UNIVERSITE DE RENNES 1
FACULTE DE MEDECINE

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2004

par Anne-Sophie CABARET
née le 07/02/1976 à Paris

TROUBLES DE FERMETURE DU TUBE NEURAL : ETIOPATHOGENIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

A partir de 83 cas du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de Rennes

PRESIDENT	Monsieur le Professeur Poulain
Membres du Jury	Monsieur le Professeur Grall Madame le Professeur Odent Madame le Docteur Milon
Membres invités	Monsieur le Docteur Pialoux Monsieur le Docteur Loget

Thèse dédicacée « A tous les patients atteints d'un spina bifida »

INTRODUCTION

Le terme de « troubles de fermeture du tube neural » (TFTN) correspond à un ensemble de malformations congénitales, résultant d'un défaut de fermeture du tube neural d'étendue variable, lors de la quatrième semaine de développement embryonnaire. Ils sont habituellement répartis en formes céphaliques (anencéphalies, exencéphalies, méningo-encéphalocèles) et rachidiennes (spinas bifidas). Leur fréquence, variable selon les zones géographiques, est estimée à 1/1000 grossesses en France. Les TFTN constituent la plus grande part des malformations du système nerveux central, qui sont elles-même les anomalies congénitales les plus fréquentes (5 à 10/1000) avec les malformations cardiaques (8/1000). Les étiologies des TFTN sont multiples, à la fois génétiques et environnementales. La prévention d'une majorité d'entre eux par l'administration d'acide folique en période périconceptionnelle fait suspecter l'influence de troubles du métabolisme des folates, en particulier par le biais de polymorphismes de gènes (tels que celui de la méthyl tétra-hydrofolate réductase). La quasi-totalité des TFTN peut être diagnostiquée par les échographies prénatales. Une interruption médicale de grossesse est le plus souvent décidée~ en raison de la gravité du pronostic: en cas d'anencéphalie ou exencéphalie, la survie est très courte ; les méningo-encéphalocèles laissent des séquelles neurologiques de gravité variable; le spina bifida est responsable d'un handicap plus ou moins sévère, incluant un déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs, des troubles sphinctériens, et le retentissement d'une fréquente hydrocéphalie. La chirurgie foetale du spina bifida est actuellement en cours d'évaluation.

Notre travail a consisté à analyser rétrospectivement 83 dossiers de TFTN de découverte anténatale, présentés au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Anténatal de Rennes entre mai 1999 (date d'ouverture de ce Centre) et décembre 2002. Les histoires cliniques, les moyens du diagnostic anténatal, les anomalies associées ont été étudiés; les données écho graphiques et foetopathologiques ont été confrontées.

La discussion porte d'une part sur l'étiopathogénie des TFTN, d'autre part sur les facteurs pronostiques des spinas bifidas. Par choix, elle se base sur des questions posées par les constatations de notre série, plutôt que sur une reprise systématique de tous nos résultats. Sur le plan étiopathogénique, que nous révèlent l'excès de sexes féminins, et les diverses anomalies associées aux TFTN (en particulier les anomalies de ligne médiane et de latéralisation) ? La survenue de certains TFTN malgré une supplémentation en acide folique fait se pencher sur la notion de susceptibilité génétique et le rôle des agents environnementaux. Par ailleurs les critères de distinction entre les TFTN sont critiquables. Enfin, un rôle de l'hyperoestrogénie peut-il être évoqué ?

Au sujet de l'évaluation pronostique des spinas bifidas, l'intérêt de l'estimation précise du niveau lésionnel est étudié sur différents plans, et l'efficacité des techniques d'imagerie sur ce point est analysée. D'autre part quelle est la valeur pronostique de la mobilité des membres inférieurs, des anomalies associées, et de la couverture cutanée des lésions ?

GENERALITES

1. Définitions

Le terme de « troubles de fermeture du tube neural » (TFTN) désigne un ensemble de malformations congénitales résultant d'un défaut de fermeture du tube neural lors de la 4ème semaine de développement embryonnaire. Cet accident peut survenir à tout niveau de la plaque neurale, de l'extrémité céphalique à l'extrémité caudale, et sur une étendue variable. Il en résulte des anomalies des méninges, des structures osseuses (vertèbres ou crâne), et des téguments en regard, avec un retentissement variable sur le tissu nerveux sous-jacent (cérébral ou médullaire). On distingue différentes formes :

Pôle céphalique :

- *Anencéphalie* :

L'absence de fermeture du tube neural dans le territoire céphalique induit l'absence de développement de la voûte crânienne. Le cerveau, peu développé et malformé, est exposé au liquide amniotique et dégénère; il laisse place à un tissu conjonctivo-vasculaire qui tapisse la base du crâne. Le tronc cérébral est généralement présent. S 'y ajoute une dysmorphie faciale caractéristique, en « faciès de batracien », du fait d'une protrusion exagérée des globes oculaires.
Dans environ 50% des cas, l'anomalie se prolonge par une non-fermeture du tube neural rachidien plus ou moins étendue (craniorachischisis ou anencéphalodysraphie). L' *iniencéphalie* associe : agénésie de l'os occipital, nécrose des lobes occipitaux et du cervelet, fusion des corps vertébraux cervicaux, rétroflexion fixée de la tête, et rachischisis cervical.

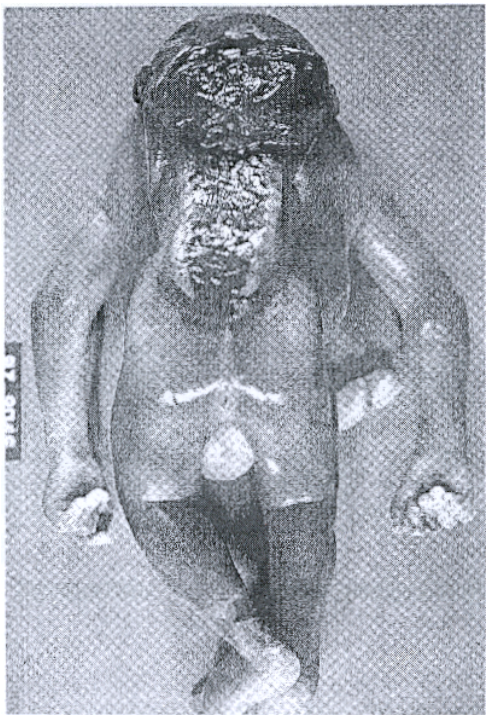


Figure 1 : **Iniencéphalie** ***(Médecine*** *périnatale. F.Jacquemard,* ***F.Daffos)***

- *Exencéphalie* :

Elle est le plus souvent considérée comme l'équivalent de l'anencéphalie, à un degré moindre (absence partielle de la voûte crânienne), ou à un stade évolutif antérieur (nécrose moins avancée du tissu cérébral). Selon les définitions, il peut aussi s'agir de deux malformations différentes : absence totale de voûte crânienne et .de cerveau dans l' anencéphalie, présence partielle de voûte crânienne et présence initiale de tissu cérébral dans l' exencéphalie (la distinction se faisant alors surtout sur l' étendue de la voûte crânienne). La présence de méninges permet parfois de distinguer l' exencéphalie de l' anencéphalie, la distinction avec la méningoencéphalocèle n' étant alors pas nette.

- *Méningo-encéphalocèles* :

Un défaut localisé d'ossification de la voûte crânienne provoque une hernie de méninges et de liquide céphalo-rachidien (méningocèle), ainsi que de tissu cérébral si l'ouverture est plus large (méningo-encéphalocèle).

Selon les définitions, la méningocèle est tapissée à la fois de dure-mère et d'arachnoïde, ou bien il y a rupture de la dure-mère et seule l'arachnoïde est herniée. En cas de méningocèle de petite taille, l'encéphale ne présente pas de modifications notables.

En cas de méningo-encéphalocèle, le volume de tissu cérébral hernié est très variable; il s'y associe toujours des anomalies de développement cérébral (troubles de la gyration, de migration neuronale, agénésie commissurale variable, dysgénésie cérébelleuse et du tronc cérébral). Lorsque les cavités ventriculaires sont entraînées dans la hernie, le terme de méningo-hydro-encéphalocèle est employé.

Ces malformations surviennent le plus souvent en région occipitale (65%), parfois en région fronto-ethmoïdale (25%), plus rarement pariétale (10%)

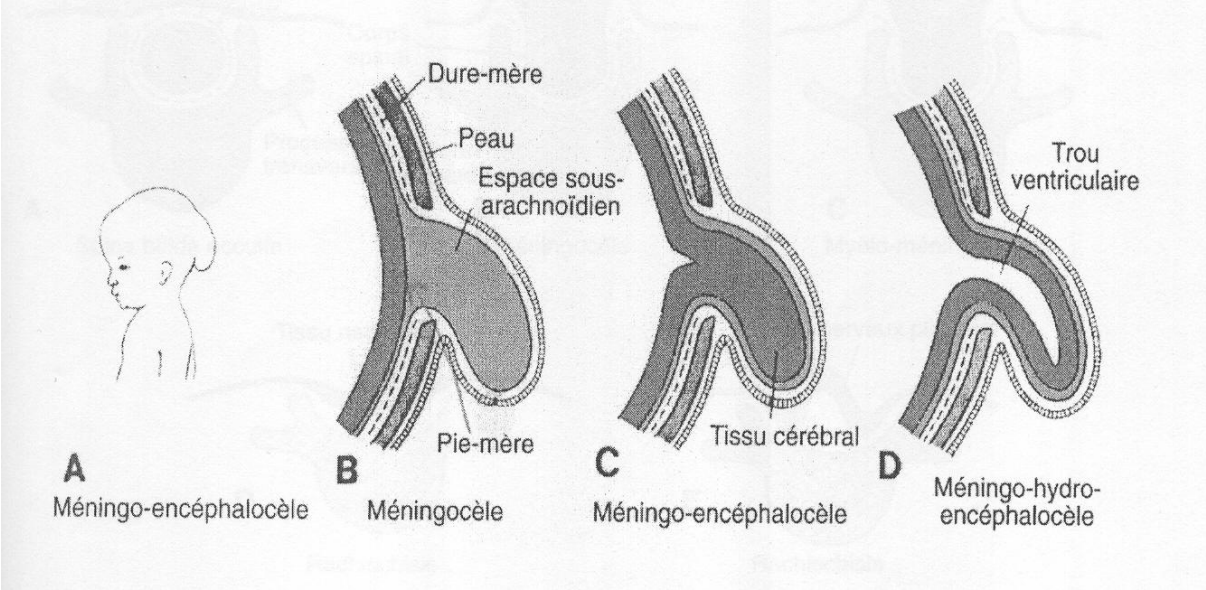


Figure 2 : **Les différents types de méningoencéphalocèles** ***(Embryologie médicale. Jan Langman)***

Pôle rachidien :

- *Spina bifida :*

Au sens littéral le terme de spina bifida (« épine bifide ») désigne une absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs. On distingue plusieurs formes anatomiques :

> *Dysraphismes ouverts* (avec rupture de revêtement cutané):

o *Le spina bifida cystica* : les structures méningées et nerveuses font saillie à travers l'ouverture des arcs vertéraux, formant une tuméfaction plus ou moins épidermisée. On parle de *méningocèle* s'il s'agit d'une simple poche d'arachnoïde contenant du liquide céphalorachidien, ou de *myéloméningocèle* si les structures nerveuses sont déplacées dans la tuméfaction. Les myéloméningocèles sont les formes les plus fréquentes.

o *Le spina bifida aperta* (« ouvert ») : il y a de rupture des téguments ainsi que des méninges en regard de l'ouverture des arcs vertébraux, la moelle présente un aspect de plaque neurale dont les bords sont en continuité avec le revêtement cutané. Le terme de myéloschisis est aussi employé pour désigner les spinas bifidas apertas .En cas d'absence totale de fermeture du tube neural rachidien, le terme de *rachischisis ou myéloschisis complet* est employé.

Les termes « aperta » ou « cystica » sont souvent employés dans la littérature pour désigner l'ensemble des spinas bifidas ouverts par opposition aux spinas bifidas occultas. Le spina bifida siège le plus souvent en région lombosacrée (90%), parfois en région thoracique. Il existe des modèles animaux avec exencéphalie et spina bifida.

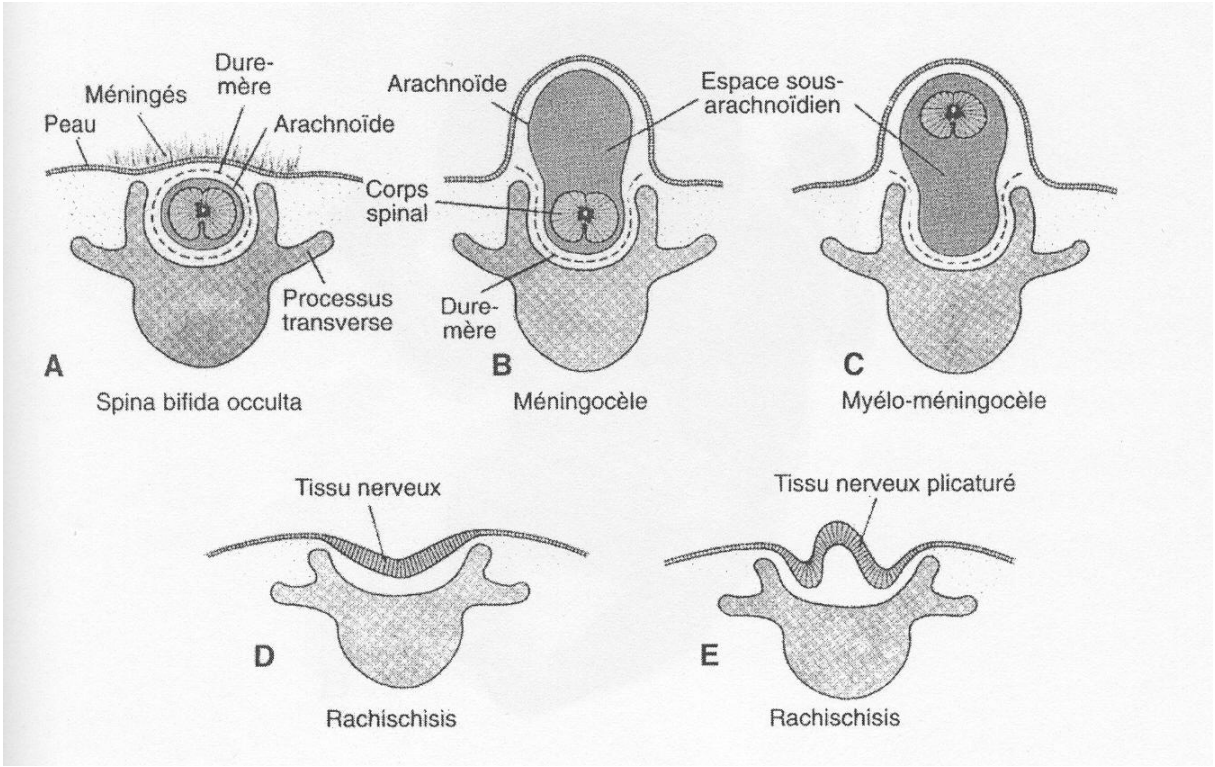


Figure 3 : **Les différents types de spina bifida** ***(Embryologie médicale. Jan Langman)***

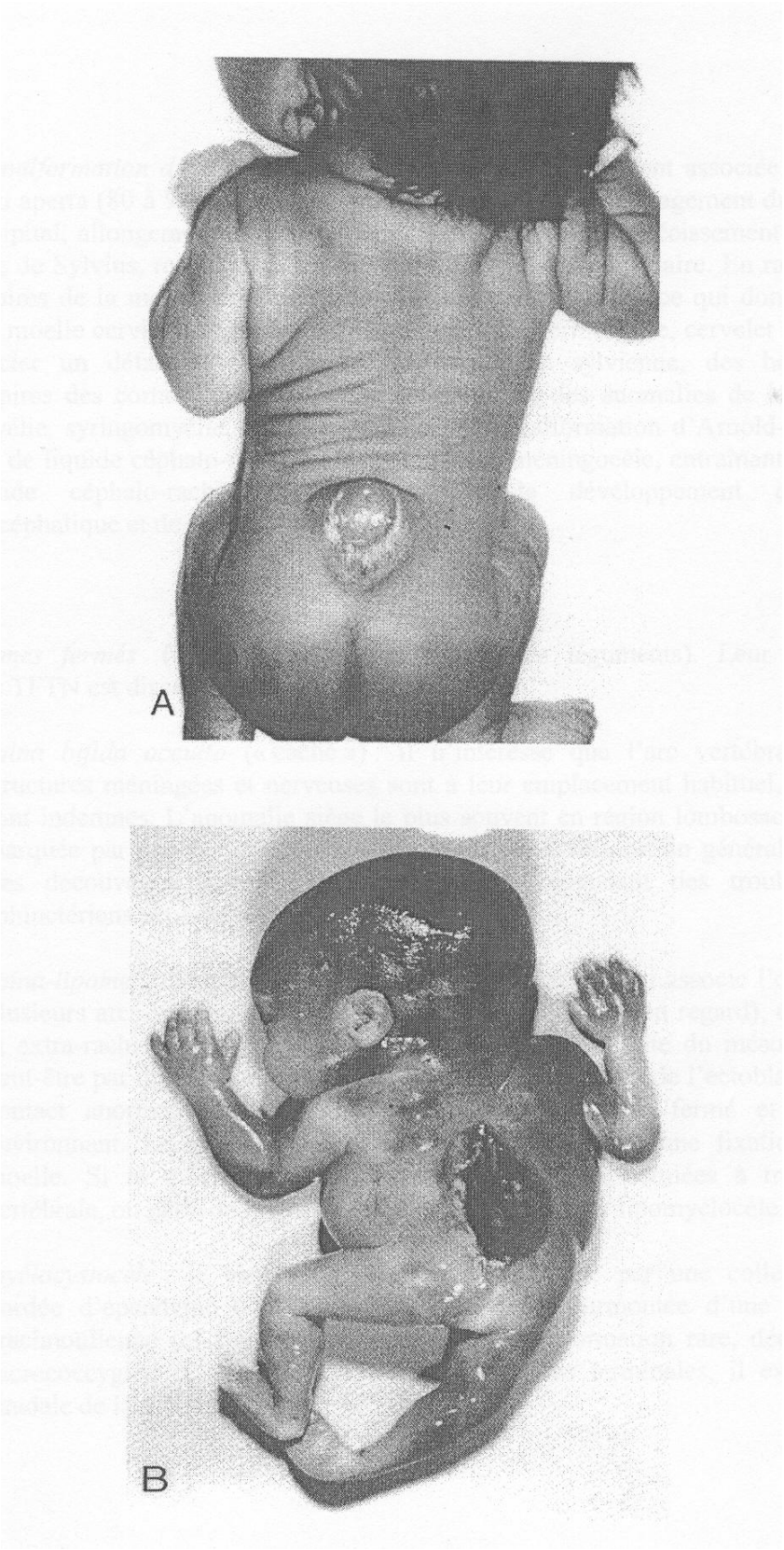


Figure 4 : A/ Méningocèle lombaire (partiellement épidermisée). B/ Rachischisis dorsal bas et lombaire *(Embryologie médicale. Jan Langman)*

Une *malformation d'Arnold-Chiari* de type II est généralement associée aux spina bifida cystica ou aperta (80 à 90% des cas) : petite fosse postérieure, engagement du cervelet dans le tronc occipital, allongement er déformation du tronc cérébral, rétrécissement de la lumière de l'aqueduc de Sylvius, responsable d'une hydrocéphalie triventriculaire. En raison des attaches ligamentaires de la moelle cervicale, son abaissement est limité, ce qui donne une hernie en cascade: moelle cervicale en avant, bulbe en position intermédiaire, cervelet en arrière. Il peut s'y associer un défaut d'operculisation de la vallée sylvienne, des hétérotopies sous- épendymaires des cornes occipitales, une polygyrie, et des anomalies de la moelle épinière (hydromyélie, syringomyélie, diastématomyélie). 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.

> *Dysraphismes fermés* (c'est-à-dire sans altération des téguments). Leur intégration à la catégorie des TFTN est discutée (cf embryologie).

o spina bifida occulta «< caché ») : il n'intéresse que l'arc vertébral postérieur, les structures méningées et nerveuses sont à leur emplacement habituel, et les téguments sont indemnes. L'anomalie siège le plus souvent en région lombosacrée, qui peut être marquée par une fossette, ou une touffe de poils. Elle est en général asymptomatique (les découvertes fortuites sont fréquentes), cependant des troubles moteurs ou sphinctériens peuvent les révéler chez l' adulte.

o spina-lipome: anomalie située en région lombosacrée, qui associe l'ouverture d'un ou plusieurs arcs vertébraux postérieurs (et de la dure-mère en regard), et un lipome intra et extra-rachidien. Il s'agit d'une différenciation aberrante du mésoblaste postérieur, peut-être par disjonction prématurée des crêtes neurales et de l'ectoblaste, entraînant un contact anormal entre le tube neural incomplètement fermé et le mésenchyme environnant. Le spina-Iipome s'associe généralement à une fixation caudale de la moelle. Si la moelle et les méninges molles sont hemiées à travers l'ouverture vertébrale, on parle de lipomyéloméningocèle, sinon de lipomyélocèle. (cf figure 5)

o myélocystocèle : le canal épendymaire se prolonge par une collection liquidienne bordée d'épendyme (syringocèle ou cystocèle), surmontée d'une hernie méningée arachnoïdienne (cf figure 6). Il s'agit d'une malformation rare, décrite aux niveaux sacrococcygien et cervical. Dans les localisations terminales, il existe une fixation caudale de la moelle.

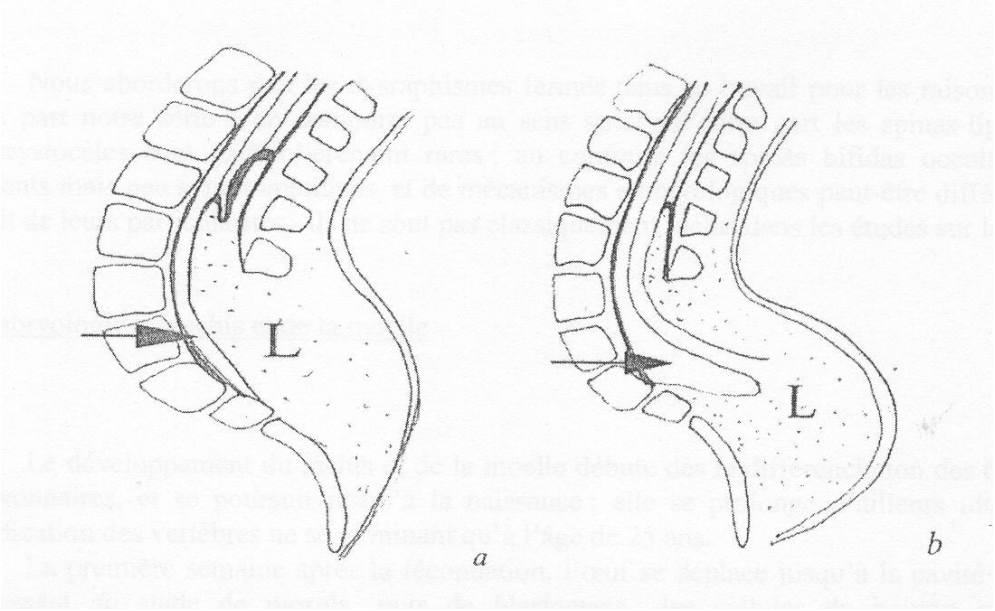


Figure 5 : a: Lipomyélocèle, b : Lipomyéloméningocèle. Dans la lipomyéloméningocèle, les espaces sous-arachnoïdiens sont élargis (flèche noire), alors qu'ils sont normaux dans la lipomyélocèle. La masse du lipome (L) est en continuité avec la graisse fessière. *(Imagerie du rachis, des méninges et de la moelle épinière.* G. *Cosnard, F. Lecouvet)*

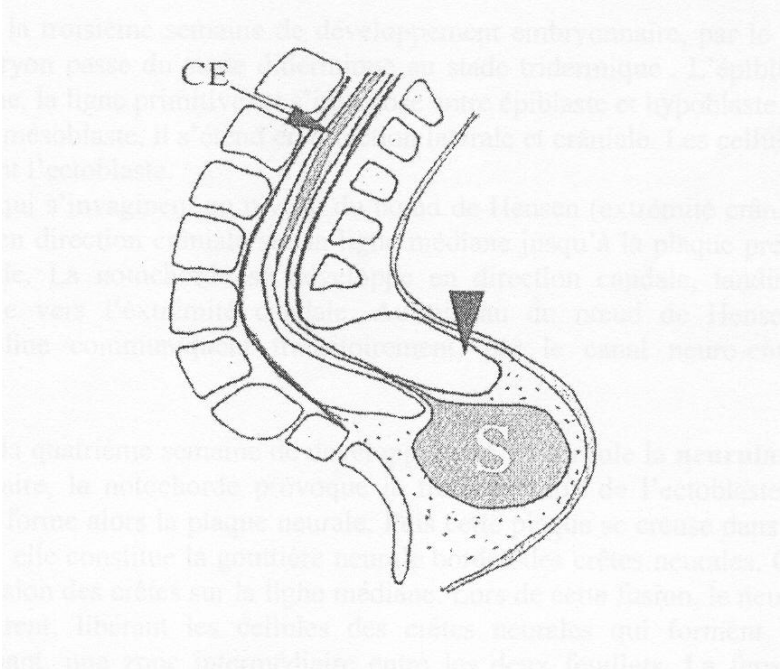


Figure 6 : Myélocystocèle sacrée: dilatation du canal épendymaire (CE), qui se prolonge par une collection liquidienne extra-canalaire fessière (la syringocèle :S), surmontée d'une hernie méningée arachnoïdienne (tête de flèche). *(Imagerie du rachis, des méninges et de la moelle épinière. G.Cosnard. F.Lecouvet)*

Nous aborderons peu les dysraphismes fermés dans ce travail pour les raisons suivantes : d'une part notre série n'en comporte pas au sens strict; d'autre part les spinas-lipomes et les myéocystocèles sont particulièrement rares; au contraire les spinas bifidas occultas sont très fréquents mais peu symptomatiques, et de mécanismes embryologiques peut-être différents; enfin, du fait de leurs particularités, ils ne sont pas classiquement inclus dans les études sur les TFTN.

2/ Embryologie du rachis et de la moelle

Le développement du rachis et de la moelle débute dès la différenciation des trois feuillets embryonnaires, et se poursuit jusqu'à la naissance; elle se prolonge d'ailleurs ultérieurement, l'ossification des vertèbres ne se terminant qu'à l'âgé de 25 ans.

La première semaine après la fécondation, l'oeuf se déplace jusqu'à la cavité utérine, tout en passant au stade de morula, puis de blastocyste : les cellules du bouton embryonnaire s'amassent dans le plan dorsal et une cavité, le blastocèle, se forme dans le plan ventral (par convention). A la fin de cette première semaine commence l'implantation dans la muqueuse utérine. Au cours de la deuxième semaine, le bouton embryonnaire s'organise en deux feuillets, l'épiblaste dorsal et l'hypoblaste ventral, alors qu'une deuxième cavité se forme au-dessus de l' épiblaste, la cavité amniotique.

Formaiton de la la moelle

Au cours de la troisième semaine de développement embryonnaire, par le phénomène de **gastrulation,** l'embryon passe du stade didermique au stade tridermique. L'épiblaste s'invagine sur une ligne médiane, la ligne primitive, et s'interpose entre épiblaste et hypoblaste. Ce contingent cellulaire est appelé mésoblaste, il s'étend en direction latérale et crâniale. Les cellules restantes de l'épiblaste deviennent l'ectoblaste.

Les cellules qui s'invaginent au niveau du nreud de Hensen (extrémité crâniale de la ligne primitive), migrent en direction crâniale sur la ligne médiane jusqu'à la plaque préchordale, pour former la notochorde. La notochorde se développe en direction caudale, tandis que la ligne primitive se déplace vers l'extrémité caudale. Au niveau du noeud de Hensen, les cavités amniotique et vitelline communiquent transitoirement, par le canal neuro-entérique ou de Kowalevski.

Au cours de la quatrième semaine de développement, se déroule la **neurulation primaire.** Par induction cellulaire, la notochorde provoque la transformation de l'ectoblaste sus-jacent en neuroectoblaste, qui forme alors la plaque neurale. Puis cette plaque se creuse dans son grand axe vers la notochorde : elle constitue la gouttière neurale bordée des crêtes neurales. Celle-ci évolue en tube neural par fusion des crêtes sur la ligne médiane. Lors de cette fusion, le neuroectoblaste et l'ectoblaste se séparent, libérant les cellules des crêtes neurales qui forment ainsi, avec le mésoblaste environnant, une zone intermédiaire entre les deux feuillets. La fermeture du tube neural débute dans la future région cervicale (4ème somite), et s'étend vers les extrémités craniale et caudale de l'embryon. Ce tube reste temporairement ouvert sur la cavité amniotique par les neuropores antérieur et postérieur, qui se ferment respectivement vers le 2Sème et le 27èmejour.

Les TFTN résultent d'anomalies à ce stade, touchant diversement les trois éléments concernés: ectoblaste, crêtes neurales, et neurectoblaste de la gouttière neurale (cf embryologie appliquée aux TFTN).

Dérivés de la crête neurale :
- Tissu conjonctif et os du crâne et de la face
- Arachnoïde et pie-mère
- Glandes surrénales
- Cloison du cône et du tronc artériel
- Odontoblastes
- Cellules C de la glande thyroïde
- Derme de la face et du cou
- Paraganglions des nerfs crâniens
- Racine postérieure des ganglions spinaux
- Chaîne parasympathique et ganglions préaortiques
- Ganglions parasympathiques du tube digestif
- Cellules de Schwann
- Mélanocytes

Figure 7 : dérivés de la crête neurale

Pendant le deuxième mois de développement a lieu la **neurulation secondaire.** La partie caudale de l'embryon se développe, avec ébauche des membres inférieurs, puis l'appendice caudal régresse pour ne laisser subsister que le coccyx. La moelle suit ce mouvement: sa portion sacrée s'allonge puis régresse, ne laissant en place que le filum terminal.

Après la fermeture du tube neural, les cellules neuroépithéliales de sa paroi prolifèrent, et donnent naissance à une couche cellulaire périphérique, constituée des neuroblastes primitifs: ils vont former la zone du manteau, et sont à l'origine de la substance grise de la moelle. La partie la plus externe du manteau devient la couche marginale, qui constituera la substance blanche après myélinisation de ses fibres nerveuses. Par prolifération des cellules de la zone du manteau, il se produit un épaississement ventral, ou lame fondamentale, future aire motrice de la moelle, et un épaississement dorsal, lame alaire, future aire sensitive. Au niveau thoracique et lombaire haut, une corne intermédiaire contient les racines du système nerveux autonome.

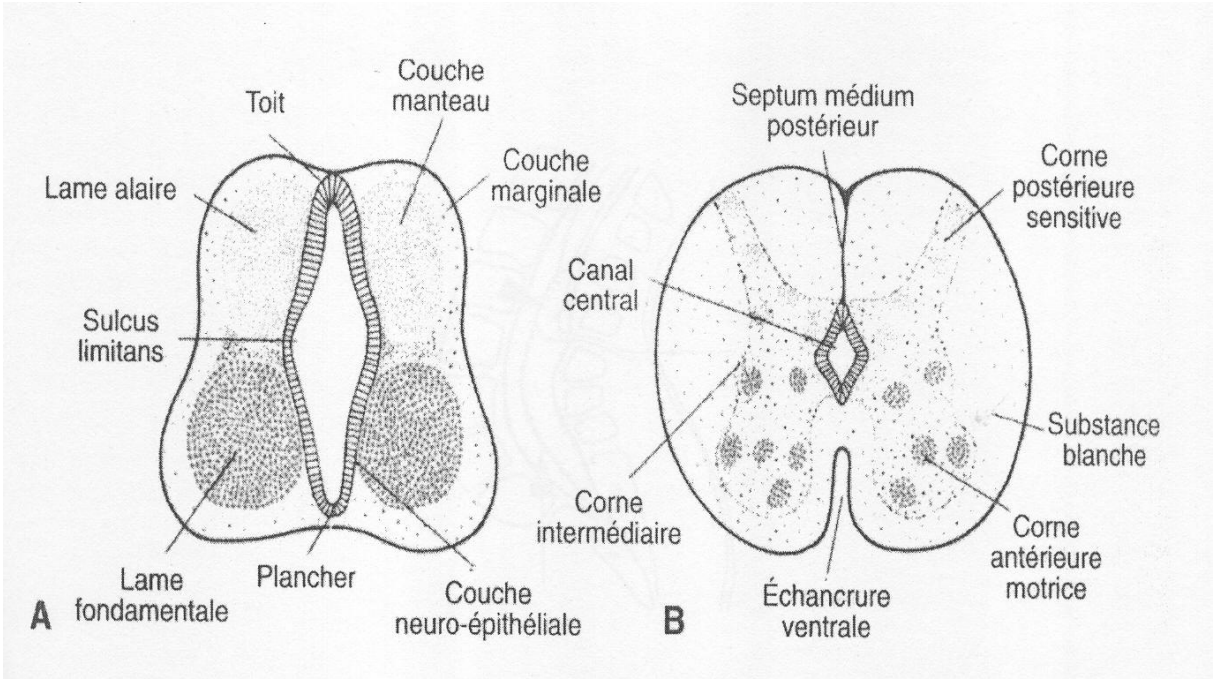


Figure 8 : Stades successifs de développement de la moelle épinière *{Embryologie médicale. Jan Langman)*

Les cellules neuroépithéliales donnent naissance aux neuroblastes (futurs neurones), et aux glioblastes (futurs astrocytes) et cellules oligodendriales (constituant la gaine de myéline des neurones de la zone marginale, à partir du quatrième mois de vie intra-utérine, jusqu'en post- natal). Puis les cellules neuroépithéliales se différencient en cellules épendymaires, bordant le canal central de la moelle.

Certaines cellules de la crête neurale forment les ganglions spinaux et, à partir de ces derniers, les racines rachidiennes postérieures sensitives. Les cellules de la crête neurale donnent par ailleurs naissance aux neuroblastes sympathiques, aux méninges molles (la dure-mère provenant du mésoblaste) et aux cellules de la gaine de Schwann (permettant la myélinisation des nerfs périphériques).

Les racines motrices antérieures naissent de la lame fondamentale, à partir de la quatrième semaine de développement. Les racines postérieures et antérieures se rejoignent pour former le nerf rachidien, qui se divise en branches dorsale et ventrale.

La croissance rachidienne est plus importante que celle de la moelle, ce qui provoque une **ascension relative** de celle-ci, avec un allongement du filum terminal et des racines de la queue de cheval. Ainsi le cône terminal, situé au bas du canal sacré à la fin du deuxième mois, se trouve au-dessus de L3 à partir de 20SA. Si la séparation entre tube neural et revêtement cutané a été incomplète, ce mouvement entraîne la formation d'une fistule dermique au trajet ascendant à partir d'un pertuis sacré. Ce *sinus dermique,* étendu sur la hauteur de plusieurs corps vertébraux, peut se segmenter en kystes dermiques.

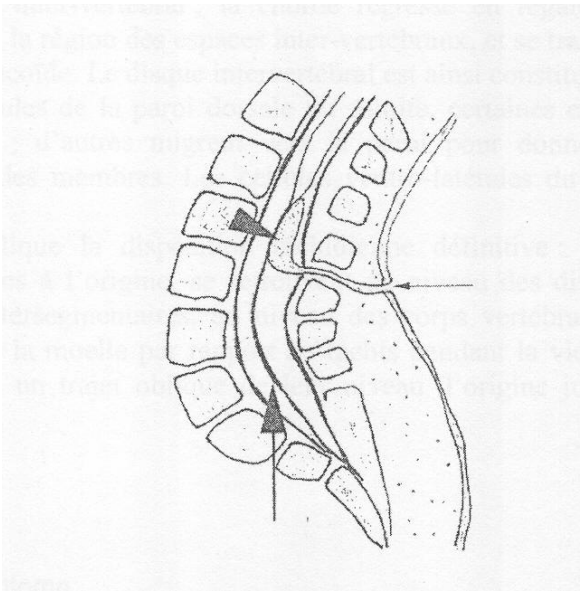


Figure 9: Sinus demique dorsal: un pertuis cutané (flèche fine) se prolonge par un tractus profond qui vient fixer la moelle par un kyste (tête de flèche) accolé au filum terminal (flèche épaisse). *(Imagerie du rachis, des méninges et de la moelle épinière. G.Cosnard, F.Lecouvet)*

Grâce à l' élasticité du filum terminal et aux possibilités de glissement des racines nerveuses dans leur gaine, la moelle devient libre de bouger par rapport au rachis lors de la mobilisation de ce dernier; lorsqu'une anomalie (de type fibrolipome du filum, myéloméningocèle, diastématomyélie) fixe l' extrémité inférieure de la moelle, celle-ci est soumise à des tractions liées aux mouvements du tronc, c'est le *syndrome de la moelle attachée,* avec myélopathie chronique.

Formation du rachis :

Vers le 17ème jour de vie embryonnaire, les cellules du mésoblaste jouxtant la ligne médiane se mettent à proliférer, pour former le mésoblaste paraaxial. Ce dernier s'organise en segments, les somites. Cette métamérisation débute en région céphalique et se poursuit dans le sens craniocaudal : la première paire de somites apparaît au 20eme jour puis la segmentation continue au rythme de trois paires par jour. A la fin de la cinquième semaine, on observe ainsi 42 à 44 paires de somites : 4 occipitales, 8 cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrées, et 8 à 10 coccygiennes. La première paire occipitale et les 5 à 7 dernières coccygiennes disparaîtront. A cette période, on peut fixer l'âge de l' embryon en fonction du nombre de somites.

Stade vrécartilagineux :

Au début de la quatrième semaine, les cellules des parois médiale et ventrale du somite se dispersent et se disposent autour de la chorde, formant le sclérotome. Les différents massifs de sclérotomes forment une colonne mésenchymateuse, les sclérotomes restant séparés par des espaces moins denses contenant les artères intersegmentaires. Puis les cellules des sclérotomes prolifèrent activement, de telle façon que chacun d'entre eux fusionne par sa partie caudale (plus dense) avec l'extrémité crâniale du sclérotome sous-jacent. Le corps vertébral précartilagineux devient ainsi intersegmentaire. Des cellules originaires de la partie crâniale de chaque sclérotome

remplissent l'espace inter-vertébral; la chorde régresse en regard des corps vertébraux, au contraire s'élargit dans la région des espaces inter-vertébraux, et se transforme en nucleus pulposus par dégénérescence mucoïde. Le disque intervertébral est ainsi constitué.

Quant aux cellules de la paroi dorsale du somite, certaines entourent le tube neural pour former l'arc vertébral; d'autres migrent vers la paroi pour donner dermatome, myotome et éléments précurseurs des membres. Les cellules ventro-latérales du somite sont à l'origine des processus costaux.

Tout ceci explique la disposition rachidienne définitive: les myotomes et les nerfs rachidiens, segmentaires à l'origine, se retrouvent au niveau des disques intervertébraux, et les artères initialement intersegmentaires, au niveau des corps vertébraux. Cependant, à cause de l'ascension relative de la moelle par rapport au rachis pendant la vie fretale, les nerfs rachidiens prendront par la suite un trajet oblique de leur niveau d'origine jusqu'au trou de conjugaison correspondant.

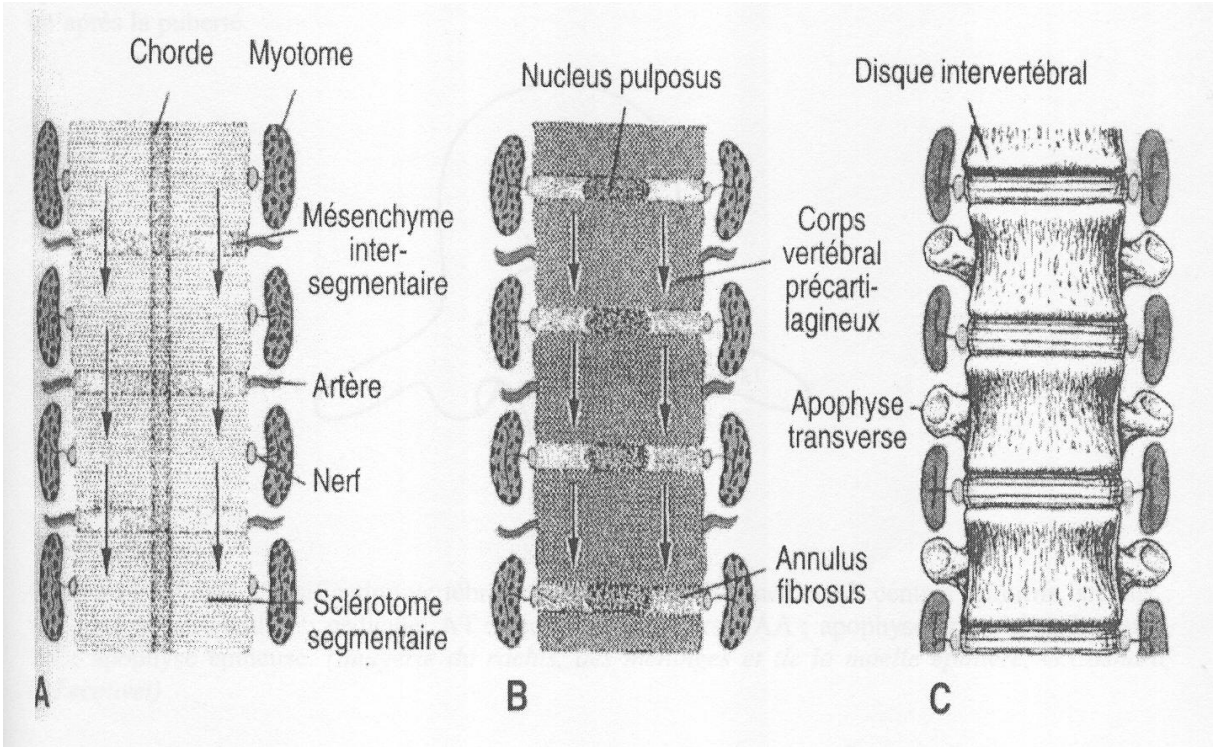


Figure 10: Stades successifs de formation du rachis. *A/* à la 4ème semaine de développement, les artères sont intersegmentaires, les nerfs et les myotomes sont segmentaires, *B/* formation des corps vertébraux à partir de la moitié inférieure d'un sclérotome et la moitié supérieure du sclérotome apparition des disques intervertébraux, *C/* les nerfs sont intersegmentaires. .*Jan Langman)*

Stade cartilagineux

Au cours de la sixième semaine apparaissent des points de chondrification, qui fusionnent rapidement: 2 dans le corps vertébral, 2 dans les arcs vertébraux, et I dans chaque processus costal. Les points d'ossification primaire sont en général au nombre de trois pour chaque vertèbre : un pour chaque arc, et un pour le corps, Les points des arcs se situent à la jonction d'une lame et d'un pédicule; ils apparaissent vers la 7ème semaine en région cervicale, et s'étendent en direction caudale. Les points des corps apparaissent vers la Sème semaine dans les vertèbres thoraciques basses puis s'étendent crânialement et caudalement. A partir de 14 semaines de développement, I un nouveau point d'ossification est visible chaque semaine. Tous les corps vertébraux sont ossifiés à la 30ème semaine.

A la naissance chaque vertèbre présente trois jonctions cartilagineuses: la synchondrose inter-neurale, qui unit les deux arcs à leur extrémité postérieure, et deux synchondroses neuro-centrales, entre le corps et les arcs. L'ossification des synchondroses, et la formation des processus épineux, transverse et articulaire se feront pendant l'enfance. L'ossification secondaire ne se fera qu'après la puberté.

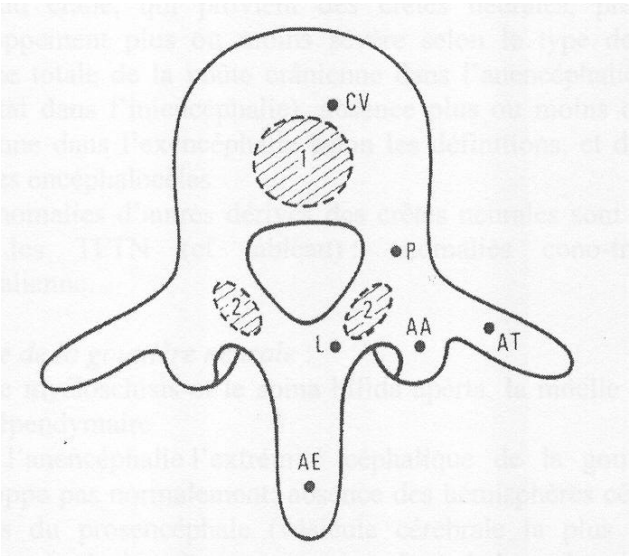


Figure 11 : Points d'ossification vertébrale. 1 : centre primitif médian, 2 :centres primitifs latéraux . CV : corps vertébral, P : pédicule, AT: apophyse transverse, AA : apophyse articulaire, L : lame, AB : apophyse épineuse. *(Imagerie du rachis, des méninges et de la moelle épinière.* G. *Cosnard; F.Lecouvet)*

Acquisition des courbures

La courbure primordiale de l' embryon présente une concavité ventrale. A partir de 6 semaines de développement, l' embryon réalise des mouvements irréguliers de flexion de la nuque. A 7 semaines, il acquiert sa lordose cervicale, sous l' effet de vigoureux mouvements de flexion-extension de la tête et du tronc. Elle est donc congénitale. Vers 10-11 semaines, la tête présente des mouvements de rotation. La lordose lombaire s'acquiert en post-natal, lors du passage de l'enfant en position debout.

Embrvologie appliquée aux TFTN

Les TFTN résultent d'anomalies au stade de la neurulation primaire, lors du passage de la plaque neurale en tube neural, avec séparation du neurectoblaste et de l' ectoblaste, et libération des cellules des crêtes neurales. Les trois éléments concernés (ectoblaste, crêtes neurales, et neurectoblaste de la plaque neurale) sont diversement touchés dans les différents types de TFTN :

- *ectoblaste:* les feuillets ectoblastiques ne fusionnent pas et ne recouvrent pas les tissus neurectoblastiques, qui sont ainsi au contact du liquide amniotique. Cependant les bords de la lésion sont en continuité avec le revêtement cutané, ce qui explique peut- être qu'une épidermisation secondaire partielle puisse avoir lieu sur les myéloméningocèles et méningoencéphalocèles.

- *crêtes neurales* :

  o Les méninges molles (pie-mère et arachnoïde) en dérivent, elles sont absentes dans le spina bifida aperta, et dans les anencéphalies ; pour certains, leur présence permet de distinguer l' exencéphalie de l' anencéphalie.

  o L'os du crâne, qui provient des crêtes neurales, présente un défaut de développement plus ou moins sévère selon le type de TFTN céphalique : absence totale de la voûte crânienne dans l' anencéphalie (et absence de l'os occipital dans l' iniencéphalie), absence plus ou moins complète de la voûte crânienne dans l' exencéphalie selon les définitions, et défaut osseux localisé dans les encéphalocèles

  o Des anomalies d'autres dérivés des crêtes neurales sont par ailleurs observés dans les TFTN (cf tableau) : anomalies cono-truncales, hypoplasie surrénalienne.

- *neurectoblaste de la gouttière neurale* :

  o dans le myéloschisis et le spina bifida aperta, la moelle reste ouverte sur son canal épendymaire

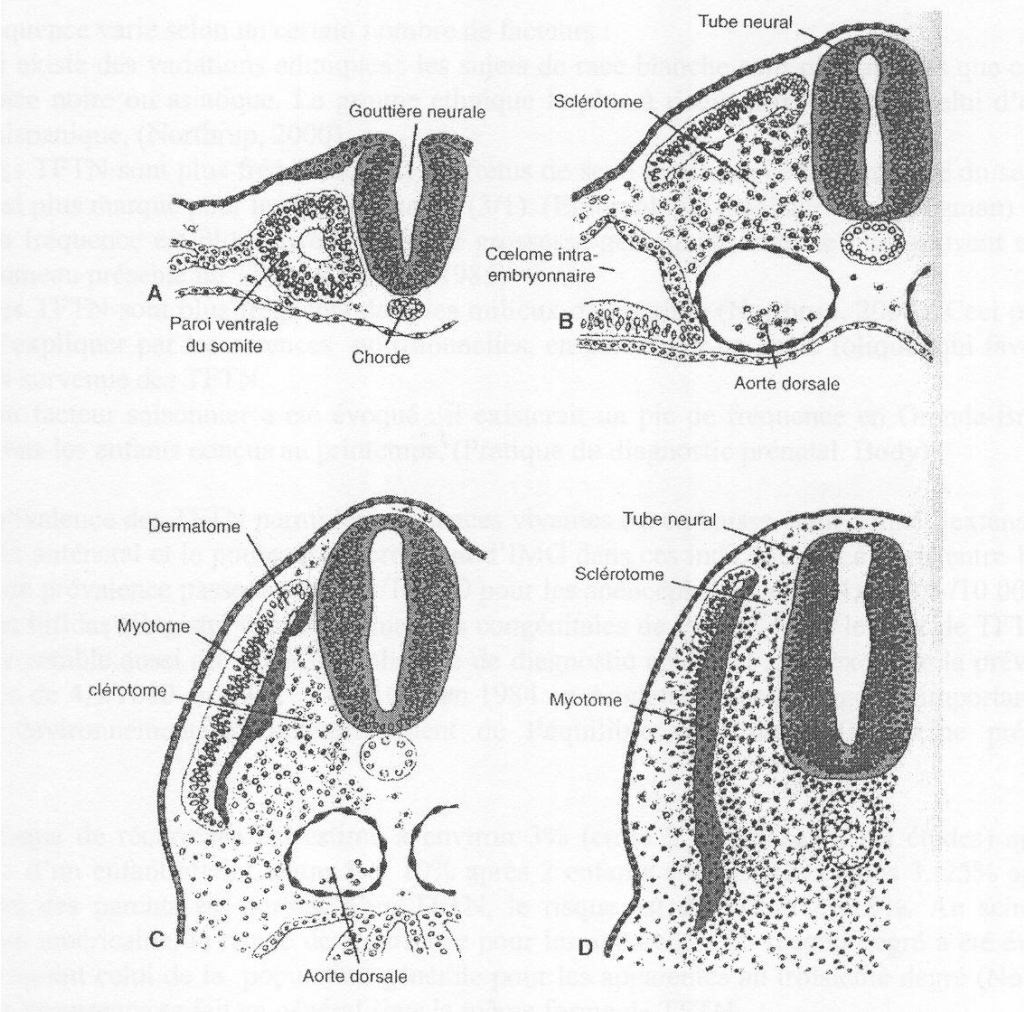
  o dans l' anencéphalie l'extrémité céphalique de la gouttière neurale ne se développe pas normalement: absence des hémisphères cérébraux, qui sont des dérivés du prosencéphale (vésicule cérébrale la plus antérieure) ; et pour certains, aplasie des structures hypothalamo-hypophysaires, d'origine diencéphalique. En revanche les structures cérébrales plus postérieures (tronc cérébral) sont présentes.

D'autres éléments s'ajoutent à cette anomalie de fermeture du tube neural proprement dite. Les spinas bifidas se définissent aussi par l'ouverture des arcs vertébraux postérieurs et la rupture de continuité de la dure-mère. Arcs vertébraux et dure-mère sont des dérivés mésoblastiques, qui se développent certainement en lien avec les dérivés ectoblastiques environnants, mais sans faire partie du processus de fermeture du tube neural au sens strict. Ainsi le spina bifida occulta comprend une ouverture des arcs vertébraux sans anomalie ni cutanée ni médullaire, témoignant de processus relativement indépendants. Seule la compréhension des liens entre le développement des arcs vertébraux postérieurs et la fermeture du tube neural, permettra de définir la place du spina bifida occulta dans la catégorie des TFTN .Certains considère les spina bifida épidermisés comme des anomalies de neurulation secondaire, en raison de leur localisation basse et de leur caractère fermé (Ova. 1999).

Au stade de neurulation primaire, une disjonction prématurée des feuillets ectodermique et neuroectodermique, entraînant un contact anormal entre le tube neural incomplètement fermé et le mésenchyme environnant, serait à l'origine des lipomes intracanalaires (spina-Iipomes).

La grande fréquence de la localisation lombo-sacrée des spinas bifidas, fait supposer que l' anomalie de fermeture survient au niveau du neuropore postérieur ; ceci est compatible avec l'hypothèse classique de fermeture du tube neural, bidirectionnelle à partir d'un point cervical, se terminant par la fermeture des neuropores antérieur et postérieur respectivement au 25ème et 27ème jours. Cependant les TFTN sont observés à des niveaux et sur des étendues variables, ce qui peut être expliqué par une autre théorie de fermeture du tube neural: la fermeture serait bidirectionnelle à partir de plusieurs points, une anomalie pouvant survenir en chacun de ces points, sur l'un ou les deux sens de fermeture. (Juriloff,2000)

Une autre hypothèse embryologique a encore été formulée au sujet des spinas bifidas : ils pourraient résulter d'une rupture de l'extrémité inférieure du tube neural, secondairement à une augmentation de pression du liquide céphalorachidien. Ainsi une rupture secondaire du tube neural



a été observée chez des souris exposées à des doses élevées de vitamine A. (Bannister, 2000)

Figure 12 : Développement des tissus mésoblastiques adjacents au tube neural. *A/* organisation du mésoblaste paraaxial en somites, étagés le long de la gouttière neurale *B/* constitution du sclérotome ; *C/* différenciation entre myotome et dermatome ; *D/* dispersion des cellules du dermatome pour former l'hypoderme. *{Embryologie médicale. Jan Langman)*

3/ Epidémiologie

La fréquence des **T**roubles de **F**ermeture du **T**ube **N**eural (TFTN) varie nettement selon les régions du monde: entre 1 à 9 su 1000 naissances. En France, d'après un registre européen des anomalies congénitales (EUROCAT), la prévalence des TFTN est estimée à **1/1000** grossesses. Ce taux varie selon les zones géographiques :

- 2,7/1 000 naissances dans le Finistère (Bretagne) dans les années 1970. (Pratique du diagnostic prénatal. Body)

- 1/1000 naissances à Paris dans la période 1981-2000 (nombre total de cas nés vivants, mort-nés et après IMG, par rapport au nombre total de naissances d'enfants vivants et morts-nés). (Registre des malformations congénitales de Paris)

Les incidences les plus élevées sont retrouvées en Irlande et au Pays de Galles (7 à 8 /1000 naissances dans les années 1970), les plus basses en Colombie. Aux Etats-Unis la fréquence des TFTN est de 1/2000 en moyenne, celle des spinas bifidas y décroît d'est en ouest, avec un taux minimal de 0,1/1000 au nord de la côte Pacifique. (Northrup, 2000)

Cette fréquence varie selon un certain nombre de facteurs :
- il existe des variations ethniques : les sujets de race blanche sont plus atteints que ceux de race noire ou asiatique. Le groupe ethnique le plus à risque aux USA est celui d'origine hispanique. (Northrup, 2000)
- les TFTN sont plus fréquents chez les foetus de sexe féminins, ce déséquilibre du sex-ratio est plus marqué pour les anencéphalies (3/1). (Embryologie médicale. Jan Langman)
- la fréquence est plus élevée en cas de grossesse gémellaire, mais le plus souvent un seul jumeau présente un TFTN. (Joumel, 1985)
- les TFTN sont plus fréquents dans les milieux défavorisés (Northrup, 2000). Ceci pourrait s'expliquer par les carences nutritionnelles, en particulier en acide folique, qui favorisent la survenue des TFTN .
- un facteur saisonnier a été évoqué : il existerait un pic de fréquence en Grande-Bretagne chez les enfants conçus au printemps. (Pratique du diagnostic prénatal. Body)

La prévalence des TFTN parmi les naissances vivantes est en baisse étant donné l'extension du diagnostic anténatal et le pourcentage croissant d' IM G dans ces indications : à Paris entre 1981 et 2000, cette prévalence passe de 0,6 à 0 /10 000 pour les anencéphalies, et de 4,4 à 0,8 /10 000 pour les spinas bifidas (Registre des malformations congénitales de Paris). Mais le taux de TFTN à la naissance semble aussi diminuer en l'absence de diagnostic anténatal : par exemple la prévalence est passée de 4,3/1000 en 1972 à 1,3/1000 en 1984 en Angleterre; cela suggère l'importance des facteurs environnementaux, potentiellement de l'équilibre nutritionnel (Médecine prénatale. Rouet).

Le risque de récurrence est estimé à environ 3% (entre 2 et 5% selon les études) après la naissance d'un enfant atteint, entre 3 et 10% après 2 enfants atteints, 12% après 3, 25% après 4. Lorsqu'un des parents est porteur d'un TFTN, le risque est d'environ 2 à 5%. Au sein de la population américaine, le risque de récurrence pour les apparentés au second degré a été évalué à 0,5%, il rejoint celui de la population générale pour les apparentés au troisième degré (Northrop, 2000). La récurrence se fait en général sous la même forme de TFTN.

La répartition habituelle des TFTN est la suivante :
- près de 50% d'anencéphalies et exencéphalies
- près de 50% de spina bifida (dont 90% de myéloméningocèles et 10% de méningocèles)

- 3% d'encéphalocèles.
(Pratique du diagnostic prénatal. Body).

Le taux de malformations associées est très variable selon les séries, et selon le type de malformations retenues (majeures ou de tout ordre) :

- pour les anencéphalies : entre 6 et 44 % (Rodriguez 1992), 18% d'après le Registre des malformations congénitales de Paris.
- pour les spinas bifidas : 23% d'après le Registre des malformations congénitales de Paris ;

La fréquence des anomalies chromosomiques est de :

- 10 à 13% parmi les spinas bifidas : il s'agit essentiellement des trisomies 18 et 13, et des triploïdies (Babcook, 2000).
- 0,5% parmi les anencépha1ies (Registre des malformations congénitales de Paris).

Les encéphalocèles sont rarement associés à une anomalie chromosomique (parfois trisomie 13).

De nombreux syndromes peuvent comporter un TFTN, par exemple :

- *syndrome de Meckel-Gruber* (récessif autosomique) : encéphalocèle ou anencéphalie, polydactylie post-axiale, polykystose rénale, omphalocèle, malformations cardiaques, microphtalmie, fente
- *syndrome de Walker-Warburg* (récessif autosomique) : lissencéphalie de type II, avec hydrocéphalie, agénésie vermienne, anomalies oculaires (microphtalmie, dysplasie rétinienne, colobome), parfois encéphalocèle
- *complexe OEIS* : Omphalocèle, Exstrophie, Imperforation anale, Scoliose avec fréquente méningocèle rachidienne
- *syndrome acrocalleux* (autosomique récessif): retard mental, absence de corps calleux, dysmorphie, macrocéphalie, duplication du gros orteil, syndactylie du 2ème et du 3ème orteils, hexadactylie post-axiale aux membres supérieurs
- *syndrome de Fraser* (autosomique récessif): cryptophtalmie, agénésie rénale, syndactylies
-*syndrome de Waardenburg* types I et II (autosomique dominant) : acrocéphalosyndactylie avec anomalies de l' ouïe, de la pigmentation, de la morphologie cardiaque et du squelette, avec une incidence élevée des TFTN chez les homozygotes.

4/ Etiopathogénie : données générales

Les TFTN sont considérées comme des anomalies multifactorielles, résultant de l'interaction de divers facteurs, en particulier génétiques et environnementaux. Les mécanismes moléculaires impliqués ne sont pas encore bien compris. L'analyse des différents contextes dans lesquels surviennent les TFTN devrait permettre de mieux comprendre l' étiopathogénie des TFTN dans les années à venir.

Les divers facteurs connus pour favoriser les TFTN sont repris ci-dessous.

- L'existence de **facteurs génétiques** dans la survenue des TFTN est supportée par les arguments suivants :

-L'incidence des TFTN varie selon les groupes ethniques d'une même région : aux Etats- Unis l'incidence dans la population noire est supérieure à celle de la population blanche, elle-même supérieure à celle des asiatiques; le groupe ethnique des Hispaniques du Texas présente la fréquence de TFTN la plus élevée des Etats-Unis. (Northrup, 2000)

- Il existe un risque de récurrence dans la fratrie et chez les apparentés.
- Les TFTN s'associent à des anomalies chromosomiques (trisomies 18, 13 et triploïdie) et à des syndromes géniques spécifiques.
- De très nombreux modèles animaux de TFTN sont connus (Northrop, 2000), par exemple:
    - o souris Loop-tail homozygotes (gène muté sur le chromosome 1) : craniorachischisis
    - o souris Curly-tail homozygotes (mutation en région 4p): exencéphalie avec ou sans spina bifida .
    - o souris avec mutation Splotch homozygote (mutation du gène Pax3): tous types de TFTN.

 Les **influences environnementales** semblent avoir un rôle important :

- des facteurs nutritionnels sont suspectés :
    - o une supplémentation en *acide folique* permet une réduction de 70% des TFTN dans certaines populations
    - o des taux bas de *vitamine B12* seraient liés à un risque accru de TFTN (Lulock 2000)
    - o un déficit en *zinc* a été associé chez l'homme comme chez l'animal à un risque de TFTN .Le zinc est nécessaire à la transcription des gènes, à la division et la différenciation cellulaire. Les femmes porteuses du rare syndrome d'acrodermite entétopathique, avec trouble du métabolisme du zinc, ont un risque accru de TFTN 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 de mères-contrôles ; une supplémentation en zinc diminuerait l'incidence des TFTN (Northrop, 2000).

- dans certaines séries, la fréquence des TFTN est plus élevée dans les milieux défavorisés (Northrop, 2000)
- l'exposition à la chaleur pendant la période d'embryogenèse (fièvre, sauna, bains chauds) serait un facteur de risque pour les TFTN (Northrop, 2000). D'après une étude chez la souris, l'apport d'acide folique réduit significativement le taux de TFTN induit par la chaleur (Shin, 1999).
- le risque semble augmenté dans certaines catégories professionnelles : exposition aux solvants, agriculture, transports (Northrop, 2000).

 Certains **tératogènes** sont responsables de TFTN

- *le valpraote (Dépakine)* : Cet anticonvulsivant, efficace et bien toléré, est souvent donné en première intention dans le traitement d'une épilepsie. Cependant, chez la femme enceinte, il est fortement tératogène : en particulier le risque de spina bifida est multiplié par 10. Les autres anomalies favorisées par le valproate sont les malformations cardiaques, les fentes labio-palatines, les anomalies des membres (aplasie radiale), les anomalies musculo-squelettiques, cérébrales, et les hypospadias. Il existe une dysmorphie caractéristique du Fetal Valproate Syndrome (hypertélorisme, obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, étroitesse bitemporale, suture métopique saillante, ensellure nasale large, hypoplasie de l'étage moyen de la face, philtrum plat, lèvre supérieure fine, oreilles et cheveux bas implantés), ces enfants présentent souvent un retard de développement psychomoteur.

Le mécanisme physiopathologique par lequel le valproate provoquerait des spinas bifidas n'est pas totalement élucidé. Il interagirait avec le métabolisme des folates (Mills, 1995). C'est pourquoi une supplémentation par acide folique (5mg/jour) est recommandée en période périconceptionnelle chez les femmes sous Dépakine, bien qu' elle ne soit pas suffisante pour annuler ce risque. Une altération du métabolisme du zinc par le valproate a aussi été évoquée (Hui, 1998). Enfin, le risque de TFTN chez la souris sous valproate serait diminué par la prise de vitamine E (Al Deeb. 2000). ,

- *la carbamazépine* (Tégrétol) :
Cet autre anticonvulsivant multiplie aussi le risque de spina bifida par 10. (Rosa FW, 1991)

 Les **anomalies du métabolisme du glucose** favorisent la survenue des TFTN :

- *Le diabète maternel* est connu pour être un facteur de risque de TFTN. Le risque est augmenté à la fois pour l'anencéphalie et le spina bifida, de façon variable selon les séries et les zones géographiques dans lesquelles elles ont été réalisées. Les deux types (1 et II) de diabète sont impliqués, c'est leur mauvais équilibre ou leur méconnaissance qui favorisent les malformations congénitales.

Le gène Pax3 semble impliqué dans la survenue des TFTN chez les diabétiques. Chez l'embryon exencéphale de souris diabétique, l'expression du gène Pax 3 est diminuée au niveau des territoires atteints, qui contiennent de nombreuses cellules en apoptose, de façon identique aux souris doublement mutées sur Pax3 (Phelan, 1997). Dans des travaux réalisés chez la souris, l'inhibition de Pax3 et le taux de TFTN semblent liés de façon quantitative aux taux de glycémie (Fine, 1999). L'action de Pax3 sur le tube neural pourrait passer par l'inhibition de l'oncogène p53, responsable d'apoptose : les embryons doublement mutés sur Pax3 développent des TFTN, alors que ceux doublement mutés à la fois sur Pax3 et p53 n'en présentent pas (Friedrich, 2002 ; Pani, 2002).

L'augmentation du stress oxydatif en cas de diabète pourrait aussi favoriser la survenue de malformations. L'effet bénéfique de l'administration de divers anti-oxydants a été étudiée : il ressort que chez le rat diabétique, l'acide lipoïque (Wiznitzer, 1999) et la vitamine E (Sivan, 1996) réduisent significativement le taux de TFTN ..

L 'hyperglycémie potentialise la tératogénicité d'autres agents, tels l'acide valproïque ; cet effet est réversible si les glycémies sont normalisées (Leung, 2004).

- *L'obésité* est aussi un facteur de risque de TFTN : un Odd Ratio à 1,9 (95% IC : 1,3-2,9) en cas d'IMC >29 est décrit, avec un risque plus élevé de spina bifida que d'anencéphalie (Shaw, 1996; Werler, 1993). Il est difficile de savoir dans quelle mesure l'obésité est un facteur de risque indépendant des anomalies du métabolisme du glucose qui l'accompagnent. Dans l'étude de Shax, l'obésité apparaît comme un facteur de risque indépend'ant du diabète. Dans une étude cas-contrôle réalisée au Texas (Hendricks, 2001), où obésité et hyperinsulinisme sont chacun lié à un taux accru de TFTN, l'ajustement pour l'IMC réduit peu l'effet de l'hyperinsulinisme (OR=I,75, 95% IC=I,09-2,82), alors que l'effet de l'obésité seule paraît plus modeste (OR=I,45, 95% IC=0,84-2,51), voire statistiquement non significatif puisque l'Indice de Confiance comprend 1. Les apports nutritionnels en folates ne modifient pas le risque de TFTN dans ce contexte particulier (Shaw, 1996 ; Hendrickcs, 200 1).

- **L'alcoolisme** chronique est un facteur de risque de TFTN. Dans ce contexte il existe habituellement une carence en folates, ainsi qu'un déficit d'activité de la méthionine synthase. Sur des embryons de souris en culture, l'exposition à l'alcool provoque jusqu'à 63% d'exencéphalie, taux qui est réduit par l'adjonction d'un anti-oxidant, la superoxidedismutase (SOD). (Kotch. 1995)

5/ Acide folique et TFTN : données actuelles et recommandations

L'acide folique, ou acide ptéroylmonoglutarnique, est un composé synthétique utilisé dans les supplémentations diététiques, tandis que le terme général de «folates » regroupe tous les composés qui ont les propriétés de l'acide folique. Les folates interviennent dans la synthèse de l' ADN , ce qui leur confère un rôle important dans l' embryogenèse. La découverte de leur effet préventif sur certains TFTN a conduit à des recommandations de supplémentation périconceptionnelle, et a relancé la recherche sur leur rôle métabolique.

- **Prévention des TFTN par l'acide folique**

L'effet préventif des folates sur les TFTN a été évoqué dès les années 1960, mais n'a été réellement démontré qu'au début des années 1990. En 1991, une étude prospective, randomisée et en double aveugle, compare le risque de récurrence des TFTN chez des femmes recevant soit 4mg/jour d'acide folique, soit un mélange de 7 autres vitamines: le risque relatif observé est de 0,28 (IC 95% : 0,12- 0,71). Sur les 33 centres participant à ce travail, 17 étaient situés au Royaume- Uni, pays de forte incidence, les autres répartis dans 6 autres pays dont la France. Les patientes épileptiques avaient été exclues. (Hersh, 1991)

En 1992, la prévention primaire des TFTN est étudiée de façon prospective et randomisée : des femmes reçoivent quotidiennement soit 12 vitamines dont 0,8mg d'acide folique (et 4Jlg de vitamine B12), soit un mélange d'oligoéléments et de vitamine C (au moins un mois avant la conception, et jusqu'à 8 SA). Aucun TFTN n'a été observé chez les 2104 femmes recevant de l'acide folique, versus 6 sur les 2052 femmes de l'autre groupe. Ce taux de TFTN dans le groupe contrôle correspond à la prévalence des TFTN en Hongrie (2,8/1000), pays où l'étude a été réalisée. (Un syndrome polymalformatif avec TFTN est survenu dans chacun des groupes, ils ne sont pas comptabilisés dans les résultats). (Czeizel, 1992)

En 1993 une étude américaine rétrospective retrouve, en prévention primaire, un risque relatif de 0,4 (IC 95% : 0,2-0,6) pour une prise d'acide folique en périconceptionnel (1 mois avant jusqu'à 1 mois après la conception). La dose la plus couramment utilisée avait été de 0,4mg/jour, dose pour laquelle le risque relatif est de 0,3 (IC 95% : 0,1-0,6). (Werler, 1993)

Ces études prouvent l'efficacité de l'acide folique en prévention primaire et secondaire des TFTN isolés, au moins dans plusieurs populations. Une seule étude ne trouve pas de relation signifi'cative entre la prise périconceptionnelle d'acide folique et les TFTN. Il s'agit d'une étude américaine, de type cas-témoins (donc avec possible biais de mémorisation), sur de plus faibles effectifs que les études citées ci-dessus, et dans laquelle les doses d'acide folique n'ont pas été mentionnées. De plus ce travail a été effectué en partie en Californie, où la prévalence des TFTN est particulièrement faible (0,91/1000), donc moins propice à mettre en évidence un effet préventif de l'acide folique. (Mills, 1989)

L'effet protecteur de l'acide folique a été recherché dans des populations à risque. Ainsi, étant donné le risque élevé de TFTN sous valproate (Dépakine@) et l'interaction de cette molécule avec le métabolisme des folates, un bénéfice de l'acide folique peut être attendu dans ce groupe. Chez la souris gestante sous valproate, l'administration d'acide foliQue diminue effectivement .c;on

risque d'exencéphalie (Wegner, 1992). Cette protection semble cependant limitée chez l'homme. Dans une étude réalisée à Rennes (France) entre 1996 et 2000 sur la foetopathie au valproate, il apparaît que 8/11 spina bifida (soit 72%) sont survenus malgré une supplémentation en acide folique; en revanche seules 5/26 foetopathies sans spina bifida (soit 19%) avaient été débuté sous acide folique. (Thomas de la Pintière, 2002)

Ces constatations ont incité à approfondir la compréhension du métabolisme des folates (résumé dans le tableau ci-dessous), et à chercher ses perturbations éventuelles chez les sujets porteurs de TFTN ou leurs parents .

- **Données actuelles sur les folates**

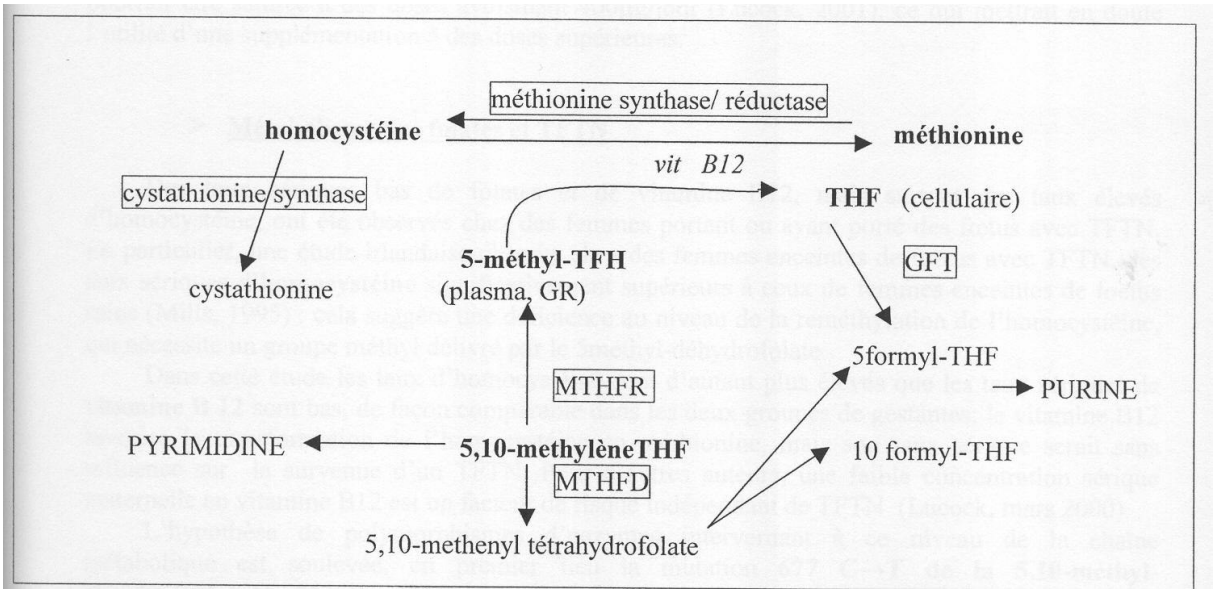


Figure 13: Métabolisme des folates, d'après (Mills, 1995) et (Lucock, 2001)
THF : tétrahydrofolate
MTHFR: 5,10-méthyl-tétrahydrofolate réductase
CH3 : groupe méthyl
GFT : glutamate formyl transférase
MTHFD : méththylènetétrahydrofolate déshydrogénase
GR: globule rouge

Les folates servent de donneurs de méthyl, nécessaires à de nombreuses réactions cellulaires, dont la synthèse de nucléotides (bases puriques et pyrimidiques) et le métabolisme des acides aminés. La synthèse des bases puriques passe en particulier par la voie de la reméthylation de l'homocystéine, dépendant des folates et de la vitamine B12.

Les folates sont présents dans le plasma sous la forme de 5-méthyl-tétrahydrofolate. Le composé S-formyl-tétrahydrofolate est le dérivé le plus stable et constitue la forme de réserve intra-érytrocytaire.

Pendant la grossesse comme dans la carence en folates, la forme plasmatique liée du 5-méthyl-THF se combine différemment à ses protéines porteuses: il s'opère un déplacement de l'α2macroglobuline vers la transferrine, et la concentration en folate-binding-protein de forte

affinité augmente. Les transporteurs transmembranaires des tissus foetaux sont différents de ceux de l'adulte.

Les besoins quotidiens sont d'environ 200 à 400 µg/jour, couverts par une alimentation équilibrée, ils sont majorés pendant la grossesse. Les sources alimentaires de folates sont la levure, les légumes verts (à feuilles), les grains (maïs, pois chiches), les agrumes, le foie, le jaune d'reuf. Mais les folates, thermolabiles, résistent mal à la cuisson, et la biodisponibilité des composés naturels (5méthyl et formyl- THF) es~ moindre que celle des composés synthétiques. L'acide ascorbique permet de maintenir le 5méthyl- TFH sous une forme stable, non dégradée par le milieu gastrique acide. Les folates sont absorbés dans le jejunum (surtout proximal). (Lucock, septembre 2000)

L'acide folique synthétique est une vitamine du groupe B, hydrosoluble, stable, et facilement métabolisée par l'organisme en 5méthyl THF, la forme plasmatique des folates. Son absorption pourrait être saturée à des doses avoisinant 400 µg/jour (Lucock, 200 1), ce qui mettrait en doute l'utilité d'une supplémentation à des doses supérieures.

- **Métabolisme des folates et TFTN**

Des taux sériques bas de folates et de vitamine B12, mais surtout des taux élevés d'homocystéine, ont été observés chez des femmes portant ou ayant porté des foetus avec TFTN. En particulier, une étude irlandaise observe chez des femmes enceintes de foetus avec TFTN, des taux sériques d'**homocystéine** significativement supérieurs à ceux de femmes enceintes de foetus sains (Mills, 1995) : cela suggère une déficience au niveau de la reméthylation de I 'homocystéine, qui nécessite un groupe méthyl délivré par le 5méthyl-déhydrofolate.

Dans cette étude les taux d'homocystéine sont d'autant plus élevés que les taux sériques de **vitamine B 12** sont bas, de façon comparable dans les deux groupes de gestantes: la vitamine B12 favorise la transformation de l'homocystéine en méthionine, mais son taux sérique serait sans influence sur la survenue d'un TFTN. Pour d'autres auteurs, une faible concentration sérique maternelle en vitamine B12 est un facteur de risque indépendant de TFTN (Lucock, mars 2000).

L'hypothèse de polymorphismes d'enzymes intervernant à ce niveau de la chaîne métabolique est soulevée, en premier lieu la mutation **677 C→T de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR)**. Ce polymorphisme est particulièrement fréquent: entre 5 et 16% dans les populations blanches (Wilcken, 1997). Lorsque ce polymorphisme est présent à l'état homozygote, l'activité de l'enzyme diminue, et sa thermolabilité augmente; la concentration plasmatique en folate diminue, celle en homocystéine augmente; à l'inverse la concentration intra-érytrocytaire en folates augmente. Ce polymorphisme à l'état homozygote est retrouvé plus fréquemment chez les sujets porteurs de spina bifida (OR=2,9 avec 95% IC: 1,5-9,1) et leurs parents (Van der Put, 1995 ; étude hollandaise). Mais seule la présence de ce polymorphisme chez le foetus semble significativement lié à une augmentation du risque de TFTN avec un Odds Ratio de 2,57 (IC 95% : 1,48-4,45). L'influence du polymorphisme maternel TT sur la survenue de TFTN, est discutée: le risque semble supérieur en cas de génotypes mère TT -foetus TT , par rapport aux génotypes mère CT- foetus TT, mais cette différence n'est pas significative. Le polymorphisme maternel TT ne favoriserait qu'indirectement la survenue d'un TFTN chez le foetus: un faible apport en folates par la mère serait d'autant moins bien toléré par un foetus de génotype TT .(Shields, 1999; étude irlandaise)

Ce lien entre le génotype TT de MTHFR et les TFTN est discuté. Ainsi une étude n'observe pas d'augmentation du risque: OR= 0,98 (0,19-1,49), mais avec un effectif particulièrement faible (Lucock, mars 2000). Or ce polymorphisme est un facteur de risque de faible pénétrance, puisque la fréquence des TFTN reste faible par rapport à celle du génotype TT , les études sur le sujet nécessitent donc des populations importantes.

Paradoxalement la fréquence de ce polymorphisme semble plus élevée en Italie (16%) qu'en Hollande (5%), alors que le taux de spina bifida est plus faible en Italie (3,8/1000) qu'en Hollande (5,8/1000). Mais l'évaluation de la fréquence de ce polymorphisme reste difficile à évaluer (Franchis, 1995), ce qui limite l'interprétation de tels chiffres.

Un autre polymorphisme de **MTHFR (A1298C)** a été évalué chez des mères d'enfants avec spina bifida : il paraît plus fréquent que chez les mères-contrôles, mais pas de façon significative. (Volcik, 2000)

D'autres voies de la chaîne métabolique sont en cours d'exploration. Le risque de TFTN lié au polymorphisme homozygote C677T de la MTHFR serait fortement accru par la coexistence de la mutation 844ins48 à l'état hétérozygote sur le gène de la **cystathionine βsynthase** (qui, isolée, n'a pas d'effet pathologique). (Franchis, 1998)

La mutation **A66G MSR (méthionine synthase réductase**) donne lieu à des TFTN en cas de faible concentration plasmatique en coba1amine (vitamine B12) ou en présence de C677T MTHFR (Lucock, 2000).

Des taux intra-érythrocytaires élevés en 5-méthyl-tétrahydrofolates chez des mères de foetus avec TFTN ont été observés, soulevant l'hypothèse d'autres anomalies que celle de MTHFR. Le polymorphisme de la méthionine synthase A2756G a été évoqué: un acide aspartique est remplacé par une glycine, destructeur de structure en hélice, à proximité du site de fixation de la vitamine B12. Une déficience fonctionnelle de l'enzyme est donc suspectée. Mais ce polymorphisme ne semble pas plus fréquent en cas de TFTN .(Lucock, 2001)

Une augmentation du 5,10-méthénylTHF a été observée chez des femmes ayant eu des enfants avec TFTN (avec ou sans le polymorphisme C677T de MTHFR) : une anomalie spécifique de la MTHFD embryonnaire est suspectée (Lulock, septembre 2000).

Par ailleurs le composé SformylTHF diminue d'autant plus qu'il y a d'allèles T sur 677- MTHFR chez les mères de cas avec TFTN, alors que le contraire est observé chez les mères- contrôles. Les altérations de la balance formyl/méthyl chez les mères, variables selon les polymorphismes, sont encore à analyser. (Lucock, septembre 2000)

D'autres anomalies sont attendues, car les polymorphismes connus ne suffisent pas à expliquer l'effet préventif de l'acide folique, clé dans la compréhension de la pathogénie des TFTN .On suppose actuellement que cette prévention passe par la correction de la carence cellulaire en folates, court-circuitant des voies métaboliques déficientes.

- **Recommandations actuelles de supplémentation en acide folique**

S'appuyant sur les études présentées ci-dessus, malgré l'incertitude concernant le mode d'action de l'acide folique, des recommandations de supplémentation périconceptionnelle sont actuellement faites dans différents pays. En France, les directives de la Direction Générale de la Santé, publiées en août 2000, sont les suivantes :

- **pour toutes les femmes qui désirent concevoir, sans antécédent particulier** : **0,4mg/jour d'acide folique, 4 semaines avant et 8 semaines après la conception**

en cas d'antécédent de grossesse compliquée de TFTN ,

- **sous antiépileptiques (acide valproïque ou carmabazépine)** :

5 mg/jour d'acide folique, 4 semaines avant et 8 semaines après la après la conception

(Recommendations for prevention of neural tube closing defects. Gvnecol Obstet Fertil 2002)

Il est important de généraliser la prévention primaire, car 95% des TFTN surviennent de façon sporadique. Aux Etats-Unis il est conseillé à toutes les femmes en âge de procréer d'avoir un apport quotidien de 0,4mg/jour en acide folique, par les produits d'alimentation générale fortifiés en acide folique (céréales), ou des suppléments vitaminiques commercialisés. En 1999,30% des Américaines concernées semblent suivre ces recommandations. Le nombre de TFTN aux Etats Unis est passé de 4000 dans la période. 1995-l996, à 3000 en 1999-2000. (MMWR 2004)

En matière de prévention secondaire, la posologie de 5 mg a été retenue, bien que la dose minimale efficace ne soit pas réellement déterminée. A cette dose, il est préférable d'utiliser des suppléments d'acide folique seul, plutôt que des suppléments multivitaminiques, qui risquent alors d'apporter des taux nocifs d'autres vitamines (par exemple A).

Les recommandations pour les femmes sous acide valproïque (Dépakine®) nécessiteront d'être réévaluées à l'aide d'études sur cette population précise.

Malgré l'absence d'études spécifiques à leur sujet, ces recommandations (avec Smg/jour) peuvent être étendues à toutes les femmes à risque augmenté de TFTN ou de carence en folates :

- femme elle-même, conjoint, ou parent proche (fratrie, neveux) atteint d'un TFTN
- diabète de type 1
- anémie macrocytaire par carence en folates, troubles chroniques d'absorption intestinale, malnutrition, éthylisme.

Il est regrettable qu'aucune équipe n'ait étudié l'effet d'une telle supplémentation sur la seule population française. Cependant la France a participé à l'étude qui a clairement démontré l'intérêt de l'acide folique en terme de prévention secondaire (Hersh, 1991). D'autre part la France ne semble pas présenter de facteur de risque environnemental ou ethnique très différent des pays où la supplémentation a prouvé son efficacité. La prévalence française des TFTN est intermédiaire entre celle, faible, des Etats-Unis et celles, plus élevées, de la Hongrie ou du Royaume Uni. Cette supplémentation en acide folique semble donc intéressante à mettre en place en France dès à présent. La prévention primaire est la plus difficile à mettre en oeuvre, car elle nécessite une information à la fois des médecins (généralistes surtout) et des femmes en âge de procréer, qui ont peu recours au système de santé.

L'acide folique est disponible en France sous la dénomination commerciale Spéciafoldine, en comprimé de 0,4mg ou 5 mg. Le coût journalier est de 0,126 euro pour la prise de 0,4mg, et de 0,134 euro pour celle de 5mg, avec un remboursement à la hauteur de 65%.

L'acide folique n'a pas d'effet toxique connu. Cependant à fortes doses, cette vitamine peut corriger une anémie par carence en vitamine B12, sans en prévenir les effets neurologiques. Ce type d'anémie est cependant peu fréquent chez la femme jeune, et ses conséquences neurologiques ne surviennent qu'après une carence prolongée. De rares effets indésirables sont rapportés après la prise d'acide folique: allergies cutanées, troubles gastro-intestinaux. Par ailleurs les folates sont des cofacteurs du métabolisme hépatique des antiépileptiques inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone), l'administration concomitante de folates risque donc de diminuer la concentration plasmique de ces molécules, et il convient de surveiller attentivement leurs taux sanguins.

Note d'André Baguette : Attention, ici, l'auteur applique erronément le terme de prévention secondaire à la supplémentation en acide folique. La prévention secondaire désigne en fait l'ITG.

61 Prise en charge péri-natale

a/ Diagnostic anténatal

En France il repose sur les examens suivants.

- *L'échographie du premier trimestre* diagnostique la quasi-totalité des anencéphalies/ exencéphalies, et certains méningoencéphalocèles. Les signes échographiques de l'anencéphalie sont l'absence d'os frontaux au-dessus des cadres orbitaires et l'absence de tissu cérébral; dans l' exencéphalie, selon la définition retenue, la voûte cranienne est partiellement présente, il existe du tissu cérébral désorganisé, avec éventuelle enveloppe méningée. Le diagnostic de la méningo-encéphalocèle est plus difficile, surtout si elle est de petite taille; il importe de préciser son contenu liquidien ou tissulaire, et d'évaluer les lésions cérébrales associées (agénésie vermienne, holoprosencéphalie etc).

Le diagnostic du spina bifida dès 12 SA est possible d'après certains auteurs (Bernard, 1997 ; Blaas, 2000) devant une irrégularité de la partie caudale. Les signes du citron et d'Arnold Chiari ont été observés à partir de 12 SA.

- *L'αfoetoprotéine* (AFP) est dosée dans le sérum maternel lors du Triple Test (entre 14 et 18 SA). Cette protéine est présente dans les tissus foetaux pendant leur développement, et dans le liquide amniotique tant que la paroi abdominale antérieure et le tube neural ne sont pas fermés. Si l'un de ces mécanismes ne s'effectue pas normalement, l' *α*foetoprotéine persiste à concentration élevée dans le liquide amniotique, et diffuse dans le sang maternel. Devant un taux sérique d' *α*foetoprotéine supérieur à 2,5 MoM (multiple de la médiane), une échographie ciblée sur la recherche d'un spina bifida ou d'une anomalie de fermeture de la paroi abdominale antérieure est réalisée. Le taux sérique d'AFP des femmes de race noire est supérieur à celui des femmes de race blanche, ce qui a fait discuter aux Etats-Unis l'emploi d'un seuil différent (Myron Johnson, 1990). Le Triple Test permet théoriquement de détecter 75% des myéloméningocèles.

- *La biochimie du liquide amniotique: α*foetoprotéine (AFP) et acétylcholine estérase (ACE). En cas d'AFP sérique élevé et d'échographie normale, le prélèvement systématique de liquide amniotique pour évaluer la concentration en a.foetoprotéine est diversement pratiqué selon les équipes françaises. Ceci se justifie par une meilleure distinction dans le liquide amniotique entre les valeurs des fcetus normaux et celles des fcetus avec spina bifida : il y a moins de faux-négatifs et de faux-positifs qu'avec l'AFP sérique. Cependant une contamination par du sang fcetal est responsable de faux-positifs d' AFP .Par ailleurs certains effectuent un dosage systématique de l'AFP et de l'ACE dans le liquide amniotique, lors d'amniocentèses pour autre indication. L' AFP est plus simple à doser que l' ACE, mais l' ACE est plus sensible et surtout plus spécifique que l' AFP .

- *L'échographie morphologique de* 22 *SA* recherche systématiquement les signes d'un spina bifida, au niveau rachidien et cérébral, et diagnostique les encéphalocèles non visualisés au premier trimestre. Pour rappel, les signes échographiques directs de spina bifida sont :

-*sur les coupes longitudinales:* rupture de continuité des téguments sur la ligne médiane en regard du rachis, non visualisation d'un ou plusieurs arcs vertébraux, mise en évidence d'une hernie liquidienne bombant en arrière du rachis, bordée d'une fine ligne méningée échogène. Il est nécessaire de préciser le nombre de vertèbres lésées, leur niveau, la présence de cloisons dans la hernie (leur épaisseur et leur étalement), l'épaisseur et l'aspect des contours de la hernie

- *sur les coupes axiales:* ouverture des arcs vertébraux, analyse de la distribution des fibres nerveuses (fines lignes échogènes) dans le canal rachidien en regard de l'anomalie et au sein de l'éventuelle collection postérieure, recherche d'une masse intracanalaire échogène plus ou moins hétérogène (lipome).
- *sur les coupes .frontales:* renflement anormal du canal rachidien (largeur normale en région lombaire à 21 SA: *6mm+/- 1mm).*

Les signes pouvant être associés sont l'aspect en citron du crâne (partie frontale plus étroite), la difficulté d'obtenir une coupe satisfaisante du diamètre bipariétal, une hydrocéphalie ; l'aspect en « banane » du cervelet, l'effacement de la grande citerne.

Des signes indirects comme une malrotation des pieds, des anomalies de mobilité des membres inférieurs peuvent être observés.

L'échographie 3D commence à être utilisée dans l'étude du rachis foetal, il semble que la localisation d'un spina bifida (niveau vertébral) et son étendue puissent être mieux précisées en 3D qu'en 2D (cf discussion).

Ce système de -suivi de grossesse, avec 3 échographies obstétricales obligatoires, et un travail avec les écho graphistes de référence, permet de corriger tôt ou tard la plupart des non-diagnostics. Avec le perfectionnement croissant des appareils d'échographie, cette capacité diagnostique devrait encore augmenter. Les découvertes néonatales sont ainsi devenues exceptionnelles en France (1 cas de spina bifida à Rennes en 2000). Dans tous les cas il est important d'évaluer les lésions associées au TFTN.

-*L 'Imagerie par Résonnance Magnétique* (IRM) est parfois indiquée, afin de préciser le contenu liquidien pur d'une méningocèle (à l'étage rachidien ou céphalique), ou en cas de doute diagnostique, de localisation inhabituelle, ou encore pour un complément d' étude du cerveau foetal. Des séquences rapides sont utilisées, afin d' améliorer la qualité des images malgré d ' éventuels mouvements foetaux.

_B/_ Prise en charge ohstétricale et néonatale

Actuellement en France, les TFTN donnent lieu à une *Interruption Médicale de Grossesse* (IMG) dans la quasi-totalité des cas. Les rares grossesses poursuivies correspondent à des cas de bon pronostic (cf infra) ou à un choix parental.

D'après le Registre des Malformations Congénitales de Paris, la prévalence des TFTN parmi les naissances vivantes a évolué de la façon suivante entre 1981 et 2000 :

- pour les anencéphalies : 0,6 à 0 pour 10 000 (100 % de diagnostic anténatal, et 98,6% d'IMG dans la période 1997-2000)
- pour les spina bifida : 4,4 à 0,8 pour 10 000 (87,9 % de diagnostic anténatal, et 86,2% d'IMG dans la période 1997-2000).

Quelle. que soit la suite donnée à la grossesse, le *conseil génétique* prend ici toute son importance : il est nécessaire d'informer les parents sur le risque de récidive, et sur le bénéfice d'une supplémentation en acide folique avant la prochaine grossesse.

Revenons sur la prise en charge obstétricale et post-natale des TFTN, encore parfois nécessaire en France, et plus fréquemment dans la plupart des autres pays.

- *Anencéphalie*

En fin de grossesse, des troubles de déglutition du foetus peuvent être à l'origine d'un hydramnios. Le terme dépassé est fréquent (par possible immaturité du système hypothalamo-hypophysaire foetal). Le pôle céphalique du mobile foetal, plat, mou, et irrégulier. exerce un travail m()in~

efficace sur le col; de plus les repères habituels d'engagement et de descente de la tête foetale dans le bassin ne sont pas valables, et l'extraction instrumentale est difficilement envisageable. La survie n'est que de quelques minutes à quelques jours.

- *Méningo-encéphalocèles* :
Selon le volume de la tuméfaction, la naissance peut nécessiter une césarienne ou s'effectuer par voie basse. Il n'y a pas de précaution particulière à prendre en période néonatale, sauf éviter l'appui sur la lésion. En effet, en dehors des cas où la malformation est tendue et douloureuse, l'intervention n'est pas urgente et se fait quand l'enfant a atteint un poids suffisant.

- *Spina bifida* : La nécessité d'un accouchement par césarienne est discutée. Les arguments en faveur de celle-ci sont: une moindre exposition aux contractions utérines, une extraction plus précautionneuse, avec un moindre risque de traumatisme et de rupture de la poche méningée, et une meilleure coordination avec l' équipe neurochirurgicale.
Une comparaison de données autopsiques, après accouchements par voie basse, a révélé plus de lésions nerveuses et musculaires sur les foetus nés par le siège, que sur ceux nés en présentation céphalique. Par ailleurs le risque de rupture serait plus élevé pour les lésions de plus de 6 cm. (Anteby, 2003; revue de littérature). La césarienne semble indiquée au minimum dans ces deux indications: présentation du siège et lésion > 6cm.
Une étude prospective, non randomisée, a constaté une meilleure évolution motrice chez les enfants nés par césarienne programmée avant travail, comparativement à ceux nés après travail, (par voie basse ou par césarienne en cours de travail). Alors qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes en terme de niveau anatomique des lésions, le niveau de l'atteinte fonctionnelle à 2 ans est significativement inférieur dans le groupe des césariennes avant travail. Ainsi 45% de ces enfants ont une atteinte fonctionnelle de niveau sacré ou pas de déficit moteur, comparativement à 16% des enfants de l' autre groupe. En revanche il n'y a pas de différence en terme de fréquence des dérivations ventriculaires, de rupture de lésions, d'infection, ou de développement mental. (Luthy, 1991)

Quel que soit le mode d'accouchement, la prise en charge débute dès la naissance : -protection stérile de la lésion,

- bilan initial: mobilité et examen sensitif des membres inférieurs, malpositions des pieds, hydrocéphalie, évaluation urodynamique
- intervention neurochirurgicale comportant la fermeture cutanée. En raison du risque infectieux, ce geste doit avoir lieu dans les 24 à 48 premières heures, et ne doit pas être retardée par les examens paracliniques, qui pourront être complétés ultérieurement. Dans le même temps une hydrocéphalie évolutive ou symptomatique sera dérivée.
- mise en route d'une rééducation.

7/ Pronostic et ~rise en charge à long terme

Anencéphalie :
Comme indiqué plus haut, la survie à la naissance n'est que de quelques minutes à quelques jours

Méningoencéphalocèle :
Le pronostic neurologique d'une méningoencéphalocèle dépend :

- de son contenu: la méningocèle (contenu liquidien pur) est de pronostic nettement plus favorable que l'encéphalocèle (avec tissu cérébral hemié)

- de ses répercussions sur le développement cérébral: microcéphalie, troubles de la gyration, anomalies de migration neuronale, agénésie commissurale, dysgénésie cérébelleuse et du tronc cérébral
- de sa taille
-de sa localisation: les formes occipito-pariétales sont plutôt de meilleur pronostic que les formes fronto-ethmoïdales
- des malformations associées

Parmi les encéphalocèles, seules les formes occipitales ou pariétales de petite taille, isolées ou associées à une malformation d' Arnold Chiari, sont de relativement bon pronostic.

Spina bifida :
Le pronostic à moyen et long terme va être envisagé successivement sur les plans du système nerveux central (répercussions de l'hydrocéphalie et de la malformation d'Amold-Chiari, état neuropsychologique), des fonctions motrices des membres inférieurs, des fonctions sphinctériennes, de la sexualité et de la fertilité.

Système nerveux central :

80 à 90% des enfants avec spina bifida présentent une **hydrocéphalie** à la naissance ou en développent une dans les premiers mois de vie extra-utérine: elle s'explique essentiellement par la malformation d'Arnold-Chiari, qui provoque une hydrocéphalie obstructive. Une dérivation ventriculo-péritonéale est souvent nécessaire: insérée dans un ventricule cérébral par une petite ouverture du crâne, elle suit un trajet sous-cutané jusqu'à la cavité abdominale où le liquide céphalo-rachidien excédentaire est absorbé. Les indications des dérivations ventriculo-péritonéales sont discutées; elles reposent en général moins sur les critères de mesure de la ventriculomégalie que sur les signes d'hypertension intra-cranienne (dilatation veineuse de la face et du crâne, bombement des fontanelles, séparation des sutures crâniennes, yeux en coucher de soleil). Les deux problèmes les plus courants avec ce type de dérivation sont l'obstruction et l'infection, qui peuvent nécessiter une révision du shunt.

Quelle est la valeur pronostique de cette hydrocéphalie ? Le *degré* de ventriculomégalie semble lié au développement intellectuel: le rapport ventriculo-hémisphérique prénatal est significativement plus élevé en cas de « devenir intellectuel défavorable » (non défini dans l'article) (Peralta, 2003). Le *terme* de survenue est un critère pronostique déterminant pour les hydrocéphalies en général, et dans le cas particulier des spinas bifidas: plus elle survient tôt et plus elle dure in utero, plus elle est délétère pour le développement cérébral (Oi, 1998). Ainsi le Quotient Intellectuel moyen d'une série japonaise de 14 spinas bifidas a été estimé à 63,1, variant entre 81,3 pour un diagnostic d'hydrocéphalie fait entre 32 et 40SA, et 45 pour un diagnostic entre 22 et 31 SA (Oi, 1998). On note que ces chiffres de Quotient Intellectuel sont nettement moins favorables que les données générales de la littérature sur l'intelligence des patients atteints de spina bifida. (cf infra)

D'après des études rétrospectives sur le développement intellectuel des enfants avec spina bifida,. il ressort que les enfants qui n'ont jamais eu de shunt ont un meilleur développement, mais il s'agit probablement d'enfants qui avaient des hydrocéphalies moins sévères: de telles constatations n'ont donc pas beaucoup de valeur. Pour certains auteurs, ce sont plus les complications des shunts (infections, obstructions, et révisions), que l'hydrocéphalie elle-même, qui sont des facteurs pronostiques défavorables (Peralta, 2003). Dans une série de la littérature, les infections de shunts n'affectent pas les performances scolaire (Cochrane 1996). L'impact de ces complications sur le pronostic intellectuel n' est donc pas clairement défini.

Une **malformation d'Arnold-Chiari** de type II est présente chez la majorité des enfants avec spina bifida, à des degrés variables. 30% d'entre eux sont symptomatiques à la naissance, parmi lesquels 1/3 en décèdera. Le développement des symptomes dépend de la sévérité de la malformation, c'est-à-dire du degré de descente du cerveau dans le canal cervical. Ces manifestations résultent de la compression:

- du tronc cérébral: difficulté à la déglutition, stridor inspiratoire, cri faible. Dans les formes sévères, il peut y av-oir défaillance respiratoire, responsable de la majorité des décès néo-nataux.
- de la moelle épinière: plus tardivement dans l'enfance ou l'adolescence, une spasticité et un déficit sensitif des membres supérieurs peuvent s'installer.
- du cervelet: moins fréquents, ce sont des troubles de l'équilibre et de la coordination.

La prise en charge de la malformation d'Arnold Chiari est dicutée. La première mesure consiste en la pose d'un shunt ventriculo-péritonéal, afin de réduire la pression intra-crânienne. La plupart des patients avec malformation d'Arnold Chiari ne nécessitent pas de traitement chirurgical proprement dit, celui-ci n'est réalisé qu'en cas de répercussions sévères: il s'agit d'une décompression de la fosse postérieure avec laminectomie, rétablissant une circulation satisfaisante du liquide céphalo-rachidien. Les indications de ce geste chirurgical sont plus ou moins étendues : certains le pratiquent plus fréquemment que d'autres, en considérant le faible risque chirurgical et la réversibilité post-opératoire de symptômes potentiellement léthaux. (Northrop, 2000)

Selon les études, les capacités intellectuelles des patients atteints de spina bifida sont diversement évaluées. Pour plusieurs auteurs, la majorité (70 à 80%) des patients atteints de spina bifida a une intelligence normale (Anteby, 1998; Northrop, 2000). En revanche des Quotients Intellectuels moyens inférieurs sont cités: 70 à 80, ce qui correspond à une débilité légère, (Bomalaski, 1995) ; 63, I sur une série japonaise de 14 spinas bifidas (Oi, 1998).

Les capacités intellectuelles sont limitées par des **difficultés d'ordre neuro- psychologique** :

- d'apprentissage
- de calcul numérique
- de concentration
- de mémoire
- de perception et de coordination motrice
-d'organisation
- de raisonnement.

D'après une étude américaine sur 38 cas âgés de 18 à 47 ans, 61% a atteint le niveau de scolarité « high school » et 34% a suivi un enseignement supérieur. En comparaison à la population générale, un retard scolaire de I à 2 ans est observé, qui s'explique par les interventions chirurgicales et les difficultés d'apprentissage (Bomalaski, 1995). D'après une série canadienne de 85 sujets nés entre 1971 et 1981, 34% a eu un cursus scolaire normal, 24% des difficultés d'apprentissage, 42% une scolarité retardée ou en classe spéciale (Cochrane, 1996).

Fonctions motrices des membres inférieurs

Elles dépendent principalement du niveau lésionnel, et déterminent le statut ambulatoire:

- en cas de lésion basse (sacrée ou lombaire basse) : les patients sont en général capables de marcher, parfois avec aide (béquilles ou appareils orthopédiques),
- en cas de lésion lombaire moyenne: la plupart nécessitent des supports orthopédiques pour marcher sur de courtes distances,
- en cas de lésion lombaire haute ou dorsale: la marche n'est en général pas possible. Ainsi, plus la lésion est haute, plus le pourcentage de sujets capables de marcher décroit :
- lésions sacrées: 100%

- lésions lombaire basses: 95%
- lésions lombaires hautes 30%
- lésions thoraciques: 33%.

(Northrup, 2000)

La capacité à la marche se réduit avec l'âge: avec l'augmentation du poids corporel, la déambulation devient plus difficile. De plus le patient peut préférer le fauteuil roulant pour réserver son énergie à d'autres activités, et être capable de transporter des affaires. Une revue de littérature de 75 cas évalue avec un recul de 15 à 25 ans les capacités ambulatoires en fonction du niveau lésionnel :

Niveau lésionnel / Marche	Thoracique et lombaire haut >L3	Lombaire moyen L4-L5	Sacré
Sans aide (%)	0	7	**57**
Aide partielle, ou fauteuil non permanent (%)	10	**48**	26
Fauteuil roulant permanent (%)	**90**	45	17

(Cochrane, 1996)

La capacité ambulatoire est liée, par importance décroissante, aux capacités de flexion de la hanche, d'extension du genou, et de flexion du genou, fonctions dépendant de niveaux médullaires décroissants. Le tableau ci-dessous rapporte pour certaines grandes fonctions, le niveau des racines lombo-sacrées concernées :

Fonctions	Racines
Motricité :	
- psoas et des adducteurs	L1
- quadriceps	L2-L3
- loge antérieure et antéro-externe de jambe	L4-L5
- loge postérieure de jambe	S1
Réflexes :	
- rotulien	L4
- achilléen	S1
- cutané plantaire	S1-S2
- crémastérien	L1-L2

Figure 14 : correspondance entre fonctions motrices ou réflexes des membres inférieurs, et racines nerveuses

Des problèmes orthopédiques compliquent par ailleurs ce déficit moteur:

- les pieds bots varus équins: cette malposition des pieds en adduction et flexion plantaire, fréquente, résulte d'un développement musculaire déséquilibré.
- la dysplasie de hanche: par déséquilibre musculaire, des pressions anormales s'exercent sur l'articulation.
- les déformations rachidiennes (scoliose, cyphose) : après port de corset dans la petite enfance, un traitement chirurgical peut être pratiqué chez le pré-adolescent.

- déformations des genoux : en lien avec les stations assises prolongées, elles surviennent dans 15% des lésions sacrées, 20% des lésions lombaires. et 50% des lésions haute~-

Fonctions sphinctériennes

Miction et défécation dépendent des 2ème, 3ème et 4ème racines sacrées.

Chez les patients atteints de spina bifida, il existe des *anomalies urodynamiques* à type d'anomalies de remplissage et surtout de vidange de la vessie (Holmes, 2001) : 25% de vidange synergique, 50% de dyssynergie detrusor-sphincter, et 25% d'activité sphinctérienne nulle. Par ailleurs la compliance vésicale est diminuée dans 18 à 70% des cas, une instabilité vésicale ou une hypotonie vésicale est présente dans environ 50% des cas, un reflux vésico-urétéral dans 21% des cas. Le pronostic urologique ne s'exprime donc pas seulement en terme de continence, mais aussi d'altération fonctionnelle et anatomique de l'appareil urinaire. Un suivi urodynamique précoce est recommandé pour identifier les risque de retentissement sur le haut appareil urinaire. Les infections urinaires basses et hautes doivent être dépistées et traitées précocément.

D'après une étude rétrospective (sur des sujets de 15 à 25 ans), la *continence urinaire* « sociale » (définie par la capacité à rester sans fuites, sans nécessiter de protections) est obtenue dans 75% des cas, cependant avec un contrôle normal des urines dans seulement Il% cas (Cochrane, 1996).

La cathétérisation intermittente est utilisée par la majorité des patients, parfois associée à la prise d'anticholinergiques. Les dérivations chirurgicales (intestinales) offrent une continence satisfaisante, mais exposent à un plus grand risque d'hydronéphrose, de pyélonéphrites et de coliques néphrétiques. D'autre moyens peuvent encore être employés: entérocystoplasties, sphincters artificiels. Quels que soient les moyens employés, les infections urinaires basses sont fréquentes.

Ci-dessous sont indiqués les taux de continence et de complications urologiques en fonction de 3 types de gestion des mictions, d'après une série de 38 cas, âgés de 18 à 47 ans CBomalaski

	Dérivations Intestinales (%)	Cathétérisation intermittente (%)*	Manœuvres (%)
Répartition des cas :	32	**55**	13
Continence:			
- complète	**100**	13	20
- fuites minimes	0	**69**	**60**
- fuites sévères	0	19	20
Complications :			
- altération de la fonction rénale **	**75**	10	20
- cystites	25	**79**	**80**
- pyélonéphrites	**58**	16	0
- calculs	**33**	5	0

* (dans ce groupe 5/21ont bénéficié d'une entérocystoplastie)

**(hydronéphrose ou reflux sévère, ou perte de 50% de la fonction urinaire)

1995):

La *continence anale* est obtenue dans 83% des cas (Cochrane 1996), spontanément pour certains (27%), avec l'aide de régimes, de laxatifs et/ou de manreuvres digitales pour les autres (56%). Des sphincters artificiels sont parfois utilisés.

Sexualité et fertilité

Les fonctions sexuelles masculines (érection, éjaculation) sont généralement perturbées, en raison de l'atteinte de la moelle lombosacrée. Pour hommes et femmes, l'atteinte des racines sacrées les plus basses est responsable de troubles sensitifs, comme indiqué ci-dessous.

	Racines nerveuses
Fonctions : - Erection - Ejaculation	S2-S4 L1-L3
Territoires sensitifs : - Fesses, organes génitaux externes - Région périnéale - Région péri-anale	 S3 S3-S4 S4-S5

Figure 15 : correspondance entre fonctions sexuelles ou territoires sensitifs, et racines nerveuses

Le tableau suivant rapporte des données chiffrées de la littérature sur l'activité sexuelle des personnes atteintes de spina bifida. L'activité sexuelle est plus limitée chez les hommes que chez les femmes.

Activité sexuelle / série	**Hommes**			**Femmes**	
	Erections	Rapports sexuels	Paternité	Rapports sexuels	Maternité
Bomalaski 1995 (31 cas)	56%	13%	6% (1cas)	53%	27%
Cass 1986 (25 cas, sans retard mental)	75%	50%	8% (1cas)	69%	34%

Quelques cas de paternité sont cités dans la littérature (1 dans chacune des 2 séries citées ci-dessus). L'altération de la fertilité masculine est directement liée aux troubles sexuels, cependant il existe aujourd'hui d'autres modalités de recueil des spermatozoïdes dans le cadre de la procréation médicalement assistée: éjaculation provoquée, recueil de spermatozoïdes urinaires en cas d'éjaculation rétrograde.

La fertilité féminine est conservée, cependant la grossesse chez la femme atteinte de spina bifida, pose un certain nombre de problèmes. Un conseil génétique pré-conceptionnel est recommandé, afin d'informer le couple sur les risques de récurrence (2 à 5%), de même qu'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique (5mg/jour). Un bilan pré-conceptionnel, en particulier urologique, peut se révéler nécessaire.

Pendant la grossesse, le risque de récurrence sera évalué par les procédés habituels (afoetoprotéine sérique, échographie spécialisée). Sur le plan maternel, il existe un risque accru de pyélonéprites et d'obstruction des dérivations urinaires, avec possible dégradation de la fonction rénale; les troubles sphinctériens peuvent s'accentuer transitoirement ; en cas de shunt ventriculo-péritonéal, celui-ci risque de dysfonctionner (Natarajan, 2002). Sur le plan obstétrical, des cas d'accouchements prématurés sont décrits (Yamamoto, 1997; Rietberg, 1993). Lors de

l'accouchement, l'analgésie péridurale est contre-indiquée. Les efforts expulsifs peuvent être de mauvaise qualité. Le choix entre la voie basse et la césarienne n'est pas simple, et doit prendre en compte différents facteurs :

- Les troubles sphinctériens risquent d'être majorés par un accouchement par voie basse, une césarienne semble donc préférable si les fonctions sphinctériennes sont peu altérées, afin de les préserver.
- En cas d'interventions antérieures sur l'appareil urinaire (entérocystoplastie, dérivation urinaire), la césarienne est de réalisation difficile. En fin de grossesse, une IRM peut aider à repérer la position de la néovessie par rapport au segment inférieur utérin. En présence d'un sphincter artificiel, le forceps sera évité afin de ne pas léser le matériel, et l'épisiotomie réalisée du côté opposé à la pompe. (Henry, 2002)
- En cas de dérivation ventriculo-péritonéale, la voie basse est préférable en raison du risque infectieux que représente la césarienne; les efforts expulsifs ne sont pas contre- indiqués.
- Des anomalies squelettiques du bassin, ou une dysplasie fixée de hanche, peuvent par ailleurs contre-indiquer la voie basse.

Ce choix doit être discuté au cas par cas, en collaboration avec les différents spécialistes impliqués dans le suivi de la patiente, sans oublier les critères obstétricaux habituels.
Deux cas d'inertie utérine sont par ailleurs rapportés dans la littérature: est-ce lié au déficit neurologique ?
Enfin, les allergies au latex sont plus fréquentes chez ces patientes, ce qui ne doit être oublié dans ce contexte.

8/ La chirurgie foetale du spina bifida: chimère ou espoir ?

Après avoir été expérimentée chez l'animal au début des années 1990, la chirurgie foetale des myéloméningocèles est réalisée chez l'homme depuis 1994. Plus de 200 interventions ont été effectuées par les 4 équipes américaines qui se sont lancées dans cette voie. Le bénéfice réel de cette procédure est actuellement en évaluation, il reste à la mettre en balance avec ses risques, en particulier de prématurité.

Principes :

Le principe de la chirurgie foetale du spina bifida repose sur l'hypothèse d'une atteinte tissulaire en deux temps: après la survenue de l'anomalie (= la malformation du tube neural), l'agression chimique par le liquide amniotique et le frottement direct sur les parois utérines aggraveraient secondairement la lésion. Le but de la fermeture précoce d'une myéloméningocèle est d'empêcher cette altération secondaire.

Cette hypothèse d'atteinte en deux temps a été établie d'après les constatations suivantes:
- la fréquence des pieds bots et des ventriculomégalies augmente avec le terme (Biggio, 2004), de même que la gravité des Arnold Chiari (Tulipan, septembre 1999)
- chez l'animal, des anomalies médullaires semblables à celles de la myéloméningocèle sont reproduites par simple laminectomie anténatale, exposant la moelle au liquide amniotique (Drewek, 1997)
- inversement la réparation in utero de spinas bifidas chez des embryons de brebis stoppe la destruction de la moelle, et permet d'améliorer les fonctions neurologiques à la naissance (Adzick 1998)

Théoriquement, un bénéfice pourrait aussi être obtenu si la lésion possède une certaine réversibilité, et les tissus nerveux une potentialité à se développer plus tardivement.

Modalités : protocole du centre de Philadelphia (Coleman, 2002) :

Le bilan initial comporte une échographie et une IRM foetales, visant à définir le niveau lésionnel, observer la mobilité des membres inférieurs, identifier des malpositions des pieds, évaluer la sévérité de l'hydrocéphalie et de la hernie cérebelleuse. Les critères de sélection sont les suivants : caryotype normal, absence d'anomalies associées, ventriculomégalie inférieure à 17mm, présence d'une malformation d'Arnold Chiari de type II, niveau lésionnel supérieur ou égal à S1, mobilité des membres inférieurs, absence de malposition des pieds. Un staff multidisciplinaire a lieu en présence des parents, afin de discuter des bénéfices attendus, des risques et des alternatives.

Le geste chirurgical a lieu entre 20 et 25 SA Jusqu'à 19 SA il est difficile d'intervenir sur les tissus foetaux, qui sont gélatineux). La procédure se déroule de la façon suivante :

- mise en place d'une tocolyse (sulfate de magnesium intra-veineux et indométhacine intra-rectal)
- anesthésie générale et péridurale, assurant à la fois une anesthésie foetale et une bonne relaxation utérine
- laparotomie par incision de Pfannenstiel, hystérotomie transverse
- exposition du dos foetal et de la méningomyélocèle, tout en maintenant le foetus dans l'utérus
- excision précautionneuse de la membrane recouvrant la lésion, libération des attaches méningées, laissant la moelle retomber dans le canal rachidien
- application d'un film composé d'acide hyaluronique (habituellement utilisé pour limiter les adhérences intra-abdominales) afin de limiter le risque de « moelle attachée
- couverture avec de la dure-mère si possible, sinon un patch acellulaire de collagène peut être utilisé
- fermeture du plan aponévro-musculaire si possible -rapprochement et suture des berges cutanées
- remise en place du liquide amniotique avec une solution de Ringer chaude -fermeture de l'hystérotomie en deux plans, et de la laparotomie

Suivi post-opératoire :

- poursuite de la tocolyse, avec relais à J2 par de la terbutaline en pompe sous-cutanée ou de la nifedipine per os
- échographie bi-hebdomadaire évaluant le bien-être foetal
- IRM toutes les 3 semaines, étudiant l'évolution cérébrale et médullaire, la mobilité des membres inférieurs
- césarienne au plus tard à 36 semaines d'aménorrhée (après vérification de la maturité pulmonaire par amniocentèse), ou plus tôt si mise en travail
- évaluation post-natale: examen physique, échographie et IRM

Les spinas bifidas apertas posent des difficultés particulières de fermeture. Certains reconstituent un tube à partir de la plaque neurale, sans que l'on sache si cela est mieux pour le développement ultérieur de ces tissus déjà endommagés. D'autre part la fermeture cutanée n'est pas toujours possible. D'autres moyens ont été testés, sans réel succès : lambeaux musculaires, avec un risque hémorragique et une prolongation de l'intervention; greffe cutanée, avec des difficultés de cicatrisation; incisions latérales de décharge avec résultats esthétiques décevants malgré une fermeture médiane satisfaisante (Mangels, janvier 2000).

La fermeture in-utero par voie endoscopique a été tentée sur 4 foetus, avec mise en place d'une greffe cutanée sur la lésion. Les résultats ont été nettement moins bons : intervention plus longue, avec plus de complications (chorioamniotite, décollement placentaire, rupture prolongée des membranes) ; et nécessité d'un geste chirurgical classique à la naissance. (Bruner. 2000)

Résultats :

La cicatrisation cutanée est bonne dans l'ensemble, sauf pour les incisions latérales, qui ne sont pas totalement cicatrisées à la naissance. Un cas de déhiscence est rapporté, avec fuite de LCR, nécessitant une reprise postnatale (Tulipan, 1999).

Le bénéfice inattendu de cette chirurgie est la *régression de la malformation d'Arnold-Chiari et de l 'hydrocéphalie*, avec diminution des poses de dérivations ventriculo-péritonéales :

- A Philadelphie, sur 10 cas opérés entre 20 et 25 SA, évalués par IRM en préopératoire, à 3 et 6 semaines de l'intervention, et en post-natal: les 9 survivants avaient initialement des hernies cérébelleuses de grade 3, améliorées à 3 semaines (4 grades 2 et 5 grades 1), et réduites à des grades 1 en post-natal. Un seul shunt a été nécessaire, aucun enfant n'était symptomatique après 1 à 13 mois de suivi. (Tulipan, septembre 1999)

(Graduation IRM des anomalies de la fosse postérieure utilisée dans cette étude:
- grade 0: normal
- grade 1: verticalité de la tente du cervelet et obliquité du tectum, 4ème ventricule et grande citerne visibles, pas de déplacement des hémisphères cérébelleux sous le foramen magnum,
- grade 2 : 4ème ventricule non visible,
- grade 3 : hernie des hémisphères cérébelleux sous le foramen magnum, oblitération de tous les espaces liquidiens de la fosse postérieure.)

- A Philadelphie, sur 30 cas, opérés à 23SA : la réduction moyenne de largeur des ventricules en cours de grossesse est de 5 mm, la largeur ventriculaire moyenne à la naissance est de 14,3 mm. En 6 semaines la hernie cérebelleuse a disparu dans 30 cas/30. Moins de shunts sont nécessaires, sans corrélation avec l'âge gestationnel lors de la chirurgie, le niveau lésionnel, et le degré de ventriculomégalie lors de l'intervention. La réduction des besoins en shunts est évaluée par comparaison aux prévisions selon le niveau lésionnel: 33% des lésions thoraciques versus 100%,28,6% des lésions lombaires versus 88%,33% des lésions sacrées S1 versus 68%. (Coleman, 2002)

- A Nashville, sur 29 cas opérés entre 24 et 30 SA, comparés à 23 contrôles (opérés à la naissance), appariés par niveau lésionnel, *avec un recul moyen de 8 mois de vie* : le taux de shunt est de 59 % versus 91 %, l'âge moyen lors de la pose du shunt est de 50 versus 5 jours de vie. La hernie cérébelleuse persiste dans 38 versus 95% des cas. (Bruner, 1999)

.La malformation d'Arnold-Chiari est classiquement expliquée par la fuite de LCR dans la myéloméningocèle. Ce phénomène semble évolutif, et potentiellement régressif: apparaissant précocement (souvent visible dès 22SA, lors du diagnostic), la malformation s'accentue avec le temps, d'après le suivi de spinas bifidas en cours de grossesse. Par ailleurs des cas d'Arnold Chiari de type I apparaissent chez des enfants après pose de shunts lombo-péritonéaux, renforçant l'idée qu'une fuite continue du liquide céphalo-rachidien favorise la descente du cervelet; inversement des Arnold-Chiari acquis disparaissent après retrait de tels shunts. La fermeture d'une myéloméningocèle pourrait stopper le flux de LCR, inverser les forces s'exerçant sur la hernie cérébelleuse, et ainsi favoriser leur réintégration dans la fosse postérieure. Il est intéressant de noter que l'Arnold Chiari ne régresse pas après le traitement chirurgical post-natal des spinas

bifidas : cela pourrait s'expliquer par une modification de la consistance cérébrale et crânienne (qui deviennent moins malléables avec le temps), et la mise en jeu de forces gravitationnelles différentes avant et après la naissance (l'environnement liquidien in utero soustrayant le foetus aux forces gravitationnelles). (Tulipan, 1999)

On ne connaît pas encore le bénéfice réel de la correction de la hernie cérebelleuse : la disparition de la compression sur les éléments de la base du crâne est-elle suffisante pour réduire les symptômes de l' Amold-Chiari ? Les désorganisations tissulaires associées à la hernie vont- elles continuer à s'exprimer ? Dans la série de Bruner, seuls 2/42 patients nés après chirurgie prénatale présentaient des Amold-Chiari symptomatiques, ce qui suggère un bénéfice non seulement anatomique, mais aussi clinique (Bruner, 1999).

L 'hydrocéphalie est due au moins en partie à la malformation d'Arnold Chiari, par obstruction des trous de Magendie et Lushka à la base du crâne. Cette hydrocéphalie s'aggrave parallèlement au degré de l' Arnold-Chiari. La réduction des cas d'hydrocéphalie parallèlement à celle des Arnold-Chiari n'est donc pas étonnante, cependant le bénéfice semble moindre (59% de shunts sont nécessaires à 8 mois d'évolution, alors que seules 38% de hernie cérebelleuse persistent d'après les résultats de Nashville). Cela soulève à nouveau la question des mécanismes de cette hydrocéphalie: existerait-il aussi une malabsorption du LCR ? La maturation des granulations arachnoïdiennes serait-elle perturbée par l'interruption du flux de LCR, pendant la période d'hydrocéphalie ?

Le principal bénéfice initialement recherché était la réduction du déficit neurologique. Les résultats sur ce plan sont variables, et pour l'instant difficiles à évaluer.

- D'après les résultats de Philadelphie (Coleman, 2002), après chirurgie vers 23SA, la fonction motrice à la naissance est meilleure que prévue pour la moitié des 30 enfants.
- L'équipe de Nashville a réalisé une évaluation post-natale de 26 cas opérés in utero, à un âge moyen de 8 mois, et l'a comparée à deux groupes contrôles (l'un regroupant des enfants traités classiquement à la naissance, l'autre des données d'un registre) : le niveau fonctionnel constaté à l'examen physique est proche du niveau anatomique sur l'IRM, pour les cas comme pour les contrôles (Tulipan, septembre 1999). Cependant la méthodologie est critiquable, car cette étude rétrospective compare des groupes très différents, et avec des moyens différents. En particulier les niveaux anatomiques ne sont pas comparables entre les groupes : les cas sont en moyenne plus bas situés (L5) que les contrôles (L2-L3), or un bénéfice est plus difficile à évaluer pour des lésions basses (périnée, continence). On retient en revanche que pour ces lésions basses opérés in utero, on n'observe pas d'amélioration fonctionnelle nette à 8 mois de vie.

L'évaluation à plus long terme sera bien sûr plus informative.

Les *caractéristiques urodynamiques* des nouveaux-nés traités in utero ne semblent pas différentes des enfants traités en post-natal, d'après 2 études réalisées d'une part à Nashville (16 cas, évalués à un âge moyen de 6,5 mois, comparés à la littérature), d'autre part à San Francisco (6 cas, évalués à 1 mois de vie). A Nashville, il est constaté moins d'infections urinaires (1/16) et de reflux (2/16) que dans la littérature, mais cela peut être dû à une prise en charge plus agressive, étant donné que les facteurs prédisposants (instabilité, hypotonie, et compliance vésicales) ne sont pas modifiés (Holzbeierlein, 2000). A San Francisco, il n'est pas trouvé de corrrélation entre les données urodynamiques et le niveau lésionnel (niveaux répartis entre LI et SI) (Holmes, 2001). Sur ce plan aussi le suivi à long terme est nécessaire. en particulier pour évaluer la continence.

Risques :
- Le risque majeur de la chirurgie foetale est la prématurité. L'âge gestationnel à la naissance est de 33,2SA en moyenne pour les enfants traités in utero dans la série de Nashville (Bruner, 1999); il est de 33,5 SA dans la série de Philadelphie (Coleman, 2002). Des cas de grande prématurité sont décrits: 5 enfants de moins de 30SA (27,3 SA pour le plus prématuré) à Nashville , 3 décès par grande prématurité à Philadelphie.
- Il existe un taux plus élevé d'oligoamnios après la chirurgie foetale : 48% (dont certains transitoires) versus 4% parmi les cas contrôles opérés en post-natal. (Bruner, 1999)
- Un cas de rupture utérine a été décrit à 33SA, après chirurgie à 28SA : devant des douleurs abdominales, la rupture a été suspectée à l'échographie, avec protrusion d'un membre inférieur et d'un segment de cordon ombilical. Une césarienne immédiate a permis la naissance d'un enfant vivant, de développement satisfaisant à 8 mois de vie. On note qu'il s'agissait d'une hystérotomie transverse fundique postérieure en raison de la localisation placentaire, de 8 cm, fermée en deux plans. Par ailleurs un cas de déhiscence sur cicatrice d'hystérotomie est aussi rapporté, avec adhérences intestinales sur les berges utérines infectées, révélé par un syndrome obstructif 5 semaines après la chirurgie. Il ne faut pas non plus oublier le risque pour une grossesse ultérieure, de cette double cicatrice utérine (dans la littérature, 2 cas de rupture utérine sont décrits après chirurgie in utero lors de la grossesse précédente). (Ranzini 1999)
- Indépendamment du risque de rupture, il peut ainsi être difficile d'accéder à une zone utérine sans placenta à ce terme précoce.

Une étude prospective, randomisée et multicentrique, est actuellement en cours, depuis début 2003 (centres américains de Philadelphie, Nashville, et San Francisco) : elle prévoit d'inclure 2000 femmes enceintes. Ses résultats, associés au suivi des enfants déjà opérés in utero, seront certainement d'un grand intérêt pour évaluer les bénéfices de la chirurgie foetale du spina bifida, et les mettre en balance avec ses risques non négligeables, à la fois pour l'enfant et pour la mère.

Extrait de « Troubles de fermeture du tube neural : étiopathogénie et facteurs pronostiques, à partir de 83 cas du Centre Plurisiciplinaire de Diagnoctic Prénatal de Rennes », thèse soutenue à Rennes (France) en juin 2004 par Anne-Sophie Cabaret (gynécologue-obstétricienne) en vue du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine (p. 41 à 45), reproduit avec l'autorisation de l'auteure.