, le terme spina bifida est un terme générique regroupant l'ensemble de ces lésions, mais qui tend à être abandonné (3,4).

c. Entités physiopathologiques

Les dysraphismes spinaux peuvent être classés en dysraphismes « ouverts » lorsque le tube neural est exposé sans couverture cutanée, ou « fermés » lorsque le défaut est couvert par la peau.

i. Dysraphismes spinaux ouverts (DSO)

Les dysraphismes spinaux ouverts représentent 1/3 des dysraphismes spinaux. Ils sont dus à une anomalie de la neurulation primaire et correspondent au diagnostic de myéloméningocèle (4,7). Notre travail ne portera pas sur ces entités anatomopathologiques, leur dépistage étant du domaine obstétrical lors des échographies anténatales le plus souvent et leur diagnostic est évident à la naissance, ne nécessitant pas de confirmation paraclinique.

ii. Dysraphismes spinaux fermés (DSF)

Les dysraphismes fermés sur lesquels portent cette étude constituent deux-tiers de la totalité des dysraphismes. Ils représentent les dysraphismes les moins sévères et les mieux connus. Les classifications les divisent le plus souvent en dysraphismes spinaux fermés avec masse sous cutanée ou sans masse sous cutanée (4).

ii.1. DSF avec masse sous cutanée

Ils sont minoritaires puisqu'ils représentent environ 1 cas sur 5 des DSF ; dans 90% des cas il s'agit d'une masse lipomateuse, sinon d'une masse kystique.

ii.1.a. Masse lipomateuse : myélolipome et myélolipocystocèle

Ils représentent un peu moins de 16% des dysraphismes spinaux fermés (2,4). D'un point de vue embryologique, il s'agirait d'une anomalie portant sur la disjonction entre le neuroectoderme et l'ectoderme cutané. Le mésoderme para axial s'introduit dans le tube neural alors que celui-ci n'est pas encore fermé, se différenciant en cellules graisseuses qui empêcheront sa fermeture complète. Le myélolipome se différencie

du myélolipocystocèle par la présence de l'interface placode/lipome à l'intérieur du canal spinal (5).

ii.1.b Masse liquidienne kystique : méningocèle et LDM (limited dorsal myeloschisis)

La **méningocèle** a une origine embryologique mal connue, et est une entité rare (environ 2,5% des dysraphismes)(4). Elle résulterait d'une hernie des méninges à travers un défaut, dûe à la pression du liquide cébrospinal dans l'espace sub-arachnoïdien. Elle peut contenir des racines nerveuses ou le filum terminal, mais pas la moelle épinière par définition. Elle est majoritairement postérieure expliquant la palpation d'une masse liquidienne, et peut se rencontrer en position thoracique voire cervicale, mais se trouve le plus souvent à l'étage lombo-sacré. Une méningocèle antérieure (ne faisant pas partie des dysraphismes fermés avec masse sous cutanée) doit faire évoquer un syndrome de Curarino associant une agénésie partielle du sacrum et une masse pré sacrée type tératome, kyste neuro-entérique ou méningocèle (8).

La **LDM** est une cavité syringomyélique faisant hernie dans une méningocèle résultant d'une anomalie de la neurulation primaire par défaut de fusion du tube neural. Elle est le plus souvent de localisation cervicale ou thoracique, mais peut être retrouvée en position terminale à travers une méningocèle postérieure. Son pronostic dépend des anomalies associées, notamment dans le cadre d'un complexe OEIS (dysraphisme associé à une omphalocèle, une extrophie du cloaque et une imperforation anale) (3,4,9).

ii.2. DSF sans masse sous cutanée

Les dysraphismes spinaux fermés sans masse sous cutanée sont classiquement séparés en dysraphismes simples ou complexes (2).

ii.2.a. DSF simples

Ils ont pour point commun de causer un syndrome de moelle attachée associant un cône médullaire anormalement bas situé, et en l'absence de prise en charge chirurgicale, un cortège de signes cliniques tels qu'une dysfonction sensori-motrice des membres inférieurs, une hyper ou areflexie, des troubles vésico-sphinctériens, et des déformations orthopédiques (scoliose, déformation des pieds et des hanches) (2,4).

- Le **lipome intradural** correspond à une tumeur graisseuse située le long de la moelle épinière dans le sac dural. Il est le plus souvent en position lombosacrée.
- Le **lipome du filum terminal** est quant à lui à l'extérieur du sac dural, attaché au filum (2).
- Le **filum terminal court** correspond à un filum terminal épaissi et hypertrophié, engendrant un cône médullaire anormalement bas situé (en dessous du disque L2-L3), et un syndrome de moelle attachée (2,5).
- Le **ventricule terminal persistant** ou « **5^{ème} ventricule** » provient d'une petite cavité épendymaire dans le cône médullaire, immédiatement au-dessus du filum terminal qui n'a pas régressé spontanément dans la neurulation secondaire. Il s'agit d'une variation de la normale qui n'a pas de caractère pathologique (4).

- Le **sinus dermique** est une petite fistule s'abouchant d'une part au tissu neural, d'autre part à la surface cutanée. Il est le plus souvent situé dans la région lombo sacrée mais peut être retrouvé sur toute la ligne médiane (10). Le pronostic de cette lésion repose sur son fort potentiel infectieux. Son dépistage est donc primordial, par un examen rigoureux de la ligne médiane, de la columelle au sacrum, à la recherche d'un pertuis souvent accompagné d'une touffe de poils (10,11).

ii.2.b. DSF complexes

On parle de dysraphisme complexe de par l'atteinte concomitante des structures environnantes, expliquées par un défaut intervenant dès la gastrulation. On peut les diviser en deux sous-parties : d'une part une anomalie de la formation notochordale, d'autre part de l'induction notochordale.

Les anomalies de la formation notochordale regroupent le syndrome de régression caudale (atteinte distale du segment de la notochorde) et la dysgénésie spinale segmentaire (région intermédiaire du segment de la notochorde).

- Le **syndrome de régression caudale** correspond à une agénésie totale ou partielle de la colonne vertébrale associée à une imperforation anale, des anomalies des organes génitaux, une hypoplasie pulmonaire et une dysgénésie rénale (2,4). Cette séquence peut entrer dans le cadre de syndromes tels que la triade de Currarino, le complexe OEIS ou encore l'association de VACTERL (anormale vertébrale, imperforation anale, malformations cardiaques, fistule trachéo-oesophagienne, anomalies rénales et malformations des membres) (8,12).

- La **dysgénésie spinale segmentaire** regroupe de nombreuses entités incluant une agénésie ou dysgénésie de la moelle épinière plus ou moins des racines nerveuses, causant des troubles moteurs ou une malformation des membres inférieurs (13).

Les anomalies de l'induction notochordale regroupent :

- La **diastématomyélie** correspondant à la séparation de la moelle épinière en deux hémimoelles, dans deux sacs duras séparés (type 1) ou non (type 2). Cliniquement le patient peut présenter une scoliose, ainsi qu'un syndrome de la moelle attachée (2).
- D'autre part le **kyste neurentérique**, positionné en avant du rachis parfois intradural, le plus souvent au niveau thoracique antérieur. Il peut s'associer à des anomalies rachidiennes et médullaires (14).

d. Etiopathogénie

i. Génétique

Les causes des dysraphismes sont d'abord génétiques avec un sex-ratio en défaveur du sexe féminin (0,7 :1 à 0,8 :1 pour la spina bifida, 0,45 :1 pour l'anencéphalie). Par ailleurs, la fratrie d'un individu porteur d'un dysraphisme a un risque de l'ordre de 2 à 5% soit 50 fois plus que la population générale de présenter une anomalie également. De même, les femmes ayant eu au moins 2 grossesses avec un fœtus atteint ont environ 10% de risque de récurrence sur leur future grossesse (1,3,15).

ii. Environnement

On retrouve également une part environnementale avec notamment certains agents tératogènes (acide valproïque par exemple), l'existence d'un diabète ou d'une obésité

maternels, une carence en vitamine B9 (1,15). On note que la prise de folates 2 mois avant la conception et durant le premier trimestre de grossesse prévient les dysraphismes spinaux ouverts uniquement (6).

e. Dépistage des DSF : enjeu de santé publique et recommandations

Le dépistage des dysraphies est un véritable enjeu de santé publique de par leur fréquence dans la population générale (1/1000 grossesse), et parce qu'ils constituent la deuxième malformation congénitale dans le monde après les cardiopathies congénitales (1,7,15).

Les pédiatres et tous les professionnels de santé en lien avec la petite enfance doivent y être sensibilisés de par les conséquences fonctionnelles engendrées par un retard diagnostic : il s'agit du syndrome de moelle attachée incluant troubles vésico sphinctériens, scoliose, faiblesse des membres inférieurs avec atrophie musculaire, spasticité et troubles de la sensibilité (16). Ces symptômes apparaissent le plus souvent à l'âge scolaire mais peuvent apparaître à tout âge (11,17).

Le dépistage des DSF repose avant tout sur l'examen clinique dans les premiers jours de vie, à la maternité. La fossette sacrée est un des premiers signes cliniques évocateurs, mais il très largement présent de façon physiologique chez environ 4% des nourrissons (18,19). Une fossette simple est définie par son caractère unique, médian, située à moins de 25mm de l'anus et mesurant moins de 5mm de diamètre (7,16,19). Elles ne nécessitent pas d'exploration complémentaire lorsqu'elles sont isolées devant le très faible risque de dysraphisme occulte sous-jacent (environ 0,3% à 3% selon la littérature), la proportion d'enfant devant bénéficier d'une chirurgie de défixation médullaire est d'autant moindre, estimée à moins de 0,1% (16,19–21).

Le caractère isolé de la fossette sacrée est à souligner, puisqu'un nourrisson présentant une fossette sacrée simple mais par ailleurs atteint d'une anomalie congénitale est plus à risque d'être porteur d'un dysraphisme spinal occulte sous-jacent (9,19).

D'autres signes cliniques sont associés à un dysraphisme, tel que la présence d'une hypertrichose, un hémangiome ou angiome, un sillon fessier dévié ou bifide, la présence d'une malformation ano rectale ou d'une masse sous cutanée sacrée, un reliquat embryonnaire cutané (16,19,21–23). Les recommandations et les pratiques sont peu standardisées quant à ces lésions (24).

L'IRM médullaire est le gold standard pour établir le diagnostic de dysraphisme fermé. Cependant il ne s'agit pas d'un examen de première ligne du fait de sa réalisation difficile chez un jeune nourrisson devant la nécessité de rester immobile, et son coût (4,22).

L'examen complémentaire de dépistage est l'échographie médullaire en première ligne. Il s'agit d'une technique non invasive, peu coûteuse et sûre avec une sensibilité et une spécificité estimées à 96% (23,25,26).

L'examen doit être réalisé de préférence après 42,5 semaines d'âge corrigé, et avant 3 à 6 mois de vie. En effet, une échographie médullaire réalisée trop précocement peut induire des faux négatifs dus à un cône médullaire et des racines nerveuses moins mobiles, et un filum terminal difficilement visible de par une moindre quantité de liquide céphalo spinal (21,27,28). A l'inverse une échographie médullaire réalisée trop tardivement est difficilement interprétable du fait de l'ossification rachidienne débutante (23,26).

f. Objectifs de l'étude

Notre étude a pour objectif principal de déterminer la proportion d'échographies médullaires anormales réalisées chez les nourrissons à l'Hôpital Jeanne de Flandre dans le cadre du dépistage d'un dysraphisme fermé sur signes d'appels cliniques. Les objectifs secondaires visent à recueillir ces signes cliniques d'appel afin d'étudier leur proportion dans la population d'enfant ayant une échographie anormale, et de comparer ces données avec la littérature. Nous décrirons ensuite le parcours de soin de ces patients.

II. Article

A. Introduction

Spinal dysraphism is a congenital disorder caused by an abnormal closure of the neural tube during embryogenesis. They are classified as opened (*spina bifida aperta*) with exposed neural tissue, or occult when the neural tube isn't exposed, covered by skin. Opened dysraphism are most commonly screened during fetal life and are rather in the field of obstetrics. The challenge for pediatricians is to detect in first days of life closed dysraphisms, because they can result in progressive neurologic dysfunction and should be detected as soon as possible (2,4,9,11). The screening is based on systematic clinical examination of newborn, looking for suggestive clinical signs, such as hypertrichosis, hemangioma, skin tag, large sacral dimple >5 mm or dimple located > 2,5cm from the anus, anorectal anomaly, duplicated or deviated gluteal cleft. This screening is yet challenging, because some clinical signs are present in the general population in a physiological way. For example, a simple isolated coccygean dimple, less than 2,5cm from the anus and less than 5 mm diameter-wide, in a midline location, without visible drainage or associated cutaneous stigmata is not associated with spinal dysraphism. It represents 4% of the healthy population (16,21).

Personal and familial history is also important to consider because an increase in the risk of dysraphism has been reported for second and third degree relatives (2,29,30). However, certain congenital malformations are associated with the presence of dysraphism, which can constitute well-known sequences such as the Currarino triad, or VACTERL syndrome (8,12).

When physical examination and patient's history raise a clinical suspicion of occult dysraphism, either ultrasonography or magnetic resonance imaging (MRI) are used to assess the presence of a lesion (7,17,19,21,25). Most commonly, ultrasonography is performed in first line for its low cost, access facility, and high sensitivity and specificity (23,26,27) ; more over, it is a non invasive method. It is preferably performed before the age of 3 months, before vertebral ossification (22,27,28).

Gold standard imaging technique remains MRI, as it is superior in demonstrating a topographic relationship of intra and extravertebral components (4,13,22). However, it is an expensive method, technically difficult to perform in young infants.

The presence of atypical skin lesion or abnormal imaging should lead to a neurosurgical consultation. Indeed, a detethering surgery could be necessary in a prophylactic way to avoid symptoms of tethered spinal cord such as neurological dysfunction, urinary troubles, back pain (11,13,22).

Our study aimed to evaluate screening practices for occult spinal dysraphisms at Jeanne de Flandre Hospital. Our main objective is to determine the rate of dysraphism in patients screened to undergo US or MRI examination. Other objectives were to describe clinical warning signs, and patients care pathway.

B. Patients and methods

1. Study design

Our study was a single center study, descriptive and observational, approved by the National Commission on Informatics and Freedom (CNIL) and the Data Protection Advisory Committee. Patients were informed of the use of their medical information anonymously, through the welcome booklet during hospitalization.

The **primary objective of our study** was to assess the rate of abnormal medullary ultrasonography prescribed for screening occult spinal dysraphism at Jeanne de Flandre Hospital.

Secondary objectives were to describe suspicious clinical elements, especially for patients with abnormal ultrasonography, and retrospectively follow their care pathway.

2. Patients

The patients included in this study were born in Jeanne de Flandre Hospital, all of them underwent a spinal ultrasonography between 1st January 2017 to 31st December 2021.

Inclusion criteria were: undergoing a spinal ultrasound for a clinical lesion in sacral-coccygeal region.

Non-inclusion criteria were: undergoing a spinal ultrasound for a systematic malformation assessment without any local clinical sign of dysraphism.

3. Data collection

Patients data were collected from their medical records, retrospectively. Data were collected from birth to an eventual spinal surgery.

The patient's characteristics that were studied included: baseline characteristics such as term, weight and height at birth, mode of delivery, sex, findings at clinical examination, age at ultrasound and result of the ultrasound. The course of care was also collected with in particular: medullary MRI performing, age at MRI, type of lesion on MRI, and age at surgery if applicable.

4. Statistical analysis

Categorical variables are reported as frequency (percentage). Continuous variables are reported as mean (standard deviation, SD) in the case of normal distribution or median (interquartile range, IQR) otherwise. Normality of distributions was assessed using histograms and using the Shapiro-Wilk test.

Association between patients characteristics and medullary ultrasonography results (normal vs. abnormal) was evaluated using Chi-Square test or for categorical variables, Mann-Whitney U test for continuous non-gaussian variables and Student t test for continuous gaussian variables.

The rate of abnormal medullary ultrasonography was estimate with its 95% confidence interval.

All statistical tests were done at the two-tailed α -level of 0.05 using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

C. Results

1. Patients, demographics and baseline characteristics

A total of 271 infants underwent spinal ultrasonography during the studied period. 127 (46%) of them underwent spinal ultrasound for a systematic malformation assessment

without any local clinical sign (**Figure 1**). These patients were excluded because this study focuses on screening for patients with sacral dimples and other sacral-coccygeal clinical signs.

Of the remaining 144 infants who were included in the analysis, 85 (59.4%) were male, 2/3 were born vaginally (67.4%). The average weight was 2864g and average height was 47.72cm. The median term at birth was 39 gestational weeks with a minimum of 26 weeks and a maximum of 42 weeks (**Table 1**).

Figure 1. Flow diagram showing the study population and the care pathway.

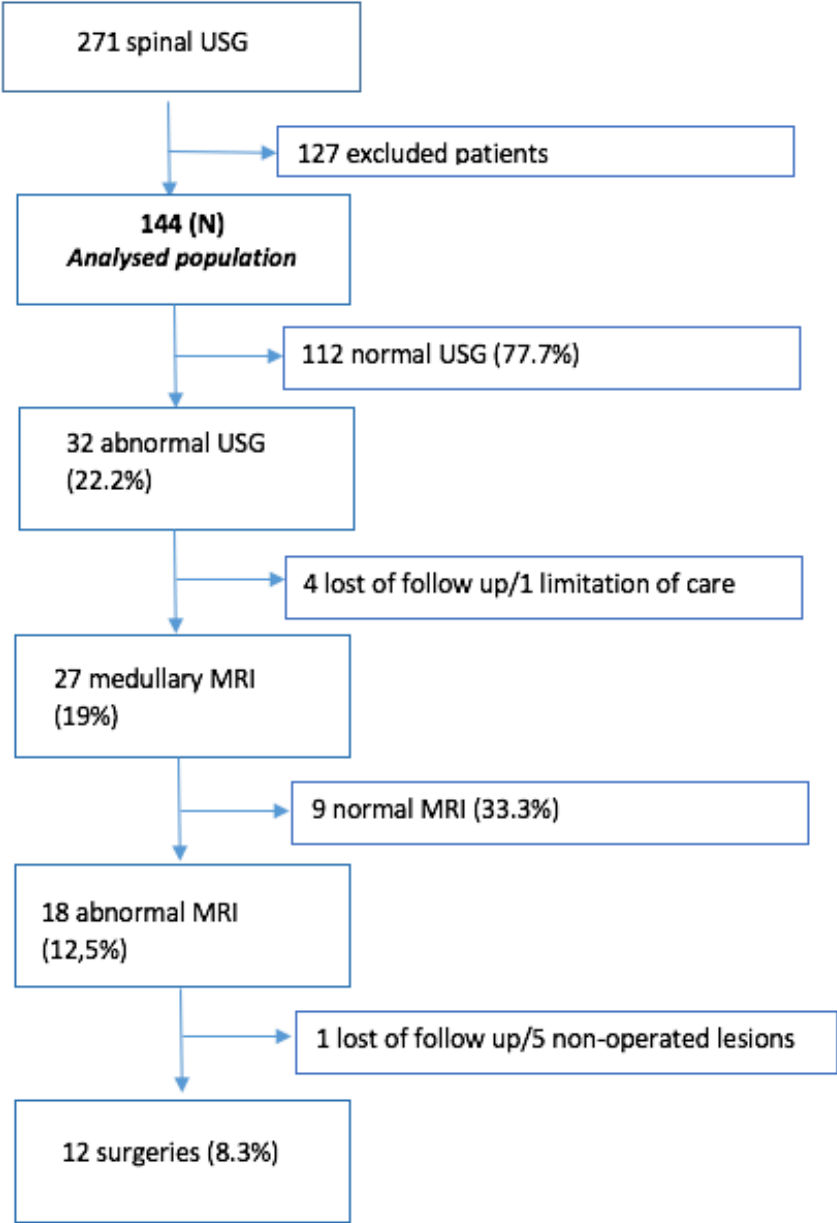


Table 1. Baseline characteristics of the study population and comparison between normal vs. abnormal ultrasound groups.

Variable	Studied population	Normal USG	Abnormal USG	P value
Sex				0.42
Male	85/143 (59.4)	64/111 (57.7)	21/32 (65.6)	
Female	58/143 (40.6)	47/111 (42.3)	11/32 (34.4)	
Delivery method				0.29
CS	44/135 (32.6)	36/103 (35.0)	8/32 (25.0)	
VD	91/135 (67.4)	67/103 (65.0)	24/32 (75.0)	
Birth weight (g)	2864 ± 798.5	2799 ± 828.1	3088 ± 648.3	0.071
Birth height (cm)	47.72 ± 3.096	47.54 ± 2.952	48.39 ± 3.583	0.31
Gestational age (wk)	39.00 (36.00 ; 40.00)	39.00 (36.50 ; 40.00)	39.00 (36.00 ; 39.00)	0.73

Values are presented as mean ± SD, as median (IQR) or as numbers (%).

VD, vaginal delivery; CS, cesarean section; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

2. Physical examination findings in study population

Physical examination found 60 (41.7%) infants with simple sacral dimple. They were associated to another congenital anomaly for 10 (6.9%) infants. In the other cases, local physical examination found 45 (31.9%) anorectal malformation, 17 (12.1%) skin abnormality such as an angioma or diverticulum, 10 (6.9%) anomaly on the gluteal cleft (deviated or duplicated), 4 (2.8%) hypertrichosis, 2 (1.4%) meningocele. These signs were associated with each other or isolated. A sacral dimple associated to a local anomaly was called “complex sacral dimple” and collected for 15 (10.4%) infants.

Table 2 outlines the physical examination findings.

Table 2. Physical examination findings in study population

Simple sacral dimple	60/144 (41.7)
With other congenital anomaly	10/144 (6.9)
Complex sacral dimple	15/144 (10.4)
Skin tag or diverticulum	17/141 (12.1)
Deviated or duplicated gluteal cleft	10/144 (6.9)
Hypertrichosis	4/141 (2.8)
Meningocele	2/141 (1.4)
Anorectal anomaly	45/141 (31.9)

Values are presented as numbers (%).

3. Outcome of medullary ultrasound, link with examination findings

All the patients in this study underwent ultrasonography for screening a spinal dysraphism. The median age at ultrasonography was 4 days, with a minimum of 0 days and a maximum of 127 days. 32 infants (22.2%) [15.43 ; 29.01] had an abnormal ultrasonography, suspecting an occult dysraphism. The clinical data for infants with abnormal ultrasound are reported in the **Table 3**.

Table 3. Physical examination findings reported to ultrasonography result.

	Normal USG	Abnormal USG	p value
Simple sacral dimple	54/112 (48.2)	6/32 (18.8)	0.008
With other congenital anomaly	9/112 (8.0)	1/32 (3.1)	NA
Complex sacral dimple	10/109 (9.2)	5/32 (15.6)	0.52
Skin tag or diverticulum	15/109 (13.8)	2/32 (6.3)	0.36
Deviated or duplicated gluteal cleft	4/112 (3.6)	6/32 (18.8)	0.008
Hypertrichosis	3/109 (2.8)	1/32 (3.1)	NA
Meningocele	0/109 (0.0)	2/32 (6.3)	NA
Anorectal anomaly	34/109 (31.2)	11/32 (34.4)	0.73

Values are presented as number (%).

NA, not applicable.

Baseline patient characteristics did not differ significantly between the 2 populations normal vs abnormal ultrasound. The p-values are presented in **Table 1**.

There was a significant difference for the presence of a gluteal cleft abnormality between the groups abnormal and normal ultrasound (18.8% vs. 3.6% respectively, $p=0.008$), and for the presence of a simple sacral dimple (18.8% vs 48.2% respectively, $p=0.008$).

4. Course of care

After neurosurgical opinion, 27 infants (19% of the studied population) underwent medullary MRI. We note that 2 patients who had a normal USG still underwent a medullary MRI. Four patients were lost of follow up, and 1 patient had a proportionate

care decision. Median age at MRI was 2 months with a minimum of 0 month and a maximum of 10 months.

Between the 27 infants, a lesion on spinal cord was identified on MRI for 18 of them (66,7% of abnormal USG and 12.5% of the study population). None of the 2 patients with a normal USG had any anomaly identified. Most lesions identified on MRI were an abnormality in the filum terminale (thick or lipomatous). The lesions are described in **Table 4**.

Twelve infants underwent a surgical treatment (approximately 2/3 of abnormal MRI) corresponding to 8.3% of the study population. Median age at surgery was 8.5 months (5.5 ; 9.5). Fifty percent of them (6 infants) were symptomatic before surgery (brisk tendon reflexes, no jet urine, motor asymmetry...).

The 6 remaining infants with abnormal MRI were either lost of follow up, either benefited of a simple follow up for the following lesions: caudal regression syndrome, malformative persistence of terminal ventricle, filar cyst.

Table 4. Lesions identified on MRI and surgical management.

<i>Lesion identified</i>	N = 18
Malformative persistence of terminal ventricle	1 (5.6)
Filum terminal lesion (thick or lipomatous)	10 (55.6)
Meningocele	2 (11.1)
Caudal regression syndrome	2 (11.1)
Filar cyst	3 (16.7)
<i>Surgical management</i>	12 (66.7)

Values are presented as number (%).

D. Discussion

1. Main results

In our study, 144 infants underwent spinal USG to detect occult dysraphism in the face of clinical sacro-coccygeal abnormalities in Jeanne de Flandre Hospital from 1st January 2017 to 31st December 2021.

Ultrasonography was performed mostly for the presence of a simple sacral dimple (41.7%), or an anorectal anomaly (31.9%). Thirty-two (22.2%) ultrasonography were found abnormal. There were statistically more abnormal ultrasounds in patients with a gluteal cleft anomaly, and fewer in patients with a simple sacral dimple ($p = 0.008$).

Most cases underwent a spinal MRI, confirming the diagnosis of occult dysraphism for 18 of them (12.5% of the study population). The care pathway led to spinal detethering surgery for 12 of them (66.7% of abnormal MRI), representing 8.3% of the study population. The majority of operated patients were carriers of a tethered cord caused by a lesion of the filum (55.6%).

2. Comparison with literature data

In the 2016 American study of Wilson et al. (19), the proportion of abnormal ultrasonography was similar to our study (20%) with a similar number of patients included. Likewise, O'Neill et al (31) found 122 patients (23%) with OSD in their total studied population of 522 infants. These results contrast with those found in Henriques et al.'s Brazilian study conducted in 2005 (15), with only 5.5% of abnormal ultrasound in the study population. Ben Sira et al (23) studied 90 isolated simple sacral dimples and 19 complex dimples. Only 1% of ultrasound was abnormal in the first group, and 5% in the second group.

This contrast may be explained by a difference in the study populations: the Brazilian study included only patients with skin “minor stigmas”, whereas our study included all clinical anomaly in sacro-coccygeal area, especially anorectal malformations which represent a large proportion of abnormal ultrasonography. Otherwise, the definition of an abnormal medullary ultrasound differs between studies: in our study any variation from normal was considered as abnormal result, whereas in Ben Sira et al’s study, low dermal tracts were for example considered as a normal variation.

Concerning physical clinical signs, in our study, indication of ultrasonography was mostly the presence of a simple sacral dimple at physical examination for almost half of the study population, while by definition these, when isolated, should not lead to complementary examination. Literature shows the same trend in other centers. In Wilson et al’s study (19), 28% of infants with an isolated simple sacral dimple underwent medullary ultrasonography. Likewise, in Brazilian study (15), 22% of infants were screened for a simple “shallow” sacral dimple. Thus, we observe a trend to over-screening in different centers worldwide. Nevertheless, a study conducted in 2010 by Ponger et al (24) showed with a questionnaire that 48% of health professional wouldn’t suggest practicing any examination for a simple sacral dimple; 30% are still in favor of performing an ultrasonography. This may be explained by the facility access of ultrasonography, which is a non-invasive and cheap examination. In addition, spinal dysraphism is a pathology with a high functional risk that does not allow any delay in diagnosis, explaining that the pediatrician over-prescribe additional examinations. However, despite the fact that ultrasonography is considered as a cheap examination, Kucera et al (21) studied the potential cost savings if ultrasonography had not been performed on infants with simple sacral dimples in a North American center: avoiding ultrasonography for these healthy infants would have save approximately 1.800.000\$.

Moreover, ultrasonography, as any medical examination for a young infant, induces parental stress to consider.

As expected, we evidenced that simple sacral dimples provided more normal ultrasonography. Most of studies have shown that simple sacral dimples screened by ultrasonography did not reveal dysraphism in most cases. In Kucera et al's study (21), only 133 infants on 3884 (3,4%) with isolated simple sacral dimple had an abnormal ultrasonography. Likewise, in 2005 Robinson et al's study (32), none of the 69 infants with simple sacral dimple had an abnormal ultrasound. However, our rate of abnormal USG in patients with simple sacral dimple (18,8%) is not negligible. This can be linked to a bias related to the retrospective data collection. Indeed in our study, data were collected from medical reports in which clinical findings can be imprecise or not exhaustive. Therefore there is probably an overestimate of the simple sacral dimple rate and an underestimate of the complex dimple rate. This is reinforced by the fact that some clinical signs seem under-represented in our cohort compared to data from the literature. For example, in the Brazilian study (15), hypertrichosis is collected for almost half of the population, versus 2,8% in our study. However, some other clinical signs are well represented in our cohort in comparison to other studies, in particular anomalies of the gluteal cleft for which we evidenced that the rate of abnormal USG was significantly higher than normal USG. The Brazilian cohort (15) collected 11% of abnormal gluteal fold in their study population, 6% in Kriss and Desai's study (16); which is similar to our rate of 6,9%. O'Neill et al (31) found a similar rate of OSD in infants with anomaly on gluteal cleft (12%) on a cohort of 522 infants. Schropp et al (33) found that there is a 5 times greater chance of having a spinal lipoma in patients with an anomaly on the gluteal fold. Zywicke and Rozzelle (7) indicate that "a deviated

or duplicated gluteal clef should raise concern for OSD, whether or not a dimple is present”.

It could be interesting to conduct a prospective study, with a harmonized way of collecting clinical data, for example a detailed questionnaire or the addition of photos in the medical file for every infant undergoing a medullar ultrasound for screening a spinal dysraphism.

Unsurprisingly, anorectal malformations are major contributors to dysraphism. This is well described in the literature; in the cohort of Levitt et al.’s study in 1997 (34), 24% of infants with an anorectal malformation had a tethered cord on MRI. Its described that the prevalence of occult spinal dysraphism in patients with anorectal anomaly vary between 10% to 52%, which agrees with our results.

Our study found a good correlation between ultrasonography and MRI findings, with approximately 2/3 of abnormal ultrasound consistent with an abnormal MRI. Our center seems to have a good yield of medullary ultrasounds for the detection of dysraphisms comparing to other centers. In the American study of Wilson et al (19), 22% of abnormal MRI were consistent with an abnormal ultrasonography. The Brazilian study (15) found a rate of 75% correlation between ultrasonography and MRI, but the sample is very small. In the corean Oh et al’s study conducted in 2020 (30), 80% of abnormal ultrasonography were correlated to an abnormal MRI. Despite a sensibility and specificity of 96% mentioned in literature, ultrasonography is an operator-dependant examination, which can explain such a difference between studies. Likewise, echographic criteria to assess suspicion of occult dysraphism isn’t well standardized as explained in Kucera et al’s study (21).

In our entire screened cohort, a very small minority had to undergo surgery. Yet, they represent the majority of children with an anomaly found on MRI. Eight percent of our study population underwent a surgical treatment. In the American study (19), among a cohort of 151 infants, 1% required neurosurgical management for a tethered cord. The cohort of 133 infants in Kucera et al's study (21) counted 3% of neurosurgical management. Lesions identified were most frequently an anomaly on the terminal filum in our cohort. Our rate of lesion on the filum is similar to the study conducted by Kucera et al (21) which showed 52% of filum anomaly (short or fatty). Harada et al (9) found an even higher rate of almost 60% in their cohort. Differences in rates of surgical management can be explained by the fact that, in our cohort, every filum terminal lesions were surgically managed most of the time in a prophylactic way, which is not the case for every centers, particularly in multicenter american cohort of Kucera et al (21), where low conus and fatty filum were not surgically managed. There is actually no consensus in french recommendations on prophylactic surgical management of filum anomaly (National Protocol for Diagnosis and Care for Lipomas of the filum terminale – HAS 2021).

E. Conclusion

Our study showed a good performance of occult dysraphism screening with a high rate of abnormal spinal ultrasound at Jeanne de Flandre Hospital. Significant differences were observed in the clinical characteristics of the children and ultrasound result: simple sacral dimple provided more normal ultrasound, whereas an anomaly on the gluteal cleft provided more abnormal ultrasound. Detethering surgery remains a rare outcome, most of the time concerning children with an anomaly on the terminale filum.

III. Conclusion

Notre étude a montré un pourcentage important d'échographies médullaires anormales dans le cadre du dépistage des dysraphismes spinaux, ce taux est similaire aux études menées dans d'autres centres avec des cohortes semblables. Ceci nous permet de conclure qu'il existe un bon rendement du dépistage des dysraphismes occultes dans notre centre. Par ailleurs, on observe une tendance au sur-dépistage des enfants porteurs d'une fossette sacrée simple, avec une échographie médullaire retrouvée le plus souvent normale dans cette population, de façon statistiquement significative. Cela dit, ce sur-dépistage se comprend aisément par le fait que l'échographie est un examen bon marché et accessible, avec un bon rendement diagnostique dans notre centre grâce à des radiologues entraînés. Par ailleurs, le taux de dysraphisme retrouvé dans notre cohorte de nourrissons porteurs de fossettes sacrées simples reste non négligeable, probablement expliqué par un biais lié à une collecte rétrospective des données dans les dossiers médicaux, avec d'éventuelles informations cliniques manquantes qui auraient plutôt qualifié la fossette de « complexe ».

Notre étude a aussi montré que les anomalies sur le sillon fessier étaient significativement plus pourvoyeuses d'échographies médullaires anormales, et donc d'un dysraphisme spinal occult. Ceci doit inciter à rester vigilant chez ces patients, comme l'encourage la littérature.

Afin d'affiner et standardiser le dépistage des patients porteurs d'anomalies cliniques sur la région sacro-coccygienne, il serait intéressant de mener une étude prospective avec une standardisation du recueil des signes cliniques pour chaque patient devant réaliser une échographie médullaire de dépistage. Ceci permettrait d'évaluer plus

précisément la qualité du dépistage des dysraphismes fermés à l'Hôpital Jeanne de Flandre et de mettre en place des protocoles précis dans les services.

Références :

1. Copp AJ, Greene NDE. Neural tube defects – disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(2):213-27.
2. Rufener SL, Ibrahim M, Raybaud CA, Parmar HA. Congenital Spine and Spinal Cord Malformations— *Pictorial Review.* *Am J Roentgenol.* mars 2010;194(3_supplement):S26-37.
3. Leck I. Causation of neural tube defects: clues from epidemiology. *Br Med Bull.* mai 1974;30(2):158-63.
4. Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology.* 13 juill 2000;42(7):471-91.
5. Eagles ME, Gupta N. Embryology of Spinal Dysraphism and its Relationship to Surgical Treatment. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* nov 2020;47(6):736-46.
6. De Wals P, Van Allen MI, Lowry RB, Evans JA, Van den Hof MC, Crowley M, et al. Impact of folic acid food fortification on the birth prevalence of lipomyelomeningocele in Canada. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(2):106-9.
7. Zywicke HA, Rozzelle CJ. Sacral Dimples. *Pediatr Rev.* 1 mars 2011;32(3):109-14.
8. Iyer RS, Khanna PC. Currarino syndrome. *Pediatr Radiol.* déc 2010;40(S1):102-102.
9. Harada A, Nishiyama K, Yoshimura J, Sano M, Fujii Y. Intraspinous lesions associated with sacrococcygeal dimples: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* juill 2014;14(1):81-6.
10. Foster MT, Moxon CA, Weir E, Sinha A. Dermal sinus tracts. *BMJ.* 4 sept 2019;I5202.
11. Michael MM, Garton ALA, Kuzan-Fischer CM, Uribe-Cardenas R, Greenfield JP. A critical analysis of surgery for occult tethered cord syndrome. *Childs Nerv Syst.* oct 2021;37(10):3003-11.
12. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 16 août 2011;6:56.
13. Cornette L, Verpoorten C, Lagae L, Plets C, Calenbergh FV, Casaer P. Closed spinal dysraphism: A review on diagnosis and treatment in infancy. *Eur J Paediatr Neurol.* janv 1998;2(4):179-85.
14. Schurink M, van Herwaarden-Lindeboom MYA, Coppes MH, Veldhuizen AG, Koetse HA, de Langen ZJ. Neurenteric cyst—a case report of this rare disorder. *J Pediatr Surg.* mai 2007;42(5):e5-7.

15. Henriques JG de B, Pianetti G, Henriques KSW, Costa P, Gusmão S. Minor skin lesions as markers of occult spinal dysraphisms—prospective study. *Surg Neurol.* janv 2005;63:S8-12.
16. Kriss VM, Desai NS. Occult spinal dysraphism in neonates: assessment of high-risk cutaneous stigmata on sonography. 1998;6.
17. Giles L. Review of tethered cord syndrome with a radiological and anatomical study: Case report. *Surg Radiol Anat.* déc 1991;13(4):339-43.
18. Powell KR, Cherry JD, Hougen TJ, Blinderman EE, Dunn MC. A prospective search for congenital dermal abnormalities of the craniospinal axis. *J Pediatr.* nov 1975;87(5):744-50.
19. Wilson P, Hayes E, Barber A, Lohr J. Screening for Spinal Dysraphisms in Newborns With Sacral Dimples. *Clin Pediatr (Phila).* 1 oct 2016;55(11):1064-70.
20. Intergluteal Dorsal Dermal Sinuses [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/000992289303201012>
21. Kucera JN, Coley I, O'Hara S, Kosnik EJ, Coley BD. The simple sacral dimple: diagnostic yield of ultrasound in neonates. *Pediatr Radiol.* févr 2015;45(2):211-6.
22. Zanello M, Zerah M, Di Rocco F. Quelle conduite devant une fossette sacrée ? *Arch Pédiatrie.* déc 2015;22(12):1298-301.
23. Ben-Sira L, Ponger P, Miller E, Beni-Adani L, Constantini S. Low-Risk Lumbar Skin Stigmata in Infants: The Role of Ultrasound Screening. *J Pediatr.* déc 2009;155(6):864-9.
24. Ponger P, Ben-Sira L, Beni-Adani L, Steinbok P, Constantini S. International survey on the management of skin stigmata and suspected tethered cord. *Childs Nerv Syst.* déc 2010;26(12):1719-25.
25. Valente I, Pedicelli A, Piacentini M, Di Serafino M, Vallone G, Speca S, et al. Spinal cord ultrasonography of the newborn. *J Ultrasound.* 7 déc 2018;22(2):113-9.
26. Kang JW. Outcome of ultrasonographic imaging in infants with sacral dimple. *Korean J Pediatr.* juin 2018;61(6):194-9.
27. Cho HH, Lee SM, You SK. Optimal Timing of Spinal Ultrasound Evaluations for Sacral Dimples in Neonates: Earlier May Not Be Better. *J Ultrasound Med.* 2019;38(5):1241-7.
28. AIUM Practice Guideline for the Performance of an Ultrasound Examination of the Neonatal Spine. *J Ultrasound Med.* 2012;31(1):155-64.
29. Byrne J. Birth defects among maternal first cousins in Irish families with a neural tube defect. *Ir J Med Sci.* sept 2010;179(3):375-80.
30. Oh JE, Lim GY, Kim HW, Kim SY. Filum terminale lipoma revealed by screening spinal ultrasonography in infants with simple sacral dimple. *Childs Nerv Syst.* mai 2020;36(5):1037-42.

31. O'Neill BR, Gallegos D, Herron A, Palmer C, Stence NV, Hankinson TC, et al. Use of magnetic resonance imaging to detect occult spinal dysraphism in infants. *J Neurosurg Pediatr.* févr 2017;19(2):217-26.
32. Robinson AJ, Russell S, Rimmer S. The value of ultrasonic examination of the lumbar spine in infants with specific reference to cutaneous markers of occult spinal dysraphism. *Clin Radiol.* janv 2005;60(1):72-7.
33. Schropp C, Sörensen N, Collmann H, Krauß J. Cutaneous lesions in occult spinal dysraphism—correlation with intraspinal findings. *Childs Nerv Syst.* févr 2006;22(2):125-31.
34. Levitt MA, Patel M, Rodriguez G, Gaylin DS, Peña A. The tethered spinal cord in patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg.* mars 1997;32(3):462-8.

AUTEUR : Nom : WAGNEZ

Prénom : Loréna

Date de soutenance : 29 mars 2023

Titre de la thèse : Étude des pratiques à l'Hôpital Jeanne de Flandre concernant le dépistage des dysraphismes spinaux fermés chez les nourrissons et description du parcours de soin.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : *Thèse de médecine*

DES + FST/option : *DES de pédiatrie*

Mots-clés : OSD, occult spinal dysraphism ; screening in newborns ; medullar ultrasonography ; sacral dimples ; filum lipoma ; tethered cord ; detethering spinal cord surgery

Résumé :

Contexte :

Les dysraphismes fermés sont dépistés dans les premiers jours de vie en premier lieu par l'examen clinique, puis par une échographie médullaire. Notre étude a pour objectif principal de déterminer le taux d'échographies médullaires anormales prescrites chez les nourrissons à l'Hôpital Jeanne de Flandre afin d'étudier les pratiques de dépistage de cette pathologie.

Méthode : Il s'agit d'une étude mono-centrique, observationnelle et rétrospective de 2017 à 2021. Les données recueillies rétrospectivement étaient le résultat de l'échographie médullaire, les caractéristiques cliniques des patients, et le parcours de soin des patients, à partir du dossier médical.

Résultats : Le taux d'échographies médullaires anormales était de 22.2% [15.43 ; 29.01] sur les 144 patients analysés. Les enfants dépistés étaient plus souvent porteurs d'une fossette sacro-coccygienne simple (41.7%) ou d'une anomalie de la région anorectale (31.9%). Les fossettes sacrées simples étaient plus souvent pourvoyeuses d'une échographie médullaire normale tandis qu'une anomalie sur le sillon fessier induisait plus souvent une échographie anormale. Une chirurgie de défixation médullaire était nécessaire pour 12 enfants (8.3% de la population étudiée).

Conclusion :

Notre étude a montré que les dysraphismes spinaux représentent une pathologie largement dépistée dans notre centre. Avec une tendance au sur-dépistage, les fossettes simples étaient pourvoyeuses d'échographies médullaires normales (bien que le taux de dysraphisme retrouvé dans cette population ne soit pas négligeable) ; à l'inverse, une anomalie sur le sillon fessier était pourvoyeuse d'une échographie anormale incitant à renforcer le dépistage chez ces patients. La prise en charge chirurgicale effectuée le plus souvent dans un cadre prophylactique concernait surtout des patients porteurs d'une lésion sur le filum terminal.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur STORME

Assesseurs :

Monsieur le Docteur RAKZA

Madame le Docteur FLAMEIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur KARNOUB

