

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 15/12/2016

Par Mme. Boidart Lydia

Prise en charge et prévention du Spina bifida

Membres du jury :

Président : M Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Haubourdin

Assesseur : M Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Mme Wierre Laurence, Docteur en pharmacie
Pharmacien d'officine à Villeneuve D'Ascq



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique

M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur le Professeur Thierry Dine,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Bernard Gressier,

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir repris la direction de ma thèse.

Merci pour votre aide précieuse, votre réactivité, votre grande disponibilité et pour tout le temps que vous m'avez consacré. Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Laurence Wierre,

Merci pour m'avoir poussée et soutenue dans l'élaboration de cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour la confiance que vous me portez tous les jours dans votre officine. Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

A mon mari Michaël Delache,

Merci pour ton soutien et la relecture de mon travail.

A ma mère Greet Ardeel,

Merci pour ton amour et ton éducation, tu as fait de mon parcours une réussite.

Table des matières

<u>Introduction</u>	12
<u>I Les anomalies de fermeture du tube neural</u>	13
1. <u>Embryogenèse</u>	13
1.1 <u>3^{ème} semaine de grossesse</u>	13
1.2 <u>4^{ème} semaine de grossesse</u>	14
1.3 <u>Poursuite de la grossesse</u>	16
2 <u>Spina bifida</u>	17
2.1 <u>Définition</u>	17
2.2 <u>Spina bifida occulta</u>	18
2.3 <u>Spina bifida aperta</u>	20
2.3.1 <u>Méningocèle</u>	20
2.3.2 <u>Myéломéningocèle</u>	22
3 <u>Diagnostic prénatal</u>	24
3.1 <u>L'échographie</u>	25
3.2 <u>L'alpha-foetoprotéine</u>	26
3.3 <u>Acétylcholinestérase</u>	27
3.4 <u>Décision après le diagnostic</u>	27
4 <u>Prise en charge</u>	29
4.1 <u>Les handicaps</u>	29
4.1.1 <u>La paralysie</u>	30
4.1.2 <u>Les troubles vésicaux</u>	30
4.1.3 <u>Les pathologies associées</u>	32
4.1.3.1 <u>L'hydrocéphalie</u>	32
4.1.3.2 <u>Malformation d'Arnold Chiari de type II</u>	32
4.1.3.3 <u>Syringomyélie</u>	33
4.1.4 <u>Conséquences secondaires</u>	34
4.2 <u>Les traitements</u>	35
4.2.1 <u>In Utero</u>	35
4.2.2 <u>Après l'accouchement</u>	36
4.2.2.1 <u>La chirurgie</u>	36
4.2.2.1.1 <u>La dérivation</u>	37
4.2.2.1.2 <u>Chirurgie urologique</u>	38
4.2.2.1.3 <u>Chirurgie orthopédique</u>	39
4.2.2.2 <u>Prise en charge multidisciplinaire</u>	39
4.2.2.2.1 <u>Incontinence urinaire</u>	39

4.2.2.2.2	<u>Orthopédie</u>	40
4.2.2.2.3	<u>Les escarres</u>	42
4.2.2.2.4	<u>La constipation</u>	43
4.3	<u>La vie avec ce handicap</u>	49
II	<u>Épidémiologie</u>	50
1	<u>Fréquences</u>	50
1.1	<u>Dans le temps</u>	50
1.1.1	<u>Les années</u>	50
1.1.2	<u>Les saisons</u>	52
1.2	<u>Dans l'espace</u>	53
1.2.1	<u>Les pays</u>	53
1.2.2	<u>Les régions</u>	55
1.3	<u>Selon les facteurs ethniques</u>	56
1.3.1	<u>L'origine ethnique</u>	56
1.3.2	<u>Les religions</u>	58
1.4	<u>Selon les familles</u>	60
1.4.1	<u>Récurrence</u>	60
1.4.2	<u>Sex ratio et cas des jumeaux</u>	61
1.4.3	<u>Le milieu socio-économique</u>	61
2	<u>Les étiologies</u>	62
2.1	<u>La génétique</u>	62
2.1.1	<u>Le gène MTHFR</u>	62
2.1.1.1	<u>Rappel sur la synthèse des acides aminés</u>	62
2.1.1.2	<u>Mutation du gène MTHFR</u>	63
2.1.2	<u>Les gènes de la méthionine synthase et de la méthionine synthase réductase</u>	64
2.1.3	<u>Le RFC</u>	65
2.1.4	<u>Le locus T</u>	65
2.1.5	<u>Vangl1</u>	66
2.2	<u>Les carences en vitamines</u>	68
2.2.1	<u>Carence en folates</u>	68
2.2.2	<u>Carence en vitamine B12</u>	69
2.2.3	<u>Carence en zinc</u>	69
2.3	<u>Les agents tératogènes</u>	70
2.3.1	<u>Les anticonvulsivants</u>	70
2.3.2	<u>L'alcool</u>	75
2.3.3	<u>Les pesticides et les produits chimiques</u>	76

2.4	<u>Autres facteurs de risques</u>	77
2.4.1	<u>Le diabète</u>	77
2.4.2	<u>L'obésité</u>	78
III	<u>Prévention par l'acide folique</u>	79
1	<u>L'acide folique</u>	79
1.1	<u>Structure</u>	80
1.1.1	<u>La vitamine B9</u>	80
1.1.2	<u>Les dérivés</u>	81
1.1.2.1	<u>Les polyglutamates</u>	81
1.1.2.2	<u>Les dérivés réduits</u>	82
1.2	<u>Biochimie</u>	82
1.2.1	<u>Absorption digestive</u>	82
1.2.2	<u>Transport</u>	83
1.2.3	<u>Métabolisme intracellulaire</u>	84
1.2.4	<u>Élimination</u>	85
1.2.5	<u>Concentrations des folates chez l'Homme</u>	85
1.3	<u>Rôles physiologiques</u>	86
1.3.1	<u>Rôles des dérivés foliques :</u>	86
1.3.1.1	<u>Inter-conversion glycine, sérine</u>	86
1.3.1.2	<u>Catabolisme de la glycine</u>	86
1.3.1.3	<u>Synthèse de la méthionine</u>	87
1.3.1.4	<u>Dégradation de l'histidine</u>	87
1.3.1.5	<u>La synthèse des bases purines</u>	88
1.3.1.6	<u>La synthèse des bases pyrimidines</u>	88
1.3.1.7	<u>Rôle dans la synthèse protéique</u>	89
1.3.1.8	<u>Méthylation des amines biologiques</u>	89
1.3.2	<u>Rôle de l'acide folique</u>	90
1.4	<u>Les apports</u>	90
1.4.1	<u>Les sources</u>	90
1.4.2	<u>Les besoins</u>	92
1.5	<u>Les carences</u>	93
1.5.1	<u>Symptomatologie</u>	93
1.5.1.1	<u>Les signes cliniques</u>	93
1.5.1.2	<u>Les signes biologiques</u>	93
1.5.2	<u>Les causes</u>	94
1.5.2.1	<u>Les carences d'apport</u>	94

1.5.2.2	<u>Les carences d'absorption.....</u>	<u>95</u>
1.5.2.3	<u>Les carences par augmentation des besoins ou des excréations.....</u>	<u>95</u>
1.5.2.4	<u>Les médicaments.....</u>	<u>96</u>
1.5.3	<u>Diagnostic.....</u>	<u>97</u>
1.5.3.1	<u>Dosages statiques.....</u>	<u>97</u>
1.5.3.2	<u>Dosages dynamiques.....</u>	<u>98</u>
2	<u>Prévention par l'acide folique.....</u>	<u>98</u>
2.1	<u>La prévention secondaire.....</u>	<u>99</u>
2.1.1	<u>La récurrence.....</u>	<u>99</u>
2.1.2	<u>Le cas des femme épileptique.....</u>	<u>101</u>
2.2	<u>La prévention primaire.....</u>	<u>101</u>
2.3	<u>Informar la population.....</u>	<u>103</u>
2.3.1	<u>Connaissance des femmes.....</u>	<u>103</u>
2.3.2	<u>Le PNNS.....</u>	<u>104</u>
2.3.3	<u>Rôle des professionnels de santé.....</u>	<u>105</u>
3	<u>La supplémentation en pratique.....</u>	<u>106</u>
3.1	<u>Le mécanisme d'action.....</u>	<u>106</u>
3.2	<u>Par quels moyens.....</u>	<u>106</u>
3.2.1	<u>L'enrichissement des aliments.....</u>	<u>106</u>
3.2.2	<u>Les médicaments.....</u>	<u>109</u>
3.3	<u>Quand commencer la prévention.....</u>	<u>110</u>
3.4	<u>Les doses recommandées.....</u>	<u>111</u>
3.5	<u>Innocuité.....</u>	<u>111</u>
	<u>Conclusion.....</u>	<u>114</u>
	<u>Bibliographie.....</u>	<u>116</u>

Introduction

Les carences en vitamines sont nombreuses, ceci, évidemment, dans les pays en voie de développement mais également dans les pays industrialisés. La vitamine B9, encore appelée acide folique, a un rôle important dans la croissance et le développement du fœtus. Chez la femme enceinte, un manque de cette vitamine peut provoquer des anomalies congénitales et notamment le spina bifida.

Le spina bifida est une anomalie de fermeture du tube neural survenant dans le premier trimestre de la grossesse. C'est une malformation localisée de la moelle épinière. Nous verrons dans une première partie les différentes formes de spina bifida, leurs apparitions et leurs diagnostics. Le spina bifida est un handicap que l'on ne peut pas guérir mais qu'il faudra prendre en charge dans plusieurs disciplines.

En France, chaque année, environ une grossesse sur 1000 est concernée par les anomalies de fermeture du tube neural, soit environ 700 grossesses par an. La fréquence varie selon un certain nombre de facteurs : géographiques, saisonniers, ethniques ou bien encore du type de grossesse. Les étiologies sont également diverses. Plusieurs facteurs de risque sont connus tels que les antiépileptiques, l'obésité ou le diabète. En effet, l'acide valproïque utilisé dans les épilepsies et les troubles bipolaires chez la femme enceinte soulèvent de nos jours de larges interrogations. Cette molécule entraîne en plus des anomalies de type spina bifida des troubles neuro-développementaux. La seconde partie sera consacrée aux fréquences d'apparition du spina bifida et à ses étiologies avec, notamment, le problème des anticonvulsivants.

Cette anomalie se constitue donc très tôt au moment où la femme découvre sa grossesse. Il faut de ce fait agir en amont par le biais de la prévention. La troisième partie consistera à étudier la prévention primaire et secondaire de cette malformation congénitale. En effet, la prise d'une supplémentation en acide folique par la femme, avant et au moment de la conception, est susceptible de diminuer l'incidence du spina bifida.

Les anomalies de fermeture du tube neural

Au tout début de la grossesse, c'est-à-dire au cours des troisième et quatrième semaines de grossesse, se forme le tube neural. Nous allons faire un rappel sur le développement de la grossesse afin de comprendre l'apparition des anomalies de fermeture du tube neural.

1. Embryogenèse

La période embryonnaire, encore appelée organogenèse, a lieu du 14^{ème} au 60^{ème} jour de grossesse. Durant cette période va se dérouler la genèse des organes, c'est à dire leur mise en place et leur différenciation. C'est une période très critique car les organes sont très sensibles et les cellules sont en cours de multiplication alors que la femme n'a pas toujours conscience d'être enceinte. Les conséquences d'une anomalie lors de cette phase conduit à des malformations irréversibles.

Au cours de la deuxième semaine de développement embryonnaire, l'embryoblaste se scinde en hypoblaste et en épiblaste qui forment, ensemble, le disque embryonnaire didermique.

1.1 3^{ème} semaine de grossesse [1,2]

À partir du 15^{ème} jour apparaît la ligne primitive au niveau de la ligne médiane du disque didermique. Les cellules épiblastiques migrent à travers celle-ci. Certaines envahissent l'hypoblaste pour former l'endoblaste définitif tandis que d'autres s'arrêtent entre l'épiblaste et l'hypoblaste, donnant naissance au mésoblaste. L'épiblaste, quant à lui, devient l'ectoblaste. L'embryon est, à ce stade, tridermique. Ce phénomène est appelé granulation.

La ligne primitive régresse ensuite en direction caudale. Elle ne représente plus qu'environ 15% de la longueur de l'embryon alors qu'au 16^{ème} jour, elle faisait la moitié de l'embryon. Aux environs du 20^{ème} jour, la ligne primitive produit l'éminence caudale mésoblastique.

Des cellules s'invaginent au niveau du nœud de Hensen (extrémité crânienne de la ligne primitive) et migrent sur la ligne médiane pour former la notochorde. À partir de l'ectoderme sus-jacent, celle-ci va permettre la formation de la plaque neurale. À l'extrémité céphalique de cette plaque va se former le futur cerveau. De l'autre côté, au pôle caudale, la plaque est effilée et sera à l'origine de la moelle épinière. Vers la fin de la 3^{ème} semaine, les bords latéraux de la plaque vont se relever, transformant ainsi la plaque en gouttière neurale.

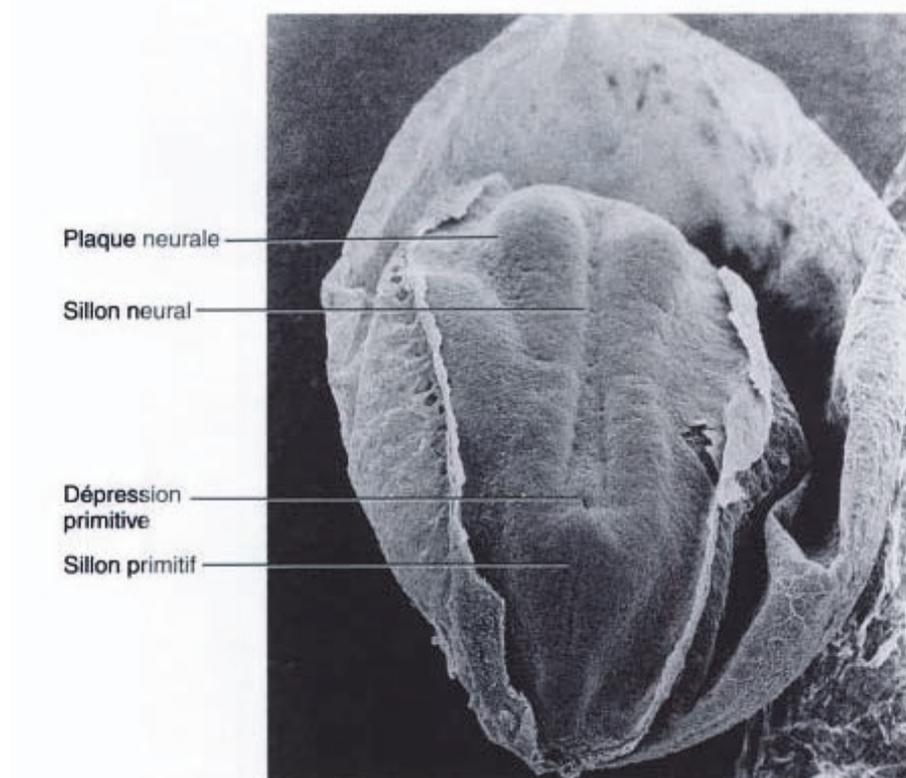


Fig 1- Surface ectodermique d'un disque embryonnaire comparable à un embryon humain à 19 jours [1]

1.2 4^{ème} semaine de grossesse [1,3,4]

Cette période de gestation est caractérisée par le phénomène de neurulation. C'est au cours de cette semaine que va se former le tube neural et qu'il va se fermer. Au 22^{ème} jour, les bords de la gouttière neurale se rejoignent et fusionnent. À ce stade, la future moelle épinière (partie caudale de la plaque) ne représente qu'environ 25% de la longueur totale de la plaque. La fusion des bords latéraux va donner naissance au tube neural. À chaque extrémité, le tube est encore ouvert par les neuropores. Le neuropore rostral (antérieur) se ferme vers le 25^{ème} jour de gestation.

Quant au neuropore caudal (postérieur), il se ferme vers le 27^{ème} jour. Le spina bifida résulte d'un défaut de fermeture du neuropore postérieur. Il représente environ 50% des anomalies du tube neural.

Jours	Événements caractéristiques
14-15	Apparition de la ligne primitive
16-18	Début de formation de la chorde
19-20	Apparition de la plaque neurale
22-23	Fusion des bords de la gouttière neurale formation du tube neural
24-25	Fermeture du neuropore antérieur
26-27	Fermeture du neuropore postérieur

Tableau 1 : Résumé des différents événements aboutissant à la fermeture du tube neural [3]

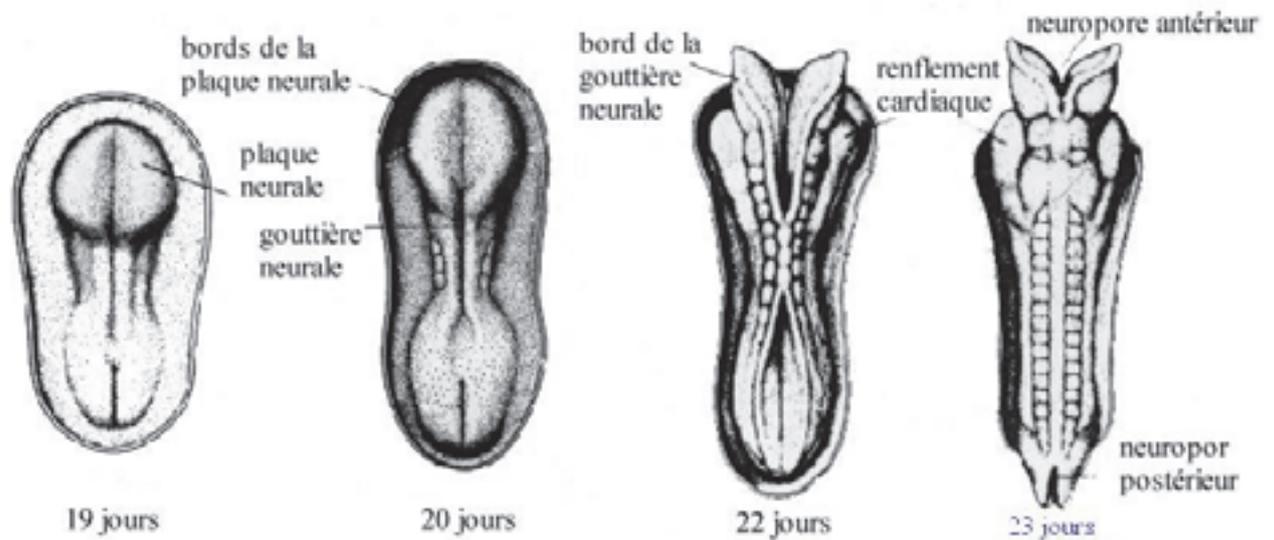


Fig 2 - Embryon de 19 à 23 jours de gestation [5]

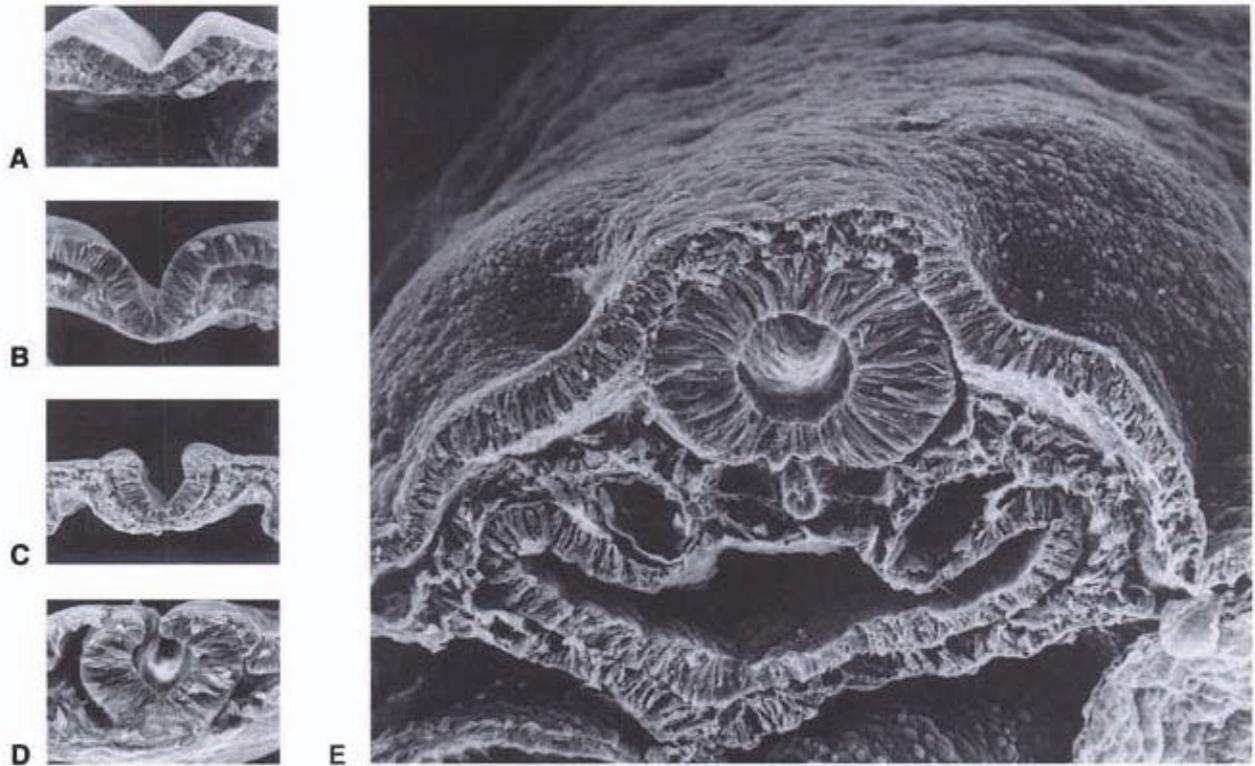


Fig 3 – 4^{ème} semaine de grossesse [1]

Les images A à C montrent la neurulation, la plaque neurale se présente comme des plis. Sur l'image D, les bords latéraux des plis neuraux se rencontrent sur la ligne médiane et fusionnent. L'image E met en évidence la formation du tube neural.

Un défaut de fermeture du tube neural perturbe l'induction des arcs vertébraux sus-jacents et ceux-ci sont incapables de fusionner sur la ligne médiane dorsale pour circonscrire le canal vertébrale. En effet, les somites qui apparaissent à partir du 20^{ème} jour de grossesse et qui sont situés de part et d'autre du tube neural sont à l'origine du sclérotome. Les cellules de ce dernier vont entourer la moelle épinière pour former les vertèbres. Le spina bifida correspond à un canal vertébral ouvert.

1.3 Poursuite de la grossesse [1,2]

Le spina bifida aperta serait dû à une anomalie de neurulation secondaire. Celle-ci se déroule durant le 2^{ème} mois de grossesse (de la 4^{ème} à la 7^{ème} semaines de développement). Ce serait l'éminence caudale, et non la plaque neurale, qui donnerait naissance à la partie caudale du tube neural et qui serait donc à l'origine de la moelle épinière.

La moelle épinière aura sa forme définitive aux environs de la 8^{ème}-10^{ème} semaine. Les méninges, constituées par la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère, entourent la moelle épinière qui est localisée dans le canal vertébral.

Une anomalie de tube neural de type spina bifida n'empêche pas la poursuite de la grossesse. Les organes se développent et mûrissent pendant la période fœtale. Néanmoins, à la naissance, le bébé va présenter une protubérance au niveau dorsal souvent associée à de lourds handicaps.

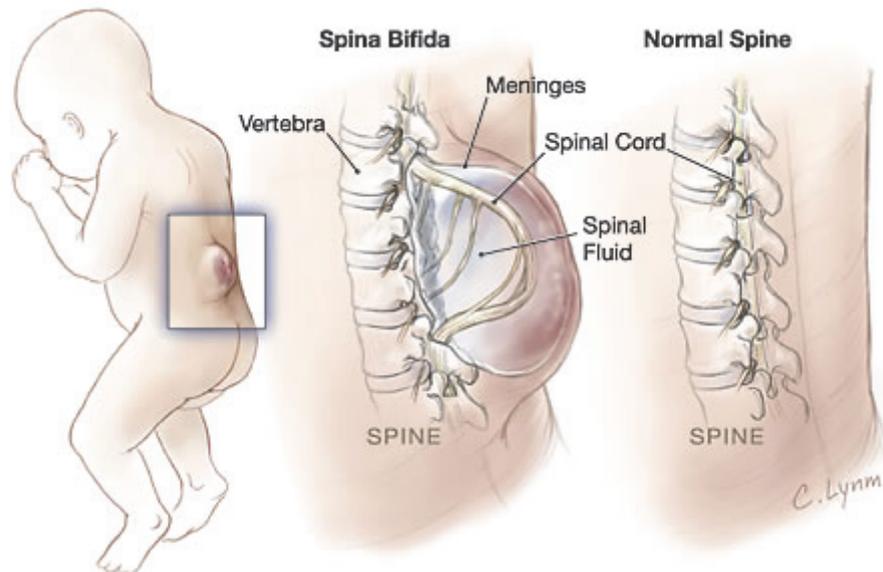
Après ce rappel sur le développement de l'embryon, nous allons définir plus précisément à quoi correspond un spina bifida et ses différentes formes.

2 Spina bifida [5,6]

Les défauts de fermeture du tube neural font partie des malformations congénitales les plus fréquentes. Différentes pathologies telles que l'anencéphalie, le spina bifida, l'encéphalocèle, le craniorachischisis, des anomalies doubles du tube neural, l'acrânie, l'exencéphalie, le facio-cranioschisis et le facio-cranio-rachischisis sont des anomalies du tube neural. Parmi elles, l'anencéphalie et le spina bifida sont les plus fréquemment rencontrées. L'anencéphalie signifie « sans encéphale ». L'encéphale est l'ensemble des organes contenus dans la cavité crânienne. Les bébés anencéphales survivant à l'accouchement n'ont qu'une espérance de vie de quelques heures voire quelques jours. Nous étudierons essentiellement, comme anomalie de fermeture du tube neural, le spina bifida qui est, quant à lui, compatible avec une vie extra-utérine mais qui engendre souvent des handicaps.

2.1 Définition [7]

Spina signifie épine (et désigne la partie postérieure des vertèbres), bifida veut dire fendue en deux. Le terme « spina bifida » est le plus couramment utilisé mais on peut également appeler cette anomalie « dysraphie médullaire » ou encore « hydroschisis externe rétro-médullaire ». Il s'agit d'une malformation congénitale localisée dans la moelle épinière qui correspond à l'absence de fusion des arcs postérieurs vertébraux provoquant le plus souvent une protrusion de la moelle.



© copyright 2001 American Medical Association

Fig 4 : spina bifida [9]

Il existe différents types de spina bifida dont les aspects cliniques sont plus ou moins graves. En effet, on observe deux principaux genres de spina bifida : l'occulta et l'aperta.

2.2 *Spina bifida occulta* [1,2,7]

Spina bifida occulta désigne une malformation cachée de la colonne vertébrale. Cette forme de spina bifida est la moins grave, elle est généralement asymptomatique. Elle est très fréquente vu qu'elle concerne environ 10% de la population. Cette pathologie est souvent découverte de façon fortuite lors d'une radiographie ou d'un examen du dos. La majorité des patients ne savent pas qu'ils ont un spina bifida occulta.

Contrairement au spina bifida de type aperta, l'occulta ne présente pas de hernie étant donné que seul l'arc vertébral postérieur est touché. Effectivement, le tube neural sous-jacent est normal et ne sort pas du canal vertébral. Cette anomalie se localise surtout au niveau des derniers segments lombaires ou sacraux mais peut également se trouver à n'importe quelle hauteur de la colonne vertébrale. A cet endroit, au niveau de la peau, on observe généralement une touffe de poils, un angiome, un nævus pigmenté ou une petite dépression.



Fig 5 : spina bifida occulta [8]

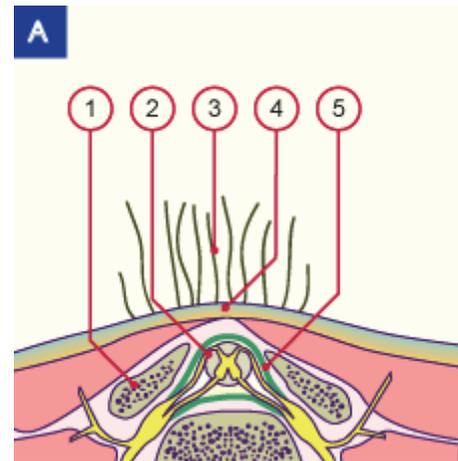


Fig 6 : coupe transversale [2]

1 : arc vertebraal, 2 : moelle épinière, 3 : touffe de poils, 4 : peau, 5 : dure-mere



Fig7 – une touffe de poils, signe caractéristique du spina bifida occulta [9]

2.3 *Spina bifida aperta* [10]

On l'appelle aussi Spina bifida sans autre précision ou spina bifida ouvert. Ce type de Spina bifida correspond aux formes les plus sévères et les plus handicapantes. Elles représentent environ 90% des Spina bifida. Il existe dans cette forme une déhiscence au niveau des structures osseuses suite à une non fermeture du rachis avec, en plus, une atteinte des méninges et/ou de la moelle épinière. Les enfants atteints de cette pathologie présentent une tuméfaction dans le bas du dos (région lombo-sacrée).

On distingue deux grandes sortes d'aperta : le méningocèle (10%) et le myéломéningocèle (90%). Le suffixe « cèle » signifie tumeur, hernie.

2.3.1 Méningocèle [11,12]

Le méningocèle est la forme la plus bénigne des aperta. La moelle épinière est à sa place, c'est-à-dire localisée dans le canal rachidien. Par contre, les méninges vont se situer sous la peau. En effet, l'arachnoïde et la dure-mère font protrusion à travers l'ouverture de l'arc vertébral postérieur. La hernie ainsi formée contient le liquide céphalo-rachidien.

L'épiderme qui recouvre le méningocèle est souvent atrophié. Étant donné que le système nerveux est normal, l'enfant ne sera pas paralysé. Néanmoins, dans quelques cas, la peau qui enveloppe la hernie peut être absente. Dans cette situation, les méninges sont mises à nues et pourraient se rompre laissant ainsi couler le liquide céphalo-rachidien. L'écoulement de ce liquide peut entraîner une méningite qui est souvent mortelle.

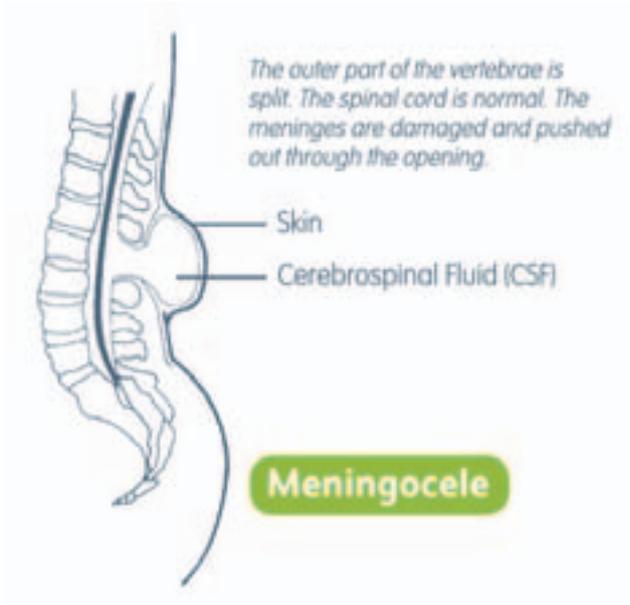


Fig 8 : méningocèle [8]

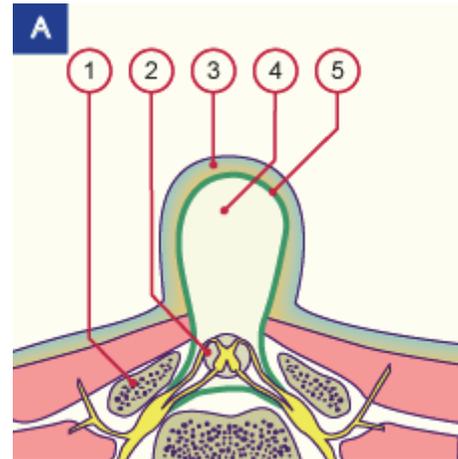


Fig 9 : coupe transversale [2]

- 1 : arc vertébral, 2 : moelle épinière
- 3 : peau généralement intacte recouvrant la méningocèle
- 4 : méningocèle avec LCR
- 5 : dure-mère

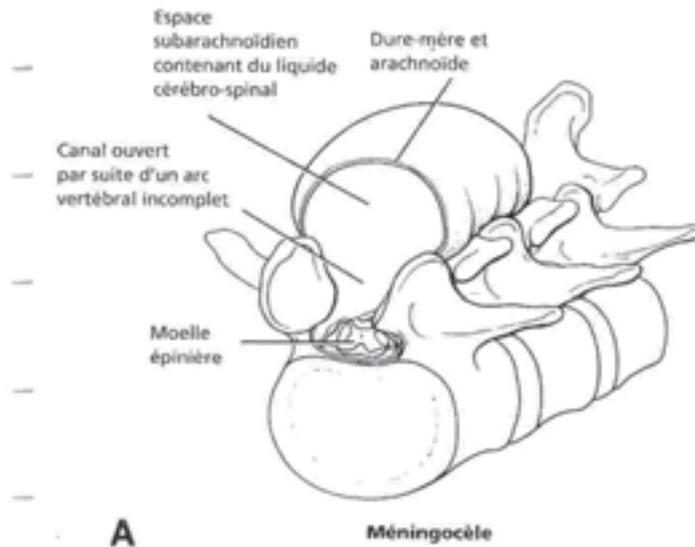


Fig 10: Méningocèle [1]



Fig 11 : enfant atteint de méningocèle [13]

2.3.2 Myéломéningocèle [2,11]

Le myéломéningocèle est la forme la plus grave du spina bifida. C'est aussi la plus courante, elle représente environ 90% des spina bifida avec tumeur. La hernie présente contient, en plus des méninges, du tissu nerveux. La moelle épinière n'est pas à sa place, elle fait saillie à travers la colonne vertébrale. Lorsque le canal central de la moelle est distendu, il s'agit alors de myéломéningocystocèle. La tuméfaction se situe habituellement au niveau des vertèbres lombaires ou sacrées. La peau qui recouvre ce myéломéningocèle est atrophiée et souvent ulcérée.

Ceci entraîne des paralysies et des pertes de sensibilités dans les parties du corps se situant en dessous des vertèbres atteintes. Les enfants ont souvent des problèmes d'incontinence vésicale et anale.

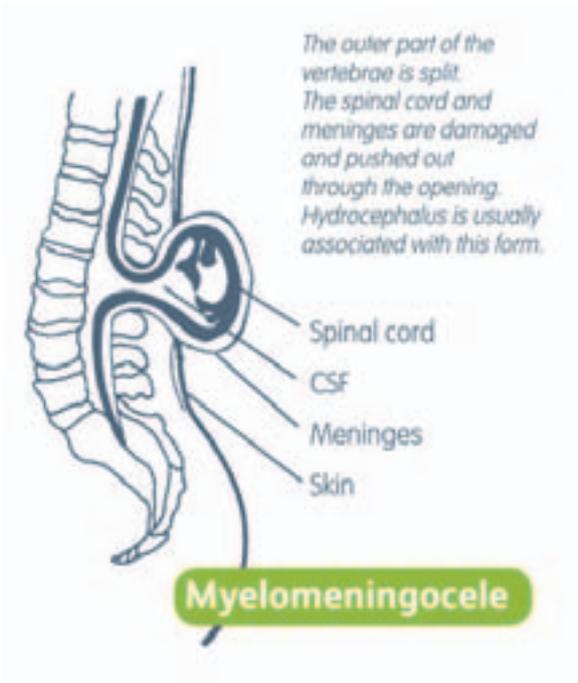


Fig 12 : myéloméningocèle [8]

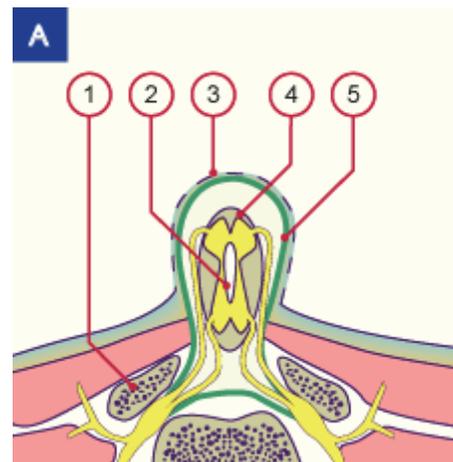


Fig 13 : coupe transversale [2]
1 : arc vertébral, 2 : canal central de la moelle 3 : peau (présence aléatoire) recouvrant la malformation du tube neural, 4 : moelle, 5 : dure-mère

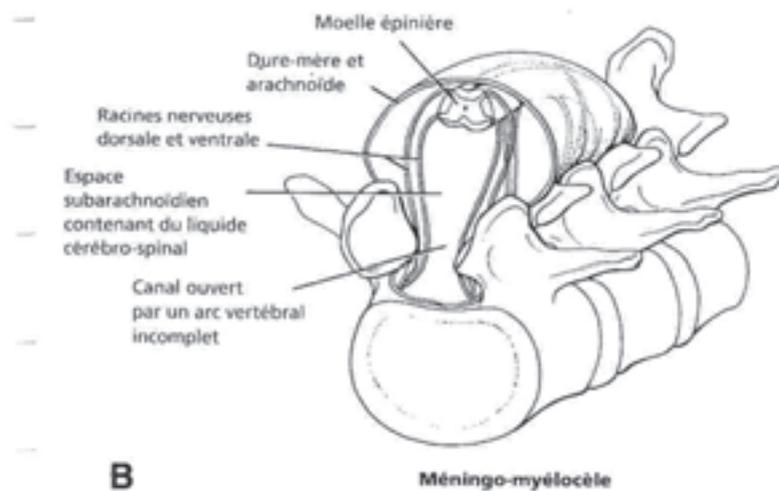


Fig 14 : Méningomyélocèle [1]



Fig 15 : enfant atteint de méloméningocèle [14]

3 Diagnostic prénatal

Contrairement au spina bifida de type aperta, l'occulta n'est pas dépisté in utero. On le découvre de façon inattendue. En effet, c'est lors d'un examen du dos ou d'une radiographie prescrite pour une toute autre recherche que l'on diagnostique généralement un spina bifida occulta.

Le Spina bifida avec tumeur peut être observé pendant la grossesse et peut ainsi aboutir à une interruption de grossesse. En France, entre 1980 et 1994, 43% à 80% des découvertes de spina bifida ont conduit à une interruption de grossesse [4].

Le diagnostic pré-natal du spina bifida fait appel à l'échographie du 2^{ème} trimestre, au dosage du taux d'alpha-fœtoprotéine ou à l'électrophorèse de l'acétylcholinestérase.

3.1 L'échographie [10,15,16]

L'échographie est une technique utilisant un faisceau d'ultrasons. Elle permet d'obtenir une image du placenta et du fœtus à l'aide d'un ordinateur. Trois échographies sont prévues durant la grossesse : une à chaque trimestre. La 1^{ère} détermine la date de début de grossesse, la 2^{ème}, appelée aussi échographie morphologique, permet de dépister les malformations et la 3^{ème} évalue le développement du fœtus. Ce qui nous intéresse ici sera la 2^{ème} échographie. Elle est pratiquée entre la 20^{ème} et 23^{ème} semaine d'aménorrhée. Une échographie précoce peut être réalisée à la 16^{ème} semaine lorsqu'il y a des antécédents de spina bifida ou lorsque la femme est traitée par Dépakine®. Cette échographie est très importante étant donné que 90% des spina bifida sont découverts de façon fortuite.

Le diagnostic par échographie n'est pas évident. En cas de doute, une autre échographie de vérification sera effectuée. On recherche lors de cet examen des signes directs :

- sur coupe longitudinale : la rupture de la continuité des téguments, la non-observation des arcs vertébraux, une hernie remplie de liquide céphalo-rachidien
- sur coupe transversale : l'ouverture des arcs vertébraux, l'analyse de la distribution des fibres nerveuses
- sur coupe frontale : le renflement anormal du canal rachidien.

On va également étudier les signes associés tels que :

- cervelet ayant un aspect de banane. Ceci est très fréquent en cas de malformation d'Arnold Chiari de type II, présent dans la quasi-totalité des formes graves de spina bifida.
- diamètre bipariétal et périmètre crânien petits pour le terme
- aspect en « citron » de la voûte crânienne
- dilatation des ventricules
- effacement de la grande citerne

Des signes indirects vont aussi aider au diagnostic du spina bifida. Les lésions de la moelle épinière créent des lésions nerveuses desquelles découlent des anomalies observables par échographie. Il s'agit des pieds bots, des troubles fonctionnels des membres inférieurs, l'absence de vidange vésicale.

Désormais, on peut avoir recours à l'échographie en 3D qui permet d'avoir une meilleure précision des images. On pourra ainsi visualiser le contour et le contenu de la hernie en cas de myéломéningocèle et examiner les vertèbres.

L'échographie est certes une méthode non traumatisante mais le diagnostic du spina bifida reste difficile à établir et dépend de la position du fœtus, de la paroi abdominale de la mère, de l'opérateur et du matériel utilisé. D'autres techniques sont utilisées pour le dépistage de cette maladie, il s'agit de méthodes biologiques qui nécessitent un prélèvement fœtal.

L'amniocentèse est une technique qui consiste à prélever du liquide amniotique à l'aide d'une ponction à travers la paroi abdominale et la paroi utérine. Cette technique peut se faire à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée et doit être pratiquée dans les conditions d'asepsie rigoureuses. Il peut y avoir des complications suite à cet examen mais il reste le prélèvement fœtal le plus simple et le moins risqué. Sur ce prélèvement de 20 à 30 ml de liquide amniotique, on va pouvoir doser l'alpha-foetoprotéine ou réaliser l'électrophorèse de l'acétylcholinestérase qui permettra le dépistage des anomalies de fermeture du tube neural.

3.2 L'alpha-foetoprotéine [6]

L'alpha-foetoprotéine est une protéine produite par le foie du fœtus, elle se retrouve dans le liquide amniotique par filtration glomérulaire ainsi que dans le sang maternel par diffusion à travers le placenta. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine sérique maternelle est réalisé entre la 16^{ème} et 18^{ème} semaine d'aménorrhée, son taux est élevé en cas d'anomalies de fermeture du tube neural. Elle permet de dépister 85 à 90% des anomalies de fermeture du tube neural. Lorsqu'elle est associée à l'échographie du 2^{ème} trimestre, elle permet de détecter 95% des spina bifida. Les méningocèles restent les anomalies les plus difficiles à déceler. Mais cette protéine augmente aussi en cas de grossesse multiple, d'enfants de petits poids de naissance, de souffrance fœtale ou de mort in utero.

Le dosage dans le liquide amniotique est plus fiable. En cas de spina bifida, sa concentration est fortement augmentée. Ceci serait dû à une fuite des protéines fœtales au niveau de la rupture de la continuité des tissus fœtaux. Cette augmentation d'alpha-foetoprotéine n'est pas spécifique d'un spina bifida, on la rencontre aussi en cas de malformations abdominales ou d'anomalies rénales. De plus, l'alpha-foetoprotéine augmente en cas de contamination du liquide amniotique par du sang fœtal (faux positifs). Il existe aussi des faux négatifs : le taux est normal alors qu'il y a une anomalie de fermeture du tube neural. C'est pourquoi on préfère désormais l'électrophorèse de l'acétylcholinestérase au dosage de l'alpha-foetoprotéine.

3.3 *Acétylcholinestérase* [17]

L'acétylcholinestérase est une enzyme naturellement présente dans l'organisme, elle est spécifique au système nerveux central. On va la mettre en évidence par électrophorèse. Il s'agit d'une technique qui permet de séparer et d'identifier les protéines. Cette recherche est pratiquée entre la 15^{ème} et 20^{ème} semaine d'aménorrhée, elle est spécifique et sensible lorsqu'elle est pratiquée dans cette période. Après cette date, cette technique de diagnostic perd sa sensibilité et sa spécificité.

Cet examen sera réalisé en cas d'antécédents de spina bifida, ainsi que chez la femme épileptique sous acide valproïque, chez qui le risque d'accoucher d'un enfant atteint de spina bifida est beaucoup plus élevé. D'autre part, cette recherche sera faite lorsqu'il y a suspicion d'anomalie de fermeture du tube neural lors de la 2^{ème} échographie.

3.4 *Décision après le diagnostic* [17,18]

Suite aux examens réalisés, une équipe pluridisciplinaire se réunit. Elle est composée d'obstétriciens, de radiologues, de chirurgiens, de biochimistes, de généticiens, de cytogénéticiens, de néonatalogues, de pédiatres des soins intensifs, de neuropédiatres et de psychiatres. Après une discussion sur le diagnostic, l'analyse de la sévérité de l'atteinte ainsi que l'observation des malformations associées, une décision sur la poursuite de la grossesse ou non sera prise.

Afin de confirmer les malformations visualisées, des examens anatomopathologiques et neuropathologiques sont réalisés si une interruption médicale de grossesse a été pratiquée. Dans ce cas, une aide psychologique est proposée aux parents. On leur recommandera également la prise d'acide folique pour les grossesses suivantes.

[18] Une étude, publiée en 2012, a été menée afin d'estimer la fréquence d'interruption de grossesse suite au diagnostic prénatal de l'anencéphalie et de spina bifida. Il s'agit d'une méta-analyse basée sur 9 études incluant l'anencéphalie et 15 sur le spina bifida. Nous nous intéresserons aux études sur le spina bifida. La fréquence globale des interruptions médicale de grossesse suite au diagnostic prénatal est de 63% (IC-95%)

Etudes	Lieux	n/N *	%
Amérique du Nord			
Tairou 2006	Québec, Canada	56/85	66
Biggio 2004	Birmingham, États-Unis	20/56	36
Forrester 2000	Hawaii, USA	32/65	49
Waller 2000	Texas, États-Unis	10/27	37
Harmon 1995	Indianapolis	19/61	31
Shulman 1994	Memphis, États-Unis	18/22	82
Europe			
Amari 2010	Lübeck, Allemagne	63/108	66
Aguilera 2009	Bristol, Royaume Uni	53/74	72
D'Addario 2008	Bari, Italie	38/49	78
Porreti 2008	Suisse	35/85	41
Ghi 2006	Bologne, Italie	59/66	89
Garne 2005	Europe**	314/405	48
Adama Van Scheltema 2003	Leiden, Pays Bas	11/26	42
Olde Scholtenhuis 2003	Pays Bas***	43/88	49
Asie			
Lu 2011	Shanxi, Shandong, Chine	137/141	97

*Nombre de grossesses se terminant par une interruption de grossesse / nombre de fœtus diagnostiqués avant la naissance.

** Belgique (Anvers, Hainaut), Bulgarie (Sofia), Croatie, Danemark (Fionie County), France (Paris, Strasbourg), Allemagne (Mayence, Saxe-Anhalt), Italie (Campanie, Toscane), Malte, Portugal (Sud), Espagne (Asturies, Pays Basque), Suisse (Vaud), et le Royaume-Uni (Pays de Galles).

*** Amsterdam, Rotterdam, Utrecht.

Tableau 2 : Proportion de grossesses se terminant par une interruption de grossesse après le diagnostic prénatal de spina-bifida, par région géographique. [18]

Cette publication permet également d'observer la fréquence d'interruption de grossesse en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic. On note que la fréquence d'interruption de grossesse est plus élevée lorsque le diagnostic est réalisé avant les 24 semaines de gestations (86%)

		Tous les fœtus		Diagnostic prénatal			
		n/N	%	< 24 semaines		>24 semaines	
Etudes	Pays					n/N	%
Garne 2005	Europe	297/385	77	253/278	91	44/107	41
Aguilera2009	Royaume Unis	53/74	72	50/65	77	3/9	33
Amari2010	Allemagne	68/103	66	63/74	85	5/29	17
Olde scholtenhuis	Pays bas	43/88	49	35/38	92	8/50	16

Tableau 3 : Proportion de grossesses se terminant par une interruption de grossesse après le diagnostic prénatal du spina bifida, en fonction de l'âge gestationnel [18]

Si les parents décident de poursuivre la grossesse, ils seront confrontés à des soins à long terme.

4 Prise en charge

4.1 Les handicaps

Sur le plan moteur, l'enfant atteint de spina bifida présentera souvent des souffrances telles que la paralysie des membres inférieurs et des troubles vésicaux. Il existe souvent des malformations associées.

4.1.1 La paralysie [7]

Le spina bifida entraîne des différents niveaux de paralysies :

- Lorsque l'atteinte est dorsale, celle-ci est souvent complète. Les membres inférieurs sont flasques et la marche est impossible. De plus, il existe un risque important de scoliose.
- L'atteinte sera asymétrique au niveau lombaire et, dans ce cas, l'enfant est à haut risque de luxation de hanche. Il y a perte des rapports normaux de l'articulation coxo-fémorale. La marche sera possible mais l'enfant sera appareillé. Il existe différentes types d'appareillages : le harnais de Pavlik, le coussin de Becker ou encore un plâtre pelvis-pédieux. Le but du traitement est d'obtenir la réduction de la hanche en déterminant la position de stabilité, c'est à dire l'abduction et la flexion, et de maintenir cette position. On essaye d'obtenir la rétraction capsulaire et de permettre le développement harmonieux de la tête du fémur et du cotyle.
- Au niveau sacré, les troubles orthopédiques sont faibles.

4.1.2 Les troubles vésicaux [19]

La vidange de la vessie est un acte volontaire. La vessie stocke l'urine qui arrive par les uretères et est vidée par l'urètre. Les nerfs sensoriels qui passent par la moelle épinière transmettent au cerveau le degré de remplissage de la vessie. Puis l'information redescend, permettant la vidange de la vessie. La moelle épinière étant extériorisée lors d'un spina bifida, il est donc évident que ces patients présentent des problèmes urinaires. La vessie est dite « neurologique » étant donné que les troubles sont dus à une atteinte de la moelle épinière.

Les conséquences de cette incontinence sont les risques :

- de résidus
- d'infections
- de fibrose vésicale
- de souffrance des reins

Le suivi urologique est primordial, il se fera selon le schéma suivant

BILAN INITIAL

- Consultation spécialisée en neuro-urologie en hospitalisation puis tous les 6 mois les deux premières années :
 - Interrogatoire sur les mictions : fréquence, volume, nombre, facilité, impression de vidange complète
 - Calendrier mictionnel sur 24 à 72h
- Bilan uro-dynamique en hospitalisation puis tous les 2 ans :
 - une cystomanométrie simple
 - une débitmétrie
 - une profilométrie
- clairance de la créatinine sur 24h
- échographie vésico-rénale associée à une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) sauf si scanner
- scanner avec ou sans injection



BILAN DE SUIVI

- Patients non à risque :
 - tous les 2 ans : consultation spécialisée, bilan uro-dynamique, échographie, ASP, clairance de la créatinine
 - à partir de 15 ans de suivi : cystoscopie et cytologie urinaire tous les 2 ans
 - pour les hommes : dosage PCA (antigène prostatique spécifique)
- En cas de calculs :
 - Rénaux ou risque de lithiase : consultation spécialisée, scanner en alternance avec l'échographie un an sur deux
 - Vésicaux : échographie et fibroscopie vésicale
- En cas d'insuffisance rénale :
 - Risque d'insuffisance ou altération du haut appareil : surveillance annuelle
 - Insuffisance rénale : protéinurie sur 24h une fois par an
- En cas de nouveaux symptômes comme une hématurie ou patients à risque : cystoscopie et cytologie urinaire tous les 2 ans

De même, l'intestin terminal, le rectum et l'anus sont privés de commande. Les sensations de besoins sont souvent absentes. Les patients ont des constipations associées à de fausses diarrhées.

Sur le plan sexuel, la personne atteinte de spina bifida présente, par le même mécanisme que précédemment expliqué, des troubles de la sensibilité, d'érection et/ou d'éjaculation. La fertilité et la libido sont quant à eux conservés.

4.1.3 Les pathologies associées

4.1.3.1 L'hydrocéphalie [7]

L'hydrocéphalie est l'une des conséquences du spina bifida. Le mot hydrocéphalie vient du grec hydro = eau et képhalê = tête. Il s'agit de l'augmentation du liquide céphalo-rachidien dans le crâne.

Cette anomalie est généralement secondaire à la malformation de Chiari car cette dernière entrave la résorption du liquide céphalo-rachidien. L'hydrocéphalie se manifeste par des troubles visuels, des maux de tête, des troubles auditifs, des déséquilibres endocriniens, des problèmes à la marche ainsi qu'une incontinence urinaire. Lorsque l'hydrocéphalie est importante, il existe souvent un retard mental.

4.1.3.2 Malformation d'Arnold Chiari de type II [11]

Elle correspond à une position anormale du tronc cérébral et du cervelet. Elle est généralement associée au spina bifida de type aperta. Cette malformation a pour caractéristique : une petite fosse postérieure en forme d'entonnoir, le cervelet ressemblant à une poire se retrouve engagé dans le trou occipital, ce dernier étant élargi. Le tronc cérébral est déformé : allongement des pédoncules cérébraux, déformation en « Z » du bulbe. À cette pathologie s'ajoute généralement une anomalie d'operculisations de la vallée pelvienne, un étirement avec rétrécissement de l'aqueduc de Sylvius, des hétérotopies sous-épendymaires et des anomalies de la moelle épinière. La malformation d'Arnold Chiari serait due à la fuite de liquide céphalo-rachidien dans la myélo-méningocèle, entraînant une hypotension du liquide

céphalo-rachidien, qui limiterait le développement de la vésicule rhombencéphalique et de la base du crâne. Elle est à l'origine de la syringomyélie.

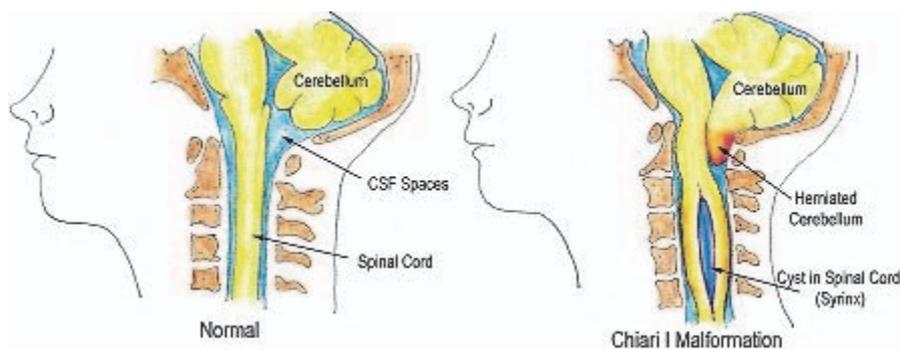


Fig 16 : malformation d'Arnold Chiari [15]

4.1.3.3 Syringomyélie [16]

« Syrinx » signifie canal et « myelos » moelle épinière. On l'estime à 8 cas pour 100 000 personnes. Cette anomalie correspond à une présence anormale d'un conduit dans la moelle épinière. Celui-ci lèse les fibres nerveuses. L'une des causes serait un problème de développement embryonnaire du cerveau et de la moelle épinière. C'est pour cela que l'on trouve cette malformation associée au spina bifida. Elle s'exprime par des troubles sensitifs : risques de brûlures ou de plaies indolores. Des troubles circulatoires se retrouvent dans cette syringomyélie.

On peut diagnostiquer toutes ces malformations par échographie, scanner ou résonance magnétique nucléaire.

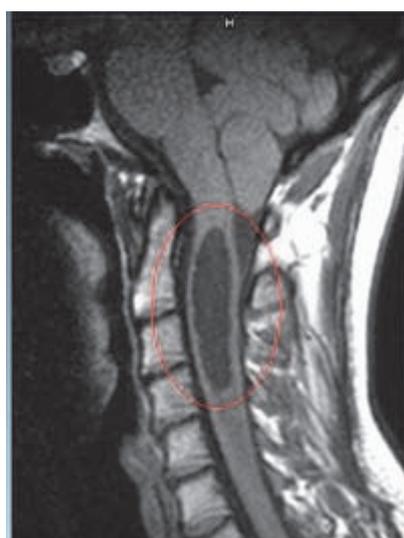


Fig 17 : Syringomyélie [20]

4.1.4 Conséquences secondaires [21]

On observe souvent des déformations orthopédiques telles que les pieds bots. Les pieds sont en varus, en équins et il y a adduction de l'avant du pied. Cela signifie que la plante du pied regarde en dedans, en arrière et en bas.



Fig 18 : Pieds bot chez patient atteint de spina bifida.[21]

De nombreux facteurs peuvent contribuer au développement du pied bot chez les patients atteints de spina bifida : la spasticité, le positionnement intra-utérin, les contractures, et le déséquilibre musculaire

On essaye, dans ce cas, d'assouplir en luttant contre les rétractions (interne et postérieure) et de maintenir les progrès obtenus. La méthode Ponseti est utilisée avant l'intervention chirurgicale, elle consiste à inverser la rotation du pied par l'intermédiaire de plâtres successifs. Cependant il faut être conscient que cette méthode a ses limites. Effectivement plusieurs études ont montré un taux de récurrences important nécessitant une prise en charge chirurgicale.

Du fait de cette malformation, des troubles du comportement, la lenteur et des difficultés d'associations sont visibles chez ces patients.

4.2 Les traitements

4.2.1 In Utero [6,22,23,24,25]

Le traitement repose essentiellement sur la prévention. En effet, on recommande désormais aux femmes désirant un enfant la prise d'acide folique et ceci à des doses plus forte pour les femmes épileptiques. Nous aborderons ce thème de la prévention dans la dernière partie.

En ce qui concerne le traitement curatif, la chirurgie in utero est une technique récente. En 1994, le premier traitement in utero du spina bifida fut réalisé chez les animaux. Quatre ans plus tard, en 1998, la réparation in utero par hystérotomie fut pratiquée chez l'Homme. Les enfants ayant subi cette opération pendant la grossesse auraient moins de problèmes que les enfants traités après la naissance. Aux États-Unis, on pratique actuellement cette chirurgie in utero mais on ignore encore les effets à long terme de cette intervention.

La chirurgie in utéro pose des problèmes éthiques importants, notamment concernant la décision de la mère sachant que les complications sont multiples. Chez la mère, l'hystérotomie et les cicatrices utérines peuvent compromettre une future grossesse. L'intervention peut aussi déclencher un travail prématuré entraînant un fœtus non viable.

L'intervention consiste à une ouverture de l'abdomen de la mère comme une césarienne. L'utérus est ensuite partiellement sorti. Par le biais d'une échographie une petite incision va être réalisée permettant l'introduction d'une agrafeuse avec laquelle une plus longue incision va être pratiquée. La lésion est alors centrée au niveau de l'incision. Les parties de la lésion sont disséquées et retirées. La moelle épinière est protégée par une couture de couches de tissus. La peau du dos du fœtus est refermée. Les sutures vont refermer l'utérus et la graisse abdominale est cousue tout autour de la suture utérine afin de mieux la protéger.

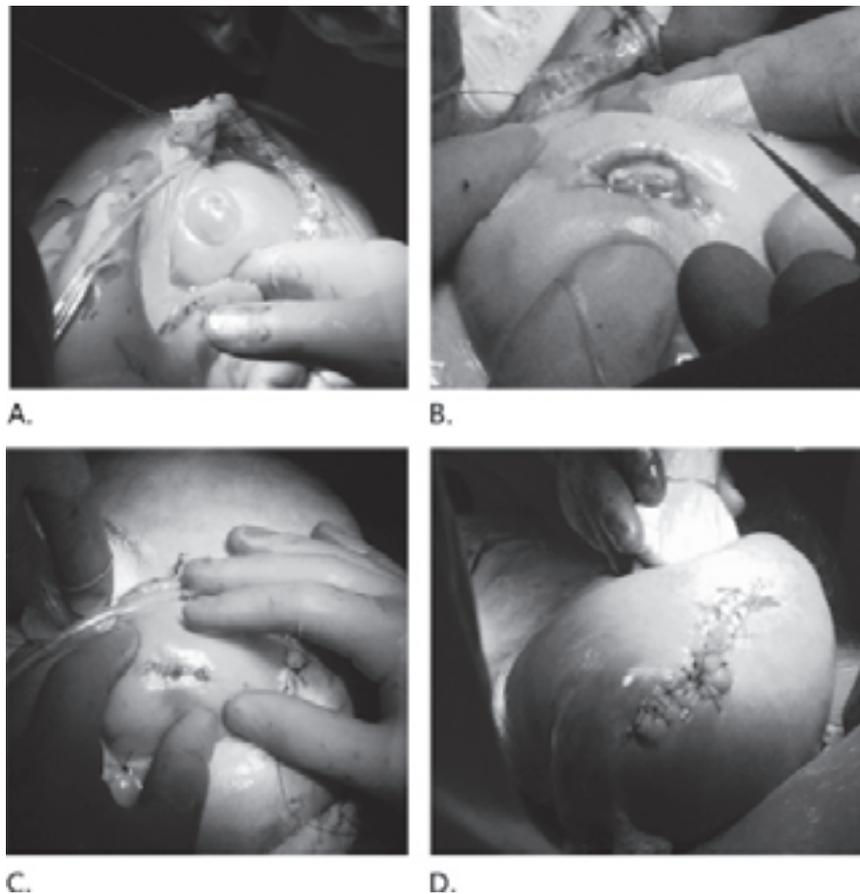


Fig 19 : Photographies d'une opération montrant (A) l'exposition de la myéломéningocèle par la hystérotomie, (B) le placement de Seprafilm pendant la fermeture du myéломéningocèle, (C) le défaut de myéломéningocèle réparé, et (D) la réparation de hystérotomie.[22]

En France, il faudra attendre juillet 2014 pour voir une telle intervention. Effectivement le 09 novembre 2014 est née une petite fille opérée dans le ventre de sa mère au 5e mois de grossesse par le Pr Jean-Marie Jouannic, gynécologue-obstétricien à l'hôpital Armand-Trousseau, et le Pr Michel Zerah, du service de neurochirurgie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades.

4.2.2 Après l'accouchement

4.2.2.1 La chirurgie

Vingt-quatre à trente-six heures après l'accouchement, le nouveau-né subit sa première opération. Lors cette intervention, le sac hernien est exploré puis les méninges refermées. La cicatrisation prend une douzaine de jours mais cette opération entraîne souvent une hydrocéphalie, ce qui nécessitera une nouvelle intervention.

Au cours de son existence, l'enfant atteint de spina bifida sera opéré plusieurs fois.

4.2.2.1.1 La dérivation [7]

Cette opération se pratique lorsque l'enfant est atteint d'hydrocéphalie. L'hydrocéphalie est un excès de liquide céphalo-rachidien dans le cerveau. La chirurgie consiste à dévier le liquide céphalo-rachidien qui est en trop vers une autre partie du corps. Il existe deux grands types de dérivation :

- celle allant vers la cavité abdominale, on l'appelle alors dérivation ventriculo-péritonéale. (fig 20)
- celle allant vers l'oreillette droite du cœur et nommée dérivation ventriculo-atriale (fig 21)

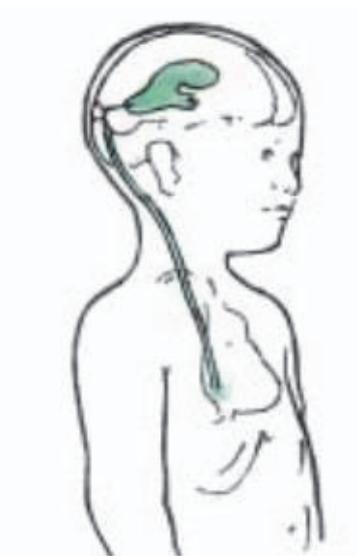


Fig 20 : dérivation ventriculo-atriale [7]

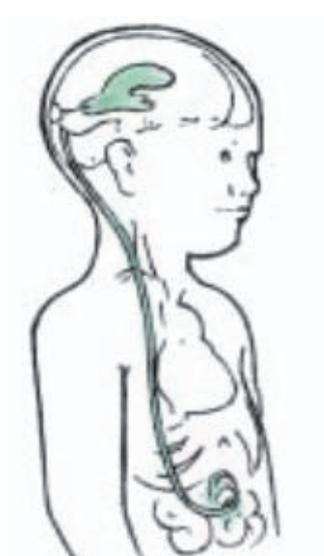


Fig 21 : dérivation ventriculo-péritonéale[7]

L'intervention permet de mettre en place un système de valve anti-reflux. Il est composé de trois parties :

- un petit tube, appelé cathéter ventriculaire, qui s'étend du ventricule à la valve
- une valve située en haut du crâne qui permet de maintenir la pression constante
- un long tube mince et flexible qui va jusqu'à l'abdomen ou le cœur selon le type de dérivation.

La dérivation peut être :

- à pression constante : la pression est imposée, lorsqu'elle atteint une certaine valeur, la valve s'ouvre
- à pression programmable : un petit ressort permet l'ouverture de la valve.

L'opération n'est pas définitive. En effet, les enfants grandissent et les cathéters doivent donc être régulièrement changés lorsqu'ils deviennent trop petits. De plus, ce système est souvent le lieu d'infection, de fracture de valve ou de désinsertion.

4.2.2.1.2 Chirurgie urologique [17]

Au cours de leur vie, les personnes atteintes d'un spina bifida auront recours à différentes interventions urologiques :

- la cystostomie : le terme stomie signifie « bouche ». C'est un suffixe désignant une intervention chirurgicale de dérivation afin d'ouvrir à la peau un conduit naturel. Dans le cas d'un spina bifida, les patients n'ont plus de réflexe de vidange vésicale car la moelle épinière est atteinte. La cystostomie consiste donc à aboucher la vessie à la paroi abdominale
- remodelage de la vessie, agrandissement de la vessie
- intervention pour limiter le reflux vesico-urétéral : Ce reflux est la remontée des urines de la vessie vers l'uretère. S'il y a une infection des urines, celle-ci peut remonter et atteindre les reins. Une antibioprophylaxie est souvent mise en place. Néanmoins, une intervention chirurgicale est nécessaire si le reflux est grave. Elle consiste en une réfection d'un système anti-reflux par allongement du trajet sous-muqueux de l'uretère.
- Le sphincter artificiel est une prothèse implantée dans l'organisme. Il est composé d'un manchon péri urétral avec une petite pompe permettant de gonfler ou de dégonfler le manchon pour autoriser la vidange vésicale.

Une étude belge comprenant 45 patients atteints de spina bifida d'un centre belge et 98 cas français a publié les informations suivantes : malgré les traitements médicaux et chirurgicaux, 79% des enfants se plaignent d'incontinence urinaire chronique et 62% d'incontinence fécale.

4.2.2.1.3 Chirurgie orthopédique [17]

La chirurgie orthopédique s'ajoute à ses interventions urologiques. Il s'agit d'opérations de la hanche et/ou des pieds qui sont souvent en varus équin, en talus ou en valgus. On note que les personnes souffrantes de spina bifida ont des scoliozes lombaires et/ou des cyphoses sévères. Là aussi on essayera d'opérer en intervenant sur la colonne vertébrale.

4.2.2 Prise en charge multidisciplinaire

4.2.2.1 Incontinence urinaire [7,26,27]

L'incontinence urinaire est un des problèmes majeurs du spina bifida. Un cathétérisme vésical intermittent est souvent mis en place, il permet un accès artificiel à la vessie. Il s'agit d'un sondage vésical. Les parents apprennent rapidement et facilement à sonder leur enfant. À partir de l'âge de six ans, l'enfant pourra commencer à se sonder tout seul mais en pratique il sera autonome vers l'âge de 8 ans.

Le sondage intermittent est une vidange régulière de la vessie, il consiste à introduire une sonde dans la vessie et à la retirer après la vidange. Cette manipulation doit se faire de manière aseptique pour éviter l'une des complications les plus rencontrées, c'est-à-dire l'infection urinaire.

Voici quelques conseils simples pour éviter les infections :

- Boire au moins 1,5 l par jour
- se laver les mains à l'eau et au savon avant chaque sondage
- limiter utilisation d'antiseptique
- éviter l'humidité et la chaleur (vêtements trop serrés, sous-vêtements synthétiques)
- consommer du jus de canneberge
- pas d'automédication si une infection urinaire est soupçonnée.

4.2.2.2.2 Orthopédie [28,29]

La marche étant difficile, les personnes atteintes de spina bifida ont besoin d'aide technique pour se déplacer. Ceux-ci peuvent aller des cannes de marche au fauteuil roulant. Le fauteuil roulant est utilisé par 36 à 57% des sujets atteints. Des orthèses dynamiques sont également utilisées comme :

- « reciprocal gait orthosis » aux États Unis



Fig 22 : reciprocal gait orthosis [88]

Cet appareil a été développé pour traiter les enfants souffrant de spina bifida avec myéloméningocèle.

- « hip guidance orthosis » en Angleterre



Fig 23 : hip guidance orthosis [89]

Selon la localisation de l'atteinte, la prise en charge orthopédique chez l'enfant est différente :

- Atteinte thoracique ou lombaire haute : le quadriceps ne fonctionne pas, on aura recours à des appareillages soutenant le tronc, la hanche, le genou et la cheville. L'adulte utilisera un fauteuil roulant.
- Atteinte lombaire basse : les muscles moyens et le grand fessier ne fonctionnent pas, l'enfant utilisera des attelles courtes et des cannes.
- Atteinte sacré haute : c'est le triceps qui ne fonctionne pas, seules les attelles courtes suro-pédieuses sont nécessaires.

Des séances de kinésithérapie sont pratiquées afin que l'enfant soit le plus autonome possible. Elles sont aussi nécessaires tout le long de la vie adulte. Le but de ces séances est :

- la lutte contre la douleur
- la préservation et/ou la récupération de la mobilité articulaire
- le renforcement moteur en force musculaire, la stabilisation articulaire active, l'équilibration, commande gestuelle
- la réadaptation à l'effort

4.2.2.2.3 Les escarres [29]

Les escarres sont souvent rencontrées en cas de spina bifida avec une prévalence supérieure à 30% et une incidence située entre 42% et 52%. L'escarre est un ulcère cutané de pression. Il s'agit d'une nécrose ischémique des tissus cutanés et sous-cutanés, consécutive à une compression prolongée et continue d'un relief osseux contre un plan dur.

La prévention est donc primordiale. Elle passe par

- une hygiène minutieuse pour éviter la macération, il est essentiel de vérifier l'état de la peau au moins 1 fois par jour.
- des massages trophiques des points d'appui par effleurage
- des changements des points d'appuis tous les 2-3 heures
- une hydratation suffisante
- une alimentation équilibrée

Pour les patients en fauteuil roulants, il existe des supports anti-escarre tels que des coussins d'aide à la prévention des escarres de classe II. Pour le couchage, on installera également un matelas anti-escarre et le décubitus latéral oblique à 30° par rapport au plan du lit sera la meilleure position à adopter.

Si malgré cette prévention, une plaie survient, elle devra être nettoyée au sérum physiologique. Lorsque la plaie est nécrotique ou fibreuse, une détersion mécanique ou par des pansements est pratiquée. Selon les différentes phases de cicatrisation, voici les pansements à utiliser.

Phase de cicatrisation	Type de pansements
Toutes phases	Hydrocolloïdes
Détersion	Alginates/Hydrogels
Bourgeonnement	Interfaces/Hydrocellulaires/Vaselinés
Epidermisation	Interfaces/Hydrocolloïdes

Tableau 4 : Types de pansements selon les phases de cicatrisation [29]

En cas de nécrose tissulaire plus importante, on interviendra de manière chirurgicale.

4.2.2.2.4 La constipation [27]

La constipation est également un problème majeur chez les personnes atteintes de spina bifida. Elle crée un handicap social et diminue leur qualité de vie. La prise en charge est donc primordiale. Elle est pluridisciplinaire, elle implique les généralistes, les urologues, les médecins de médecine physique et de réadaptation, les gastroentérologues, les orthopédistes, les neurochirurgiens, les chirurgiens digestifs et pédiatres, les orthoprothésistes, les ergothérapeutes, les kinésithérapeutes, les infirmières, les stomathérapeutes mais aussi les pharmaciens dans la bonne utilisation des médicaments.

Afin de déterminer les modalités de prise en charge et avant l'examen physique, un recueil des plaintes du patient va être réalisé. Ceci passe par un interrogatoire :

- Quels sont les symptômes ? : constipation, incontinenances, alternance constipation/diarrhée
- Nombre de selles par semaines ?
- Consistance des selles ?
- Habitudes et hygiène défécatoire ; évacuation manuelle ?
- En cas de constipation : persistance de la sensation du besoin ? nécessité de poussées abdominales pour obtenir une évacuation ? nécessité de manœuvres digitales pour aider l'évacuation (péri-anales, intra anales, intra-vaginales) ? sensation d'évacuation complète ou incomplète ? antécédents de fécalomes ?
- En cas d'incontinence : s'agit-il d'une incontinence anale passive ? de l'absence de sensation de besoin ? ou d'une incontinence active par impériosités ? nécessité de port de garnitures ? nombre d'incontinence par semaine ?
- Y a-t-il des troubles de la statique pelvienne : sensation de procidence anale ou génitale, sensation de pesanteur pelvi-périnéale

On demandera au patient de remplir un calendrier des selles

- Calendrier des selles utilisé au Centre de Référence National Spina Bifida -

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Date de réalisation :

Jour	Nombre de selles	Nombre de besoins impérieux	Nombre de fuites	Selles solides ou liquide ? (S/L)	Combien de temps avez-vous pu vous retenir ?	Nombre de protections	Eventuels traitements en cours
Jour 1							
Jour 2							
Jour 3							
Jour 4							
Jour 5							
Jour 6							
Jour 7							

Fig 24 : Calendrier des selles [27]

Pour déterminer la consistance des selles, on utilisera l'échelle de Bristol qui permet de les classer en 7 niveaux

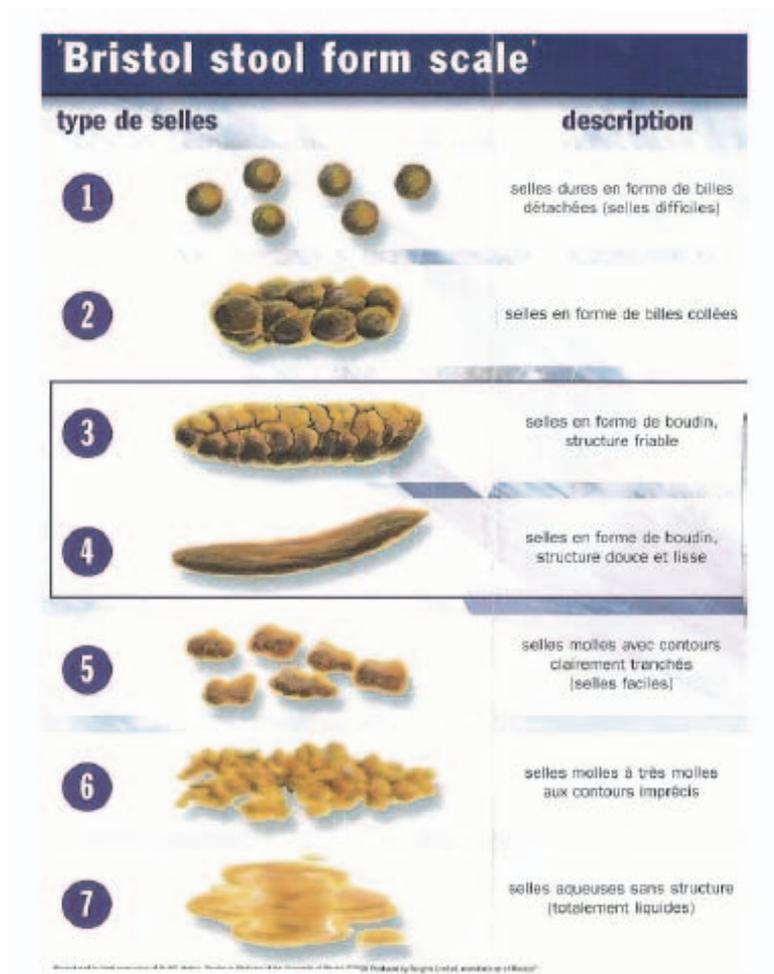


Fig 25 : échelle de Bristol [27]

On utilisera aussi comme outil le score de neurodysfonction colique. (annexe 1).

L'examen physique repose sur :

- Le touché rectal qui évalue le tonus anal, la contraction volontaire. Il permet aussi de rechercher une dysnergie ano-rectale en poussée
- La manométrie ano-rectale
- Le temps de transit colique
- La défécographie ou déféco-IRM
- La radiographie de l'abdomen sans préparation pour rechercher une stase stercorale
- L'échographie endoanale.

Les traitements :

- Les laxatifs : Les laxatifs sont largement prescrits dans les troubles digestifs neurologiques, mais ils font l'objet de peu d'étude. Seuls les laxatifs osmotiques tels que le Polyéthylène Glycol (PEG) et le lactulose ont été évalués. Ils sont donc utilisés en première intention. Lorsqu'il y a une stase stercorale, on pratiquera d'abord un « wash out per os » par PEG ou picosulfate de sodium

Le PEG (Forlax®, Transipeg®, Movicol®) a démontré une efficacité supérieure à celle du lactulose ou des laxatifs de lest. Son mécanisme d'action repose sur un effet osmotique par hydratation du bol fécal. Il s'agit de longs polymères sur lesquels sont retenus les molécules d'eau par liaisons hydrogènes, entraînant un accroissement du volume des liquides intestinaux. Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives.

Le lactulose (Duphalac®) est un disaccharide de synthèse qui augmente l'hydratation et le volume du contenu colique par effet osmotique. Il réduit l'absorption intestinale de l'ammoniac par une acidification colique.

Le PEG, tout comme le lactulose, peut provoquer des douleurs abdominales, des ballonnements et, à forte dose, des diarrhées.

En cas de troubles de l'exonération, on peut associer des laxatifs locaux. Les laxatifs stimulants tels que le bisacodyl (Contalax®, Dulcolax®) et les anthracéniques (Modane®, Dragées Fuca®) n'ont pas fait l'objet d'étude et ne sont utilisés que de manière ponctuelle en cas de constipation sévère.

- Prokinétique : La sérotonine, par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT₄ situés au niveau des terminaisons nerveuses, facilite le péristaltisme. Le Cisapride® et le Tegaserod® sont des médicaments agonistes de ces récepteurs. Ces 2 molécules, étant des agonistes peu sélectifs, ont entraînés des effets secondaires cardio-vasculaires et ont été retirés du marché. Le prucalopride (Resolor®) est un nouveau agoniste hautement sélectif des récepteurs 5-HT₄ qui accélère la vidange gastrique, le transit de l'intestin grêle. Il est utilisé en seconde intention, hors AMM, pour traiter la constipation chez l'enfant atteint de spina bifida car son indication est le traitement de la constipation chronique idiopathique chronique de la femme en cas d'inefficacité des

laxatifs. Ses effets indésirables sont principalement les céphalées, les nausées et la diarrhée.

- Les massages abdominaux : il s'agit d'une thérapeutique alternative lorsque le traitement « classique » n'est pas suffisant. Ils permettent de soulager les douleurs abdominales et les ballonnements qui résultent de la constipation. Peu d'études ont été menées sur l'efficacité des massages néanmoins cette pratique est contre indiquée en cas de lésions raduculo-medullaires de type syrinx. Le massage dure environ 15 à 20 minutes et est pratiqué du colon ascendant jusqu'au colon descendant.

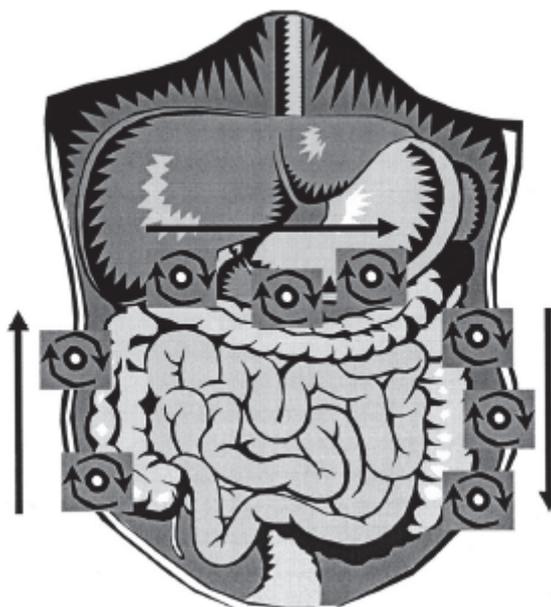


Fig 26 : Direction du massage abdominal pour favoriser le transit intestinal chez les patients constipés.[27]

- La rééducation : elle intervient lorsqu'il y a des troubles de l'évacuation. Le « biofeedback » vise à prendre conscience les troubles anorectaux par des supports visuels et auditifs et permettre ainsi de les corriger. Il existe 3 méthodes :
 - L'électromyographie dont l'action se situe au niveau des muscles du périnée ou du canal anal
 - La manométrie qui utilise le recueil des pressions du canal anal
 - La stimulation rectale par ballonnet (biofeedback sensitif) dont le but est d'améliorer les perceptions de réplétion rectale et de coordonner la synergie abdominopelvienne

- Les irrigations coliques :

▪ Rétrogrades par voie transanales :

Il s'agit d'un nettoyage colique dans le sens inverse du péristaltisme. Il est réalisé à l'aide d'une sonde rectale à ballonnet de type Peristeen ®



Fig 27 : Sonde de type Peristeen ®[26]

Elle permet l'auto irrigation. Le volume d'eau instillée est en moyenne de 616 ml chez l'enfant et 700 ml chez l'adulte, la fréquence varie de 1 à 3 fois/semaine, et le temps d'évacuation est d'environ 30 minutes

▪ Antérogrades :

Le nettoyage se fait dans le sens du flux. Cette technique intervient en cas de demande du patient et d'échec des autres traitements. Elle nécessite un orifice et un petit trajet cathétersable par une canule pour l'administration du liquide.

- Neuromodulation des racines sacrées :

Elle est très peu utilisée car il y a peu de données dans la constipation des patients atteints de spina bifida. Elle n'est pas prise en charge par la sécurité sociale. Sous anesthésie générale ou locale, une électrode de stimulation est implantée au niveau d'une racine sacrée afin de la stimuler de façon continue.

4.3 *La vie avec ce handicap* [6,7,32,33]

Au début de la vie d'un enfant souffrant de spina bifida, les parents se posent beaucoup de questions quant à l'éducation et à la prise en charge de leur enfant. On propose aux parents, en plus de l'encadrement médical pluridisciplinaire (chirurgiens, pédiatres, neuropédiatres, travailleurs sociaux, psychologues), de se tourner vers des associations.

L'éducation d'un enfant handicapé est souvent la même que pour les enfants sains. Les parents doivent néanmoins être attentifs à certains signaux d'alertes concernant la dérivation, le sondage et l'état de santé de l'enfant.

La vie de tous les jours n'est pas évidente pour une personne handicapée : accès aux toilettes publiques pour les cathétérismes, accessibilité des lieux sans ascenseurs ou sans rampe d'escalier, surveillance des points de pression pour éviter les escarres et, surtout, intégration dans la vie sociale (école, travail, ...). Voici le témoignage d'une maman d'un petit garçon âgé de 6 ans né avec un spina bifida : « Il a des complications au niveau de la marche et il est incontinent. Jusque maintenant, il le vivait relativement bien mais, depuis son entrée à l'école primaire, il devient conscient de son handicap et ce n'est pas facile pour lui tous les jours. Il ne va pas à la piscine et ne se met pas en training les jours de gymnastique car il ne veut pas que ses petits compagnons voient qu'il porte toujours des pampers® [...]. J'essaye tant bien que mal de le considérer comme un enfant normal mais dans le monde actuel, les enfants handicapés ont des difficultés à se faire une place ».

Le coût de la vie d'un enfant atteint de spina bifida est estimé à plus de 500.000 €, dont 37% sont liés aux soins médicaux, le reste étant des coûts indirects : besoins éducatifs, soignants spéciaux, ainsi que la perte potentielle d'emploi.

Les enfants et les adolescents atteints de spina bifida ont une qualité de vie inférieure aux personnes en bonne santé. A la fin de l'enfance, ils présentent plus de symptômes de dépression et ont des difficultés sociales : moins d'amis, moins de contacts sociaux en dehors de l'école. Ils sont plus dépendants des adultes et ont moins tendance à exprimer leur point de vue. Chez les adultes, on retrouve les symptômes de dépression et l'état anxieux. 36 à 48% ont un emploi mais la moitié n'occupe qu'un temps partiel, leur salaire annuel est donc inférieur à la moyenne nationale.

II Épidémiologie

1 Fréquences [34,35,36]

Dans le monde, le spina bifida et l'anencéphalie touchent environ 300 000 nouveaux nés chaque année. Dans l'Union européenne plus de 4 500 grossesses sont affectées par des anomalies de fermeture du tube neural. La fréquence en France du Spina bifida est estimée à 4,9 pour 10 000, soit 350 à 400 nouveaux cas chaque année.

La prévalence des anomalies de fermeture du tube neural est en moyenne de 1 à 5 pour 1 000 naissances dans le monde. Elle est estimée à 11,2 pour 10 000 naissances ou interruptions médicales de grossesse en Europe continentale.

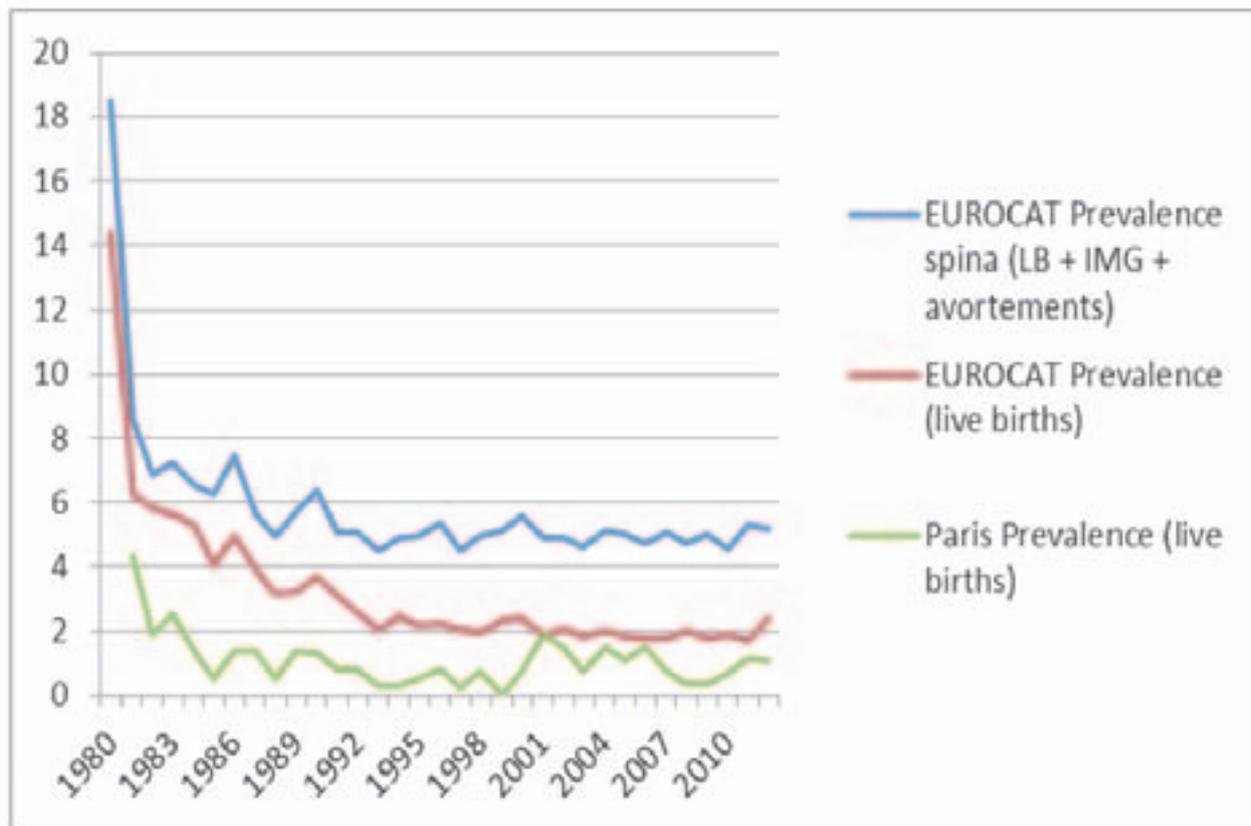
Grâce aux moyens de dépistage et à la prévention par l'acide folique, le spina bifida est devenu une maladie plus rare. Elle concerne en France 0,5 grossesse sur 1 000. De ce fait, de moins en moins d'enfants sont atteints avec moins de 80 nouveaux cas par an France, alors que le nombre d'adulte atteints est de l'ordre de 16 000 patients. 5% des femmes enceintes en France seraient porteuses d'un enfant atteint de Spina Bifida mais la plupart de ces grossesses n'arrivent pas à terme.

1.1 Dans le temps

1.1.1 Les années [29,34]

Dû à différentes avancées tels que l'échographique par ultrasons, l'analyse de l'alpha-foetoprotéine, les interruptions médicales de grossesse ou encore la prévention par l'acide folique, la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural a considérablement diminuée.

Eurocat est un réseau européen de registre des populations qui étudie la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales. À partir de 1980, ce réseau a répertorié la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural incluant les naissances, les morts nés et les interruptions thérapeutiques de grossesse.

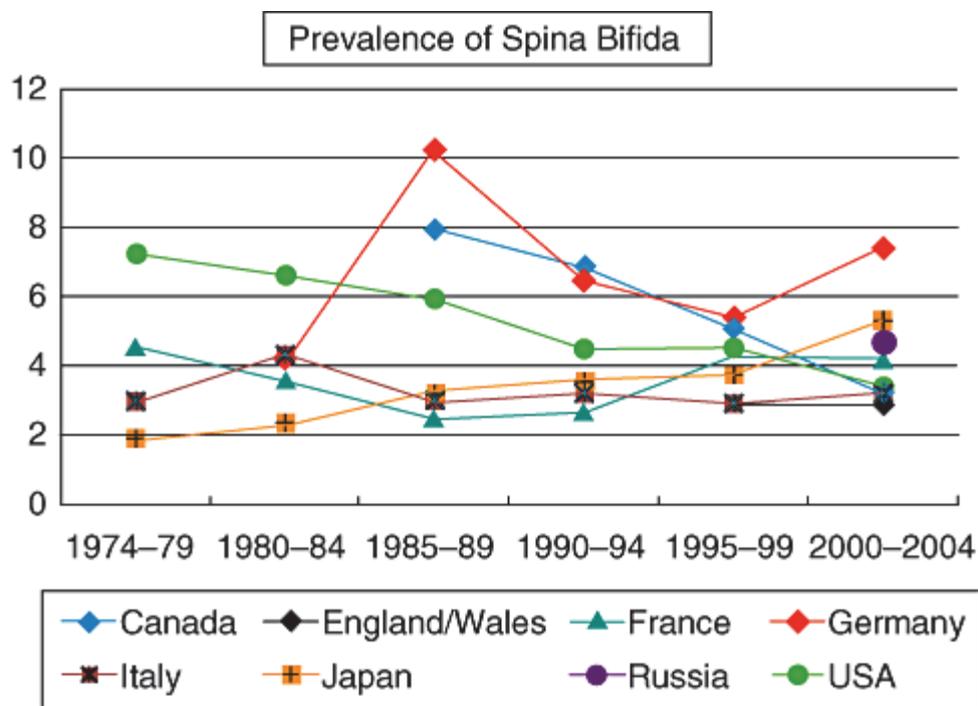


Graphique 1 : Prévalence du Spina bifida de 1980 à 2010 (registre EUROCAT) (cas / 10000 grossesses). LB : enfants nés vivants, IMG : interruption médicale de grossesse. [29]

D'après ces données, on observe une diminution de la prévalence du spina bifida entre 1980 et 1990. Ce déclin se stabilise ensuite aux alentours de 0,5/1 000 grossesses.

Mais contrairement à ce déclin qui s'est opéré dans les pays occidentaux, la prévalence du spina bifida au Japon a à peine changé. Effectivement, pour 10 000 naissances (vivantes et mortes), elle était de 4,3 en 1985, 4,3 en 1995 et 4,7 en 2005. Cette stagnation est sûrement due à plusieurs facteurs : tout d'abord l'échec de communication quant au rôle de l'acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, deuxièmement la répugnance du public japonais envers

la prise de supplément pendant la grossesse, puis la négligence du régime japonais traditionnel, riche en légumes, poissons et riz, combiné à une augmentation de la consommation de la restauration rapide.



Graphique 2 : Fréquence de défauts de tube neuraux pour 10 000 grossesses dans huit pays développés de 1974 à 2004 [34]

1.1.2 Les saisons [37]

Une étude de cohorte de 2013 a évalué la corrélation entre la saison de conception et l'apparition de spina bifida pour la période de 1992 à 2009. Dans le groupe témoin, les conceptions ont été réparties de manière égale entre les 4 saisons. Il existe un taux significativement plus élevé de conception de spina bifida à l'automne par rapport au groupe témoin : 44% contre 25%, Odds ratio : 2.44, IC95% [1.21-4.92]. Les femmes de cette étude ayant donné naissance à un enfant atteint de spina bifida n'ont pas pris d'acide folique. Cette différence saisonnière serait dû à un changement alimentaire avec une diminution des apports en acide folique.

Ces données devront donc être traitées avec prudence. D'autres études non pas trouvées de relation entre les saisons et le taux d'apparition de spina bifida.

1.2 Dans l'espace

1.2.1 Les pays [29,33,38,39]

Le taux élevé de prévalence en Europe en 1980 était principalement dû à l'Islande dont la prévalence était de 23,80 pour 10 000 naissances vivantes.

Prévalence	1980	1990	2000	2010	2011
Prévalence Spina Bifida (nés vivants +IMG + avortements)	18,46	6,37	5,57	4,57	5,33
Prévalence (nés vivants)	14,36	3,71	2,41	1,89	1,72
Prévalence à Paris (nés vivants +IMG + avortements)		5,63	7,02	4,74	3,79
Prévalence à Paris (nés vivants)		1,34	0,78	0,72	1,14
Prévalence en Irlande (nés vivants)	23,80	6,70	4,71	3,23	3,60

Tableau 5 : Chiffres de prévalence de spina bifida selon EUROCAT en Europe, à Paris et en Irlande, pour 10 000 grossesses [29]

La prévalence varie donc d'un pays à l'autre. L'île de la Réunion et l'Ukraine ont une prévalence plus élevée que les autres pays européens avec respectivement : 1,7 et 1,8 pour 1 000 naissances en 2004-2008. L'Ukraine suppose que son taux est dû à l'accident nucléaire de Tchernobyl, l'apport en acide folique faible et la consommation d'alcool.

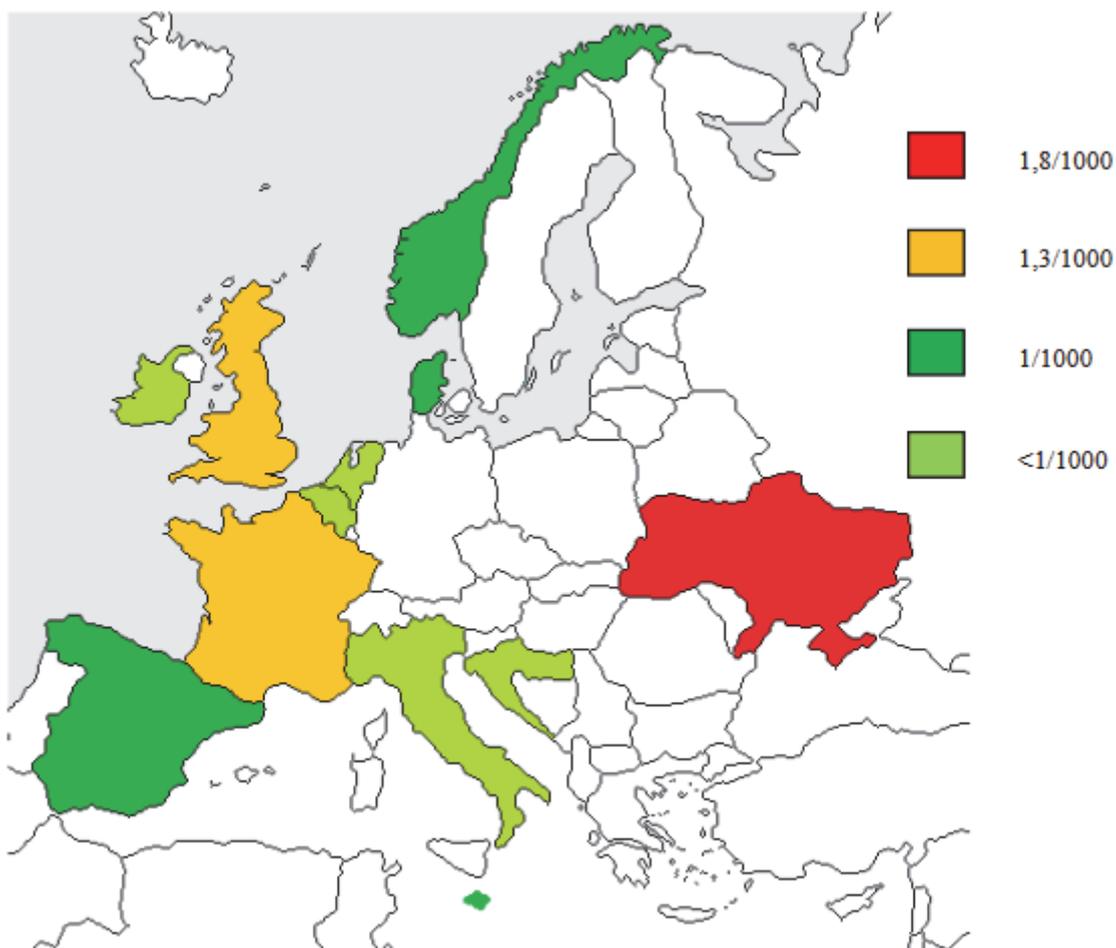


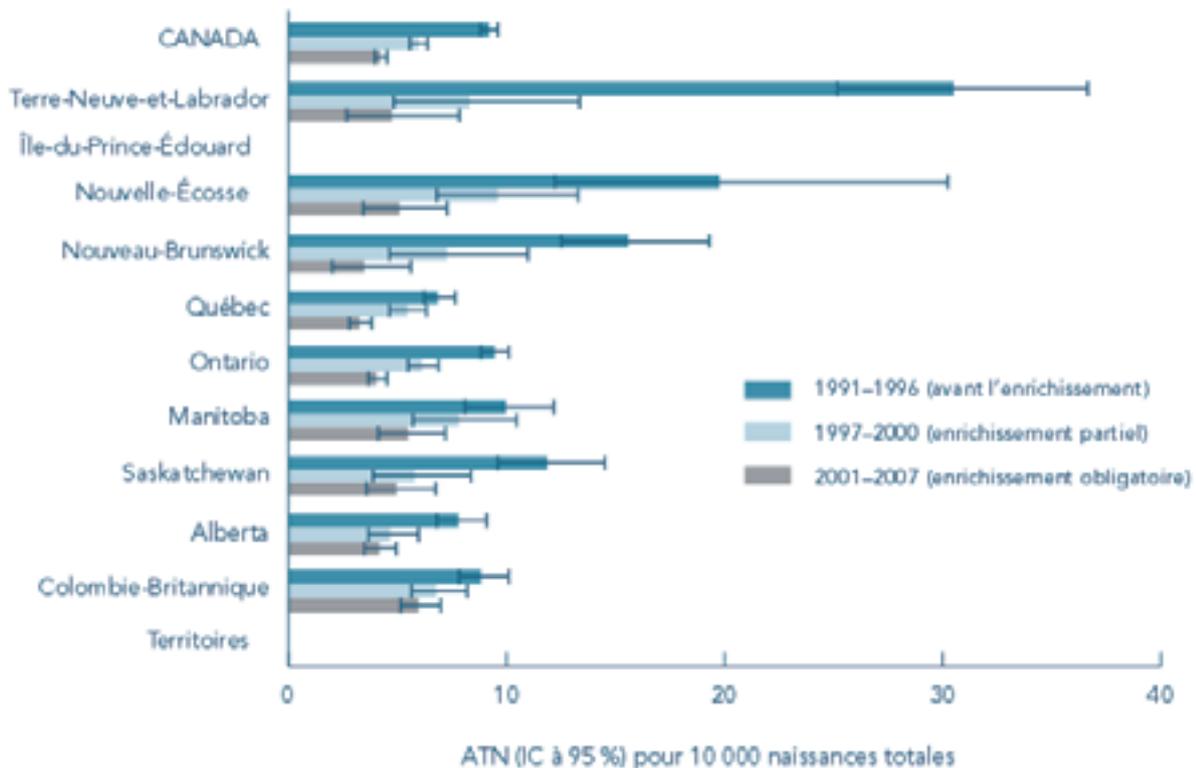
Fig 28 : Carte de l'Europe : prévalence/1000 naissances des anomalies du tube neural entre 2004-2008 [29]

La prévalence des anomalies de fermeture du tube neural aux États-Unis est estimée à 0,5-0,8 pour 1 000 naissances alors que dans certaines régions de Chine celle-ci est 20 fois plus élevée.

L'annexe 2 est un tableau représentant les prévalences de spina bifida dans 18 pays européens de 1991 à 2011. Les prévalences les plus élevées sont retrouvées à Malte, en Irlande et en Pologne.

1.2.2 Les régions [35,40,41]

De même, la prévalence du spina bifida dans un même pays diminue du nord au sud. Ceci est notamment le cas aux États-Unis. Ces différences sont sûrement liées aux apports alimentaires riches en acide folique et à la supplémentation en vitamines.



Graphique 3 : Prévalence des anomalies du tube neural, par province ou territoires et par période, Canada, 1991-2007 [40]

Avant l'enrichissement en acide folique, dans un même pays, on notait des variations de prévalences selon les régions. Ainsi au Canada, la prévalence la plus élevée concernait les provinces de l'Atlantique (Terre Neuve et la Nouvelle Ecosse). Suite à la mise en place de la prise d'acide folique, ces différences entre provinces se sont considérablement estompées. Effectivement de 1991 à 1996 le rapport entre la prévalence maximale et minimale était de 4,5 tandis que de 2001 à 2007 ce rapport était de 1,8.

En se penchant sur la question « Existe-t-il des différences d'incidences entre le milieu rural et urbain? », on s'est rendu compte qu'il n'y a pas plus de cas de spina bifida en ville qu'en campagne. Effectivement, une étude [41] menée au Texas entre 1999 et 2003 sur 643 cas de spina bifida ne donne pas de différence significative entre les enfants issus de parents vivants en ville et ceux venants de la campagne. Depuis, pas d'autres études n'ont été menées sur la différence ville/milieu rural.

1.3 Selon les facteurs ethniques

1.3.1 L'origine ethnique [34,35,40,42]

La fréquence des cas de spina bifida est variable en fonction des facteurs raciaux et ethniques. Aux États-Unis, par exemple, on note que chez les sujets d'ethnie blanche, la fréquence de spina bifida est plus importante que chez les autres.

	<i>Blancs</i>	<i>Autres</i>	<i>Total</i>
Anencéphalie	2,8	2,1	2,7
Encéphalocèle	1,1	0,9	1,1
Spina bifida	4,8	3,4	4,5

Tableau 6 : incidence des anomalies de fermeture du tube neural pour 10 000 naissances selon l'origine ethnique aux États-Unis [35]

Aux États-Unis, la prévalence du spina bifida a été déterminée séparément chez les Hispaniques, les Blancs non hispaniques et les Noirs non hispaniques. Dans ces trois sous-populations, la prévalence du spina bifida était respectivement de 6,5, 5,1 et 3,6 cas pour 10 000 naissances durant la période pré-enrichissement (janvier 1995–décembre 1996) et de 4,2, 3,4 et 2,9 cas pour 10 000 naissances durant la période d'enrichissement obligatoire (octobre 1998–décembre 2002).

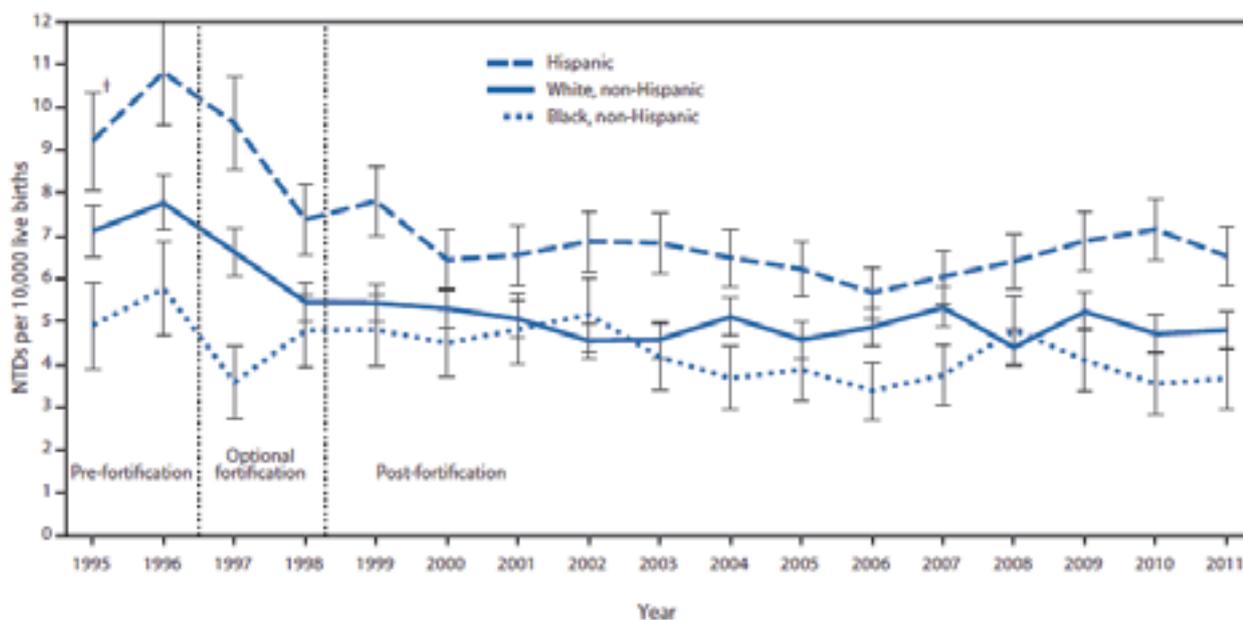
Population	Période	Enrichissement en acide folique	Prévalence (pour 10 000)
Hispaniques	01/1995–12/1996	Aucun	6,5
	01/1997–09/1998	Facultatif	5,5
	10/1998–12/2002	Obligatoire	4,2
Blancs non hispaniques	01/1995–12/1996	Aucun	5,1
	01/1997–09/1998	Facultatif	4,4
	10/1998–12/2002	Obligatoire	3,4
Noirs non hispaniques	01/1995–12/1996	Aucun	3,6
	01/1997–09/1998	Facultatif	2,5
	10/1998–12/2002	Obligatoire	2,9

Tableau 7 : Prévalence de spina bifida selon l’ethnie avant et après la fortification par l’acide folique [40]

Ce tableau montre la prévalence du spina bifida selon l’ethnicité durant les trois périodes. La plus haute prévalence de spina bifida a été observée chez les hispaniques et la plus basse chez les non hispaniques noirs. La prévalence diminue de 36% chez les hispaniques de la période de pré-supplémentation à la fortification obligatoire et de 34% chez les non hispaniques blancs.

En Août 2014, un total de 19 programmes de surveillance des malformations congénitales de la population aux États-Unis a rapporté au CDC (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies) le nombre de cas de spina bifida et l’anencéphalie parmi les accouchements survenant pendant 1995-2011 chez les blancs non-hispaniques, les noirs non hispaniques et les hispaniques, ainsi que tous les groupes ethniques.

Le graphique suivant nous indique l'évolution moyenne de la prévalence des cas de spina bifida dans les trois groupes ethniques.



Graphique 4 : Prévalence des malformations du tube neural (anencéphalie et spina bifida) selon l'origine ethnique de la mère, aux États-Unis de 1995 à 2011 [42]

Une baisse a été observée pour les trois groupes ethniques examinés entre la pré-fortification et les périodes post-enrichissement. La prévalence post-fortification est restée relativement stable. Pendant les périodes observées, les Hispaniques ont toujours une prévalence plus élevée par rapport aux autres groupes ethniques, alors que les Noirs non hispaniques avaient généralement la prévalence la plus faible.

1.3.2 Les religions [43]

Concernant les religions, des différences ont également été observées. En Israël, les défauts de fermeture du tube neural sont 4 fois plus fréquents parmi les non juifs que parmi les juifs, avec respectivement 5,9/10 000 et 1,4/10 000 naissances de cas de spina bifida. En séparant les non juifs en 3 religions : les musulmans arabes, les chrétiens et les Druzes (musulmans hétérodoxes), la fréquence la plus élevée est observée parmi les musulmans arabes avec 7,6 de cas pour 10 000 naissances. Parmi les chrétiens, la fréquence est plus basse que celle parmi les juifs : 5,5 cas de spina bifida pour 10 000 naissances. Le taux d'interruptions de grossesse liées au spina bifida est plus élevé chez les juifs que chez les non juifs avec 73% pour les juifs et 43% pour les autres.

	Juifs	Musulmans	Druzes	chrétiens
Nbre de naissances	181 307	70 140	5 283	5 472
Anencéphalie	5,3	9,3	11,3	1,8
Spina bifida	4,6	11	7,6	5,5
Total *	11	23,5	20,8	7

* inclus d'autres AFTN

Tableau 8 : Taux des anomalies du tube neural selon les différents groupes religieux (/10 000 naissances) [43]

Ces différences sont dues principalement aux interruptions de grossesse et à la consanguinité. Effectivement, l'interruption de grossesse est autorisée à n'importe quel stade de grossesse en Israël mais diffère selon les religions. Selon Halakka (loi juive), l'interruption de grossesse est permise jusqu'au 40^{ème} jour de gestation. Parmi les juifs orthodoxes, qui représentent 40% des femmes enceintes parmi les juifs, l'interruption de grossesse est souvent non tolérée. Les musulmans sont autorisés à pratiquer une interruption de grossesse jusqu'à la 17^{ème} semaine de gestation. En revanche, d'après la loi islamique, l'interruption de grossesse est soit interdite, soit autorisée jusqu'au 120^{ème} jour de gestation, s'il s'agit d'une malformation grave. D'autre part, au-delà de 35 ans une amniocentèse est fortement recommandée, et gratuite, en Israël. Comme pour les interruptions de grossesse, la religion y joue également un rôle. 65% des juifs et moins de 15% des non juifs ont recours à ce diagnostic. La consanguinité est un autre problème. Elle est devenue rare chez les juifs mais elle est très fréquente dans les populations non juives : 42% chez les musulmans, 47% chez les Druzes et 22% chez les chrétiens arabes. Celle-ci est une conséquence directe de désordre génétique, ce qui explique les taux plus élevés de spina bifida dans ces groupes de population.

1.4 Selon les familles

1.4.1 Récurrence [6,25,35,44]

Une femme ayant déjà eu un enfant atteint de spina bifida a un risque supérieur au reste de la population d'avoir un deuxième enfant atteint. Le lieu est une variante dans le risque de récurrence. En effet, en Grande Bretagne, où la prévalence y est forte, le risque de récurrence est de 5% tandis qu'il est de 1,7 à 4,6% aux États-Unis. Le risque de spina bifida de même parent s'étend de 3 à 8%.

Ce risque est dépendant du taux d'anomalies de fermeture du tube neural dans la population. Les couples courent un risque de 2 à 5% de plus d'avoir un enfant atteint de spina bifida si l'un de leur enfant est déjà atteint mais ce risque est dépendant de celui de base de la population.

Une augmentation du risque de spina bifida a également été rapportée pour des parents du 2^{ème} et 3^{ème} degré des individus affectés. Le risque chez les frères et sœurs ainsi que les parents de 2^{ème} degré d'un enfant porteur est de 1 à 2%. Chez les parents de 3^{ème} degré, il est de 0,5 à 1% alors qu'il s'élève à 4% chez les personnes atteintes.

Le tableau suivant montre l'estimation du risque de récurrence de l'anencéphalie et du spina bifida en l'absence d'enrichissement des aliments en acide folique ou de supplémentation en folate.

Relation entre la personne affectée par une ATN et le fœtus exposé à des risques	Risque de récurrence, % fondé sur l'incidence populationnelle des ATN		
	Incidence populationnelle 5 sur 1 000	Incidence populationnelle 2 sur 1 000	Incidence populationnelle 1 sur 1 000
Un membre de la fratrie	5	2	2
Deux membres de la fratrie	12	10	10
Un parent	4	4	4
Un membre de la parenté de second degré	2	1	1
Un membre de la parenté de troisième degré	1	0,75	0,5

Tableau 9 : Récurrence des anomalies du tube neural [44]

1.4.2 Sex ratio et cas des jumeaux [35,45,46]

On note une prédominance féminine dans le risque d'apparition du spina bifida. Ceci est d'autant plus visible lorsqu'il s'agit des formes graves. En effet, le rapport mâle sur femelle est de 0,62 pour les formes sévères et de 0,82 pour les autres. Cependant, nous n'avons, à l'heure actuelle, pas d'explication à ce phénomène.

Concernant les jumeaux, il y a plus de cas d'anomalies de fermeture du tube neural chez les grossesses gémellaires que chez les grossesses mono fœtales. Cependant, il n'est pas fréquent que les deux enfants soient atteints et ceci que la grossesse soit mono ou dizygote. Ceci a été retrouvé dans l'étude rétrospective menée en Alsace de 1995 à 2009. [46] Sur les 5 cas de spina bifida en cas de grossesse gémellaire, 1 seul des enfants était atteint. Cela suggère que les facteurs génétiques ne sont pas les seuls à être impliqués dans l'apparition du spina bifida, d'autres facteurs notamment environnementaux pourraient jouer un rôle.

1.4.3 Le milieu socio-économique [47]

Des recherches ont montré qu'un bas niveau d'études maternelles pouvait être associé à une élévation du risque d'apparition de spina bifida chez le fœtus. En effet, une étude à grande échelle en Californie a permis de constater que les femmes ne possédant pas de diplôme d'études secondaires, et qui vivent dans des quartiers à faible statuts socio-économiques, présentent un risque de grossesse affectée par une anomalie de fermeture du tube neural significativement plus élevé que les femmes ayant suivi un enseignement supérieur et vivant dans les mêmes quartiers.

Ce risque varie avec le profil éducatif de l'entourage. Il serait plus élevé pour les femmes n'ayant pas suivi d'études supérieures et vivant entourées par des personnes d'un bas niveau éducatif.

Cela peut en partie s'expliquer par le fait que ces femmes sont souvent moins suivies en périconceptionnel et ne reçoivent pas les informations de prévention. De plus, ces femmes n'ont souvent pas les moyens financiers d'y accéder et peuvent être sujettes à de multiples carences. Il sera donc d'autant plus important d'apporter un supplément en acide folique à ces groupes de populations.

2 Les étiologies

2.1 La génétique

La génétique des anomalies de fermeture du tube neural est complexe. La transmission du spina bifida est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques mais aussi environnementaux. Le spina bifida fait partie des anomalies congénitales qui impliquent un mode d'hérédité polygénique multi-factoriel c'est à dire lié à l'effet cumulatif de plusieurs gènes et facteurs environnementaux. Bien qu'il y ait une longue liste de gènes candidats pour le spina bifida quelques-uns de ces gènes ont été soigneusement étudiés comme causes potentielles de spina bifida chez l'Homme.

2.1.1 Le gène MTHFR

2.1.1.1 Rappel sur la synthèse des acides aminés [48]

Nous verrons dans la troisième partie le rôle des folates dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Les folates sont impliqués dans le transfert d'unités mono-carbonées intervenant au niveau de la synthèse et du métabolisme des acides aminés. La méthionine est un donneur de groupement méthyle nécessaire à la méthylation des acides nucléiques, à l'expression des gènes et, donc, aux cellules embryonnaires. La synthèse de cette méthionine dépend de la méthionine synthase, d'un cofacteur : la vitamine B12, et de la 5-méthyltetrahydrofolate. Ce dernier est transformé en tétrahydrofolate par la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) et par le cofacteur qui est la vitamine B6.

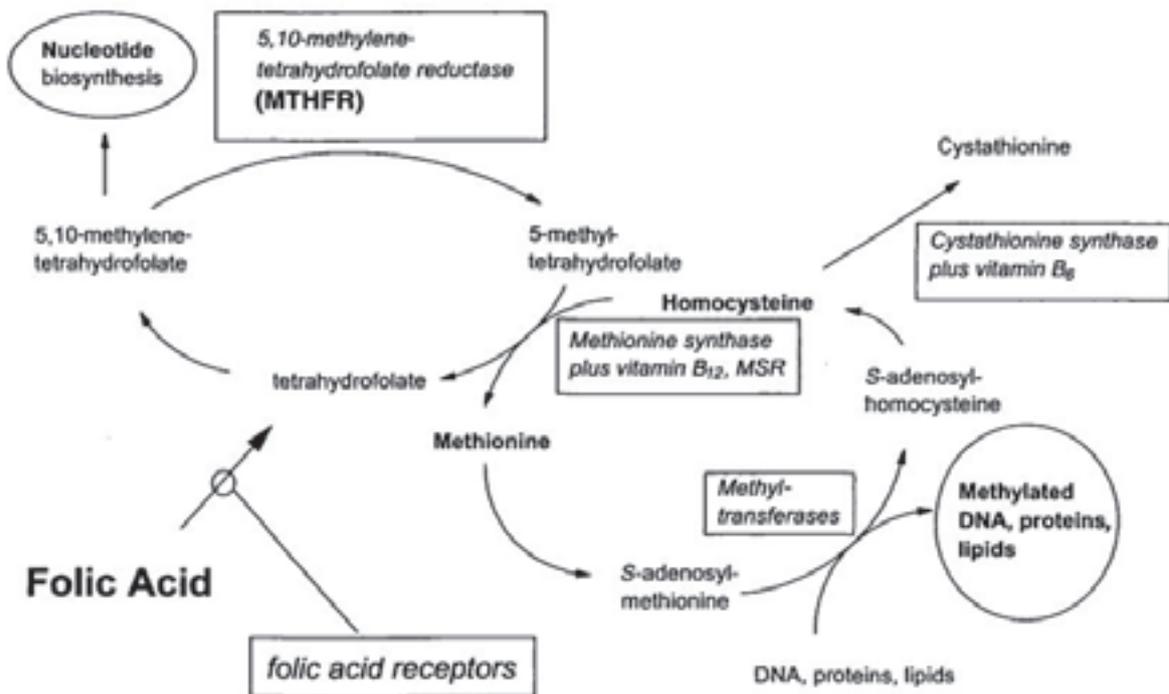


Fig 29 : cycle de la Méthionine [48]

La méthionine se transforme ensuite en homocystéine après s'être transformé en S-adenosylmethionine puis en S-adénisylhomocystéine. L'homocystéine est reméthylée en méthionine par l'action de la méthionine synthase. Cette enzyme est aussi impliquée dans la production de base de la myéline, d'où son implication dans les anomalies de fermeture du tube neural. La méthionine synthase réductase recycle l'activité de la méthionine synthase en réduisant la méthylation.

Une anomalie dans ce cycle (carence en folate, mutation des gènes des enzymes) conduit à une hyperhomocystéinémie. On remarque que l'homocystéinémie est plus élevée chez les enfants atteints de spina bifida que chez les enfants sains.

2.1.1.2 Mutation du gène MTHFR [6,25,47,48,49,50]

Les données des études épidémiologiques, familiales et expérimentales ont incité à rechercher si des gènes prédisposent aux défauts de fermeture du tube neural. Des variants génétiques de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme folate-homocystéine ont été évalués comme facteur de risque du spina bifida. Un des variants est la méthylène-tetrahydrofolate réductase (MTHFR).

Le gène MTHFR est localisé sur le chromosome 1 (1p36-3). Deux allèles communs, le C677T (thermolabile) et l'allèle A1298C ont été décrites. La mutation C677C → T du gène de la MTHFR est celle la plus importante et la plus étudiée dans les anomalies de fermeture du tube neural. Moins de 1% des noirs d'Afrique et des États-Unis et 20% ou plus des italiens et des hispano-américains sont homozygotes C677T. Les nourrissons homozygotes C677T présentent un risque modéré de spina bifida avec un rapport de risque de 1,8 pour un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,4 et 2,2. Les mères homozygotes C677T sont également un facteur de risque (RR = 2, IC à 95% : 1,5-2,8).

Le génotype maternel a son importance dans le risque de spina bifida. La variante T du MTHFR 677C n'est pas le seul facteur de risque de défauts de fermeture du tube neural. En effet, on a observé, mais avec moins d'ampleur, un deuxième polymorphisme dans le gène MTHFR, c'est le C du 1298A. La présence des variants MTHFR 677C>T et MTHFR 1298A>C augmente le risque de défauts du tube neural de façon considérable.

2.1.2 Les gènes de la méthionine synthase et de la méthionine synthase réductase [51]

Il existe aussi des défauts de gènes impliqués dans la méthylation de l'homocystéine. Il s'agit des gènes codant pour la méthionine synthase et la méthionine synthase réductase. Le polymorphisme le plus commun du gène de la méthionine synthase est le A2756G avec remplacement de l'acide aspartique en glycine. En ce qui concerne la méthionine synthase réductase, il s'agit de l'échange de l'isoleucine en méthionine (A66G).

Une étude a été menée, avec le but d'étudier si les polymorphismes des gènes de la méthionine synthase et de la méthionine synthase réductase sont impliqués dans le risque de spina bifida. Les deux mutations MTR A2756G et MTRR A66G ont été détectées par PCR. Les enfants en bas âge avec le génotype mutant MTRR ont un plus gros risque, soit 2,6 fois de plus, d'anomalies de fermeture du tube neural. Les mères avec ce même génotype ont 1,9 fois plus de risque d'avoir un bébé avec une anomalie de fermeture du tube neural. Les enfants qui ont les deux gènes mutants (MTR et MTRR) ont un risque très élevé (rapport de chance de 5,1 par rapport au génotype sauvage). On a un résultat comparable chez les mères ayant ces deux mutants. Ces résultats n'ont

pas été influencés par la prise d'acide folique. Ils indiquent que les gènes MTR et MTRR agissent sur le risque de spina bifida.

2.1.3 Le RFC [52,53]

Le RFC ou reduced folate carrier est un transporteur. Il est particulièrement important au cours du développement embryonnaire pour son rôle de transport des folates. Le polymorphisme A80G de ce gène peut aboutir à un enfant atteint de spina bifida. Le risque augmente quand ce polymorphisme est associé à d'autres défauts génétiques. Il pourrait en effet y avoir une interaction entre A80G- RFC1 et C677T- MTHFR.

RFC-1 A80G peut être d'autant plus un facteur de risque lorsque le statut en folate maternel est faible, ce qui suggère qu'une quantité suffisante d'acide folique peut atténuer l'effet de ce polymorphisme.

2.1.4 Le locus T [25,54]

Chez la souris, plus de 100 mutations de gènes sont associées à des malformations du tube neural. Les homologues humains de seulement quelqu'un de ces gènes ont été étudiés. Le variant d'un de ces gènes a été évalué comme facteur de risque de spina bifida dans plusieurs études. Il s'agit du T locus. Le T locus code pour un facteur de transcription nécessaire à la différenciation du mésoderme et du développement ascial normal. Chez la souris, les embryons homozygotes avaient des anomalies des tissus dérivés du mésoderme et mouraient en milieu de gestation. Ceux qui étaient hétérozygote pour l'allèle T locus survivaient mais avaient la queue raccourcie ou avaient des malformations des vertèbres sacrées. Un variant de l'homologue humain a été étudié comme facteur de risque dans certaines études mais l'effet de ce variant semble pouvoir être modifié par des facteurs environnementaux.

2.1.5 Vangl1 [55,56,57]

Le gène Vangl1 est un facteur de risque des anomalies de fermeture du tube neural. Il s'agit du 1er gène dont le rôle causal a été démontré. Ceci a été identifié chez 3 patients italiens qui étaient hétérozygotes pour des mutations faux sens du gène Vangl1 (V239I, R274Q et M328T). Ces mutations affectent des acides aminés :

- substitution de la valine en isoleucine (V239I)
- substitution de la glutamine par l'arginine (R274Q)
- substitution de la méthionine avec la thréonine (M328T)

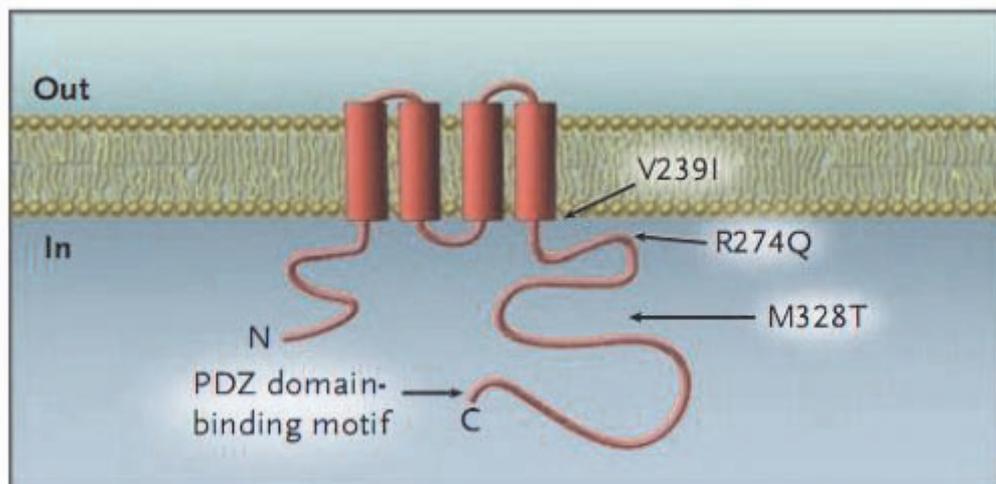


Fig 30 : Mutations faux sens du gène Vangl [55]

Prenons l'exemple d'un patient qui a le myéloméningocèle et l'hydrocéphalie et qui porte la mutation R274Q.

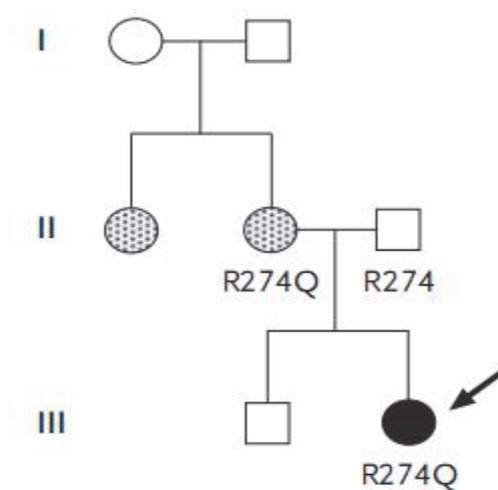


Fig 31 : Patient avec mutation R274Q [56]

Sa mère et sa tante maternelle ont un schisis vertébral qui est un signe mineur d'anomalie du tube neural. R274Q est présent chez la mère mais pas chez le père. Les échantillons d'ADN du frère et de la tante maternelle n'étaient malheureusement pas disponibles. La mutation R274Q a été transmise à l'enfant qui est né avec un myéloméningocèle.

[56] Une autre étude, dont le but était de définir le rôle de Vangl1 dans le développement des anomalies de fermeture du tube neural, a mis en évidence 5 variantes faux sens dans Vangl1 : p.Ser83Leu, p.Phe153Ser, p.Arg181Gln, p.Leu202Phe et p.Ala404Ser, dans des cas de dysgraphies spinaux. Cette étude confirme le rôle de Vangl1 comme facteur de risque dans le développement du spina bifida.

[57] En 2012, 144 individus slovaques, roumains et allemands ont participé à une étude. 3 mutations faux sens ont été identifiées : p.Gly205Arg avec un spina bifida ouvert, p.Arg186His avec un spina bifida fermé et p.Arg173His avec une anomalie de fermeture de tube neural non déterminé.

Voici un tableau récapitulation des mutations de ces 3 études :

Mutation	Effets	Référence
c.248C> T	p.Ser83Leu	Kibar et al, 2009
c.485T> T	p.Phe153Ser	Kibar et al, 2009
c.518G> A	p.Arg173His	Bartsch et al, 2012
c.542G> A	p.Arg181Gln	Kibar et al, 2009
c.557G> A	p.Arg186His	Bartsch et al, 2012
c.604C> T	p.Leu202Phe	Kibar et al, 2009
c.613G> A	p.Gly205Arg	Bartsch et al, 2012
c.715G> A	p.Val239Ile	Kibar et al, 2007
c.821G> A	p.Arg274Gln	Kibar et al, 2007
c.984T> C	p.Met328Thr	Kibar et al, 2007
c.1210G> T	p.Ala404Ser	Kibar et al, 2009

Tableau 10 : Mutations selon les différentes études [57]

D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'importance des faux sens du gène Vangl1 dans l'apparition des anomalies de fermeture du tube neural.

2.2 Les carences en vitamines

Une variation des oligoéléments chez la mère est un autre facteur environnemental lié aux anomalies de fermeture du tube neural.

2.2.1 Carence en folates [25,35]

La notion selon laquelle les patientes issues d'un milieu socio-économique défavorisé ont un risque plus important d'anomalies de fermeture du tube neural est connu. Partant de cette constatation, la corrélation entre les anomalies de fermeture du tube neural et le déficit en acide folique chez l'Homme fut rapportée. Il a été observé la présence d'anomalie dans le métabolisme folique chez les femmes ayant eu des grossesses présentant des malformations fœtales.

Nous savons qu'une carence en folate augmente le risque d'avoir un enfant atteint de spina bifida, cependant le mécanisme d'action des folates comme protecteur n'est pas encore clair. Les folates participent à deux voies métaboliques qui, si elles ne se déroulent pas bien, peuvent

provoquer un dysfonctionnement du bon développement de l'embryon. Une de ces voies concerne la synthèse d'acide nucléique et l'autre la réaction de méthylation. De plus, une perturbation du métabolisme des folates peut entraîner une augmentation des concentrations en homocystéine, tératogène pour le tube neural.

En troisième partie, nous verrons la prévention par l'acide folique chez les femmes désirant avoir un enfant.

2.2.2 Carence en vitamine B12 [6,58]

Une autre vitamine qui peut être associée aux anomalies de fermeture du tube neural serait la vitamine B12. Cette vitamine est un cofacteur d'enzyme. Elle participe à la synthèse de la méthionine et au métabolisme des acides nucléiques. Les causes de cette carence peuvent être multiples : anémie pernicieuse, maladie cœliaque ou des entéropathies inflammatoires. La participation de la vitamine B12 dans le risque d'anomalies de fermeture du tube neural a été suggérée il y a plus de 30 ans. Carmichael et al ont montré qu'une consommation maternelle de vitamine b12 est associée à une diminution des anomalies de fermeture du tube neural. Deux méta-analyses ont identifié une association entre un taux sérique faible en vitamine B12 et le risque d'anomalies.

Les femmes qui excluent les viandes rouges et d'autres sources de vitamine B12 (poissons, œufs) de leur alimentation ont un risque plus élevé de donner naissance à un enfant atteint de spina bifida.

2.2.3 Carence en zinc [59]

Un déficit en zinc a été associé chez l'Homme, comme chez l'animal, à un risque d'anomalie de fermeture tube neural. Le zinc est nécessaire à la croissance et au développement fœtal. Il est un constituant des hormones et des neuropeptides et est essentiel pour la prolifération et la différenciation cellulaire.

Les femmes porteuses de rares syndromes d'acrodermatite entéropathique, avec un trouble du métabolisme du zinc, ont un risque accru d'anomalie de fermeture du tube neural dans leur descendance. Des mères d'enfants avec spina bifida ont révélé un taux sérique en zinc inférieur de 5% (IC 95% : 0-9%) à celui des mères contrôles. Une prise de zinc permet donc de diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural.

2.3 Les agents tératogènes

2.3.1 Les anticonvulsivants [30,31,60,61,62,70]

De manière chronologique, voici les effets des anticonvulsivants sur la grossesse. En 1968, Meadow constate que les anticonvulsivants sont tératogènes. Dans les années 1970 (Spiedel 1972 et Smithells 1976), le risque de malformations fœtale chez les enfants dont la mère prenait des anticonvulsivants pendant la grossesse était environ 2 fois supérieur à la population générale. En 1982, le registre des malformations congénitales de la région Rhône-Alpes (REMERA) note une augmentation des cas de spina bifida chez les enfants exposés in utero au valproate. Un an après, le centre pour le contrôle et la prévention des maladies d'Atlanta (CDC) crée un registre des grossesses sous valproate, il permet d'évaluer un risque de spina bifida de 1 à 2% aux États-Unis. Ce n'est qu'en juin 1986, avec le regroupement d'études de cohortes, qu'on conclue que le valproate pris au cours du 1^{er} trimestre de grossesse augmente le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Par la suite, la revue *Epilepsia* (1994) recommande une prise d'anticonvulsivant en monothérapie à la plus petite dose possible et ceci associé à une forte dose d'acide folique tout en contrôlant par échographie et dosage de l'alphafoetoprotéine.

En 1999, l'étude de cohorte rétrospective de Samren montre un effet dose dépendant pour le valproate. 7 ans plus tard en 2006, la fréquence des effets indésirables sur le fœtus a été déterminée pour chaque antiépileptique : carbamazépine 8,2%, lamotrigine 1%, phénytoïne 10,7%, valproate 20,3%. Entre 2006 et 2014, REMERA enregistre 33 cas de malformations congénitales sous valproate : 22 naissances vivantes et 11 interruptions médicales de grossesse. Une enquête publiée en février 2016 sur la valproate et ses dérivés, a été menée par l'inspection générale des affaires sociales (IGAS).

L'IGAS estime qu'environ 450 enfants nés entre 2006 et 2014 seraient concernés par des malformations congénitales. Le nombre de femme en âge de procréer sous valproate a diminuée de 25% de 2006 à 2014.

Evolution du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toute indication et par indication selon l'AMM de la spécialité) – Période 2006-2014

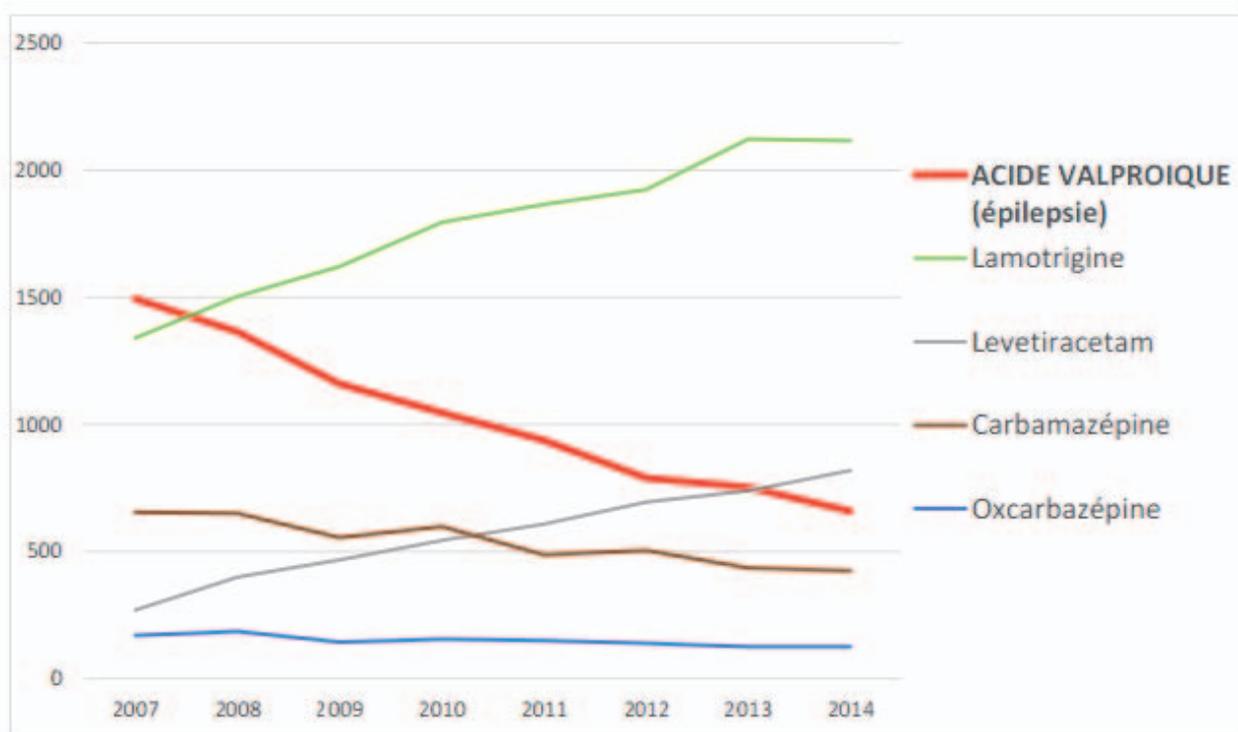
Année	femmes de 15-49 ans sous valproate	dont AMM épilepsie			dont AMM troubles bipolaires
		Total	Princeps	Génériques	
2006*	124 750	57 376	50 406	27 570	68 335
2007*	122 382	55 077	41 727	33 317	68 335
2008*	119 599	52 823	35 489	32 606	67 749
2009*	111 286	48 661	33 578	26 926	63 492
2010	109 199	46 547	32 911	24 872	63 518
2011	105 666	44 360	32 921	21 040	62 228
2012	101 934	42 264	32 314	19 658	60 518
2013	97 221	40 094	30 563	17 188	58 011
2014	93 138	37 830	29 798	14 439	56 125

* Extrapolation tous régimes

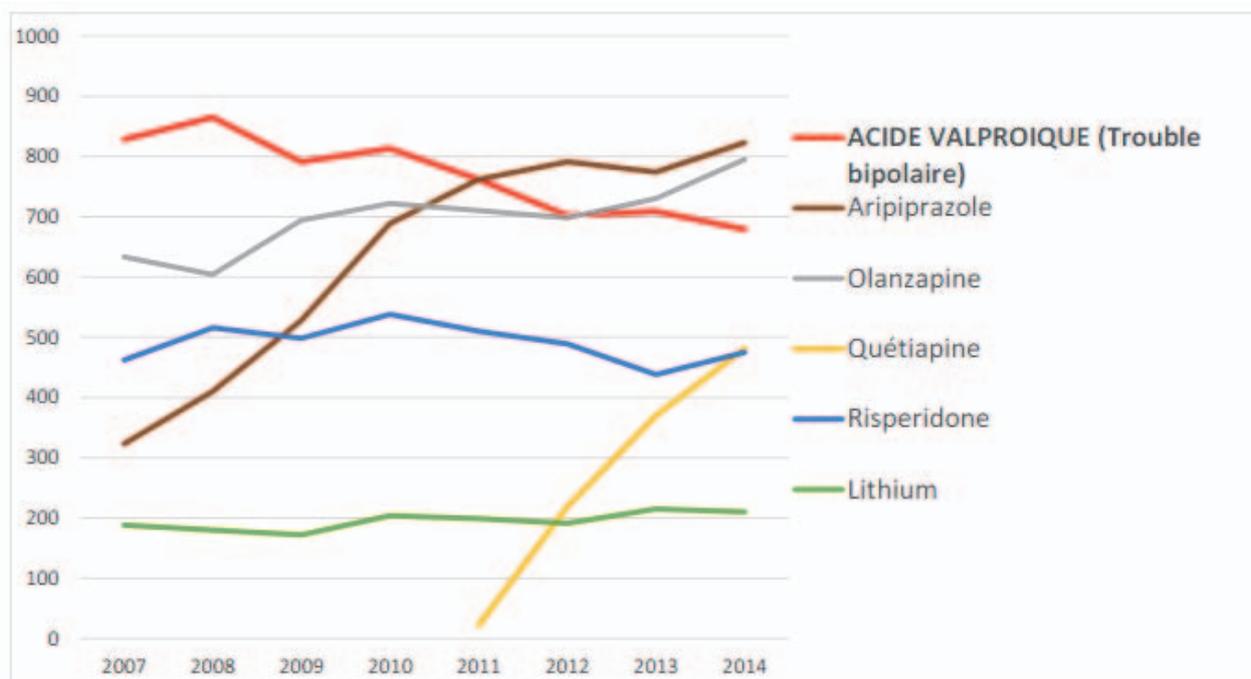
Tableau 11: Nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium -2006-2014 [61]

En 2014, 93 000 femmes en âge de procréer prenaient du valproate en France dont 37 000 pour l'épilepsie et 56 000 pour les troubles bipolaires. Il s'agit ici de femmes en âge de procréer mais quand est-il des femmes réellement exposées ?

De 2007 à 2014, 14 322 femmes ont été exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse, soit 1,9 grossesse exposée pour 1 000 grossesses débutées : 8 204 femmes ont été exposées à une spécialité indiquée dans l'épilepsie (Dépakine®, Micropakine® et génériques) et 6 149 femmes ont été exposées à une spécialité indiquée dans les troubles bipolaires (Dépakote® et Dépamide®). L'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était en constante diminution depuis 2007 avec une diminution de 42% passant de 2 316 femmes exposées en 2007 à 1 333 femmes exposées en 2014. Cette baisse a été associée à une hausse de la fréquence d'exposition à des produits alternatifs, notamment la lamotrigine (1 340 à 2 116 grossesses annuelles), le lévétiracétam (270 à 819), l'aripiprazole (323 à 823) et la quétiapine (0 à 481).

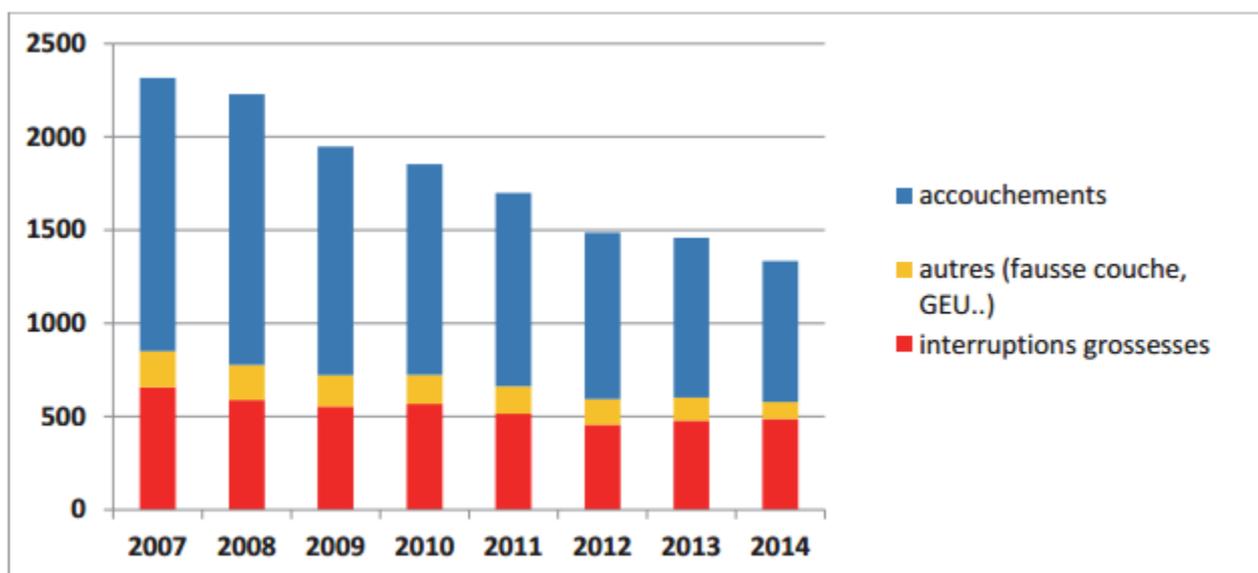


Graphique 6 : Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie vs. traitements alternatifs [30]



Graphique 7 : Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire vs traitements alternatifs [30]

La proportion des accouchements exposés à l'acide valproïque a diminué de 63% en 2007 à 57% en 2014. A l'inverse, la proportion des interruptions de grossesses a augmenté de 28% en 2007 à 37% en 2014.



Graphique 8 : Evolution de la proportion des différentes issues de grossesses exposées à l'acide valproïque [30]

Les malformations congénitales de type spina bifida étant déjà bien connues, dans les années 2000 on se rend compte que le valproate et ses dérivés entraînent des troubles neuro-développementaux avec notamment des capacités intellectuelles diminuées. Des études récentes montrent en effet chez 30 à 40% des enfants exposés au valproate in utero des problèmes de développement, une marche retardée, des problèmes de mémoire, des difficultés de langage et une capacité intellectuelle moindre. Toutefois, les crises d'épilepsie sont également néfastes pour le fœtus. Une étude rétrospective portant sur 249 enfants âgés de 6 ans et plus a également mis en évidence une diminution de quotient intellectuel chez les enfants dont les mères ont présenté 5 crises généralisées tonico-cloniques ou plus pendant la grossesse en comparaison à ceux dont les mères en ont présenté moins de 5.

Il a également été établi que l'utilisation d'acide valproïque pendant la grossesse augmente sensiblement le risque d'autisme infantile (5 fois plus élevé que dans la population générale). Il existe également des données limitées suggérant que les enfants exposés au valproate dans l'utérus peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes de déficit d'attention avec un trouble d'hyperactivité (TDAH).

L'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC) annonce avoir déposé le 21 septembre 2016 une plainte avec constitution de partie civile.

L'Agence Européenne du médicament (EMA) a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance ont été renforcées.

Une lettre de juin 2015 destinée aux professionnelles de santé explique les nouvelles recommandations de prescription du valproate et de ses dérivés :

- « Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses;
- Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables:
 - la prescription initiale annuelle :
 - * est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
 - * requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente;
 - le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires. »

Le prescripteur initial devra vérifier que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement. Il expliquera à la patiente et/ou à son représentant légal si elle est mineure les risques pendant la grossesse, il lui remettra une brochure d'information et lui fera signer un accord de soin (annexe 3)

A l'officine, en pratique, si la patiente ne présente pas tous les documents, il convient de ne pas refuser catégoriquement la délivrance mais d'informer le prescripteur car il n'est pas recommandé d'arrêter brusquement le traitement.

Le tableau en annexe 4 récapitule les différentes spécialités à base de valproate commercialisées en France.

2.3.2 L'alcool [6,35]

La consommation excessive d'alcool par la mère pendant la grossesse est un agent tératogène. 600 000 femmes en France sont des malades alcooliques. L'alcoolisme chez les femmes a considérablement augmenté ces vingt dernières années.

Les conséquences de l'alcool sur le fœtus sont nombreuses et, parmi elle, on note le spina bifida. Si les anomalies de fermeture du tube neural ne font pas partie du syndrome d'alcoolisme fœtal, l'alcool induit néanmoins des défauts de fermeture du tube neural chez le hamster et le poulet.

Il faut cependant noter que la consommation d'alcool entraîne une carence en folate. Nous savons qu'une carence en vitamine B9 induit des anomalies de fermeture du tube neural. Le rôle direct de l'alcool dans la survenue de spina bifida reste donc incertain mais rappelons que la tolérance zéro vis à vis de l'alcool pendant la grossesse reste le mot d'ordre.

2.3.3 Les pesticides et les produits chimiques [63,64]

A l'heure actuelle, l'impact des pesticides sur notre santé est une question récurrente. Ont-ils un rôle à jouer dans le développement d'anomalies de fermeture du tube neural comme le spina bifida? Sont-ils tératogènes ?

Vivre en campagne, non loin d'exploitation agricole utilisant des pesticides, expose les Hommes à une source d'agents considérés comme des toxines. Les mères habitant à moins d'un quart de mille (soit environ 400 mètres) d'un champ agricole voient le risque d'avoir un fœtus atteint de spina bifida ou d'hydrocéphalie augmenter.

Bien qu'on ait démontré que les pesticides sont tératogènes chez les animaux, il y a relativement peu d'études qui ont enquêté sur les associations possibles entre l'exposition aux pesticides gestationnel et les anomalies du tube neural.

[63] En 2010, Brender étudie la relation entre l'exposition aux pesticides maternels et les anomalies du tube neural chez la progéniture : 184 cas américains et mexicains pour 225 femmes « contrôles ». Après ajustement sur différents facteurs de risque : l'éducation maternelle, le tabagisme et l'apport en folate, les femmes qui ont déclaré utiliser des pesticides dans leurs maisons ou dans leurs jardins étaient deux fois plus susceptibles (intervalle de confiance à 95% : 1,2 à 3,1) d'avoir des grossesses touchées par des anomalies de fermeture du tube neural que les femmes sans expositions déclarées. Les femmes «cas» étaient également plus susceptibles de vivre à moins de 0,25 miles (soit environ 400 mètres) des champs cultivés que les femmes « contrôles » (odds ratio 3,6; IC à 95%, 1,7 à 7,6). Plus il y a de sources d'exposition aux pesticides plus le risque d'anomalies augmente. Les odds ratios ajustés pour un, deux, et trois ou plusieurs sources d'exposition étaient de 1,2 (IC à 95% : 0,69 à 1,9), 2,3 (IC à 95% : 1,3 à 4,1) et 2,8 (IC à 95% : 1,2 à 6,3).

[64] Une étude publiée en 2014 donne les résultats suivants : pour les mères professionnellement exposées aux insecticides + herbicides, les odds ratios ajustés pour toutes les anomalies de fermeture du tube ont été augmentés, mais n'étaient statistiquement pas significatifs. Notons néanmoins que l'odds ratio ajusté pour le spina bifida a été significatif : 2,1 (IC à 95% : 1,0, 4,1). Les travaux futurs devraient continuer à examiner les associations entre les classes de pesticides et les différents types d'anomalie de fermeture du tube neural.

2.4 Autres facteurs de risques

2.4.1 Le diabète [6,65]

Les anomalies de fermeture du tube neural sont plus fréquentes en cas de diabète insulino-dépendant chez la mère au cours du premier trimestre de grossesse. Une femme dont le diabète est mal équilibré a 2 à 3 fois plus de risque d'avoir un enfant atteint d'anomalies congénitales, avec un risque de 1% d'anomalies de fermeture du tube neural. Le fait d'équilibrer le diabète avant et pendant le premier trimestre de grossesse diminue le risque mais ne le supprime pas complètement.

[65] Aux États-Unis et au Canada, une étude cas-témoins entre 1976 et 2011 a évalué l'impact du diabète sur le risque de spina bifida. Au total 1 154 cas de spina bifida sur 9 439 témoins ont été inclus dans cette analyse.

	Spina bifida		Contrôles		Odds ratio brut (IC à 95%)	Odds ratio ajusté (IC à 95%)
	N = 1154		N = 9439			
Diabète	n	%	n	%		
Préexistant	8	0.69	42	0.44	1.56 (0.73-3.32)	1.84 (0.80-4.22)
Gestationnel	39	3.38	371	3.93	0.86 (0.61-1.20)	1.19 (0.84-1.71)
Aucun	1107	95.93	9026	95.62	1	1

Odds ratio ajusté : ajusté par rapport à l'âge maternel, l'éducation, l'origine ethnique, l'apport en acide folique et le centre d'étude.

Tableau 12 : Odds ratio brut et ajusté pour l'association diabète/spina bifida 1976-2011 [65]

Le odds ratio ajusté pour le diabète préexistant est de 1,84 et pour le diabète gestationnel 1,19. Le risque de malformation congénitale au sein de la progéniture des femmes développant un diabète gestationnel est plus bas que le risque de celles qui ont un diabète pré-gestationnel, mais pas aussi bas que dans la population générale. Il est donc primordial d'équilibrer l'indice glycémique avant la grossesse mais aussi pendant.

2.4.2 L'obésité [65,66]

Les femmes obèses ont un risque accru d'avoir un enfant atteint de spina bifida. Une méta-analyse [66] regroupant les données d'une série d'étude a été réalisée (données : medline, embase, cinahl et scopus de janvier 1966 à mai 2008). Il y a 2 fois plus de chance qu'une grossesse soit affectée par le spina bifida lorsque la mère est obèse, comparée à celles qui ont un IMC correct (odds ratio : 2,24 IC 95% (1,86-2,69)).

[65] La même étude cas-témoin menée sur le diabète (paragraphe précédent) a également analysé les conséquences du poids sur la survenue de spina bifida entre 1993 et 2011

	Spin bifida N = 385		Contrôles N = 8062		Odds ratio brut (IC à 95%)	Odds ratio ajusté (IC à 95%)
	n	%	n	%		
IMC (kg/m ²)						
Souspoids (<18.5)	20	5.14	476	5.90	1.07 (0.67-1.70)	1 (0.62-1.62)
Normal (18.5-24.9)	197	50.64	4992	61.92	1	1
Surpoids (25 à 29.9)	81	20.82	1529	18.97	1.34 (1.03-1.75)	1.24 (0.93-1.63)
Obésité (>30)	74	19.02	868	10.77	2.16 (1.64-2.85)	1.97 (1.46-2.65)
Manquant	17	4.37	197	2.44		

Tableau 13 : Odds ratio brut et ajusté pour l'association obésité/spina bifida 1993-2011 [65]

Parmi les cas de spina bifida, 19% des mères étaient obèses contre 10,8% des témoins. Le odds ratio ajusté chez les femmes en surpoids était de 1,24 et pour les femmes obèses 1,97. Le poids est un facteur de risque, les femmes désirant avoir des enfants devraient donc, dans un premier temps, faire attention à leur poids.

III Prévention par l'acide folique

1 L'acide folique [67,68]

L'acide folique, également nommée vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble. Elle appartient au groupe des folates qui sont synthétisés par les plantes et les micro-organismes. L'Homme n'en synthétise pas et est donc dépendant des apports exogènes.

Le terme acide folique désigne la forme synthétisée servant de supplément et le terme folate celle présente naturellement dans les aliments. Néanmoins le terme folate est utilisé pour désigner globalement les divers composés de cette famille.

Lucy Willis a découvert dans les années 1930 que l'on pouvait traiter l'anémie de la femme enceinte avec un extrait de levure. À la fin de cette décennie, l'acide folique a été identifié comme la substance responsable de cet effet. En 1941, pour la première fois, on l'extrait à partir de feuilles d'épinards, d'où son nom qui vient du latin « folium ». Depuis 1945, l'acide folique est synthétisé pour traiter les anémies mégaloblastiques. Ainsi, en 1998, le Canada et les États-Unis décident d'enrichir certains aliments tels que la farine blanche, la semoule de maïs et les pâtes, pour réduire les anomalies de fermeture du tube neural.

1.1 Structure

1.1.1 La vitamine B9 [67]

Chimiquement, l'acide folique est l'acide pteroyl-glutamique dont voici la formule :

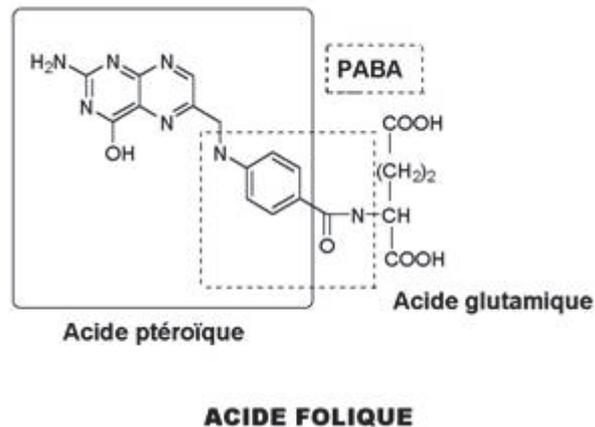


Fig 32 : Structure de l'acide folique [67]

Elle comporte ;

- un noyau pterine
- une molécule d'acide paraaminobenzoïque (PABA)
- une molécule d'acide glutamique

Le PABA et le noyau pterine forment l'acide ptéroïque.

Cette structure d'acide folique n'existe pas dans la nature. Ce sont les dérivés par addition ou réduction de cette formule de base que l'on retrouve naturellement.

1.1.2 Les dérivés [67]

1.1.2.1 Les polyglutamates

Ce sont les dérivés liés à l'acide glutamique. Ils constituent 90% des folates présents dans le foie, les reins, le pancréas, le cerveau, les érythrocytes, les lymphocytes et les plantes.

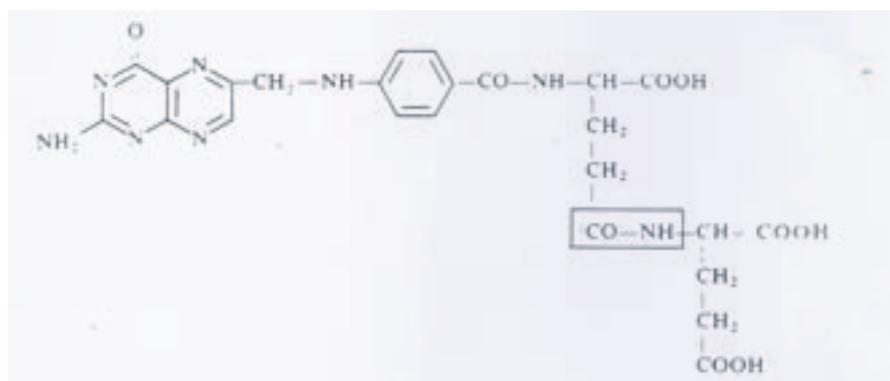


Fig 33 : Structure des polyglutamates [67]

Le ptéroyl-glutamate est formé d'acide ptéroïque conjugué à une molécule de glutamate. Lorsqu'il y a deux résidus de glutamate, il s'agit du ptéroyl-diglutamate.

1.1.2.2 Les dérivés réduits

On les obtient par fixation d'atome d'hydrogène. Ils sont précédés des termes « dihydro » ou « tétrahydro » accompagnés de chiffres qui désignent la position des atomes d'hydrogène. Seuls les composés réduits ont un rôle biologique. Sans précision, le « tétrahydro » désigne le 5,6,7,8 tétrahydrofolate. Les dérivés tétrahydrofolates peuvent avoir en position N5 et/ou N10 différents radicaux mono-carbonés.

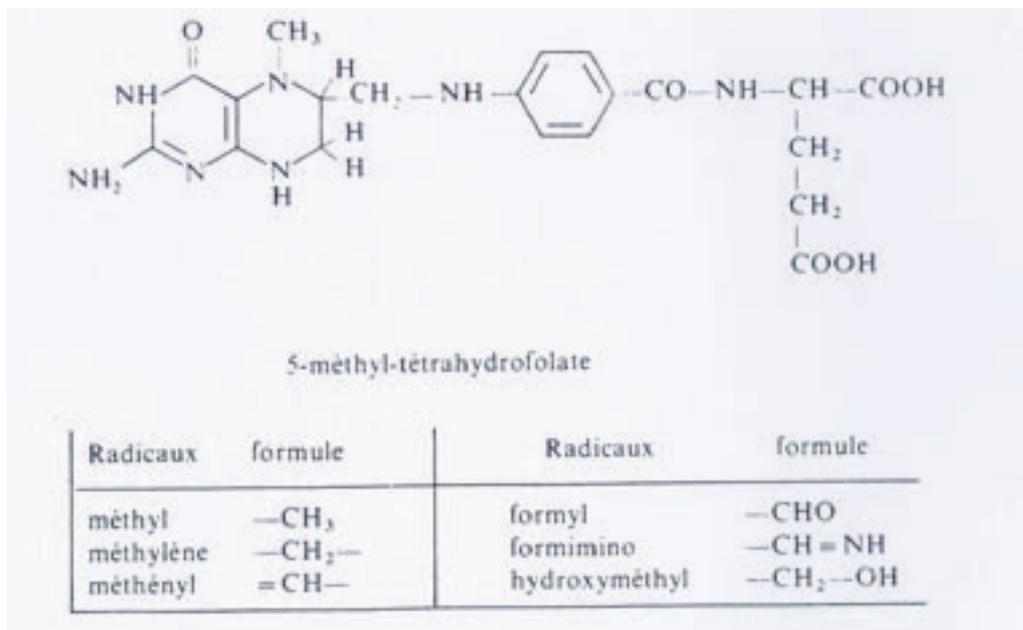


Fig 34 : Structure des dérivés réduits [67]

1.2 Biochimie [67]

1.2.1 Absorption digestive

Dans les aliments, les folates sont sous forme de polyglutamates réduits ou formylés, ils sont liés à des protéines alimentaires. Des protéases digestives libèrent les polyglutamates des protéines alimentaires, puis les conjugasés hydrolysent la chaîne latérale transformant ainsi les polyglutamates en monoglutamates. Cette hydrolyse se fait principalement au niveau du jéjunum. L'absorption digestive de l'acide folique est sodium et glucose dépendante.

Arrivé dans l'enterocyte, l'acide folique est réduit et méthylé. Au niveau de la bordure en brosse, son absorption peut être perturbée par certains médicaments comme la phénytoïne et la sulfasalazine.

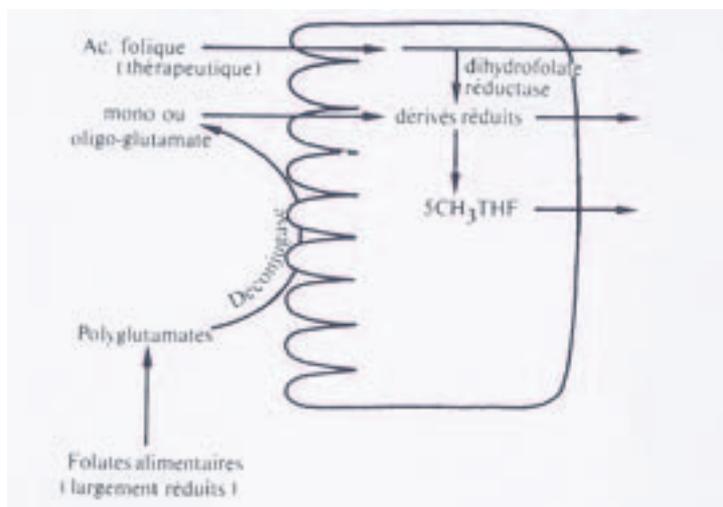


Fig 35 : absorption digestive [67]

1.2.2 Transport

Les folates circulent principalement sous la forme de N5-méthyltétrahydrofolate (N5CH₃-THF). Ils sont sous forme libres ou liés. Ils peuvent être faiblement liés à l'albumine, l'alpha 2 macroglobuline et à la transferrine. Ces ligands transportent les folates surtout vers le placenta et le fœtus. Lors d'une chromatographie sur gel de séphadex, 40% des folates sont élués avec l'alpha 2 macroglobuline, 33% avec l'albumine et 23% avec la transferrine.

Il existe une autre protéine à laquelle se fixe les folates, il s'agit de la FABP (folic acid binding protein). Cette protéine a été mise en évidence dans le sérum et le lait humain. Elle fixe avec une haute affinité les folates oxydés et les oriente vers le foie. Dans cet organe, les folates seront réduits et méthylés. En effet, le foie absorbe surtout les dérivés non méthylés, non réduits alors que les autres tissus utilisent plutôt les dérivés méthylés et réduits.

1.2.3 Métabolisme intracellulaire

A l'intérieur des cellules, une enzyme transforme les folates en dérivés oligo ou polyglutamates. Il s'agit de la γ -glutamyl-carboxypeptidase ou conjugase. On la retrouve dans tous les tissus sauf dans le globule rouge. Ceci a lieu après une déméthylation du CH₃-THF. Cette réaction nécessite un cofacteur qui est la vitamine B12. Cette dernière se retrouve donc transformée en CH₃B12.

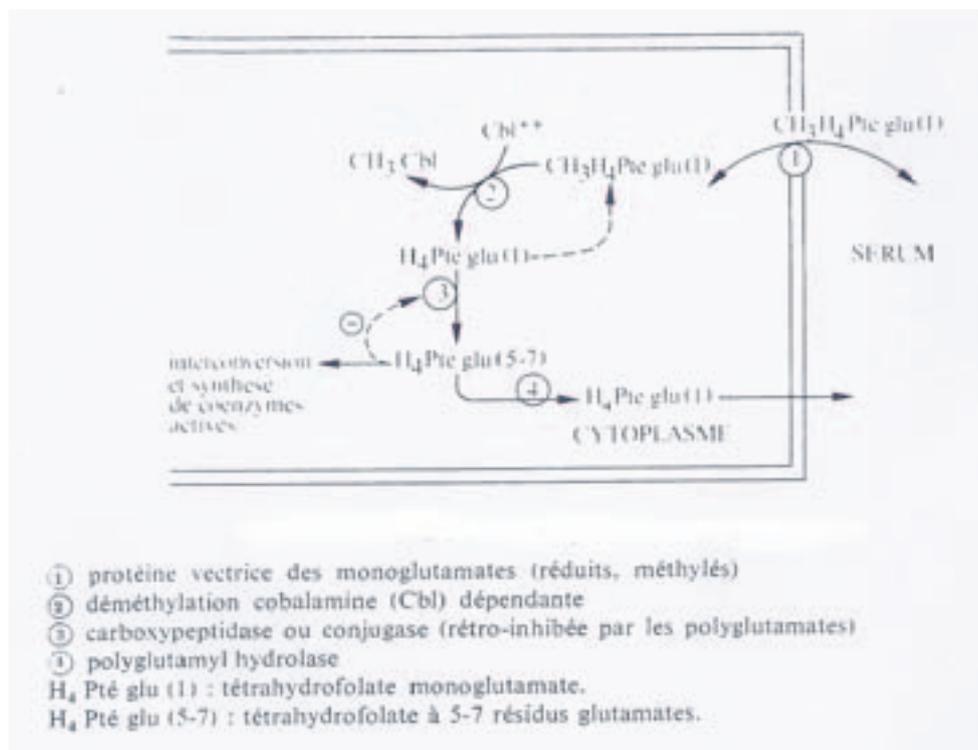


Fig 36 : Métabolisme intracellulaire [67]

Ensuite, il se produit une phase de réduction avec la dihydrofolate réductase qui permet la conversion du DHF en THF. Il en est de même pour l'acide folique qui est réduit en DHF mais de façon plus lente. Le méthotrexate et l'aminoptérine inhibent cette réaction. A partir du THF se forment, par fixation de radicaux mono-carbonés., les différents métabolites actifs dont le N-5 formyl tetra-hydrofolique (ou acide folinique).

1.2.4 Élimination

L'excrétion urinaire des folates est faible : 1 à 10 µg/j. Ce sont des produits intacts ou dégradés. Il existe une réabsorption tissulaire, les folates réabsorbés sont des dérivés CH₃, CHO et CHTHF.

L'existence d'un cycle entéro-hépatique permet de réguler le taux de folate. Le foie stocke les dérivés oxydés, méthylés ou non et les méthyles. La bile excrète le CH₃THF mono-glutamate dans l'intestin où il est réabsorbé.

Dans les selles, on retrouve 60 à 90 µg/j et ceci quelque soit la situation (carence ou non).

1.2.5 Concentrations des folates chez l'Homme

La teneur globale en folates dans l'organisme est de 70 mg, le foie étant l'organe le plus riche.

Le cerveau en contient beaucoup au niveau des synapses et des terminaisons nerveuses sérotonine-dépendantes. Dans le LCR, il s'agit exclusivement de CH₃THF et la concentration y est trois fois plus élevée que dans le sérum.

Sérum	3 à 25 ng/ml
LCR	15 à 35 ng/ml
Salive	41 ng/ml
Lait humain	52 ng/ml
Érythrocytes	150 à 600 ng/ml
Globules blancs	60 à 123 ng/ml
Plaquettes	0,1 à 0,4 ng/ml de sang total
Foie	4 à 11 µg de tissu frais

Tableau 14 : Les concentrations en folates [67]

1.3 Rôles physiologiques [67]

Les folates jouent le rôle de transporteur d'unités mono-carbonées. Ils se comportent comme des co-substrats. Les polyglutamates, plus que les monoglutamates, apparaissent être les dérivés coenzymes actifs. Les sources principales de carbone sont le formate, l'histidine et la sérine.

1.3.1 Rôles des dérivés foliques :

Les dérivés foliques interviennent dans différentes réactions enzymatiques.

1.3.1.1 Inter-conversion glycine, sérine

La sérine hydroxy-méthyltransférase permet la transformation de la sérine en glycine en présence du pyridoxal et d'acide lipoïque. Le THF est, quant à lui, transformé en 5,10-CH₂-THF. Cette réaction peut se faire dans l'autre sens mais nécessite 2 glycines, le THF est, dans ce cas, synthétisé à partir du 5,10-CH₂-THF. La réaction la plus courante est celle de la formation de la glycine.

1.3.1.2 Catabolisme de la glycine

Elle fait également intervenir le THF qui est transformé en méthylèneTHF.



Fig 37 : Schéma résumant les 2 réactions précédentes [67]

1.3.1.3 Synthèse de la méthionine

Nous avons déjà vu cette synthèse dans la deuxième partie. La méthionine est formée à partir de l'homocystéine grâce à la méthionine synthétase. Le méthylTHF transfère son groupe méthyle à la cobalamine. Celle-ci transfère ensuite ce méthyle à l'homocystéine. La régulation du pool mono-carboné ainsi que l'entrée intracellulaire des folates est sûrement contrôlée par cette réaction.

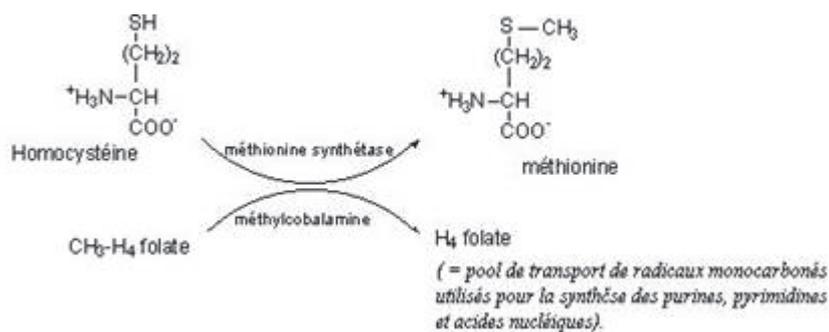


Fig 38 : Synthèse de la méthionine [67]

1.3.1.4 Dégradation de l'histidine

La dégradation de l'histidine se fait par ouverture du cycle imidazolé. L'histidine se transforme donc en acide formino-glutamique (Figlu). La formimino-glutamate transférase dégrade le Figlu en glutamate. Le groupement formimino est capté par le THF pour former le 5-formimino-THF.

1.3.1.5 La synthèse des bases purines.

Les folates forment les 2^{ème} et 8^{ème} atomes de carbone du noyau purine. Le carbone 2 est donné par le N10-formylTHF, le 8 est fourni par le N5,10-méthylène THF.

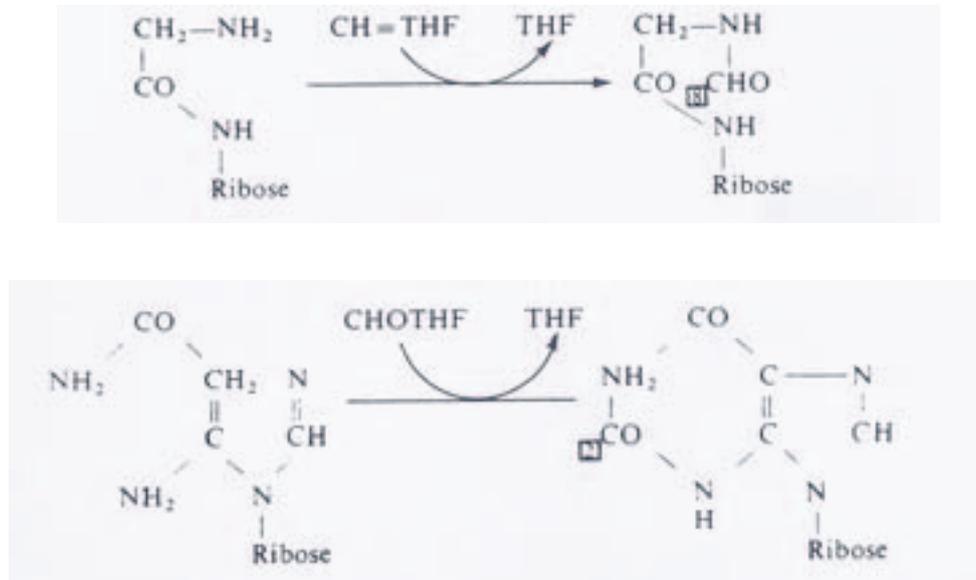


Fig 39 : Synthèse des bases purines [67]

1.3.1.6 La synthèse des bases pyrimidines

La thymine est une base pyrimidique indispensable à la synthèse de l'ADN. Le dTMP incorporé dans l'ADN résulte de la méthylation du désoxyuridylylate monophosphate (dUMP) par la thymidylate synthétase en présence de coenzyme N5,N10méthylène THF. Son absence bloquerait la synthèse de l'ADN.

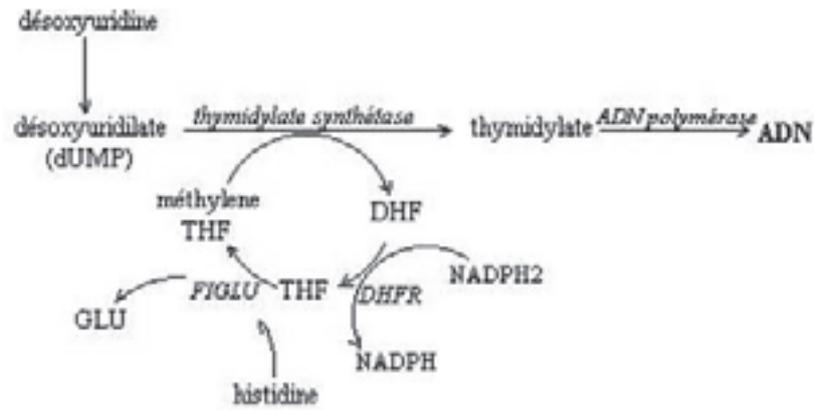


Fig 40 : Synthèse des bases pyrimidines [67]

1.3.1.7 Rôle dans la synthèse protéique

Pour initier la synthèse de la chaîne protéique il faut formyler la méthionine qui est le signal de départ. Ceci est réalisé par la transformation du CHO-THF en THF.

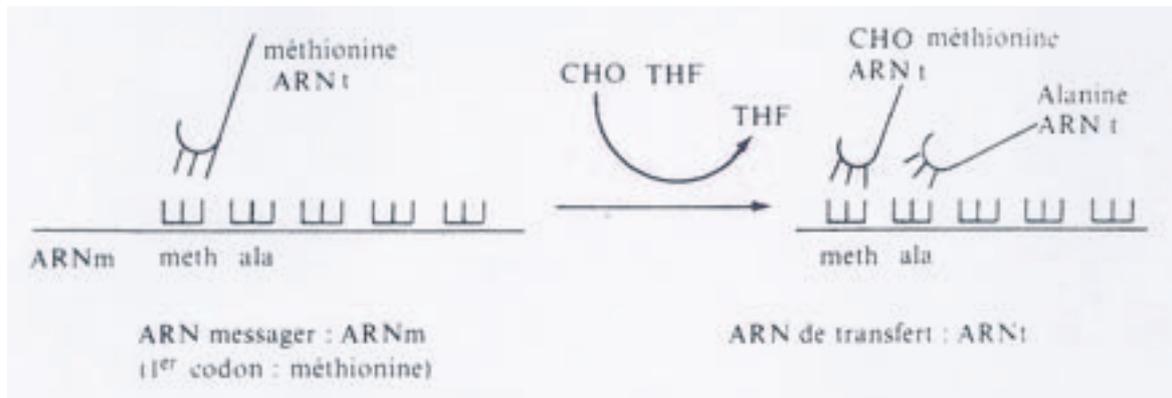


Fig 41 : Synthèse protéique [67]

1.3.1.8 Méthylation des amines biologiques

Les folates et notamment le CH₃THF jouent un rôle dans la méthylation des amines biologiques qui a lieu dans les plaquettes et le système nerveux. Elle aboutit à la synthèse de nombreux neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline.

1.3.2 Rôle de l'acide folique

L'acide folique joue un rôle au niveau de l'hématopoïèse ; en effet, la carence en acide folique aboutit à la constitution d'une anémie mégalo-blastique dont les caractères sont parfaitement comparables à ceux décrits dans la carence en vitamine B12.

Du fait du rôle de l'acide folique dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, sa carence provoque un ralentissement des mitoses dans les systèmes à multiplication rapide avec des troubles de la lignée rouge, de l'immunité ou de l'absorption intestinale. Un apport suffisant est donc primordial lors des situations d'activité métabolique intense que sont la grossesse et le développement du fœtus.

1.4 Les apports [67]

Il n'est pas évident de connaître exactement les apports en acides foliques dans la population car il faut tenir compte de la préparation alimentaire, du mode de conservation des aliments et des délais d'utilisation. Effectivement, la vitamine B9 est détruite par la lumière, la chaleur, l'oxydation et la conservation. En moyenne, dans les pays industrialisés l'apport a été estimé à 160-300 µg/j.

1.4.1 Les sources [67,69]

On retrouve les folates dans les aliments d'origine animales (abats) et végétales (légumes à feuilles vert foncé). Ils le sont principalement sous formes de polyglutames (90%), réduits (80%), méthylés (60%) ou formylés (20%).

Les aliments les plus riches en acide folique sont le foie, la levure de bière, les feuilles d'épinards (ci-dessous, un tableau illustrant les teneurs en acide folique des aliments). Nos céréales à déjeuner sont enrichies. Le lait maternel a une teneur de 50 µg/l. Les folates y sont liés, une glycoprotéine spécifique permettant une meilleure absorption au niveau de la bordure en brosse. Le lait maternisé est, quant à lui, supplémenté.

La flore bactérienne intestinale est une source secondaire en folates.

Teneur en $\mu\text{g}/100\text{ g}$		Aliments ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Intérêt
Très forte	> 1000	Levure	Réduit (très faible consommation)
Forte	100-200	Épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon	Relatif (fréquence de consommation et/ou portions modestes)
	100-150	Graines (noix, châtaignes, pois chiche..), fromages affinés (brie, bleus, chèvre...)	
Moyenne	50-100	Autres légumes à feuille (laitue, endives, choux, poireau, artichaut), haricots verts, petites pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocat, lentilles	Très important lié à la fois à la forte représentation des aliments de cette catégorie, à leur grande fréquence de consommation et à la taille moyenne assez élevée des portions
	20-50	Carottes, tomates, oignon, potiron, maïs, poivron, Agrumes, banane, kiwi, fruits rouges, dattes, figues Œufs, autres fromages, frites, pain	
Faible	5-20	Concombre, céleri, aubergine, champignons, olives pomme de terre, riz, pâtes, laitages frais, viandes, poissons	Important lié à la fréquence et à la régularité de consommation et à la taille des portions moyennes.
	5-10	Pommes, poires, prunes, pêches, abricots	

Tableau 15: les folates, où les trouver ? [69]

1.4.2 Les besoins [67]

En 130 jours s'installe une anémie mégaloblastique lors d'une carence en folate. Les folates hépatiques diminuent ce qui correspond à une chute hépatique de 50 à 100 µg/j soit une perte totale de 200 à 300 µg. Le comité de nutrition recommande donc un apport de 200 µg/j.

Les besoins sont différents en fonction de l'âge. Chez les femmes enceintes et allaitantes, les besoins sont augmentés. 20 à 25% des femmes enceintes ont des folatémies basses.

D'autre part, l'augmentation, même légère, du taux d'homocystéine (molécule qui s'accumule dans des situations de carence en acide folique) dans le sang (>10 µmol/L) constitue un facteur indépendant de risque de maladies cardiovasculaires. Les apports conseillés en acide folique chez l'adulte ont donc été définis de manière à minimiser les risques au cours de la grossesse et les risques cardiovasculaires.

Tranche d'âge	Apports conseillés (µg/jour)
Nourrissons	70
Enfants 1-3 ans	100
Enfants 4-6 ans	150
Enfants 7-9 ans	200
Enfants 10-12 ans	250
Adolescents 13-15 ans	300
Adolescents 16-19 ans et hommes adultes	330
Adolescentes 16-19 ans et femmes adultes	300
Femmes enceintes et allaitantes	400

Tableau 16 : Apports nutritionnels conseillés en acide folique pour la population française [67]

1.5 Les carences [67]

1.5.1 Symptomatologie

1.5.1.1 Les signes cliniques

En aiguë, on note des troubles digestifs tels que des nausées, des diarrhées ou de l'anorexie. Il peut y avoir aussi une atteinte cutané-muqueuse avec des ulcérations au niveau des muqueuses buccales et pharyngées, une dermatose ou encore la chute des cheveux. Une carence aiguë s'observe lors d'administration d'antifolique ou encore lors d'une grossesse associée à une infection urinaire.

En cas de carence chronique, une anémie va s'installer progressivement avec des troubles du sommeil, de la mémoire et de l'irritabilité. Un retard pubertaire et de croissance est observé chez l'adolescent. Certains enfants nés avec une anomalie du métabolisme des folates présentent des troubles neurologiques, des convulsions, un retard mental ou encore une attitude autistique. Les folates jouent un rôle au niveau neurologique. En effet, lors de l'administration d'acide folique certaines pathologies telles que l'épilepsie, les syndromes cérébelleux ou des scléroses combinées de la moelle ont vu une amélioration. Une carence chronique en folates pourrait provoquer des troubles neurologiques.

Chez la femme enceinte, il y a un risque de spina bifida chez le nouveau né. Nous verrons par la suite comment prévenir ce risque pour l'administration de complément en acide folique.

1.5.1.2 Les signes biologiques

Une anémie mégaloblastique s'installe environ 4 mois après le début de la carence d'apport.

Au niveau de l'hémogramme, l'anémie est d'intensité très variable, elle est macrocytaire, normochrome et arégénérative. On note une neutropénie ($>1,5$ Giga/l), une thrombopénie (<150 Giga/l) et la numérotation leucocytaire est normale ou diminuée. Dans des cas sévères, un tableau de pancytopénie est possible.

Au niveau morphologique, les hématies sont de grande taille. Les leucocytes, quant à eux, sont hyper-pigmentés.

Au niveau du myélogramme, on observe une hyperplasie de la lignée erythroblastique avec une moelle dite bleue et une anomalie dans la maturation de la lignée (excès de stade jeune). On a des mégaloblastes sur les 3 lignées.

1.5.2 Les causes

Les causes peuvent être multiples ; apport, absorption, par augmentation des besoins ou des excréctions ou encore par des interactions médicamenteuses

1.5.2.1 Les carences d'apport

Les carences d'apport se manifestent dans les pays en voie de développement où il existe des problème de malnutrition et, donc, des carences en folates. Ceci est d'autant plus marqué chez la femme enceinte, les enfants en cours de croissance rapide et les personnes anémiées.

Dans les pays industrialisés, les carences sont observées chez les personnes âgées dont 10 à 20% présentent une anémie. De plus, on observe souvent des démences séniles qui pourraient être liées à des carences en folates. Chez les enfants nourris au lait de chèvre, les concentrations en folates sont faibles (10% de la teneur en lait humain).

L'alcoolisme pose également un soucis de carence en folate ainsi qu'un déficit d'activité de méthionine synthase. Sur des embryons de souris en culture, l'exposition à l'alcool provoque jusqu'à 63% d'exencéphalie. Lors d'une intoxication chronique (80 g/j d'éthanol), s'installe une macrocytose. Les vins et les liqueurs sont moins riches en folate que la bière (70-130 µg/l).

1.5.2.2 Les carences d'absorption

Elles sont souvent acquises :

- La sprue tropicale est un syndrome de mal-absorption intestinale avec des anomalies histologiques de l'intestin grêle associant une carence en acide folique, vitamine B12 et en fer.
- La maladie cœliaque est une affection héréditaire déclenchée par la consommation de grains céréaliers contenant du « gluten ». Le système immunitaire d'une personne atteinte réagit de façon négative à la présence de gluten dans l'alimentation et endommage la paroi intérieure de l'intestin grêle, réduisant ainsi la capacité d'absorption de certains nutriments, dont l'acide folique.
- La maladie de Crohn est une affection inflammatoire du tube digestif pouvant conduire à une mal-absorption de l'acide folique.
- Les résections intestinales sont responsables des carences en folates, du fait de l'interruption du cycle entéro-hépatique.

Certaines carences peuvent être congénitales. En 1961, une anomalie héréditaire à transmission autosomique récessive provoquant un défaut d'absorption de tous les dérivés folates a été découverte. Néanmoins, son étiologie est inconnue. Il pourrait s'agir du défaut d'une protéine nécessaire au transport de l'acide folique.

1.5.2.3 Les carences par augmentation des besoins ou des excrétions

La grossesse est un état de changement hormonal, physiologique et biochimique : la résorption digestive est diminuée, la distribution augmentée, l'activité métabolique et l'élimination sont aussi augmentées. On a un accroissement des besoins en folates du fait de l'augmentation de l'érythroïèse. Au cours de la grossesse, la masse des globules rouges augmente de 300 ml.

Le placenta est une zone d'échange entre la mère et le fœtus, les folates sont transférés vers l'unité foeto-placentaire. En effet, lorsque l'on mesure la clairance plasmatique des folates après une dose de charge intraveineuse, elle est beaucoup plus importante qu'en temps normal, traduisant le besoin des tissus dont le placenta.

Au cours de la grossesse, le manque de folate peut être néfaste. Une prévention par l'acide folique est importante notamment pour éviter les cas de survenue de spina bifida.

1.5.2.4 Les médicaments [35,67,68]

Le principal antifolique est le méthotrexate qui est un analogue de l'acide folique, il agit comme un faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il est utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses et dans certaines maladies chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis, notamment. D'autres antimétabolites comme la 6 mercapto-purine ou l'aminoptérine interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique.

Les anticonvulsivants et, plus particulièrement la diphenylhydantoïne, la primidone et le phénobarbital, sont des inducteurs enzymatiques provoquant une anémie mégalo-blastique par déficit en folates. La prise maternelle d'acide valproïque et de carbamazépine augmente le risque de spina bifida sans abaisser le taux de folates circulants, probablement, par interférence avec le métabolisme des folates.

La pilule contraceptive diminue la concentration plasmatique en acide folique. Par conséquent, toute femme qui décide d'avoir un enfant devrait arrêter la contraception au moins six mois avant la conception pour que le fœtus puisse bénéficier d'une quantité suffisante en acide folique durant les premiers stades de son développement.

1.5.3 Diagnostic [71]

Les normes des folates sont de 5-15 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ pour les taux sériques et $> 200\mu/\text{dm}^3$ pour les taux intra-erythrocytaire.

Statuts	Folates sériques ($\mu\text{g}/\text{l}$)	Folates érythrocytaires ($\mu\text{g}/\text{l}$)
Normal	>6	>160
Subcarence	3 à 6	140 à 160
Carence	<3	<140

Tableau 17 : Normes des folates sériques et erythrocytaires [71]

Il existe deux types de dosages pour déterminer les carences en folates : les dosages statiques et les dosages dynamiques.

1.5.3.1 Dosages statiques

Le dosage microbiologique est le plus ancien et n'est actuellement plus utilisé. Son principe repose sur l'utilisation d'un organisme procaryote : lactobacillus casei ou streptococcus faecales qui utilisent des dérivés de THF comme facteur de croissance. Le lactobacillus permet le dosage des formes mono et polyglutamate, le THF et le N5 méthyl THF. Le streptococcus, quant à lui, dose les monoglutamates.

La radio-immunologie utilise un folate marqué le méthylTHF* et une protéine de liaison : la folactoglobuline. Le principe est que les folates sanguins entrent en compétition avec le méthylTHF* pour la fixation à la protéine de liaison. Par rapport à des étalons, on connaîtra le taux de folates par comparaison de la radioactivité du surnageant. Ceci se fait par un automate réalisant une technique froide d'électrochimiluminescence.

La dernière technique de dosage statique est la mesure du taux de folates érythrocytaires

1.5.3.2 Dosages dynamiques [72]

Trois techniques dynamiques permettent de détecter une carence en folates dans l'organisme.

L'hyperfolatémie provoquée qui consiste à faire ingérer 40 mg/kg d'acide folique per os. On étudie, 60 à 90 min plus tard, les variations du taux d'acide folique dans le sérum.

Dans le test FIGLU, on administre une dose de charge d'histidine per os (adulte : 5 g, enfant : 0,3 g/kg). L'excrétion urinaire du FIGLU est mesurée (24h avant et après l'ingestion). Une excrétion > 18 mg dans les 8 heures suivant la dose témoigne d'une carence en folate ou en vitamine B12. Cependant, ce test n'est pas spécifique d'une carence en folate, certaines pathologies telles que la cirrhose hépatique donnent les mêmes résultats positifs.

Le dU suppression est un test de suppression par la désoxyuridine. Les folates sont les coenzymes à des réactions de transformation de la désoxyuridine en thymidine. Ce test mesure sur des cellules médullaires la suppression de l'incorporation de la thymidine titrée dans l'ADN par la désoxyuridine non marquée. En cas de carence, l'incorporation de la thymidine tritrée est augmentée. Ce test n'est pas couramment utilisé.

2 Prévention par l'acide folique

Le spina bifida, anomalie de fermeture du tube neural, est diagnostiqué chez les femmes enceintes ayant des taux bas en acide folique. Depuis quelques années, nous savons désormais qu'un apport en acide folique réduit les risques de spina bifida. La prévention passe donc par l'administration de cette vitamine. Plusieurs études le confirment.

On distingue deux types de préventions :

- La prévention secondaire pour les femmes à risque élevé. Ce sont celles ayant déjà eu un enfant atteint de spina bifida ou les femmes épileptiques traitées par des anticonvulsivants
- La prévention primaire concernant toutes les femmes désirant un enfant.

2.1 La prévention secondaire

2.1.1 La récurrence [4,6,35,73,74,75]

Les membres d'une famille qui comptent un proche parent atteint de spina bifida courent un risque accru d'avoir un enfant porteur d'une anomalie de fermeture du tube neural. Le risque de récurrence est le suivant :

- Couple ayant déjà eu un enfant atteint : 2 à 5%
- Les frères, sœurs et parents du second degré : 1 à 2%
- Les parents du 3^{ème} degré : 0,5 à 1%
- Les personnes atteintes : 4%

Chez une femme traitée par des anticonvulsivants pour une épilepsie, le risque de spina bifida pour le fœtus est multiplié par 10.

Une relation possible entre une carence en folate et une incidence accrue de la prématurité a été suggérée dès 1944 par Callender. Dans les années 1960, Richard Smithells et Elizabeth Hibbard ont émis l'hypothèse que la sous-nutrition ou un taux de folate altéré pourrait être un facteur de risque dans l'apparition des anomalies de fermeture de tube neural. Cette supposition est basée sur le fait que les femmes qui avaient donné naissance à des enfants atteints de malformations congénitales, tels que l'anencéphalie et le spina bifida, avaient un acide formiminoglutamique modifié par rapport aux femmes ayant des enfants non atteints. Pour tester cette hypothèse, Smithells et son groupe ont mené un essai comparatif non randomisé multicentrique. Ils proposèrent aux patientes avec antécédents d'anomalie de fermeture du tube neural un traitement multivitaminique contenant 0,36 mg d'acide folique. Les patientes témoins sont celles ayant refusées le protocole ou celles déjà enceintes. Dans les 1980, ils ont publié les résultats de cette étude qui a révélé une réduction d'environ 83-91% de récurrence d'anomalies de fermeture de tube neural chez les femmes supplémentées par rapport à celles qui n'ont pas pris d'acide folique. En effet, les taux de récurrence étaient de 0,6% pour les femmes traitées contre 5% pour celles n'ayant pas pris de supplément en acide folique. Ces premiers résultats ont mis en évidence que l'acide folique pouvait jouer un rôle important dans la gestation et peut réduire la récurrence des anomalies de fermeture du tube neural.

Plus tard, en 1991, un essai contrôlé randomisé a été entrepris par le British Medical Research Council. Cette étude a été réalisée en double aveugle au Royaume Unis (17 centres) et dans 6 autres pays (16 centres). Le but recherché était de savoir si l'acide folique et/ou un mélange de vitamines pris aux alentours de la conception, conféraient une protection vis à vis des anomalies de fermeture du tube neural. 1 817 femmes avec des antécédents ont été réparties en 4 groupes. Le groupe A reçut 4 mg d'acide folique au moins un mois avant la conception et jusqu'à 12 semaines après les dernières règles, le groupe B un complexe multivitaminique sans acide folique, le groupe C un complexe multivitaminique contenant 4 mg d'acide folique, enfin dans le dernier groupe il n'y avait pas de supplémentation. Il y eut 1 195 grossesses dont 6 cas d'anomalies parmi le groupe A et C (6/593) et 21 cas dans les autres groupes (21/602). Le risque relatif était de 0,28 soit une protection effective de 72%. Les autres vitamines n'ont pas montré d'effet significatif.

En 1991, les Centers for Disease Control and Prevention ont recommandé que les femmes ayant des antécédents de grossesse avec une anomalie de fermeture du tube neural devraient consommer 4000 µg d'acide folique par jour à partir du moment où elles commencent à planifier une grossesse.

Plus récemment, une étude cas témoin publiée en 2015 s'est intéressée à la supplémentation en acide folique par les femmes ayant déjà eu un enfant atteint d'une anomalie de fermeture du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie ou spina bifida). 27 mères ont participé à l'étude, leur accouchement a eu lieu entre le 01/10/97 et le 31/12/09 aux États-Unis. 17 récurrences ont été recensées. Sur ces 17 cas, 6 mères soit 35% ont pris une supplémentation à base de vitamine b9 ou un complexe multivitaminé. Sur les 10 naissances sans anomalie, 8 mères soit 80% ont déclaré avoir pris des multivitamines. Concernant l'acide folique seul, seulement 18% des mères récurrences ont en pris contrairement aux mères témoins (70%). La prise d'acide folique juste avant et pendant la grossesse n'a pas été suivie par de nombreuses femmes à risque, il s'agit pourtant d'une bonne protection.

2.1.2 Le cas des femme épileptique

Les femmes épileptiques traitées par des anticonvulsivants ont plus de de risque de donner naissance à un enfant atteint de spina bifida. Ce sont des médicaments qui diminuent l'absorption et augmentent le catabolisme des folates. En effet, les phénytoïnes, le phénobarbital et la primidone sont des puissants inducteurs enzymatiques du cytochrome P-450.

2.2 La prévention primaire [10,76,77,78,79,80]

L'acide folique permet de diminuer la récurrence des cas de spina bifida mais certains chercheurs se sont demandé s'il y avait un intérêt à en apporter en prévention chez une femme sans antécédent désirant un enfant.

En 2001, le réseau Cochrane a effectué une méta-analyse des 5 études cas-témoin, de l'étude de Cohorte de Milunsky et de l'étude randomisée de Czeizel. Elle a conclu que la prise d'acide folique en prévention primaire diminue le risque de survenue de malformations du tube neural d'environ 80% (OR : 0,13 IC 95% : 0,03-0,65). De plus, il a été conclu que les multivitamines ne contenant pas d'acide folique n'ont aucun effet vis à vis des anomalies de fermeture du tube neural.

Étude randomisée			
Auteurs	Sujets	Dose	Réduction en %
Czeizel, Dudas Hongrie	4156 femmes	2104 ont reçu 0,8 mg d'acide folique 2052 des oligoéléments	Effet protecteur complet
Études de cohorte			
Milunsky Nouvelle Angleterre	22776 femmes	Multivitamines contenant 0,1 à 1 mg d'acide folique	Réduction du risque de 72%
Berry Chine	247831 femmes	130142 ont pris 0,4 mg d'acide folique, 117689 : rien	Réduction du risque de 79% dans le nord et 41% dans le sud
Études cas-témoin			
Mulinare USA	3146 femmes 347 cas, 2829 témoins	Multivitamines contenant jusqu'à 0,8 mg d'acide folique	Réduction du risque de 60%
Werler USA	436 cas 2615 témoins	Multivitamines acide folique : 0,4 mg	Réduction du risque de 60%
Martinez-Frias Espagne	317 cas 9437 témoins porteurs d'autres malformations	0,3 mg d'acide folique	Réduction du risque de 80%
Bower Australie	77 cas 77 témoins porteurs d'autres malformations 154 témoins sans malformation	Folate alimentaire et supplément de multivitamines.	Réduction du risque de 75%
Mills Californie, Illinois	1690 femmes	Multivitamines concentration jusqu'à 0,8 mg d'acide folique	Aucun effet protecteur

Tableau 18 : récapitulatif des différentes études

Pour la dernière étude du tableau dans laquelle aucun effet protecteur n'a été trouvé, plusieurs hypothèses expliquent ce résultat : population présentant une incidence d'anomalie faible, pas de prise en compte des apports alimentaires et recherche incomplète des cas.

En 2010, une étude met à jour et élargit l'étude Cochrane précédente. Les résultats ont montré un effet protecteur de la supplémentation quotidienne en acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural avec un RR de 0.28 (IC à 95% : 0.15-0.52).

En France, des Enquêtes Périnatales Nationales sont réalisées, elles étudient les principaux indicateurs périnataux relatifs à l'état de santé des femmes et des nouveau-nés, les pratiques médicales concernant la grossesse et l'accouchement. 5 enquêtes ont eu lieu : 1995, 1998, 2003, 2010 et 2016 (rapport pas encore publié pour celle de 2016). L'étude de 2010 mettait en évidence que 53,5% des femmes n'avaient pas pris d'acide folique en prévention.

Prise d'acide folique	N	%	IC à 95%
Non	7397	53.5	52.7-54.3
Oui	5565	40.3	39.5-41.1
Ne sait pas	866	6.3	5.9-6.7

Tableau 19 : Données sur la prise d'acide folique chez les femmes en France[79]

Le pourcentage de femmes ayant pris l'acide folique lors la période efficace pour éviter les anomalies de malformations du tube neural a progressivement augmenté. Il est passé de 9,3% en 1995 à 24,0% en 2010.

2.3 Informer la population

2.3.1 Connaissance des femmes [6,35,81,82]

La prévention repose sur un apport suffisant en acide folique. Cependant beaucoup de femmes âgées de 15 à 24 ans, ainsi que celle ayant un IMC < 18 en début de grossesse ont une alimentation pauvre en folates. D'autre part, peu sont informées sur les mesures de prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

En 1995, à Paris 733 femmes ont été interrogées : 3 seulement (0,4%) avaient pris un médicament contenant de l'acide folique un mois avant la conception et durant le premier mois de grossesse, 9 (soit 1,2%) avaient commencé ce traitement avant la grossesse sans le continuer par la suite et 56 femmes (76%) n'avaient commencé le traitement qu'après la conception. Quatre ans plus tard, toujours sur Paris, une nouvelle enquête a été menée dans 16 maternités (7 privées et 9 publiques). On interrogea 735 femmes ayant une moyenne d'âge de 30,6 ans. 55,1% ont entendu parler de l'acide folique : 32,6% par les médias, 25,1% par les médecins, 10,2% invoquent des sources multiples. Dans ce groupe de femmes, les 2/3 (soit 66,9%) ne connaissent pas le rôle de l'acide folique. Seules 4,6% savent le lien entre l'acide folique et la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

[82] Lors d'une étude réalisée en 2014 par M.Maher au Royaume Uni, 603 femmes ont répondu à un questionnaire sur la prise d'acide folique : 195 venaient pour leur première échographie et 408 avaient déjà eu une échographie. Leur source d'information sur l'acide folique était pour 55.4% les professionnels de santé, 27.8% la famille/amis et 14.3% les médias. Cette étude a recherché les causes d'absence de prise d'acide folique. Pour celles venant pour la 1ère visite : 33.3% pour oubli, 29.1% pour antécédents d'effets indésirables avec les compléments alimentaires. Pour celles venant pour la seconde visite : 24.5% sans raisons particulières, 21.5% pour oublis. Les autres raisons évoquées étaient : qu'elles n'étaient pas au courant de la grossesse, qu'elles avaient eu des informations contradictoires entre les différents professionnels de santé ou qu'elles avaient déjà donné naissance à un enfant en bonne santé.

D'après ces études, nous nous rendons compte que la connaissance du grand public reste très faible. Un grand effort est à réaliser de ce côté afin de diminuer les anomalies du tube neural et notamment de spina bifida.

2.3.2 Le PNNS [81,87]

Le PNNS, Programme National Nutrition Santé, est un programme de santé publique dont le but est d'améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs qu'est la nutrition. Pour le PNNS, la nutrition s'entend comme l'équilibre entre les apports liés à l'alimentation et les dépenses occasionnées par l'activité physique. Ayant vu le jour

en 2001, lors de la clôture des États généraux de l'alimentation, les bilans positifs du PNNS ont permis de poursuivre leur action.

Dans ce cadre s'inscrit la campagne de prévention visant à améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer, notamment en cas de désir de grossesse. Effectivement, il a été vu que l'apport en vitamine B9, avant et en début de grossesse, permet de réduire significativement les cas de spina bifida. En décembre 2004, le Ministère de la santé et de la protection sociale et l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) lancent une campagne de sensibilisation et d'information auprès des professionnels de santé pour les inciter à relayer l'information auprès de leurs patientes et assurer les conseils et prescriptions appropriées.

La campagne d'information fut la suivante :

- Des annonces dans la presse professionnelle : le Quotidien du Médecin, le Généraliste et Impact médecine, La revue du Praticien-médecine générale..... D'autre part, un mailing a été adressé à 28 400 médecins généralistes et 1 142 gynécologues
- Sur le site www.mangerbouger.fr une rubrique est destinée aux professionnels de santé leur permettant de s'informer sur les actions menées par l'INPES
- Mise à disposition en 2005 d'un kit d'information destiné aux femmes de 15 à 45 ans.

2.3.3 Rôle des professionnels de santé

Dans son dossier de presse de novembre 2004, le PNNS recommande aux professionnels de santé, qui sont des acteurs importants dans la prévention car étant en contact avec la population concerné, d'informer avant les premières grossesses, de conseiller une alimentation riche en folates et de prescrire une supplémentation en cas de désir de grossesse.

La difficulté de la mise en œuvre de cette prévention réside dans le fait qu'elle doit débiter avant même que la femme soit enceinte. Les professionnels de santé doivent être présents et informer à chaque moment :

- femmes consultant pour un désir de grossesse
- un arrêt de contraceptif ou retrait d'un stérilet
- un bilan d'infertilité
- un bilan prénuptial

- un conseil à l'officine sur la grossesse.

Le pharmacien doit connaître les médicaments relatifs à la prévention ainsi que leurs effets indésirables, contre indiquatifs qui seront développés ci-après.

3 La supplémentation en pratique [4]

Depuis 1995, on sait que, dans la population générale, un apport quotidien d'acide folique durant le mois qui précède la conception, puis pendant le premier trimestre de la grossesse, réduit fortement le risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Une autre solution, mise en œuvre dans certains pays, est la supplémentation alimentaire en acide folique, c'est-à-dire l'enrichissement en acide folique d'un produit alimentaire de base comme la farine.

3.1 Le mécanisme d'action [6,35]

Certes l'acide folique a démontré son rôle dans la prévention de survenue de spina bifida, mais le mécanisme d'action n'est toujours pas élucidé. Nous avons vu précédemment que l'acide folique est essentiel à la synthèse des acides nucléiques et des acides aminés ainsi qu'à la division cellulaire. Il permet la transformation de l'homocystéine en méthionine. Une carence en folate provoque une accumulation d'homocystéine et un déficit en méthionine, or nous savons que chez l'animal la méthionine est indispensable à la fermeture du tube neural. Dans le liquide amniotique de femme porteur de fœtus ayant une anomalie de fermeture du tube neural, on a constaté un taux anormalement élevé d'homocystéine. Même si le mécanisme d'action est assez obscur, la prévention par l'acide folique permet de réduire les cas de spina bifida.

3.2 Par quels moyens

3.2.1 L'enrichissement des aliments [6,23,40,42]

Certains pays ont décidé d'enrichir les aliments en acide folique. Cependant, il a fallu trouver un aliment consommé par tous et en quantité suffisante mais pas excessive pour éviter les surdosages. Aux États-Unis en 1996, la Food and Drug Administration exige que tous les produits

céréaliers soient enrichis en acide folique. En 1998, dans le cadre de la santé, le Canada décide d'enrichir la farine, la semoule de maïs, les pâtes et le riz. La farine blanche est enrichie en acide folique à raison de 0,15 mg par 100 g de farine, cela dépasse d'un peu plus de deux fois la concentration de folates présente à l'état naturel dans les grains entiers. Les pâtes enrichies sont additionnées de 0,20 mg d'acide folique par 100 g. Une portion de pâtes enrichies cuites contient environ 0,125 mg d'acide folique (une partie de l'acide folique ajouté se perd dans l'eau de cuisson) alors que deux tranches de pain blanc en renferment 0,06 mg. On estime que l'enrichissement des aliments accroît d'environ 0,1 mg l'apport quotidien d'acide folique chez les femmes de 18 à 34 ans. Comme l'alimentation quotidienne moyenne des femmes en âge de procréer contient environ 0,2 mg de folates, l'enrichissement augmente l'apport moyen de ce nutriment d'environ 50%.

[42] L'étude (tableau) suivante indique la chute de la prévalence aux États-Unis suite à l'enrichissement des aliments en acide folique. Elle prend en compte l'avancée sur le diagnostic prénatal.

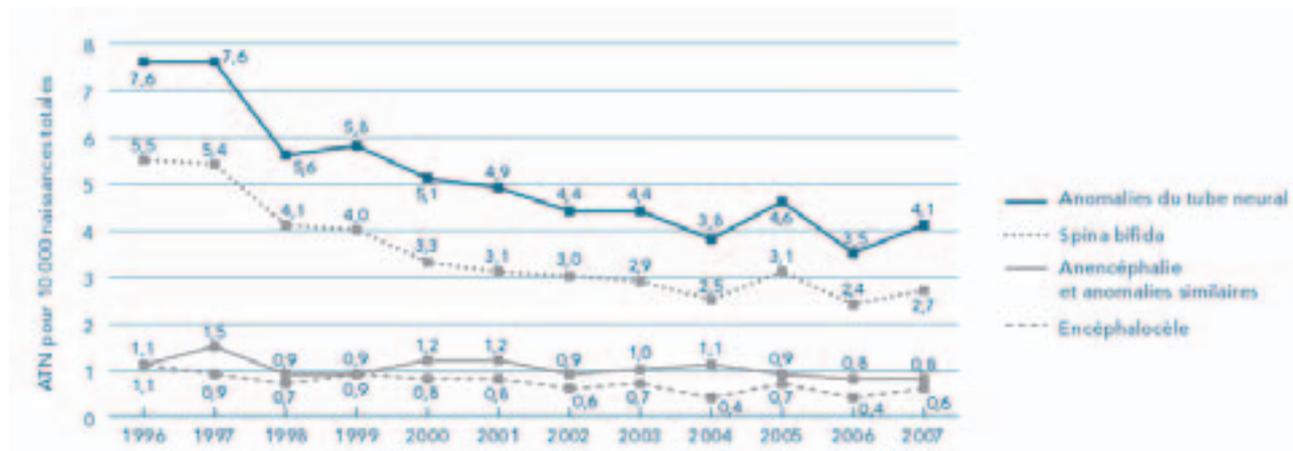
	Pré- fortification	Post-fortification						
	1995-1996	1999- 2000	2001- 2002	2003- 2004	2005- 2006	2007- 2008	2009- 2011	1999- 2011
Programmes avec détermination prénatale								
Prévalence	6.5	4.0	4.5	3.7	4.0	4.4	3.7	4.0
Cas annuels estimés	2549	1617	1792	1517	1678	1869	1476	1645
(IC à 95%)	(2,314-2,785)	(1,433 1,802)	(1,598 1,986)	(1,336- 1,698)	(1,487- 1,868)	(1,668- 2,070)	(1,330- 1,622)	(1,571- 1,719)
Programmes sans détermination prénatale								
Prévalence	4.3	3.5	3.3	3.5	3.2	3.4	3.6	3.4
Cas annuels estimés	1685	1405	1326	1426	1328	1455	1443	1401
(IC à 95%)	(1,568-1,803)	(1,310 1,501)	(1,234 1,418)	(1,330- 1,521)	(1,236- 1,420)	(1,359- 1,551)	(1,365- 1,521)	(1,364- 1,438)

États avec une détermination prénatale (n = 8): Arkansas, en Géorgie, Iowa, New York, Oklahoma, Puerto Rico, Caroline du Sud, et de l'Utah.

États sans détermination prénatale (n = 11): Arizona, Californie, Colorado, Illinois, Kentucky, Maryland, New Jersey, Caroline du Nord, Texas, Virginie - Occidentale et le Wisconsin.

Tableau 20 : Prévalence (pour 10.000 naissances vivantes) et le nombre estimatif annuel moyen de spina bifida par période et selon les statuts de déterminations prénatales, aux États-Unis, de 1995 à 2011 [42]

Dans l'ensemble, une réduction de la prévalence a été observée pour le spina bifida avec une réduction plus importante (39%) pour les programmes avec détermination prénatale contre 21% lorsqu'il n'y a pas eu de diagnostic prénatal.



Graphique 5 : prévalence des anomalies du tube neurale au Canada de 1996 à 2007 [40]

Le graphique ci-dessus indique un déclin du spina bifida au Canada de 1996 à 2007. On remarque une chute spectaculaire en 1998 qui fait suite à l'introduction sur le marché nord-américain de la farine enrichie en acide folique. La prévalence du spina bifida a continué de décliner de 1999 à 2004 avant de se stabiliser. D'après l'évolution des taux sanguins de folate dans la population, on présume que la conception et le premier trimestre de gestation des enfants nés en 1996 ou avant ont eu lieu avant la mise en œuvre des mesures d'enrichissement. Chez ceux nés en 1998 et en 1999, la conception et le premier trimestre de gestation ont eu lieu alors que certains aliments enrichis étaient disponibles sur le marché canadien, mais avant que l'enrichissement soit obligatoire; enfin, les enfants nés en 2001 ont été conçus alors que l'enrichissement était obligatoire. Comparativement aux naissances survenues à la fin de l'époque pré-enrichissement (c.-à-d. en 1996), on a observé pour les naissances du début de la période post enrichissement (c.-à-d. de 2001 à 2003) une réduction de 46 % des cas de spina bifida comparativement aux taux de 1996. Le déclin de ces taux s'est poursuivi de 2004 à 2007. Parmi les autres facteurs qui pourraient avoir contribué à la régression du spina bifida, en particulier après 2001, on compte la prise de suppléments contenant de l'acide folique et le recours accru au dépistage et au diagnostic prénatal. D'après l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, la proportion de mères ayant pris des suppléments d'acide folique pendant la période périconceptionnelle au Canada a augmenté, passant de 47,2 % en 2001 à 57,8 % en 2005.

3.2.2 Les médicaments [76,83]

En France, la supplémentation est essentiellement médicamenteuse. Deux spécialités contiennent uniquement de l'acide folique, il s'agit de la spéciafoldine 0,4 mg®, de l'acide folique CCD 0,4 mg® pour la prévention primaire et la spéciafoldine 5 mg®, acide folique 5 mg® pour la prévention secondaire. Avant 2003, le dosage 0,4 mg n'était malheureusement pas remboursé par la sécurité sociale, ne permettant pas, de ce fait, à toutes les femmes désirant une grossesse de prévenir des anomalies du tube neural. L'indication pour le faible dosage est la prévention primaire des risques d'anomales embryonnaires de fermeture du tube neural (spina bifida) chez toutes les femmes à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familiale) ou traitées par certains anti-épileptiques pour lesquelles le dosage 5 mg est recommandé. En mai 2003, la commission de Transparence donne un avis favorable pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursable avec un taux de remboursement à 65%. Le niveau de service médical rendu est important : ASMR de niveau I.

D'autres médicaments sont disponibles mais en association avec d'autres composés

- Acide folique + fer : Tardyferon B9®
- Spécialités contenant des minéraux, vitamines et acides gras, ce sont des compléments alimentaire conseillé en officine.
 - Arkovital acide folique ® (laboratoire Arkopharma) : 2gélules/j
 - ElevitB9® (laboratoire Roche) : 1 cp/j
 - Fémibion grossesse 1® (laboratoire Merck Médication Familiale) 1 cp/j
 - Gestarelle grossesse® (laboratoire Iprad Santé) : 1 cp/j
 - Natalience® (laboratoire Léro) : 1 cp/j
 - Ologobs grossesse® (laboratoire CCD) : 2 cp/j

Tous ces médicaments ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée. La prévention passe aussi par une bonne hygiène de vie avec une alimentation riche en folates.

Les pilules contraceptives épuisent le stock d'acide folique. Aux États-Unis, il existe depuis 2010, deux pilules qui comprennent des folates sous forme de levomefolate de calcium. Elles sont dosées à 451 microgrammes d'acide folique. Il s'agit de pilule à base de drospirénone dont le risque thrombo-embolique est plus élevé que les autres pilules. [83]Une étude en double aveugle a été menée en 2013, elle a montré que le taux plasmatique d'acide folique des femmes utilisant ces pilules était identique à celles prenant des pilules avec un apport en acide folique de 400 microgrammes à côté. En France, ces pilules ne sont pas commercialisées.

3.3 Quand commencer la prévention [6,35,80,81]

La fermeture du tube neural se fait lors de la troisième et quatrième semaine de grossesse. Une fois formée, l'anomalie est irréparable. Il est donc important d'agir dans cette période et d'apporter l'acide folique au début de la grossesse. Les femmes ne savent pas forcément qu'elles sont enceintes, c'est pourquoi il est préférable de commencer la supplémentation avant la conception. Ainsi le stock en folates sera suffisant au début de la grossesse. Les recommandations sont donc d'administrer l'acide folique au moins un mois avant la grossesse et pendant les huit premières semaines. Après la fin du premier trimestre, l'apport en acide folique n'a pas d'intérêt. Étant donné que beaucoup de grossesses ne sont planifiées, toutes les femmes en âge de procréer devraient s'assurer d'un apport suffisant en acide folique.

Une étude, menée en Grande-Bretagne, a montré que seulement 2% des patientes ayant planifié une grossesse ont modifié leur alimentation avant d'être enceinte pour augmenter les apports en acide folique et 3% ont eu recours à une supplémentation médicamenteuse.

En France dans l'Enquête Périnatale Nationale, seulement 24% des femmes qui avaient pris de l'acide folique, l'ont pris sur une période où celui-ci est efficace pour la prévention des anomalies congénitales.

3.4 Les doses recommandées [35,81]

Suite aux études menées sur la prévention primaire et secondaire, les organismes canadiens, britanniques et américains recommandent aux femmes en âge de procréer de consommer 0,4 mg à 0,8 mg/jour d'acide folique afin de réduire les cas de spina bifida. Pour les femmes qui ont déjà un enfant atteint, la dose conseillée se situe entre 0,8 et 4 mg. En France, la Société française de Pédiatrie préconise 0,2 mg/j pour les femmes sans risque. On ne connaît pas la dose minimale pour avoir un effet protecteur, la plupart des investigations utilisent 0,4 mg, ce qu'ont choisi aussi les laboratoires pharmaceutiques.

En pratique, on distingue trois catégories de femmes :

- Les femmes en âge de procréer : consommation d'aliments riches en folates comme par exemple les légumes verts, les agrumes, les fromages affinés,...
- Les femmes sans antécédent désirant avoir un enfant : supplémentation à une dose de 0,4 mg/j
- Les femmes avec un antécédent de grossesse présentant ce type d'anomalie ou les femmes sous antiépileptiques : supplémentation à une dose de 5 mg/j

Même si toute la population suivait les recommandations, il existerait toujours des cas de spina bifida du fait d'hétérogénéité de l'étiologie et des processus complexe liés à la formation du système nerveux central.

3.5 Innocuité [6,84,85,86]

Les effets indésirables à dose thérapeutique sont très rares, ils se caractérisent par des réactions allergiques cutanées et la possibilité de troubles gastro-intestinaux.

[84] Fin 2009, la base de données de Pharmacovigilance des Pays-Bas contenait quatre rapports de réactions anaphylactiques associées à l'utilisation d'acide folique à une dose de 5 mg par jour. Les quatre cas ont été classés comme grave et ont eu lieu après la consommation du premier comprimé. Le patient A avait les symptômes suivants : un prurit généralisé, une sensation de

brûlure, des étourdissements, une dyspnée et une douleur thoracique. Le traitement fut l'injection en intraveineuse de la noradrénaline. Pour le patient B, nous n'avons pas d'informations précises sur les symptômes. Le patient C a développé une dyspnée, un prurit sévère, un érythème et des nausées. Le traitement reste cependant inconnu. Le patient D souffrait d'érythème sévère, d'une dyspnée et d'une douleur thoracique, une heure après l'ingestion d'acide folique. Quinze minutes plus tard, il est devenu pâle, avait une pression artérielle basse et une éruption cutanée. Ce patient a également eu des symptômes suite à l'utilisation d'acide folique dans le passé: éruption cutanée, prurit, dyspnée et une pression artérielle élevée.

Patient, sexe, âge	Médicament, indication	Autres médicaments	Réaction	Délai d'apparition
A 37406 F, 41-50 ans	Acide folique 5mg Pyridoxine 100 mg hyperhomocystéinémie	Acide acétylsalicylique, Nifédipine, Isosorbide dinitrate, nitroglycerine spray, lisinopril, clopidogrel	Réaction anaphylactique	10 min après la 1 ^{ère} prise
B 74015 H, 21-30 ans	Acide folique 5 mg Carence en acide folique		Réaction anaphylactique	2h après la 1 ^{ère} prise
C 82192 F, 51-60 ans	Acide folique 5 mg Supplémentation en folates avec les methotrèxate	Méthotrexate Tramadol Omeprazole	Choc anaphylactique	10 min après la 1 ^{ère} prise
D 90207 H, 41-50 ans	Acide folique 5 mg Carence en acide folique		Réaction anaphylactique	55 min après la 1 ^{ère} prise

Tableau 21 : Rapports des réactions anaphylactiques associés à l'utilisation de l'acide folique [84]

Il semblerait qu'il s'agisse d'une réaction allergique de type immédiate car des IgE spécifiques à l'acide folique ont été retrouvées dans le sérum des patients. Vu le faible poids moléculaire de l'acide folique, celui-ci est considéré comme un haptène. Il serait capable de se combiner rapidement avec des protéines ou des polypeptides présents dans la peau pour former un allergène complet.

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble qui quand elle est en excès, est excrétée dans les urines. L'ennui est l'administration d'acide folique chez une personne qui a une carence en vitamine B12 non diagnostiquée. En effet, l'apport d'acide folique pourrait masquer les effets hématologiques d'une anémie mégalo-blastique mais pas les problèmes neurologiques. On craint de ce fait que les fortes doses d'acide folique déclencheraient ou accentueraient les symptômes neurologiques de la carence en vitamine B12.

Chez les patientes épileptiques, de trop grosses doses d'acide folique peuvent perturber l'électro-encéphalogramme, faisant craindre une augmentation de la fréquence des crises.

De même l'acide folique perturberait l'absorption en zinc, il convient donc d'être vigilant avec les patients carencés. A doses de prévention (<1 mg/j) l'acide folique n'est pas néfaste.

Une autre question est alors survenue sur l'incidence de l'acide folique sur la grossesse : l'augmentation des grossesses gémellaires.

[86] Une étude de cohorte randomisée chez les femmes hongroises et suédoises a montré une augmentation d'environ 40% des naissances de jumeaux chez les femmes qui ont pris des multivitamines, par rapport aux femmes qui n'ayant que des oligo-éléments. L'augmentation de l'incidence des naissances de jumeaux a également été signalée au Chili et les États-Unis. Récemment, il a été suggéré que l'enrichissement en acide folique pourrait augmenter le taux de réussite des fécondations in vitro (FIV). Haggarty et ses collègues ont signalé qu'une forte concentration plasmatique et érythrocytaire en folate contribue à accroître le succès de la FIV.

Les interactions médicamenteuses sont les suivantes :

Il n'y a pas de contre-indications absolues ou formelles ni même d'associations déconseillées. Une association est à prendre en compte avec le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone. Le mécanisme repose sur la diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants qui sont des inducteurs enzymatiques, par une augmentation de leur métabolisme hépatique. L'attitude à prendre est de surveiller les taux plasmatiques et d'adapter, si besoin, la posologie de l'antiépileptique pendant et après la supplémentation folique.

Conclusion

Le Spina bifida, survenant au cours de la quatrième semaine de grossesse, résulte d'une fermeture incomplète du tube neural. Cette malformation n'empêche pas la poursuite de la grossesse. Les handicaps sont plus ou moins lourds selon le type d'anomalie de fermeture du tube neural : les problèmes urinaires et la difficulté de marche sont les plus connus. Cependant d'autres malformations peuvent y être associées.

De nos jours, en France environ une grossesse sur 1 000 est concerné par une anomalie de fermeture du tube neural. L'étude épidémiologique montre des fréquences différentes de spina bifida :

- selon les facteurs géographiques ou ethniques avec une fréquence plus élevée pour les pays nordiques (8/1 000 naissances en Angleterre, pratiquement aucune en Afrique),
- les antécédents familiaux multiplient le risque d'avoir un autre enfant atteint par cinq à dix lors d'une autre grossesse.
- des agents tératogènes tels que les anticonvulsivants sont connus pour augmenter le risque.

L'étiologie est donc multifactorielle, des facteurs génétiques y jouent également un rôle comme, par exemple, le gène MTHFR, enzyme participant au métabolisme des folates.

N'ayant pas de traitement curatif disponible, la prévention est donc primordiale. Des études ont montrés le rôle protecteur de la vitamine B9, aussi appelé acide folique. Cette vitamine joue un rôle dans la division cellulaire et la synthèse protéique, entre autre.

D'après plusieurs études l'utilisation de l'acide folique permet de diminuer le risque d'anomalies de fermetures du tube neural. Les recommandations sont les suivantes :

- une alimentation riche en folates tels que les fruits et les légumes
- en cas de grossesse programmée, on préconise une supplémentation de 0.4mg d'acide folique 1 mois avant la conception et jusqu'à 2 mois après
- en cas de grossesse à risques (antécédents, patientes sous anti-épileptiques), une dose de 5mg sera prescrite.

Un apport adéquat en acide folique permet bien de diminuer les risques mais n'empêche pas la totalité des anomalies de fermeture du tube neural d'apparaître.

En outre, il s'avère qu'en plus de son rôle protecteur dans les malformations du tube neural, l'acide folique pourrait aussi être efficace dans les malformations cardiaques, les fentes labiopalatines, peut être aussi dans les imperforations anales ainsi que dans la trisomie 21.

Bibliographie

[1] Larsen W. J. *Embryologie humaine*. Bruxelles : De Boeck université, 2011. 694 p.

ISBN : 280416749, 9782804161743

[2] Universités de Fribourg, Lausanne et Berne. « Embryologie humaine ». In : *Embryologie Humaine* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.embryology.ch> > (consulté le 24 /05/2016)

[3] Langman J., Sadler T. W. *Embryologie médicale*. 8^e éd. Paris : Pradel, 2007. 532 p.

ISBN : 2913996671, 9782913996670

[4] « Revue Prescrire ». *Prévention du spina bifida : supplémenter en acide folique dès avant la grossesse*. 2001 ; 21 ; 220 : 600-611.

[5] Jaquier M. « Anencéphalie-Info ». In : *Anencéphalie-Info* [En ligne].

Disponible sur : < <http://www.anencephalie-info.org/fr/index.php> > (consulté le 25/05/2016)

[6] Van Allen M., McCourt C., Lee N. « Santé avant la grossesse : L'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural. Un document de référence à l'intention des professionnels de la santé ». In : *Acide folique - Agence de la santé publique du Canada* [En ligne]. 17/01/2005. Disponible sur : < <http://www.phac-aspc.gc.ca/fa-af/rapport/index-fra.php> > (consulté le 12/04/2013)

[7] Gautheron V. « Le spina-bifida ». In : *Déficiences motrices et situations de handicaps : Aspects sociaux, psychologiques, médicaux, techniques, troubles associés*. Paris : APF, 2002. 499p.

ISBN : 2908360276.

[8] « Association for Spina bifida and hydrocephalus ». In : *www.shinecharity.org.uk | Home | Spina Bifida, Hydrocephalus, Information, Networking, Equality* [En ligne].

Disponible sur : < <http://www.shinecharity.org.uk/> > (consulté le 20/05/2014)

[9] « Spina bifida pictures and images ». In : *Spina bifida resource center* [en ligne]

Disponible sur <<http://www.spinabifida.net>> (consulé le 14/07/2016)

- [10] Body G., Perrotin F., Guichet A. *La pratique du diagnostic prénatal*. Paris : Masson, 2001. 400p. ISBN : 2225836718, 9782225836718.
- [11] Moutard M. L., Fallet-Blanco C. « Pathologie neurologique malformative fœtale ». *EMC*. 2004 ; 1 : 210-231.
- [12] « Association nationale Spina Bifida et Handicaps Associés ». In : *spina-bifida.org* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.spina-bifida.org/> > (consulté le 20/05/2014)
- [13] Sébastien Mubuyi-Musanzayi et al. « Case Reports in Genetics ». *Meningocele in a Congolese Female with Beckwith-Wiedemann Phenotype*. 2014; 2014, 989425
- [14] Cahit Kural et al. «Eurasian J Med». *Evaluation and Management of Lumbosacral Myelomeningoceles in Children*. 2015; 47:174-178
- [15] *Chiari Malformation*. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.chiariinstitute.com/images/supplied/chiari_about.jpg > (consulté le 25/01/2013)
- [16] Delcey M. « La syringomyélie ». In : *Syringomyélie* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/syringomyelie_p._245-247.html > (consulté le 25/01/2013)
- [17] Gressens P. et al. « Archives de pédiatrie ». *Le diagnostic prénatal et le devenir des patients atteints de spina bifida*. 1998;5(9):1004-1008
- [18] Candice Y. Johnson et al «Birth Defects Res A Clin Mol Teratol». *Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature*. 2012 Nov; 94(11): 857–863.
- [19] A. Ruffion et al. « Progrès en Urologie ». *Recommandations du Groupe d'Études de Neuro-Urologie de Langue Française (GENULF) pour le suivi du blessé médullaire et du patient spina bifida*. 2007; 17 : 631-633

- [20] Timothée Lefranc. *La Syringomyélie* [en ligne]
disponible sur : www.apaiser.asso.fr (consulté le 14/07/2016)
- [21] Swaroop VT, Dias L. «J Child Orthop». Orthopaedic management of spina bifida-part II: foot and ankle deformities. 2011 Dec;5(6):403-14
- [22] Kahn L et al. «Ochsner J» *Fetal surgery: the ochsner experience with in utero spina bifida repair*. 2014 Spring;14(1):112-8.
- [23] Soline Roy et Julie Carballo. «Le figaro » *Spina bifida: une opération in utero qui a tardé à arriver en France*. 19/11/2014
- [24] Spina bifida, myélomeningocèle. In : *chirurgie foetale* [en ligne]
Disponible sur < www.swissfetus.ch > (consulté le 25/05/2016)
- [25] Mitchell L. et al. « Lancet ». *Spina bifida*. 2004.364; 9448:1885-1895.
- [26] « Coloplast ». In : *Laboratoires Coloplast* [En ligne].
Disponible sur : < <http://www.coloplast.fr> > (consulté le 25/05/2015)
- [27] Protocole national de diagnostic et de soins - Spina bifida - gestion du handicap intestinal, juillet 2014. Disponible sur < www.has-sante.fr > (consulté le 14/07/2016)
- [28] « Association de Spina-Bifida et d'Hydrocéphalie du Québec ». In : *ASBHQ* [En ligne].
Disponible sur : < <http://www.spina.qc.ca/> > (consulté le 25/01/2013)
- [29] Protocole national de diagnostic et de soins - Prise en charge en médecine physique et de réadaptation du patient atteint de Spina Bifida. Avril 2015.
Disponible sur < www.has-sante.fr > (consulté le 14/07/2016)
- [30] Fanny Raguidau, *Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM*, Août 2016

- [31] Avis de la Commission de transparency du 8 juin 2016, valproate de sodium [En ligne] disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf> (consulté le 16/10/2016)
- [32] Nathalie. *Témoignage de Nathalie - Association Spina Bifida Belge Francophone*. [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.asbbf.be/IMG/pdf/Nathalie.pdf> > (consulté le 16/04/2012)
- [33] Andrew J. Copp et al. «Nat Rev Dis Primers». *Spina bifida*. 2015; 1 : 15007
- [34] Kondo A., Kamihira O., Ozawa H. « International Journal of Urology ». *Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention*. 2009.16; 1:49-57.
- [35] Aubard Y. et al. « Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction ». *Folates et tube neural revue de la littérature*. 1997.26; 6: 576-584.
- [36] « Spina Référence ». In : *Spina Bifida*: centre de Référence national maladie rare [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.spinareference.org/> > (consulté le 30/04/2013)
- [37] Giardini V et al. «Prenat Diagn». *Seasonal impact in the frequency of isolated spina bifida*.2013; 33(0):1007-9
- [38] Khoshnood B et al. « BMJ ». *Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe : population based study*. 2015; 351: 5949
- [39] EUROCAT Special Report: Geographic Inequalities in Public Health Indicators Related to Congenital Anomalies. 2014
- [40] *Les anomalies congénitales au Canada*: rapport de surveillance sur la santé périnatale. : Système canadien de surveillance périnatale, 2013
- [41] Luben T. et al. « Epidemiology ». *Urban/Rural Differences in Occurrence of Neural Tube Defects in Texas*. 2008; 19 (6):102-103.

- [42] Jennifer Williams et al. «CDC» *Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification — United States, 1995–2011*. 2015;64(01):1-5
- [43] Zlotogora J. et al. « IMAJ ». *Surveillance of neural tube defects in Israel*. 2002; 4 (12) 1111-1114.
- [44] R.Douglas Wilson, MD, Calgary. «J Obstet Gynaecol Can» *Supplémentation préconceptionnelle en acide folique / multivitamines pour la prévention primaire et secondaire des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales sensibles à l'acide folique*.2015;37: 1-9
- [45] Deak K. L. et al. « Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology ». *Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects*. 2008; 82 (10,) : 662-669.
- [46] Timbolschi D et al. «Fetal Diagn Ther ». *Neural Tube Defects: The Experience of the Registry of Congenital Malformations of Alsace, France, 1995-2009*. 2015;37:6-17
- [47] Au KS et al. «Dev Disabil Res Rev». *Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects*.2010;16(1):6-15
- [48] Botto L. D., Qian Y. « American Journal of Epidemiology ». 5, 10- *Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A HuGE Review*. 2000;151(9): 862-877.
- [49] Relton C. L. et al. « Molecular Genetics and Metabolism ». *Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy*. 2004;81(4): 273-281.
- [50] Frisk Green R et al. «Front Genet». *Folate-related gene variants in Irish families affected by neural tube defects*. 2013 Nov 6;4:223

- [51] Zhu H. et al. « Molecular Genetics and Metabolism ». *Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects*. 2003;78(3) : 216-221
- [52] Lizbeth González-Herrera et al. *Association of A80G Polymorphism in the RFC1 Gene with the Risk for Having Spina Bifida-Affected Offspring in Southeast Mexico and Interaction with C677T-MTHFR*. Mars 2012
- [53] Zhang T et al. « PloS One ». *Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature*. 2013 Apr 4;8(4):e59570
- [54] A.J. Agopian. « Birth Defects Res A Clin Mol Tertol » *Exon Sequencing of PAX3 and T (Brachyury) in Cases with Spina Bifida*. 2013 Sep; 97(9):10.1002/bdra.23163
- [55] Kibar Z. et al. « The New England Journal of Medicine ». *Mutations in VANGL1 Associated with Neural-Tube Defects*. 2007;356:1432-1437.
- [56] Kibar Z. et al. « Human Mutation ». *Novel mutations in VANGL1 in neural tube defects*. 2009;30(7):E706-E715.
- [57] O. Bartsch et al. « Mol Syndromol ». *Novel VANGL1 Gene Mutations in 144 Slovakian, Romanian and German Patients with Neural Tube Defects*. 2012 Aug; 3(2): 76–81
- [58] Apolline Imbard et al. « Int J Environ Res Public Health ». *Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation*. 2013 Sep; 10(9): 4352–4389
- [59] Chen C.-P. « Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology ». *Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated with Neural Tube Defects*. 2008;47(1): 1-9.
- [60] ANSM. *Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse*. Mai 2015

- [61] Inspection générale des affaires sociales. *Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium*. Fev 2016.
- [62] La lettre de l'Ordre National des pharmaciens. *Valproate et dérivés : premiers résultats de l'enquête de l'IGAS*. Mars 2016
- [63] Brender JD et al. «Ann Epidemiol». *Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans*. 2010 Jan;20(1):16-22
- [64] Wei Yang et al. «Am J Epidemiol» *Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in the San Joaquin Valley of California*. 2014 Mar 15; 179(6): 740–748.
- [65] Samantha E Parker. «Am J Obstet Gynecol». *The impact of folic acid intake on the association between diabetes, obesity, and spina bifida*. 2013 Sep ; 209(3):239.e1-239.e8
- [66] Stothard K. J. et al. « The Journal of the American Medical Association ». *Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis*. 2009;301(6):636-650.
- [67] Munnich A. *Les Vitamines: aspect métaboliques, génétiques, nutritionnels, et thérapeutiques*. Paris : Masson, 1987. 448 p. ISBN : 2225808961.
- [68] Ruby F. « Vitamine B9 ». In : *PasseportSanté.net* [En ligne]. Disponible sur: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_b9_ps (consulté le 15/04/2013)
- [69] *Les Folates: N'attendez pas d'être enceinte pour les inviter à table*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/792.pdf> > (consulté le 15/04/2013)
- [70] European Union agency. «CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls» 21 novembre 2014

[71] Rock E. « SFVB ». In : *Société Francophone Vitamines et Biofacteurs* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.sfvb.org/> > (consulté le 15/04/2013)

[72] « Métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique ». In : *Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers* [En ligne]. Disponible sur : < <http://hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/51-metabolisme-de-la-vitamine-b12-et-de-lacide-folique> > (consulté le 15/04/2013)

[73] Krista S. Crider et al. «Nutrients». *Folic Acid Food Fortification—Its History, Effect, Concerns, and Future Directions*. 2011 Mar; 3(3): 370–384.

[74] Arth A et al. «MMWR Morb Wkly Rep». *Supplement use and other characteristics among pregnant women with a previous pregnancy affected by a neural tube defect - United States, 1997-2009*. 2015 Jan 16;64(1):6-9.

[75] Subit Barua et al. «J Biomed Sci». *Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease*. 2014; 21(1): 77.

[76] *Avis de la commission de transparence du 07 Mai 2003*. [En ligne]. 2003. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031393.pdf> > (consulté le 15/03/2013)

[77] Lumley J. et al. «Cochrane Database Syst Rev». *Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects*. 2001;(3):CD001056.

[78] Luz Maria De-Regil et al. «Cochrane Database Syst Rev». *Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects*. 2010; (10): CD007950.

[79] *Les Enquêtes Nationales Périnatales*. Juillet 2016. Disponible sur < <http://www.epopé-inserm.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>> (consulté le 12/08/2016)

- [80] Béatrice BLONDEL, Morgane KERMARREC. *Enquête Nationale Périnatale 2010*. Mai 2011
- [81] INPES. *Folates et femmes en désir de grossesse. Dossier de presse*. [En ligne]. 2004.
Disponible sur : < <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/04/dp041209.pdf> > (consulté le 15/04/2013)
- [82] Mark Maher and Remon Keriakos. «Clin Med Insights Womens Health». *Women's Awareness of Periconceptional Use of Folic Acid Before and After Their Antenatal Visits*. 2014; 7: 9–15
- [83] Diefenbach K et al. «Int J Womens Health». *EE-drospirenone-levomefolate calcium versus EE-drospirenone + folic acid: folate status during 24 weeks of treatment and over 20 weeks following treatment cessation*. 2013 Apr 11;5:149-63.
- [84] Pharmacovigilance des Pays-bas. Folic acid and anaphylactic reactions [En ligne] 2010
Disponible sur : <http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2010_1_folic > (consulté le 16/10/2016)
- [85] CRPVs Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côte d'Azur, bulletin, 2016, n°19, p4-5
- [86] Jeong-Hwachoi et Al, «Prev Nutr Food Sci.» *Contemporary Issues Surrounding Folic Acid Fortification Initiatives*. 2014 Dec; 19(4): 247–260
- [87] PNNS. Disponible sur < <http://www.mangerbouger.fr/PNNS> > (consulté le 25/05/2014)
- [88] Reciprocal gait orthosis. *Center for Orthotics Design*.
Disponible sur <http://www.centerfororthoticsdesign.com/isocentric_rgo/> (consulté le 15/07/2016)
- [89] hip guidance orthosis. *Digital Ressource Foundation for the Orthotics and Prothetics Community*. Disponible sur <<http://www.oandplibrary.org>> (consulté le 15/07/2016)

Annexe 1 : score de neurodysfonction colique [27]

1 - Fréquence de défécation

Quotidienne	2 à 6 par semaine	Inférieur à 1 par semaine
0	1	6

2 - Temps utilisé pour chaque défécation (min)

0 à 30 mn	21 à 60 mn	> 60 mn
0	3	7

3 - Malaise, maux de tête ou transpiration pendant la défécation

Non	Oui
0	2

4 - Utilisation régulière de laxatifs

Non	Oui
0	2

5 - Utilisation régulière de tisanes laxatives

Non	Oui
0	2

6 - Manœuvres digitales d'évacuation rectale (par semaine)

< 1	1 ou plus
0	6

7 - Fréquence de l'incontinence fécale

< à une par mois	1 à 4 par mois	1 à 6 par semaine	Quotidienne
0	6	7	13

8 - Médicaments contre l'incontinence fécale

Non	Oui
0	4

9 - Flatulence

Non	Oui
0	2

10 - Problèmes de peau péri-anale

Non	Oui
0	3

→ Score

• Total des questions

0-6 : très mineur 7-9 : mineur 10-13 : moyen 14 ou + : sévère

Annexe 2 : Nombre de naissance et prévalence du spina bifida, Eurocat 1991-2011 [39]

Lieux	Période	Nombre de naissance totale	Nombre de naissance vivante	Spina Bifida	
				Nombre de cas	Prévalence pour 10000 naissances
Austria, Styria	1991-2009	216 196	215 388	98	4.53
Belgium, Antwerp	1991-2011	337 862	336 481	156	4.62
Belgium, Hainaut	1991-2011	263 703	262 493	135	5.12
Czech Republic	2000-09	1 029 247	1 026 352	410	3.98
Croatia, Zagreb	1991-2010	131 525	130 913	36	2.74
Denmark, Odense	1991-2011	115 846	115 231	68	5.87
Finland	1993-2010	1 070 940	1 066 986	436	4.07
France, Paris	1991-2011	666 353	660 950	331	4.97
Germany, Mainz	1991-2011	71 627	71 343	85	11.87
Germany, Saxony-Anhalt	1991-2011	289 124	287 850	151	5.22
Hungary	1998-2010	1 260 719	1 254 111	498	3.95
Ireland, Cork and Kerry	1996-2010	131 168	130 443	83	6.33
Ireland, Dublin	1991-2011	470 231	467 901	201	4.28
Ireland, south east	1997-2011	101 348	101 269	63	6.22
Italy, Emilia Romagna	1991-2011	656 637	654 627	202	3.08
Italy, Tuscany	1991-2011	558 669	556 582	163	2.92
Malta	1991-2010	88 573	88 202	56	6.32
Netherlands, northern	1991-2011	401 404	399 055	197	4.91
Norway	1999-2011	775 060	769 293	360	4.65
Poland, Wielkopolska	1999-2010	440 163	437 966	290	6.59
Portugal, southern	1991-2010	316 853	315 491	76	2.40
Spain, Basque Country	1991-2010	361 416	359 810	141	3.90
Switzerland, Vaud	1991-2011	159 273	158 617	74	4.65

United Kingdom, East Midlands and South Yorkshire	1998-2011	922 288	916 786	480	5.21
UK, northern England	2000-2011	382 973	380 843	251	6.56
UK, Thames Valley	1991-2011	291 827	290 307	156	5.35
UK, Wales	1998-2011	466 358	463 941	330	7.08
UK, Wessex	1994-2011	492 629	490 436	249	5.06
Total (95% CI)	1991-2011	12 470 012	12 409 667	5776	4.63 (4.51 à 4.75)

Annexe 3 : formulaire d'accord de soins [60]

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document remplir et signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et un large éventail de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant.*

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%).
- Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une **contraception efficace**.
- Que je **n'envisage pas de grossesse**.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an.
- Que je dois demander une consultation **AVANT** d'envisager de concevoir un enfant.
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter **immédiatement** mon médecin.

Nom de la patiente/représentant* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical et une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

Annexe 4 : Spécialités à base de valproate [60]



Liste des spécialités à base de valproate et ses dérivés

Dénomination	Titulaire / exploitant
<ul style="list-style-type: none"> • DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant • DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable • DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. • DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant • DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop • DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée • DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant • DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant • DEPAMIDÉ 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant • MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose • MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose • MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose • MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose • MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose • VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant • VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable • VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant • VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANOFI-AVENTIS France
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire BIOGARAN
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable 	Laboratoire AGUETTANT
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée • VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire TEVA
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée • VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANDOZ
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée • VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable 	Laboratoire ARROW
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire EG LABO
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire MYLAN S.A.S
<ul style="list-style-type: none"> • VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire Ranbaxy

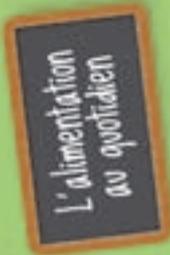
N'attendez pas d'être enceinte pour préparer au mieux votre grossesse

Il est important d'avoir des apports suffisants en **vitamine B9** au moment de la conception de votre bébé et en tout début de grossesse.



La vitamine B9 pour quoi ?

La **vitamine B9**, appelée aussi « **acide folique** » ou « **folates** » joue un rôle essentiel dans le développement du fœtus. Elle permet de réduire de manière significative les risques d'un retard de croissance ou de certaines malformations chez le bébé à naître.



Les repères de consommation, élaborés par le Programme national nutrition santé (PNNS) pour aider chacun à favoriser sa santé, permettent aussi de faire le plein de **vitamine B9** ou folates !

Fruits et légumes

5 fois par jour



Cru, cuit, frais, surgelés et en conserve. Les légumes verts (haricots verts, courgettes, petits pois, brocolis, épinards, mâche, avocat, cresson, etc.) et les fruits rouges (raisins, framboises, cerises) sont les plus riches en folates.



Pain, céréales, pommes de terre et légumes secs



Le pain, le riz, les pâtes (surtout complètes), les lentilles, les pois chiches, les pommes de terre, le maïs, contiennent des quantités intéressantes de folates.

1 fois par jour



Boissons : de l'eau

L'eau est la seule boisson indispensable.

3 fois par jour



Lait et produits laitiers

Le lait, les yaourts, le fromage peuvent s'intégrer à table à chaque repas. Certains sont particulièrement riches en folates, comme les fromages à croûte blanche (comté, brie) et ceux à pâte persillée (le bleu) mais aussi le fromage blanc. Attention, la consommation de produits au lait cru est déconseillée aux femmes enceintes.

Il est conseillé de les mettre au menu, en alternance, une ou deux fois par jour, en plus petit volume que leur accompagnement (légumes et/ou féculents). Les œufs sont particulièrement intéressants sur le plan de la vitamine B9.

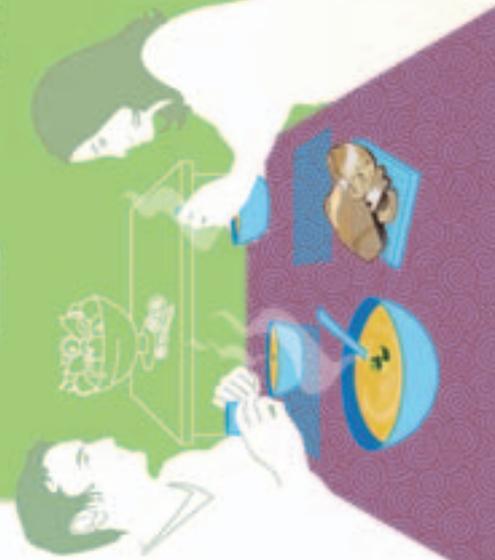
Petit encadré

Pour préparer la soupe en folates des légumes frais :

- consommer les légumes crus et consommés le plus rapidement après l'achat ;
- éviter de les rincer trop longtemps ;
- privilégier les cuissons à la vapeur ou à l'ébullition dans un peu d'eau bouillante.

Produits sucrés et à limiter

Préférer le sel iodé





DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : .. BORDART .. LYDIA ..

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 15 | 11 | 2016 à 10 h 15. Amphithéâtre ou salle : .. Amphi .. Annie ..

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : .. Gressier .. Prénom : .. Bernard ..

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : ..

Date : 20 - 10 - 2016
Signature:

Pr Bernard GRESSIER
P.U. P.H.

Avis du Président de Jury

Nom : .. Dine .. Prénom : .. Thierry ..

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : ..

Date : 20/10/16
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université Lille2
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Boidart
Prénom : Lydia

Titre de la thèse : Prise en charge et prévention du Spina bifida

Mots-clés : embryogenèse, diagnostic prénatal, acide valproïque, acide folique, prévention primaire, prévention secondaire

Résumé :

Le Spina bifida est une anomalie de fermeture du tube neural survenant lors du premier trimestre de grossesse. Le diagnostic prénatal est de nos jours facilité avec l'échographie, le dosage de l'alpha-fœtoprotéine ou l'électrophorèse de l'acétylcholinestérase. À la naissance la prise en charge est complexe et multidisciplinaire : chirurgie, orthopédie, urologie, kinésithérapie.

Les étiologies reposent sur la génétique, avec notamment l'implication du gène MTHFR, mais aussi sur les carences en vitamines et les agents tératogènes. En effet, l'acide valproïque utilisé dans l'épilepsie et les troubles bipolaires chez la femme enceinte augmente fortement la survenue de spina bifida. Il est donc primordial de suivre les femmes prenant un tel traitement et d'intervenir en prévention par l'administration de vitamine B9 chez toutes les femmes désirant concevoir.

L'acide folique est effectivement une vitamine essentielle au développement normal du cerveau et de la moelle épinière, plus particulièrement pendant les 4 premières semaines de grossesse. La prise d'acide folique avant et pendant les premières semaines de grossesse permet de réduire le risque de Spina bifida.

Membres du jury :

Président : M Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Haubourdin

Assesseur : M Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Mme Wierre Laurence, Docteur en pharmacie
Pharmacien d'officine à Villeneuve-D'Ascq