

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2006

N°136

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pédiatrie
Par

Juliette FLEURY SKOURI

Née le 17 décembre 1976 à Clamart

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2006

**LE SYNDROME DE CURRARINO :
UNE MALFORMATION CONGENITALE
RESPONSABLE DE MENINGITE :**

à propos d'un cas de diagnostic familial
au décours d'une méningite aigue néonatale.

Président : Monsieur le Professeur Alain MOUZARD

Directeur de thèse : Docteur Georges PICHEROT

SOMMAIRE

I	INTRODUCTION.....	3
II	CAS CLINIQUE	7
II.1	OBSERVATION.....	7
II.2	ENQUÊTE FAMILIALE	13
III	DISCUSSION	17
III.1	MALFORMATIONS CONGÉNITALES RESPONSABLES DE MÉNINGITES.....	17
III.1.A	Sinus dermiques médullaires.....	17
III.1.B	Kystes dermoïdes et épidermoïdes.....	22
III.1.C	Méningo-encéphalocèle transthyroïdale ou nasopharyngée.....	28
III.1.D	Dysplasie de Mondini.....	31
III.1.E	Dysplasie fibreuse des os	34
III.2	SYNDROME DE CURRARINO.....	41
III.2.A	Historique	41
III.2.B	Epidémiologie	41
III.2.C	Description clinique	43
♦	Classification	43
♦	Agénésie sacrée	43
♦	Malformation ano-rectale	46
♦	Masse pré-sacrée	48
♦	Atteintes neurologiques.....	52
♦	Atteintes génitales	54
♦	Atteintes digestives	56
♦	Atteintes urologiques.....	57
III.2.D	Génétique	58
III.2.E	Embryogenèse	61
III.2.F	Diagnostic.....	66
III.2.G	Diagnostics différentiels.....	69
III.2.H	Traitement	72
III.2.I	Pronostic.....	74
III.2.J	Conseil génétique et diagnostic anté-natal	75
III.3	SYNTHESE	77
III.3.A	Diagnostic étiologique d'une méningite	77
III.3.B	Quand évoquer un syndrome de Currarino ?	82
IV	CONCLUSION	85
V	BIBLIOGRAPHIE	86

I INTRODUCTION

L'épidémiologie des méningites purulentes montre que ces affections restent fréquentes et représentent une des infections bactériennes les plus graves. Leur fréquence est variable selon l'âge : 100 pour 100 000 chez le nouveau-né, 75 pour 100 000 entre un mois et un an, 25 pour 100 000 chez les enfants de 2 ans à 5 ans et inférieure à 2 pour 100 000 chez les enfants de plus de 5 ans [1]. Le sex-ratio est de 1.5.

Le pronostic reste sombre. Tous âges confondus, le taux de mortalité de cette pathologie s'élève à 5% ; la mortalité due aux méningites néonatales se situe entre 10 et 40% selon les études. La morbidité de l'ensemble des méningites est d'environ 12%. Les nouveau-nés victimes de méningite présentent des séquelles dans 30 à 50% des cas : retard mental, épilepsie, déficit moteur, séquelles sensorielles surtout auditives [1].

Dix pour cent des infections materno-fœtales se compliquent de méningite. Ce risque s'élève à 60% lorsque la bactériémie dépasse 10^3 ufc/mL [2]. L'épidémiologie bactérienne des **méningites néonatales** est dominée par les streptocoques du groupe B, *Escherichia Coli* et *Listeria monocytogenes* ; les streptocoques du groupe D et les autres entérobactéries (*Proteus*, *Klebsielle*, *Enterobacter*...) sont plus rares. Les deux premiers germes sont mis en cause dans 80% des cas. L'antigène capsulaire K1 est présent dans 75% des méningites néonatales à *Escherichia Coli*.

Ces méningites néonatales peuvent survenir précocement, avant le 4^{ème} jour de vie, et sont alors secondaires à une contamination périnatale d'origine maternelle par voie hématogène ou amniotique. Lorsqu'elles sont tardives, chez l'enfant âgé de 2 à 4 semaines, leur origine est discutée : révélation retardée d'une infection materno-fœtale, contamination par l'entourage,

ou encore infection nosocomiale. Ces formes sont plus souvent dues à une infection à streptocoque ou à entérobactéries. [1].

La physiopathologie habituelle des **méningites purulentes communautaires** est bien connue. La contamination a lieu par voie hématogène, le plus souvent à partir d'un foyer nasopharyngé. Ensuite, il existe une inflammation de l'espace sous arachnoïdien comprenant une production locale de cytokines. Ces substances peuvent être responsables de complications : œdème cérébral avec risque d'engagement, phénomènes anoxo-ischémiques, hydrocéphalie communicante, et atteinte des paires crâniennes. Cette dernière étape est visée par l'administration précoce de dexaméthasone en association avec l'antibiothérapie [1].

Dans les **méningites néonatales à *Escherichia coli***, on sait que l'élément initial est généralement la colonisation des muqueuses oropharyngée et intestinale [2]. Le germe effectue ensuite une translocation de la muqueuse digestive vers le sang, où il se multiplie en résistant aux défenses de l'organisme hôte. Lorsque la bactériémie est importante et prolongée, l'agent pathogène peut traverser la barrière hémato-méningée au niveau des plexus choroïdes et se multiplier dans le liquide céphalo-rachidien.

Dans certains cas, la **contamination méningée** n'est pas d'origine hématogène mais **directe** à partir d'un foyer contigu. En l'absence de diagnostic, ces anomalies comportent un risque de **méningites récidivantes**. Plusieurs causes de ce type ont été identifiées. Le passage d'un germe de la sphère ORL vers les méninges est facilité par l'existence d'une brèche ostéo-durale congénitale ou acquise post-traumatique. Les bactéries d'origine cutanée peuvent coloniser l'espace sous-arachnoïdien par le biais d'une malformation du tube neural. Par ailleurs, il faut citer les rares cas de méningites post-opératoires, secondaires à des interventions neurochirurgicales ou orthopédiques. Lieb a publié en 1996 une série de 25

méningites récurrentes dont il a donné l'origine. Les patients ayant subi une intervention neurochirurgicale ou orthopédique récente ont été exclus de l'étude. Aucun déficit immunitaire n'a été mis en évidence dans cet échantillon. L'auteur a ainsi recensé deux types de causes. La première moitié des patients (13 sur 25 soit 52%) souffrait d'anomalies intracrâniennes : fractures du crâne (2), encéphalocèle (6), dysplasie de Mondini (2), kyste neuro-entérique (1), dysplasie fibreuse osseuse (1), et canal craniopharyngé persistant (1). L'autre moitié des individus (12 sur 25 soit 48%) présentait un sinus dermique associé à un kyste dermoïde [3]. Dans cette série, les germes prédominants étaient *Streptococcus pneumoniae* pour les anomalies intracrâniennes, et *Escherichia coli* en cas de sinus dermique.

Nous rapportons ici un cas exceptionnel de **méningite néonatale à *Escherichia coli* ayant abouti au diagnostic de syndrome de Currarino**. Cette observation est exceptionnelle à plusieurs titres. D'abord, même si le diagnostic de triade de Currarino est souvent évoqué au décours d'une méningite, cette situation n'a jamais été décrite en période néonatale. De plus, ce diagnostic de malformation congénitale a eu une incidence thérapeutique immédiate : la résection chirurgicale de la masse pré-sacrée a complété le traitement antibiotique institué pour la méningite. En outre, l'enquête familiale a permis de découvrir cette maladie chez cinq autres membres de la famille. Ainsi, leur prise en charge sera optimisée. Enfin, le conseil génétique sera éclairé devant cette maladie de transmission autosomique dominante.

Le **syndrome de Currarino** (MIN 176450) est une cause rare de méningites. Dans la littérature, on trouve différents noms pour décrire ce type d'agénésie sacrée. Certains auteurs utilisent le terme de triade de Currarino ; d'autres décrivent le syndrome ASP (anal atresia, sacral anomalies, presacral mass en anglais), d'autres encore, l'agénésie sacrée héréditaire.

Lynch propose de retenir le nom de syndrome de Currarino pour deux raisons [4]. D'abord, G. Currarino est le premier à avoir décrit cette maladie en 1981 [5] ; ensuite, il existe de multiples atteintes associées à la triade initiale.

Cette maladie génétique se transmet selon le modèle autosomique dominant à pénétrance incomplète et expressivité variable. Elle est secondaire à une mutation du gène HLXB9 situé en 7q36. La forme complète associe une triade de symptômes : une agénésie sacrée classiquement décrite en cimeterre, une malformation ano-rectale dominée par la sténose, et une masse pré-sacrée qui est le plus souvent une méningocèle antérieure ou un tératome. Le risque de méningite s'explique par une anomalie de l'embryogenèse. A la 4^{ème} semaine de gestation, les feuilletts endo- et ectodermiques de la partie médiane caudale de l'embryon se séparent de façon incomplète. La communication persistant entre les structures digestives et médullaires peut alors être source de méningite.

Notre cas clinique a motivé une revue de la littérature des principales malformations congénitales responsables de méningites. Nous avons choisi quelques unes de ces pathologies dont nous exposerons l'épidémiologie, la physiopathologie, la sémiologie, le mode de diagnostic, les principes du traitement et le pronostic, en insistant sur les complications méningées. Nous détaillerons ensuite chacune des atteintes du syndrome de Currarino, les bases génétiques et embryologiques de cette maladie, ainsi que sa prise en charge. Enfin, nous tenterons de retenir des démarches simples pour faire le diagnostic étiologique des méningites.

II CAS CLINIQUE

II.1 OBSERVATION

El... est la première enfant d'un couple non consanguin. Elle est née à terme après une grossesse normale sur les plans clinique et échographique. Elle pesait 2kg400, mesurait 49 cm et son périmètre crânien était de 33cm. Il n'a pas été constaté de retard d'émission du méconium. Depuis la naissance, son transit est normal sous allaitement maternel exclusif. Elle se présente aux urgences à l'âge de **29 jours** pour une **fièvre** à 38°4 (prise en axillaire). La conscience est normale. La fontanelle est normo-tendue. Mais l'enfant est geignarde, crispée et on constate une hyperesthésie généralisée. Des **signes de choc** font pratiquer un remplissage vasculaire efficace.

On note l'absence de syndrome inflammatoire biologique à la phase initiale : $7\,940.10^9$ leucocytes par litre, dont 58% de polynucléaires neutrophiles, 33% de lymphocytes, 8% de monocytes et 1% de polynucléaires éosinophiles. La protéine C réactive (CRP) est inférieure à 4 mg/L et la procalcitonine est basse à 0.10 µg/l.

Le ionogramme ne montre pas d'anomalie hormis une hyperglycémie à 7.2 mmol/L attribuée à l'infection en cours. Il existe une hyperlactacidémie à 3.4 mmol/L.

Sur le plan bactériologique, l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) et les hémocultures sont stériles. La ponction lombaire recueille un liquide céphalo-rachidien (LCR) trouble. On constate une **hyperprotéinorachie** majeure à 8,38 g/L, une **glycorachie nulle**. La chlorurachie est abaissée à 111 mmol/L. La cellularité est élevée avec **6740 éléments/mm³** composés de **91% de polynucléaires** et de 9% de cellules mononuclées. L'examen direct étant négatif.

Devant cette **méningite aigue néonatale**, une triple antibiothérapie intraveineuse est débutée en urgence avec amoxicilline (200 mg/kg/j), céfotaxime (200mg/kg/j), et tobramycine(5mg/kg/j).

Le lendemain, le scanner cérébral avec injection de produit de contraste est normal de même que l'électro-encéphalogramme.

A 48 heures, il existe un syndrome inflammatoire franc : hyperleucocytose à $15\,590\,10^9$ leucocytes par litre (59.5% de polynucléaires neutrophiles, 23.5% de lymphocytes, 15.5% de monocytes et 1.5% de formes jeunes), et une thrombocytose. La CRP est élevée à 155 mg/l.

La ponction lombaire de contrôle est améliorée : le LCR est clair, la protéinorachie est à 1.21 mmol/l, la glycorachie à 1.9 mmol/l et la chlorurachie à 126 mmol/l. On compte 689 éléments/mm³ dont 70% de polynucléaires. Et surtout, la culture du LCR de l'admission met en évidence un ***Escherichia coli* sérovar K1 multisensible**. Le traitement est donc simplifié : ceftriaxone (100 mg/kg/jour) poursuivie pendant 21 jours.

10 jours après le début du traitement, alors que l'évolution clinique est très favorable, la culture du LCR de contrôle isole un ***Bacteroïdes***. L'antibiothérapie est donc complétée par du métronidazole (20 mg/kg/jour).

Lors de l'hospitalisation, l'examen met en évidence une **sténose rectale**. De plus, la découverte d'une « virgule » située en regard de l'articulation sacro-iliaque droite motive une radiographie standard du sacrum de face. Elle objective un **hémi-agénésie des pièces sacrées droites respectant la première vertèbre sacrée (S1)** (*Figure 1*). L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire montrent trois **masses pré-sacrées** : l'une est en faveur d'un lipome et l'autre d'un kyste ou d'une masse tissulaire à centre nécrotique. La troisième masse, accolée à la partie basse du rectum, fait évoquer un kyste neuro-entérique. On suspecte une fistule entre le cul-de-sac dural et les espaces pré-sacrées péri-rectales

(Figure 2). La moelle est bas attachée avec un aspect de filum épaissi ; le cône terminal est situé en regard de L3-L4. L'IRM cérébrale est normale. A l'échographie, les régions abdominale, rénale et pelvienne sont normales.

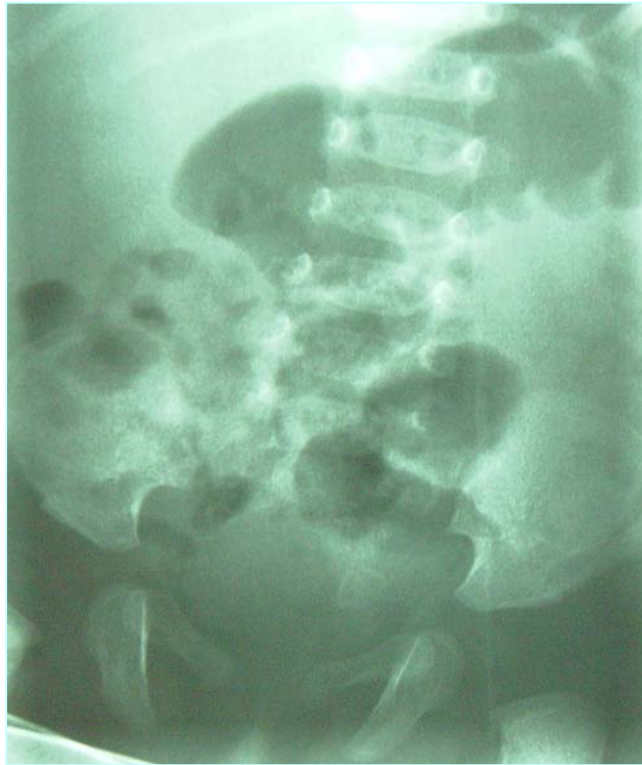


Figure 1: Radiographie d'abdomen sans préparation de face : hémisagénésie des pièces sacrées droites respectant la première vertèbre sacrée (S1).



Figure 2: IRM médullaire : coupe transversale et coupes sagittales en séquences T1 et T2 : masse pré-sacrée iso-intense au LCR.

Devant cette association d'un héli-sacrum, d'une sténose rectale et d'une masse pré-sacrée, on pose donc le diagnostic de **syndrome de Currarino** (MIM 176450).

Avant la fin de l'antibiothérapie, El... subit une intervention chirurgicale par voie pelvienne sagittale médiane postérieure (*Figure 3*). Le filum terminal a un aspect lipomateux et il est en continuité avec la masse pré-sacrée rétro-rectale. Le filum est donc disséqué et sectionné au niveau de S1. On constate à cette occasion que les racines sacrées sont normales de façon bilatérale et symétrique. Le cul-de-sac dural est fermé. Du côté rectal, il existe deux liaisons intimes entre la masse et la face postérieure du rectum sans véritable communication. Cette faiblesse est tout de même suturée. La tumeur est donc excisée et adressée pour examen anatomo-pathologique. Elle mesure 1,7 x 2 x 1 cm. Il s'agit d'un **téatome mature**. Le parenchyme est hétérogène avec des cavités kystiques bordées tantôt d'un épithélium malpighien bien différencié kératinisant, tantôt d'un épithélium glandulaire mucipare. On observe des territoires de tissu glial mature et une plage de nécrose. Les recoupes sont en zone lésionnelle.

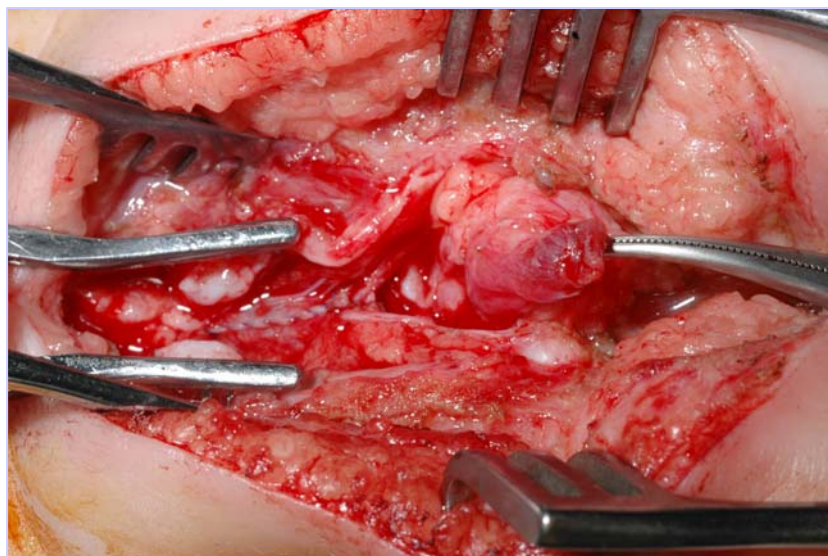


Figure 3: Photographie per-opératoire: abord par voie sagittale médiane postérieure: exérèse de la masse pré-sacrée après dissection ; suture de la dure-mère.

Les suites de l'intervention sont simples. En post-opératoire immédiat, un écoulement clair au niveau de la cicatrice fait suspecter une fuite de LCR. Aucun geste complémentaire n'est pratiqué car il se tarit spontanément après 4 jours. Il n'y a pas de complication infectieuse secondaire à la chirurgie.

La cicatrisation cutanée est satisfaisante. Le périnée est normal. Le calibre du canal anal est suffisant puisque les touchers rectaux de contrôle acceptent sans difficulté le petit doigt.

Sur le plan digestif, la reprise de l'alimentation est facile. En revanche, une **constipation** importante nécessite un traitement médicamenteux par macrogol 3350 (TRANSIPEG) associé à des mesures diététiques.

Au cours du suivi, El... ne présente aucune infection urinaire. Une échographie rénale de contrôle est prévue à la fin de la première année.

Le suivi de la tumeur pré-sacrée se fait sur la pratique des touchers rectaux qui ne montrent pas de masse palpable. L'alpha foeto-protéine (AFP), qui était élevée à 102 ng/mL en pré-opératoire, a chuté à 64 ng/mL puis rapidement à 35 ng/mL après l'exérèse de la masse (AFP normale < 30 ng/mL). A l'âge de 10 mois, son dosage est normal à 18 ng/mL. Une IRM médullaire de contrôle est prévue à l'âge de 1 an.

Sur le plan général, la croissance d'El... est régulière et harmonieuse (elle pèse 8,500 kg à 10 mois). Son développement psychomoteur est tout à fait satisfaisant pour son âge. Les tests auditifs et visuels de contrôle sont normaux.

En conclusion, nous rapportons ici **le premier cas d'un syndrome de Currarino complet diagnostiqué à l'occasion d'une méningite à *Escherichia coli* et *Bacteroides* dans la période néonatale**. Ce cas index nous a donc poussé à rechercher des antécédents familiaux.

II.2 ENQUÊTE FAMILIALE

Lors de l'hospitalisation, les parents d'El... nous ont appris l'existence d'antécédents similaires dans la famille paternelle. En effet, en construisant l'arbre généalogique (*Figure 4*), nous avons découvert que certains des apparentés présentaient des anomalies variées de la région sacrée, alors non étiquetées. Nous avons donc fait pratiquer des radiographies standard du sacrum aux personnes qui n'avaient pas été explorées.

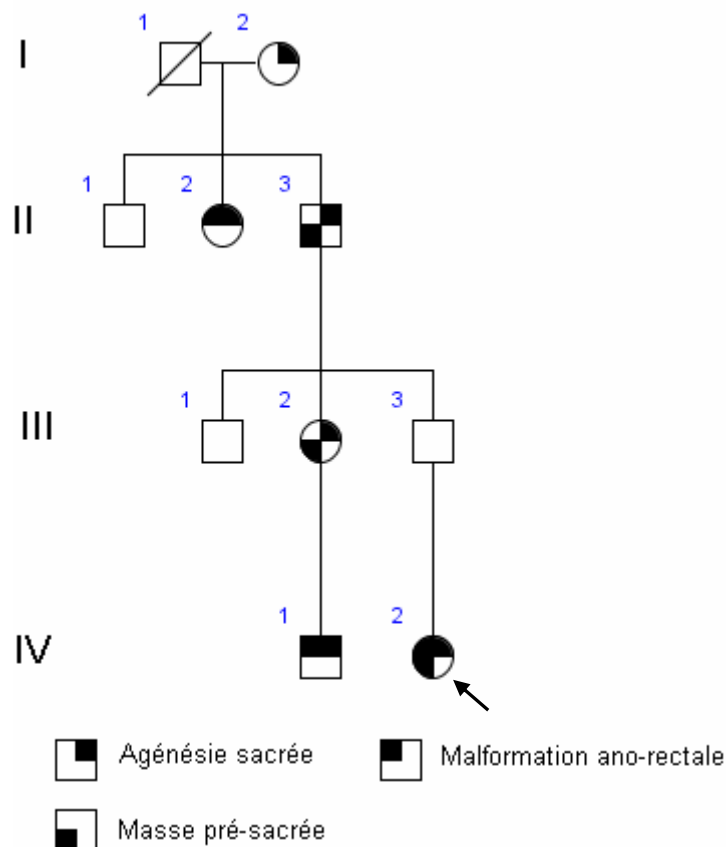


Figure 4: Arbre généalogique.

III3, le père de notre patiente, a une radiographie standard du sacrum normale. Il n'est pas prévu d'explorations supplémentaires.

À la suite d'une violente chute sur le coccyx à l'âge de 7 ans, **III2** a présenté une **méningite** aiguë. Elle s'est compliquée d'atteintes des paires crâniennes : paralysie des VI droit puis gauche, paralysie faciale gauche périphérique. La culture de son LCR a isolé un **Streptocoque du groupe B et un Bacteroïdes**. Devant cette méningite polymicrobienne à germes digestifs, une IRM de la région sacrée a été réalisée. Elle a objectivé l'absence de fermeture du canal rachidien à sa partie antérieure au niveau de S4. Une fistule le mettait en communication avec le rectum par l'intermédiaire d'un **kyste neuro-entérique**. Les fenêtres osseuses de l'IRM montraient une **agénésie de la 4ème pièce sacrée**. Le traitement antibiotique par ampicilline, céfotaxime et métronidazole a été rapidement complété par une cure chirurgicale. Par voie sacrée médiane postérieure, les opérateurs ont accédé à un lipome recouvrant une **méningocèle antérieure pré-sacrée**. Celle-ci était reliée à la région anale par une **fistule** fibreuse à travers la musculature postérieure du rectum. Le tout a été réséqué et suturé de façon étanche. L'analyse histologique de la pièce a montré des cellules d'origines variées mal organisées comportant des structures kystiques mais sans signe de malignité. En outre, cette patiente souffre toujours d'une **constipation opiniâtre** apparue très tôt après la naissance et compliquée de plusieurs épisodes de fécalomes.

En résumé, il s'agit d'un tableau associant une agénésie sacrée à une masse présacrée compliquée de communication neuro-entérique responsable d'une méningite polymicrobienne. Nous pouvons donc affirmer que **III2** est atteinte du syndrome de Currarino.

IV1, le fils de **III2**, a présenté une occlusion digestive en période néonatale. Les explorations ont mis en évidence une **malformation ano-rectale** haute avec un trajet fistuleux vers l'urètre prostatique. Il existait d'autre part une **agénésie sacro-coccygienne**. L'échographie rénale et la cystographie rétrograde n'ont pas montré d'anomalies. A l'âge de 3 mois, cet enfant a bénéficié d'une anorectoplastie sagittale postérieure. Lors de l'intervention, les chirurgiens ont constaté, en aval de l'agénésie sacrée, un prolongement de la dure-mère avec une brèche qui a été refermée. Le suivi a objectivé un transit correct avec une continence normale. Il n'a pas été constaté d'infection urinaire. Le développement psychomoteur et l'examen neurologique sont restés normaux.

Les radiographies sacrées de **II3** objectivent une **dysplasie sacro-coccygienne**. Une ébauche de vertèbre coccygienne apparaît soudée au sacrum. Un important élargissement ovalaire du dernier trou sacré gauche fait suspecter une méningocèle ou un kyste arachnoïdien péri-radriculaire. Une IRM de la région sacrée doit être réalisée.

II2 est suivie pour une **malformation ano-rectale** basse avec **fistule** périnéale ano-cutanée. Elle a subi des dilatations anales successives associées à une suppression de la fistule avec repositionnement de l'anus. Cette patiente souffre de **constipation** importante avec fécalomes, alternant avec des épisodes de diarrhée et même d'**incontinence** anale. Il existe par ailleurs une incontinence urinaire d'effort minime. Sur le plan gynécologique, une hystérectomie pratiquée pour des polypes utérins a montré une **duplication utérine** concernant à la fois le corps et le col utérins. Les radiographies ont montré une **agénésie sacrée**. Là encore, cette malformation ano-rectale associée à une anomalie sacrée nous amènent au diagnostic de syndrome de Currarino.

I2 présente une **malformation sacrée** à préciser. Cette anomalie a nécessité un accouchement par césarienne.

III1 et **II1** subissent actuellement des explorations à la recherche d'anomalies en faveur de la triade de Currarino.

Cette observation rapporte le cas d'une famille dont au moins 6 membres présentent un syndrome de Currarino. Un échantillon de sang d'El... a donc été envoyé à l'hôpital Necker Enfants Malades pour une analyse génétique. Dans le cadre d'un programme de recherche, le Dr Célia Crétolle effectue le séquençage de la partie codante du gène HLXB9. Les résultats préliminaires de cette étude ont trouvé, chez notre patiente, la **mutation** 644G>A, W215X à l'état hétérozygote. Cette mutation introduit un codon STOP prématuré dans la séquence du gène HLXB9 et induit la production d'une protéine HB9 tronquée. L'identification d'une mutation chez El... offre la possibilité d'un diagnostic génétique chez les autres membres de la famille, en commençant par son père. En outre, cette découverte ouvre la voie vers un éventuel diagnostic ante-natal.

III DISCUSSION

III.1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES RESPONSABLES DE MÉNINGITES

III.1.A SINUS DERMQUES MÉDULLAIRES

♦ Epidémiologie et définition.

Les **myélodysplasies occultes, ou spina bifida occulta**, sont des anomalies médullaires sans hernie de tissu nerveux avec un recouvrement cutané normal. Cet ensemble regroupe plusieurs entités [6] : les sinus dermiques seront détaillés dans cet exposé du fait du risque de complications méningées ; le filum terminal court est constitué d'une moelle bas insérée, son extrémité caudale se situant en dessous de L2 ; la diastématomyélie est une division longitudinale de la moelle par un éperon médian osseux ou cartilagineux ; la diplomyélie se définit par une duplication de la moelle ; l'hydromyélie est une dilatation du canal médullaire ; enfin, la syringomyélie décrit des cavités situées à l'intérieure de la moelle, sans communication avec le 4^{ème} ventricule. Pour certains auteurs, le syndrome de régression caudale est une forme sévère de myélodysplasie occulte.

Le **sinus dermique** est une entité rare : sa fréquence est évaluée à 1 cas sur 2500 [7]. L'âge de diagnostic est souvent précoce en cas d'anomalie cutanée mais un retard au diagnostic est courant lorsque la peau en regard est d'aspect normal. Ces sinus ou fistules dermiques peuvent exister sur toute la longueur de la moelle, de son extrémité occipitale à la région sacrée. Ils se répartissent de la façon suivante : les sinus cervicaux représentent 1% de la totalité, 10% sont thoraciques, 41%, lombaires, et 35%, lombo-sacrés [8]. Dans 11% des cas, il existe une dysraphie associée [7].

♦ Physiopathologie.

Ces malformations trouvent leur origine dans une anomalie de l'embryogenèse.

Normalement, entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine de gestation, le neuro-ectoderme se sépare de l'ectoderme épithélial le long de la face dorsale de l'embryon. Cet événement embryologique majeur est aussi un des plus vulnérable. Après le clivage du neuro-ectoderme invaginé, la fusion de l'ectoderme épithélial sur la ligne médiane commence dans la région thoracique et progresse vers les extrémités crâniale et caudale. Dans cette pathologie, il existe un défaut de séparation des deux ectodermes. Ainsi, cela aboutit à une zone de contact localisée entre les structures neurologique et cutanée : le sinus dermique médullaire [7, 8, 9].

♦ Sémiologie.

Le clinicien doit s'attacher à rechercher des **anomalies cutanées le long de la ligne médiane**, en faveur d'une malformation médullaire sous-jacente. On peut observer une fistule sacrée accompagnée ou non d'une hypertrichose, une déviation du pli interfessier, une pigmentation cutanée anormale, un hémangiome ou encore un lipome sous-cutané. Des signes d'inflammation, tels qu'un érythème ou une induration, sont en faveur d'une complication infectieuse [8].

Dans une série publiée en 2003, Ackerman référence les différents modes de révélation des sinus dermiques lombo-sacrés [8]. Les anomalies cutanées sont majoritaires avec 53% des cas, surtout chez les sujets de moins d'un an. L'auteur observe un **déficit neurologique** chez 28% des patients. Il est plus fréquent chez les individus les plus âgés, mais la moitié des enfants de moins d'un an présente tout de même une atteinte neurologique. L'examen peut mettre en évidence des troubles moteurs ou sensitifs, des anomalies des réflexes, des troubles sphinctériens ou encore des troubles de la marche. D'autres signes cliniques peuvent s'y

associer ou être isolés : des **anomalies des pieds** (14%), une **infection** (11%), une **douleur** localisée (7%), et enfin une **scoliose** (4%).

Les sinus occipitaux sont, eux, responsables de syndrome cérébelleux et d'une symptomatologie du tronc, parfois accompagnée d'hydrocéphalie.

Chez 90% des sujets, ces anomalies mettent en communication les structures neurologiques et le revêtement cutané [7]. Il peut alors exister des complications infectieuses à type de **méningites** parfois récidivantes. Ce risque est évalué à 61%. Gupta rapporte le cas d'une méningite chez un enfant de 33 mois [7]. L'examen a retrouvé un sinus dermique sacré avec une fuite de LCR. L'IRM a confirmé cette fistule et a mis en évidence un kyste dermoïde associé, ainsi qu'une moelle attachée bas insérée en L4-L5. Après l'antibiothérapie, la cure chirurgicale a été nécessaire et l'évolution, favorable. Sur 28 patients victimes de sinus dermiques, Ackerman compte 3 enfants ayant des antécédents de méningite [8]. Les germes les plus fréquemment en cause sont les staphylocoques, dont *Staphylococcus aureus* (30%), *Escherichia coli* (10%), les streptocoques (5%). Une méningite polymicrobienne est observée dans 5% des cas. Dans la dernière moitié des cas, la culture est restée stérile [10].

◆ **Diagnostic.**

Devant une anomalie cutanée de la ligne médiane, il faut discuter l'opportunité d'une imagerie. L'**échographie** permettra de préciser les caractères de la malformation : une fistule ascendante, c'est-à-dire orientée vers l'extrémité céphalique, est en faveur d'un sinus dermique. Elle devra être complétée d'une **IRM** afin de détailler l'architecture du sinus dermique : celui-ci apparaît hypointense par rapport au LCR en séquence T1, hyperintense en T2, et prend le contraste après injection de gadolinium [7] (*Figure 5*). Cet examen permettra, en outre, de mettre en évidence une éventuelle pathologie associée : une tumeur régionale

(50% des cas), ou une moelle attachée (79% des cas). Devant une anomalie cutanée typique, si l'IRM est normale, il est recommandé de pratiquer une exploration chirurgicale [8].



Figure 5: IRM médullaire en séquence T2, coupe sagittale: sinus dermique; il s'étend de L3 (flèche courbe) à L5-S1 (tête de flèche) / d'après Ackerman et al., 2003 [8].

Le diagnostic différentiel des sinus dermiques sacrés est la **fossette sacrée**. Sa fréquence est élevée, évaluée à 4% des nouveau-nés. Cette malformation est bénigne et ne nécessite pas d'exploration particulière. Elle se situe dans le pli interfessier et elle est orientée vers l'extrémité caudale du sujet. Elle n'est pas associée à une pathologie intradurale. A l'opposé, le sinus dermique est, lui, visible au dessus du pli interfessier ; il est orienté vers le pôle céphalique et peut s'accompagner d'anomalies neurologiques sous-jacentes [8].

◆ **Traitement.**

Devant un sinus dermique, la prise en charge chirurgicale sous couverture antibiotique est systématique dès le diagnostic. Après un premier temps dédié à l'exploration précise de la malformation, le traitement consiste en une excision de la fistule. Les anomalies associées peuvent souvent être traitées dans le même temps.

◆ **Pronostic.**

Malgré le traitement chirurgical, l'évolution des patients est variable.

Elle est d'abord fonction de l'âge du diagnostic. Ainsi, plus le diagnostic est tardif, plus les éventuelles atteintes neurologiques sont sévères, et plus l'évolution sera défavorable. Les troubles neurologiques évoluent différemment selon les patients. Après la cure chirurgicale, Ackerman observe une amélioration de ces difficultés chez 43% des individus. En revanche, 11% des sujets rapportent une dégradation de leurs capacités [8].

Bien sûr, l'existence de malformations associées est un autre critère pronostic péjoratif.

Enfin, les complications infectieuses méningées peuvent, elles, mettre en jeu le pronostic vital.

La question du **conseil génétique** a son importance. Le risque de récurrence est identique au spina bifida aperta, allant de l'anencéphalie au dysraphisme occulte. Il est évalué à 5% pour une future grossesse et s'élève à 10% si 2 enfants ont été atteints [6].

III.1.B KYSTES DERMOÏDES ET ÉPIDERMOÏDES

♦ Épidémiologie et définition.

Un kyste est une cavité ne communiquant pas avec l'extérieur, contenant une substance liquide, molle ou rarement solide ou gazeuse, et dont la paroi n'a pas de rapport vasculaire avec le contenu. Un kyste épidermoïde est constitué d'éléments épidermiques : un épithélium kératinisé et ses débris cellulaires. Un kyste dermoïde contient, en plus, des structures dermiques telles que des cheveux, des glandes sébacées, ou du tissu conjonctif.

Les kystes dermoïdes et épidermoïdes du système nerveux central représentent environ 1% des tumeurs intracrâniennes et 1% des tumeurs intramédullaires. Les kystes épidermoïdes sont le plus souvent rapportés chez l'homme adulte, avec une prédominance dans la région parasellaire et dans l'angle cérébello-pontin. Les kystes dermoïdes sont, eux, plus fréquents chez l'enfant et le sex-ratio est de 1 :1. Les localisations habituelles sont la moelle lombaire et la fosse postérieure [11].

♦ Physiopathologie.

Ces malformations sont secondaires à une anomalie de développement embryonnaire se situant entre les 3^{ème} et 5^{ème} semaines de gestation. Il se produit un défaut de fermeture du neuro-ectoderme ; cela est responsable d'une inclusion de matériel dermique et épidermique à l'intérieur du névraxe. Dans 20% des cas, le trajet entre le kyste et la surface cutanée persiste, formant ainsi un sinus dermique qui met en communication le kyste avec le revêtement cutané

dans 90% des cas [11, 12]. Il faut noter que des cas d'apparition de kystes dermoïdes ou épidermoïdes ont été décrits après une ponction lombaire [13].

♦ **Sémiologie.**

En l'absence de complication, le kyste dermoïde ou épidermoïde isolé est **asymptomatique**.

Lorsqu'il existe une fistule mettant en communication le kyste avec l'extérieur, on observe un **sinus dermique** le long de la ligne médiane. Ce pertuis, parfois minime, doit être recherché devant une méningite récidivante ou lorsque le germe en cause est un staphylocoque.

L'examen de la région occipitale doit être particulièrement minutieux car elle est propice à la localisation de ces malformations.

Plusieurs complications sont décrites et elles sont souvent révélatrices de la malformation kystique : méningites, rupture du kyste, abcès, et hypertension intracrânienne.

Les kystes dermoïdes ou épidermoïdes peuvent être responsables de **méningites** par le biais de deux mécanismes [11]. D'une part, il existe des **méningites purulentes récurrentes**. La bactérie peut suivre le trajet fistuleux en cas de persistance de sinus dermique associé. Elle est ainsi introduite directement dans le LCR. Les germes cutanés sont alors les plus courants, avec en premier lieu les staphylocoques dont *Staphylococcus aureus*. *Escherichia coli* est le second agent pathogène par ordre de fréquence. La culture peut aussi mettre en évidence des germes anaérobies [12]. Hsu publie en 1998 le cas d'une enfant ayant présenté deux méningites à *Escherichia coli* à 40 et 100 jours de vie. L'examen cutané a trouvé un sinus dermique occipital et l'IRM a montré un kyste dermoïde de la fosse postérieure de 1 cm de diamètre. Après l'antibiothérapie et l'exérèse chirurgicale, l'évolution a été favorable [10]. D'autre part, il existe des **méningites chimiques aseptiques** secondaires à la rupture du kyste dans l'espace sous arachnoïdien [11]. Cette **rupture spontanée du kyste** est une

complication grave. Dans le passé, elle était fatale dans la totalité des cas. Ses aspects ont été étudiés par Stendel dans une revue de la littérature [14]. Les modes de révélation de cette complication sont d'abord les céphalées (31,8% des patients), et les crises convulsives (29,5%). Les sujets jeunes souffrent plutôt de céphalées alors que les convulsions sont plus fréquentes chez les personnes plus âgées. Par ordre de fréquence, on observe ensuite des anomalies sensitives ou motrices d'un hémicorps (15,9%) et enfin des méningites chimiques (6,9%).

En outre, certaines publications décrivent des **abcès** compliquant des kystes dermoïdes, souvent associés à un sinus dermique. Leur localisation peut être épidurale ou sous-durale, intramédullaire ou cérébelleuse [9, 15].

Selon la localisation et la taille du kyste, on peut constater des symptômes d'**hypertension intracrânienne**. Celle-ci peut être due au kyste lui-même ou bien secondaire à une hydrocéphalie obstructive [9].

Enfin, Raqbi rapporte en 2001 le cas de deux enfants de 9 et 12 mois ayant présenté une méningite bactérienne à germes anaérobies précédée d'une constipation opiniâtre secondaire à une **compression médullaire** par des kystes dermoïde et épidermoïde [12].

♦ Diagnostic.

L'**IRM** est l'examen de choix pour mettre en évidence les kystes dermoïdes ou épidermoïdes. Typiquement, l'image montre des éléments d'intensités différentes au sein d'une structure kystique intramédullaire ou intracrânienne. La lésion n'est habituellement pas rehaussée lors de l'injection de Gadolinium. Le diagnostic différentiel est le kyste sous-arachnoïdien, qui est, lui, rempli de LCR d'aspect homogène.

La lecture de l'IRM doit être particulièrement attentive car ces anomalies peuvent être minimales. La difficulté est encore plus grande en cas de méningite secondaire à la rupture du kyste, puisque celui-ci n'est plus visible que sous forme de gouttelettes dispersées dans l'espace sous-arachnoïdien [11].

Le radiologue s'attachera à mettre en évidence un éventuel sinus dermique associé. L'IRM permet de visualiser des complications parfois révélatrices comme un abcès ou une hydrocéphalie (*Figure 6*) (*Figure 7*) [9, 11, 15].

Akhaddar sépare ces anomalies en quatre types : (1) kyste dermoïde extradural avec sinus dermique complet, (2) kyste dermoïde intradural sans sinus dermique, (3) kyste dermoïde intradural avec sinus dermique incomplet, (4) kyste dermoïde intradural avec sinus dermique complet [15].

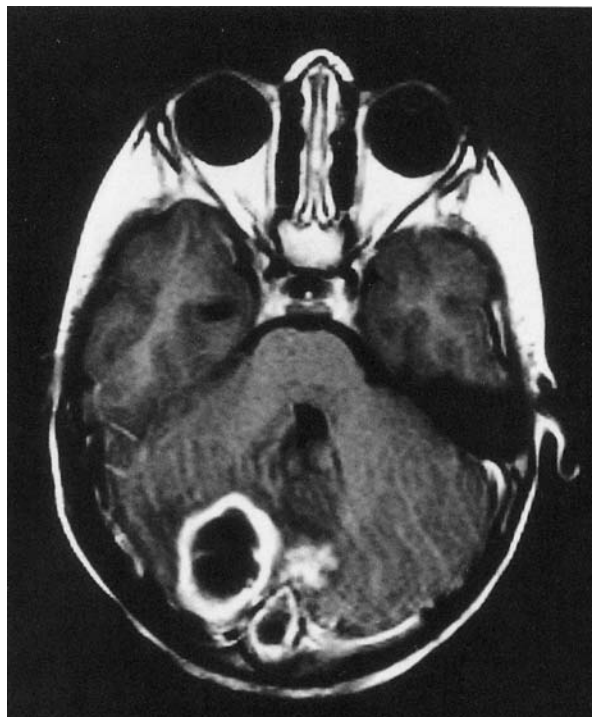


Figure 6: IRM cérébrale, séquence T1 après injection de produit paramagnétique, coupe horizontale: image en cocarde cérébelleuse hémisphérique droite (abcès), lésion médiane (kyste dermoïde), et large canal trans-osseux (sinus dermique) / d'après Hayek et al., 2001 [9].

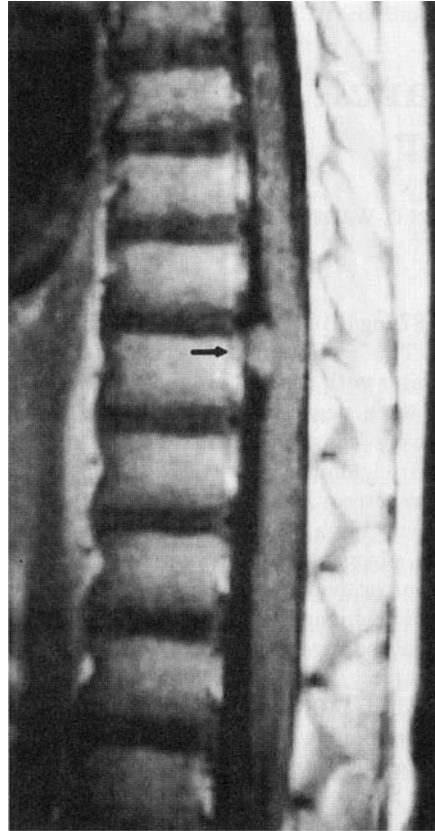


Figure 7: IRM médullaire, séquence T1, coupe sagittale : kyste épidermoïde intradural extramédullaire thoracique / d'après Kriss et al., 1995 [11].

◆ **Traitement.**

La cure chirurgicale est indiquée dès le diagnostic d'un kyste dermoïde ou épidermoïde.

Cependant, l'exérèse complète du kyste est souvent difficile en raison des adhérences importantes et de la multiplicité des lésions.

Dans le cas d'une méningite purulente, l'antibiothérapie est prolongée pendant 4 semaines et l'exérèse chirurgicale est précoce [9]. Une compression médullaire impose un traitement chirurgical urgent [12], de même que la rupture du kyste [14]. Les éventuelles complications à type d'abcès ou d'hydrocéphalie doivent être prises en charge de façon spécifique par un drainage ou une dérivation [9].

Une méningite chimique post-opératoire est possible en cas de dispersion d'éléments kystiques lors de la résection. L'administration périopératoire de stéroïdes diminuerait la fréquence de cette complication [11].

♦ **Pronostic.**

Durant de la croissance, le kyste est élongé le long du névraxe et peut se diviser en plusieurs kystes indépendants. Ces différents éléments exposent au même risque de complications et sont donc à rechercher sur l'imagerie afin de pratiquer une exérèse complète [11].

La complication la plus sévère est la rupture spontanée du kyste. Le risque de méningite est important avec une forte probabilité de récurrence en l'absence de diagnostic et traitement. Les autres complications sont les abcès cérébraux et l'hydrocéphalie.

Il n'a pas été décrit de cas de récurrence de kyste dermoïde ou épidermoïde après exérèse complète.

III.1.C MÉNINGO-ENCÉPHALOCÈLE TRANSETHMOÏDALE OU NASOPHARYNGÉE.

♦ Épidémiologie et définition.

Les malformations de la base du crâne sont des anomalies rares. Ces maladies osseuses peuvent être associées à des céphalocèles.

Les **céphalocèles** sont des hernies congénitales de contenu intracrânien à travers un méat du crâne et de la dure-mère. Si la hernie contient des méninges, c'est une méningocèle.

Lorsqu'elle contient, en plus, du tissu cérébral, elle est appelée une **méningo-encéphalocèle**.

On observe une méningo-encéphalocèle de la base du crâne chez 1 nouveau né sur 35 000 à 40 000 d'après Schwartz. L'auteur en distingue 4 types selon leur localisation anatomique : transethmoïdales, sphénoethmoïdales, transsphénoïdales et sphénomaxillaires [16]. Les encéphalocèles transethmoïdales représentent moins de 10% de toutes les encéphalocèles [17]. Elles font généralement issue à travers l'os ethmoïdal ou la lame criblée de l'ethmoïde [16, 18].

♦ Physiopathologie.

Les encéphalocèles transethmoïdales congénitales sont secondaires à une anomalie de l'embryogenèse : lors de la formation du tube neural, il existe un défaut de fermeture du neuropore céphalique ; le méat ainsi formé dans le mésoderme (futur os) autorise alors une communication entre le neuroectoderme et l'endoderme de surface [16]. À travers ce canal anormal, il peut se produire une hernie de matériel cérébral donnant naissance à une méningo-

encéphalocèle. Ces anomalies peuvent être associées à une fente palatine, ou à une dysmorphie faciale avec hypertélorisme et élargissement du diamètre bitemporal. Ces malformations peuvent aussi être secondaires à une érosion osseuse due à une tumeur inflammatoire, granulomateuse ou cancéreuse, un traumatisme, ou encore une intervention chirurgicale régionale [16].

◆ **Sémiologie.**

Le patient peut rapporter une **rhinorrhée de LCR**. Les enfants se plaignent parfois d'une obstruction nasale unilatérale chronique ou de douleur après les efforts de mouchage [17]. Il faut rechercher des antécédents de sinusite chronique. Il a été décrit des cas de crises convulsives et de troubles visuels [16].

La gravité de cette pathologie est représentée par le risque important de **méningites** bactériennes ascendantes parfois récurrentes. Les microorganismes mis en cause sont ceux de la flore nasale avec, en première position, *Streptococcus pneumoniae* [16].

◆ **Diagnostic.**

Lors d'un simple examen naso-pharyngé, ces encéphalocèles transethmoïdales peuvent être confondues avec un polype intra-nasal, une ectopie adénoïdienne, ou une tumeur nasale [16]. Leur diagnostic nécessite donc une imagerie très précise : un **scanner** coronal ou une **IRM** donnent une reconstruction fidèle de la région crâniofaciale. Cet examen objective un défaut d'ossification localisé, parfois minime, associé à une hernie de tissu cérébral impliquant le plus souvent le lobe frontal ou les structures olfactives [17] (*Figure 8*). Ces anomalies sont habituellement unilatérales. Schick a décrit un cas de canal basilaire médian diagnostiqué

après une ultime méningite. L'enfant, âgé de 12 ans, avait pourtant déjà subi un scanner centré sur cette région qui n'avait, à l'époque, pas mis en évidence la méningocèle associée [18]. La **citernographie** (imagerie après ponction lombaire avec injection de produit de contraste) peut alors redresser le diagnostic en montrant la fistule entre l'espace sous-arachnoïdien et le pharynx, les sinus ou la cavité nasale.

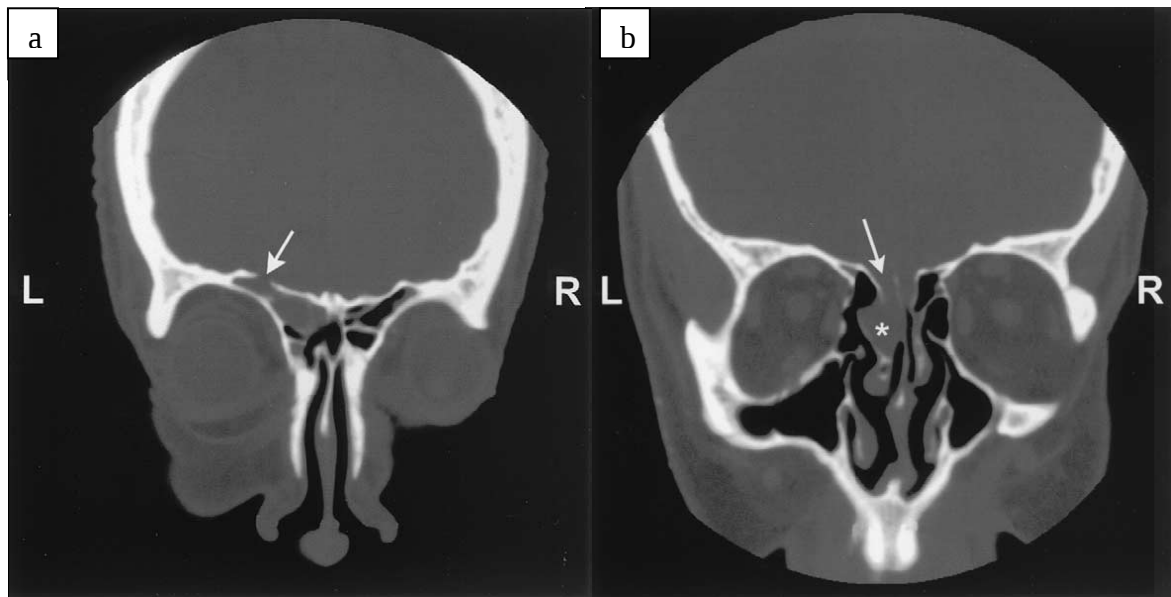


Figure 8: Scanner coronal du crâne : anomalies du sinus frontal gauche (fig.a flèche) et de l'os cribiforme (fig.b flèche) et encéphalocèle ethmoïdale gauche (fig.b astérisque) / d'après Schwartz et al., 2002 [16].

♦ **Traitement.**

La prise en charge repose sur la fermeture chirurgicale définitive du pertuis osseux entre les régions nasopharyngée et cérébrale [18].

En cas d'encéphalocèle associée, il est indispensable de cautériser et d'exciser le tissu cérébral herniaire [17].

♦ **Pronostic.**

Sans traitement, les patients présentent des méningites récurrentes avec un risque de séquelles.

III.1.D DYSPLASIE DE MONDINI

♦ **Epidémiologie.**

La dysplasie de Mondini est la malformation congénitale de l'oreille interne la plus fréquemment mise en cause dans les méningites [19]. Elle se révèle généralement dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Il existe certaines formes familiales mais cette pathologie est le plus souvent sporadique. Cette maladie est fréquente chez des patients présentant des anomalies chromosomiques comme les syndromes de Pendred, de DiGeorge, ou encore le syndrome Klippel-Feil like [20].

♦ **Physiopathologie.**

La malformation de Mondini est secondaire à une anomalie de l'embryogenèse durant la 7^{ème} semaine de gestation [19]. Elle se traduit par une cochlée raccourcie ne faisant qu'un tour de spire et demi au lieu de 2 et demi.

Sur le plan étiologique, il a été mis en évidence une mutation du locus DFN3 du chromosome X dans certaines formes familiales de dysplasie de Mondini

♦ **Sémiologie.**

Il s'agit d'une **surdité neurosensorielle** le plus souvent unilatérale. Elle est d'apparition progressive et de gravité variable.

Il peut exister une communication entre l'oreille interne et l'espace sous-arachnoïdien. La **fuite de LCR** peut alors être à l'origine d'une surdité mixte associée à la sensation d'un écoulement nasopharyngé. La dysplasie de Mondini peut donc se révéler par une **méningite**. En l'absence de diagnostic, des méningites récurrentes ont été décrites [19, 20, 21] : Tullu a rapporté le cas d'un enfant de 11 ans, ayant présenté cinq épisodes de méningites purulentes sur une période d'une année, avant que la dysplasie de Mondini ne soit évoquée. Dans cette maladie, les germes isolés dans le LCR sont majoritairement *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, et rarement des bacilles à gram négatif.

◆ **Diagnostic.**

Afin de poser le diagnostic, on réalise un **scanner haute résolution centré sur l'oreille interne**. Il objective une dysplasie de la cochlée avec une cavité commune (*Figure 9*). Il peut s'y associer de multiples anomalies touchant l'oreille interne ou l'oreille moyenne. En cas de communication avec l'espace sous-arachnoïdien, la **cyternographie** permet de visualiser la fistule ainsi que l'oreille interne voire l'oreille moyenne [21].

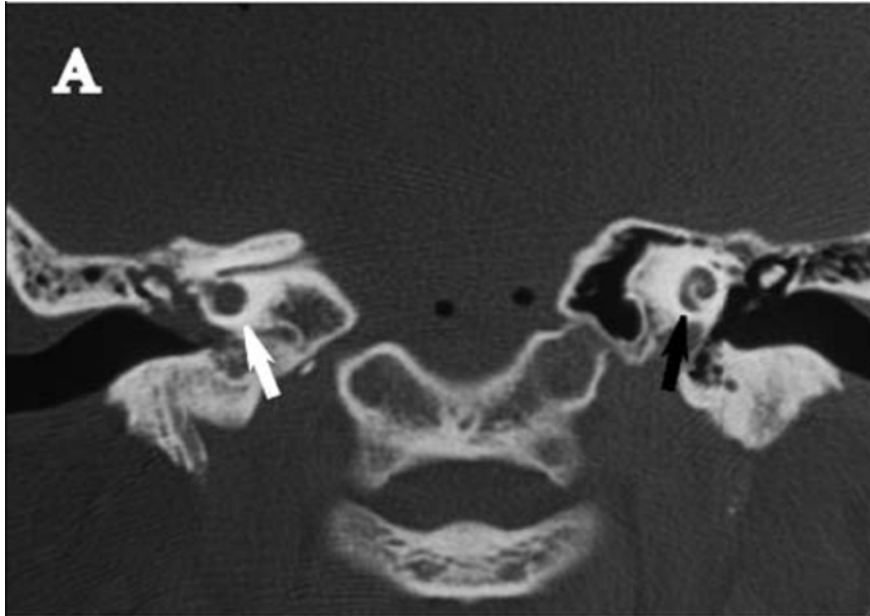


Figure 9: Tomodensitométrie de l'oreille interne : dysplasie de la cochlée droite (flèche blanche) / d'après Di Rocco et al., 2003 [21].

♦ **Traitement.**

Les patients atteints de dysplasie de Mondini requièrent un appareillage de leur surdité comprenant, le cas échéant, un implant cochléaire.

En outre, le risque de méningite fait proposer une cure chirurgicale de l'anomalie osseuse mettant en communication l'oreille avec les structures méningées [20].

♦ **Pronostic.**

Le pronostic auditif dépend essentiellement des anomalies associées, souvent complexes, qui rendent difficile la récupération complète de l'audition. Cependant, lorsque l'atteinte est unilatérale, le pronostic fonctionnel est amélioré.

En ce qui concerne le risque de méningite, il est écarté définitivement après la fermeture chirurgicale de la fistule [20].

III.1.E DYSPLASIE FIBREUSE DES OS

◆ Epidémiologie et définition.

La dysplasie fibreuse des os (DFO) est une dystrophie osseuse touchant un ou plusieurs os. Elle est caractérisée par le remplacement de l'os par un tissu fibreux composé de collagène, de fibroblastes et de tissu ostéoïde. Ce tissu est le siège de phénomènes d'ostéogenèse [22, 23].

La DFO peut être **monostotique** ou **polyostotique**. Dans les formes polyostotiques, l'os le plus souvent atteint est le crâne (50% des cas) au niveau de l'os frontal, du sphénoïde, du maxillaire et de l'ethmoïde. Sont ensuite touchés, par ordre de fréquence décroissante, la face, le fémur, le tibia, le péroné, l'humérus, le reste du membre supérieur, le bassin, les côtes et les vertèbres. La maladie ne concerne jamais l'ensemble du squelette. Les formes étendues touchant plus de 50% du squelette représentent le quart des cas ; elles sont souvent unilatérales. L'atteinte isolée des côtes est la forme monostotique la plus fréquente, avant l'atteinte fémorale. On trouve ensuite le tibia, le maxillaire, la voûte, la mandibule, l'humérus, le cubitus, les vertèbres, le pelvis, et le péroné [23].

Les lésions osseuses peuvent être associées à des taches « café au lait » et à une puberté précoce. Il s'agit alors du syndrome de McCune-Albright. Dans d'autres cas, elles s'associent à des myxomes pour constituer le syndrome de Mazabraud [24].

Cette maladie peut être diagnostiquée dès l'enfance dans sa forme polyostotique (diagnostic avant 10 ans dans 2/3 des cas), ou chez l'adulte à tout âge [23]. Les deux sexes sont également touchés sauf en cas de syndrome de McCune-Albright qui est prédominant chez la fille.

Cette affection n'est pas héréditaire bien que des cas familiaux aient été décrits.

♦ Physiopathologie.

L'étiologie est inconnue mais on attribue cette maladie à un défaut localisé de conversion de l'os primaire en os lamellaire.

♦ Sémiologie.

La symptomatologie ostéo-articulaire est variable dans sa fréquence et son intensité [23].

Les formes **monostotiques** se révèlent généralement dans la deuxième ou troisième décennie soit par des **fractures**, soit par des fissures responsables de douleurs, soit par une tuméfaction ou des déformations. Cette forme reste probablement très souvent **asymptomatique**.

Les formes **polyostotiques** seraient responsables de **fractures spontanées** dans 85% des cas.

La consolidation est rapide mais des déformations séquellaires sont à craindre. On peut observer des angulations ou des raccourcissements.

Certaines atteintes entraînent une symptomatologie particulière. L'atteinte des cavités oculaires peut se manifester par une simple déformation des globes mais la cécité existe. Une dysplasie osseuse vertébrale peut se compliquer de compression médullaire. Les localisations crâniennes peuvent être responsables de paralysie de nerfs crâniens, d'hyposmie par atteinte de la lame criblée de l'ethmoïde, de surdité, de crises convulsives, et de méningites.

En effet, même si cette complication est exceptionnelle, plusieurs auteurs citent la dysplasie fibreuse comme une cause de **méningites** parfois récidivantes [3, 19, 25]. En 1996, Lieb rapporte le cas d'un enfant de 3 ans et demi victime d'épisodes répétés de méningite dans le cadre d'une dysplasie fibreuse [3]. 6 ans plus tard, Kanda détaille une observation décrivant un sujet de 28 ans chez qui le diagnostic de dysplasie fibreuse monostotique fronto-orbitaire a été posé au décours d'une méningite aigue aseptique compliquée de crises convulsives (*Figure 10*). L'examen per-opératoire a montré une dure-mère particulièrement fine en regard

de la malformation osseuse sans mettre en évidence de véritable communication entre les espaces sous- et extra-duraux [22].

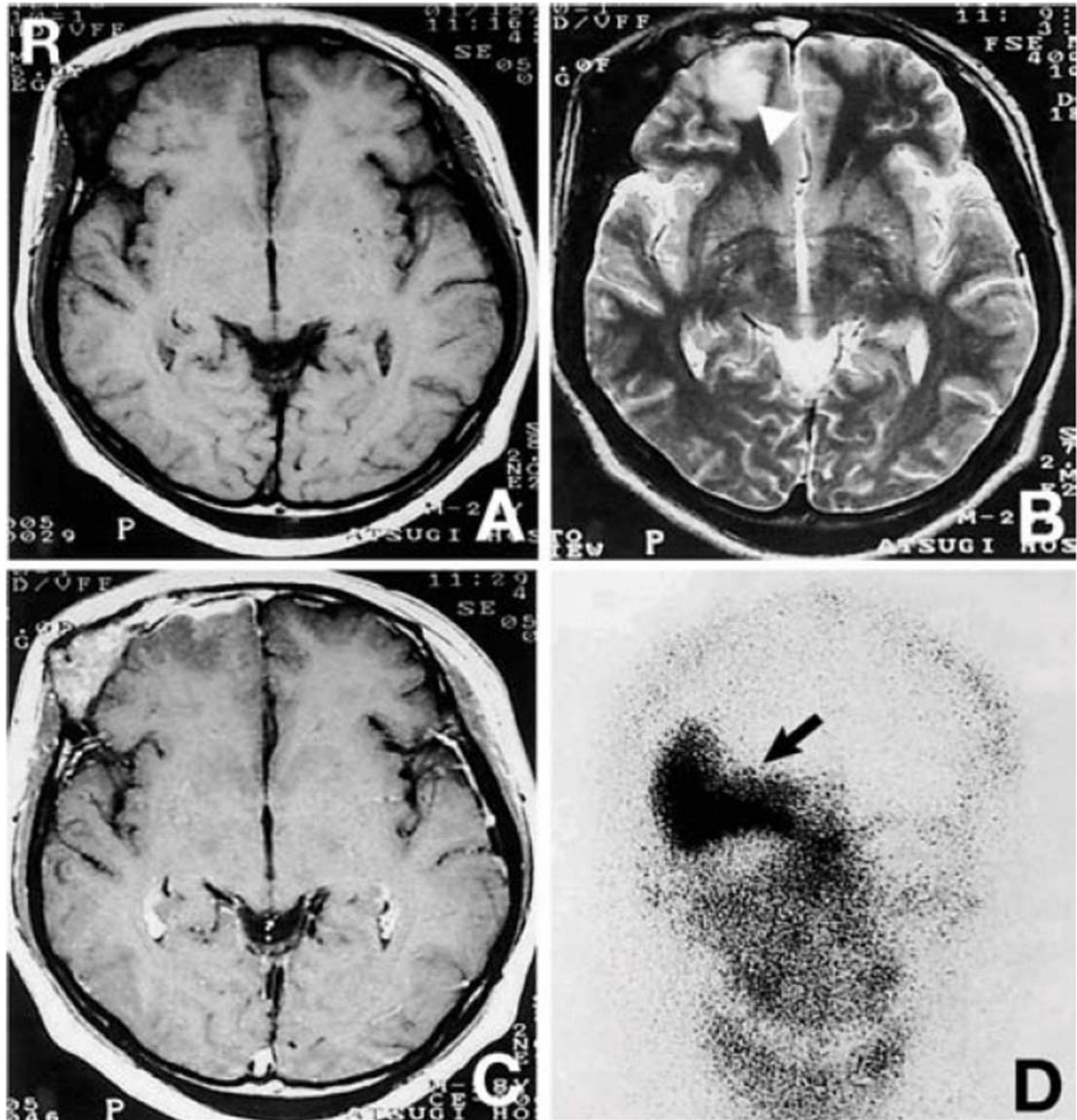


Figure 10 A) B) C) D) : A) IRM cérébrale en séquence T1 : masse apparaissant en hypo-signal dans la région fronto-orbitaire droite ; B) IRM cérébrale en séquence T2 : suspicion d'encéphalite en regard de la masse ; C) IRM cérébrale en séquence T1 avec injection de gadolinium : masse prenant le contraste ; D) scintigraphie au Technetium 99 du crâne : hyperfixation dans la région fronto-orbitaire droite / d'après Kanda et al., 2002 [22].

Deux maladies comportent une symptomatologie extra-osseuse.

Le **syndrome de McCune-Albright** comprend, en plus d'une DFO, des anomalies pigmentaires et des troubles endocriniens. Les taches « café au lait » peuvent apparaître sur l'ensemble du corps, plutôt de distribution unilatérale, souvent en regard des lésions osseuses. Elles se rencontrent dans 50% des DFO polyostotiques et peuvent se voir en dehors du syndrome de McCune-Albright. Les troubles endocriniens sont dominés par une puberté précoce chez la petite fille. Il s'agirait plutôt d'une hypersensibilité des organes cibles que d'une hypersécrétion hypothalamo-hypophysaire.

Dans le **syndrome de Mazabraud**, la DFO polyostotique est associée à des myxomes multiples intra-musculaires, siégeant volontiers à proximité des lésions osseuses.

♦ Diagnostic.

Diagnostic radiologique [23].

L'aspect radiologique de la DFO est très polymorphe. Selon le degré d'ossification du tissu fibreux, il peut aller d'une lésion radiotransparente à une image condensante. Les images radiotransparentes sont rarement homogènes, et plus souvent hétérogènes décrites en volutes de fumée ou en verre dépoli. La présence d'un **liseré condensant périphérique net sur les deux versants** (coté lésionnel et coté os normal) est en faveur de la bénignité de la lésion (*Figure 11*). Des calcifications sont possibles à la périphérie des anomalies. Le degré d'expansion de l'os atteint fait distinguer 3 types de DFO : les lésions qui respectent la périphérie de l'os porteur et n'en modifient pas les contours, réalisant volontiers des images en cadre ou en lucarne (type 1) ; les lésions soufflantes à coques épaisses (type 2) ; les lésions soufflantes à coque périostée fine (type 3) (*Figure 12*). Ces différents aspects peuvent se retrouver au sein d'une même lésion.

Les **radiographies standard** suffisent généralement au diagnostic. Cependant, dans les localisations crâniennes ou vertébrales, la **tomodensitométrie** peut être utile à l'évaluation de l'extension. L'aspect **IRM** de la dysplasie fibreuse des os dépend de son degré de minéralisation et de sa nature histologique. En séquence T1, on observe le plus souvent un hyposignal homogène. En T2, l'aspect est très variable. La **scintigraphie** permet de visualiser des lésions asymptomatiques dans le cadre d'une DFO polyostotique : elle prend la forme d'une hyperfixation.

Diagnostic biologique [23].

L'**hypophosphorémie** est un argument diagnostic important. Elle est le signe d'une ostéomalacie ou d'un rachitisme hypophosphorémique, dus à la sécrétion par la lésion d'une substance inhibant la réabsorption des phosphates par le tubule rénal proximal.

Diagnostic histologique [23].

Une étude anatomo-pathologique n'est demandée que pour s'assurer de l'absence de sarcome lors de situations de doute clinique et radiologique. On observe des masses de tissu conjonctif composé d'une quantité variable de collagène et riche en cellules fusiformes. Cette maladie est caractérisée par l'**absence de liseré ostéoblastique bordant les foyers de trabécules osseux** formés par métaplasie. Ceux-ci sont répartis de façon irrégulière et variable au sein du tissu fibreux à la façon d'un ciel étoilé. Des îlots de tissu cartilagineux hyalin élaborés par métaplasie seraient visibles dans 10% des cas. Certains auteurs voient en cette association une entité à part appelée dysplasie fibro-cartilagineuse ou fibrochondrodysplasie.



Figure 11: Radiographie standard du fémur droit de face :lésions métaphyso-diaphysaires ostéolytiques allongées avec cerne d'ostéocondensation sur les deux versants / d'après Laredo et al., 1995 [23].

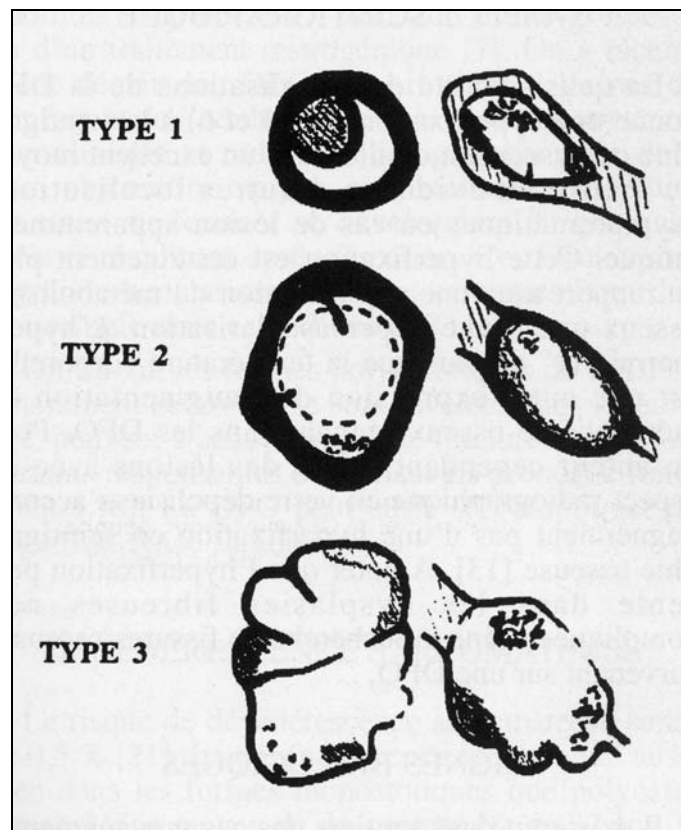


Figure 12: Types de Dysplasie Fibreuse des Os en fonction de l'expansion : Type 1 : respect des contours de l'os porteur ; Type 2 : lésion soufflante à coque épaisse ; Type 3 : lésion soufflante à coque périostée fine / d'après Laredo et al., 1995 [23].

◆ **Traitement.**

Les **diphosphonates** et la supplémentation en **vitamine D** et en **calcium** sont indiqués dans le traitement des DFO sévères polyostotiques [23].

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de conséquences fonctionnelles importantes, de compression d'un nerf crânien, ou de transformation maligne [22]. Il consiste en une exérèse de la masse osseuse. Une reconstruction secondaire sera proposée dans les atteintes crâniennes ou faciales délabrantes.

La radiothérapie n'est plus indiquée du fait de ses risques tératogènes.

◆ **Pronostic.**

Après résection chirurgicale incomplète, le risque de récurrence s'élève à 25% [22].

En principe, le nombre des lésions est défini une fois pour toutes. Les lésions monostotiques restent donc isolées. Cependant, l'apparition de nouveaux foyers a déjà été décrite. De même, habituellement, la croissance d'une lésion s'arrête après l'adolescence, avec d'éventuelles poussées lors d'une grossesse ou d'un traitement œstrogénique oestrogénique [23]. Le diagnostic différentiel entre DFO et sarcome peut être difficile lorsque la croissance d'une lésion est rapide et importante, et en cas de récurrence après résection. L'examen anatomopathologique permet alors un diagnostic certain.

Le risque de dégénérescence sarcomateuse est évalué à 0,5%. Il existe dans les formes monostotiques et polyostotiques. La radiothérapie locale est un facteur favorisant. Il concerne en premier le crâne, la face et le fémur. Il peut s'agir d'un sarcome ostéogène, d'un fibrosarcome, ou encore d'un chondrosarcome [23].

III.2 SYNDROME DE CURRARINO

III.2.A HISTORIQUE

Pour la première fois en 1838, Bryant décrit une agénésie sacrée comportant un héli-sacrum avec conservation de la première vertèbre sacrée. En 1981, Currarino présente 3 cas pédiatriques associant cette agénésie sacrée à une malformation ano-rectale et une masse pré-sacrée. Il propose de regrouper ces anomalies en une triade et évoque déjà l'origine génétique de ce syndrome [5]. Dès 1983, cette hypothèse est confirmée par Yates qui montre sa transmission autosomique dominante [26]. Lynch met en évidence l'implication de la région 7q36 dans le développement sacré et ano-rectal [27]. Puis Ross identifie des anomalies du gène HLXB9 (OMIM#142994) responsables des syndromes de Currarino familiaux et de certains cas sporadiques [28]. Depuis, une vingtaine de mutations a été observée et l'analyse de ce gène est faite chez les patients atteints et leur famille.

III.2.B EPIDÉMIOLOGIE

Le syndrome de Currarino (MIN 176450) se transmet selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Sa grande hétérogénéité phénotypique intra- et inter-familiale rend très difficile l'évaluation de la **fréquence** de cette maladie. On compte environ 250 patients répertoriés dans la littérature issus d'une centaine de familles [29].

Dans sa série de 205 patients, Lynch observe un **âge de diagnostic** variant entre la naissance et 64 ans, allant même jusqu'à 89 ans chez un patient rapporté par Samuel [4, 30]. En effet, chez les personnes présentant un phénotype très atténué, le diagnostic est souvent porté à l'âge adulte à l'occasion d'une enquête familiale à partir d'un cas index. Ces situations représentent 33% des diagnostics selon Emans [29]. La moitié des diagnostics sont faits durant l'enfance ; ce chiffre s'élève à 80% en cas de triade [29].

En 2003, Haga compare les atteintes des enfants à celles des adultes. Il observe que les symptômes diffèrent selon l'âge : la constipation est prédominante chez les enfants (67%), alors que les adultes se plaignent aussi de douleurs (36%), essentiellement dorsales, et de difficultés urinaires (20%). En ce qui concerne la masse pré-sacrée, le tératome est majoritaire chez les enfants avec 24% des cas, contre 2% des adultes. Dans cette revue de la littérature, la moelle attachée est présente de façon exclusive chez l'enfant avec 17% des cas [31].

Le **sexe ratio** hommes / femmes rapporté varie entre 1/2 et 1/4 selon les auteurs [4, 32, 33].

La surreprésentation féminine dans cette maladie autosomique dominante est expliquée par la plus grande facilité de diagnostic chez la femme du fait des anomalies gynécologiques. En effet, ces pathologies révèlent la maladie dans 20% des cas [29].

Chez les parents au premier degré d'un cas index, Lynch a logiquement observé 49% de personnes non porteuses de la mutation. 20% des patients (soit 40% des patients porteurs de la mutation) présentaient une atteinte sévère ; 14% (soit 28%) avaient des symptômes modérés ; la même proportion d'entre eux ne présentait qu'une atteinte radiologique ; et 2% (soit 4%) des sujets des explorés étaient totalement asymptomatiques [4].

III.2.C DESCRIPTION CLINIQUE

◆ CLASSIFICATION

En 2004, Martucciello propose de classer les patients souffrant du syndrome de Currarino (SC) selon leur degré d'atteinte. Le syndrome de Currarino **complet** est défini par la triade associant une anomalie sacrée, une malformation ano-rectale et une masse pré-sacrée. Il est retrouvé chez 35 % des sujets d'après Köchling [34]. Le syndrome de Currarino **modéré** est composé d'une anomalie sacrée associée soit à une malformation ano-rectale (SC modéré type a), soit à une masse pré-sacrée (SC modéré type b). Dans le syndrome de Currarino **minime**, l'anomalie sacrée est isolée [35].

◆ AGÉNÉSIE SACRÉE

Les différents degrés d'agénésie sacrée ont été définis par Kalitzki en 1965 : le type I est une agénésie sacrée totale étendue aux vertèbres lombaires avec ou sans diminution du diamètre pelvien transverse ; le type II, une agénésie sacrée totale sans atteinte des vertèbres lombaires ; le type III, une agénésie sacrée sub-totale ou hypoplasie sacrée avec conservation de la première vertèbre sacrée ; le type IV, un hémisacrum ; et le type V est une agénésie coccygienne [35, 36] (*Figure 13*). Le syndrome de Currarino comporte, lui, une anomalie sacrée typique définie par un **hémisacrum avec conservation de la première vertèbre sacrée**. Le sacrum est comparé à un **cimeterre**, un **croissant** ou encore une **faucille** [5] (*Figure 14*). Cette anomalie est visible en radiographie standard, en échographie et en scanner. Dans de nombreux cas, l'anomalie sacrée est moins typique : elle peut aller d'une simple déviation latérale du coccyx à l'hypoplasie asymétrique de plusieurs segments sacrés

[37]. Selon les auteurs, une anomalie sacrée est présente chez 66 à 100% des patients atteints du syndrome de Currarino [32, 34, 29]. Le sacrum en cimeterre est retrouvé chez 44 à 75% des individus [4, 38]. Des malformations complexes telles qu'un sacrum en poivrière ou des atteintes coccygiennes isolées représentent moins de 5% des anomalies observées. Dans sa série, Crétolle observe 2 patients sur 29 (soit 7%) ne présentant aucune anomalie sacrée. Dans 1 cas, le diagnostic de syndrome de Currarino a été posé au décours de complications infectieuses d'une masse pré-sacrée. Dans l'autre cas, la mutation de HLXB9 a été mise en évidence à l'occasion d'une enquête familiale [38].

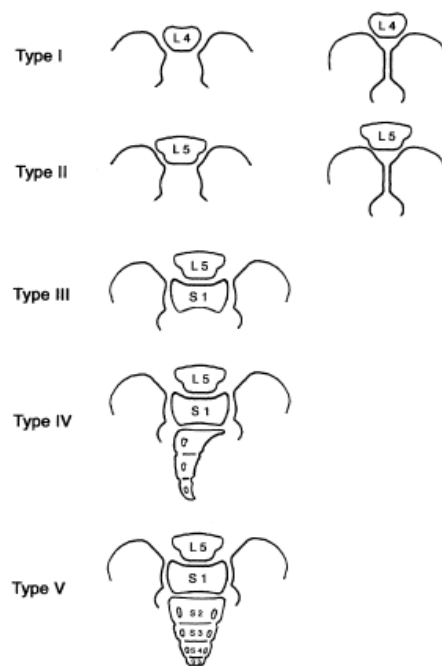


Figure 13: Classification des agénésies sacrées / d'après Martucciello et al., 2004 [35].



Figure 14: Radiographie du sacrum de face : agénésie sacrée gauche en cimeterre / d'après Gudinchet et al., 1997. [39]

◆ MALFORMATION ANO-RECTALE

La malformation ano-rectale constitue le second élément de la triade. Selon les auteurs, elle touche 60 à 75% des patients atteints du syndrome de Currarino [29, 38].

Le plus fréquemment, il s'agit d'une **sténose anale ou ano-rectale**. Cette anomalie représente 20 à 73% des malformations ano-rectales. Dans certains cas, elle peut être secondaire soit à une compression extrinsèque par une tumeur pré-sacrée soit à une infiltration par un tératome. Une **atrésie anale** est retrouvée dans 11,5 à 33% des cas. Une **imperforation anale**, le plus souvent basse, peut être le mode d'entrée dans la maladie puisqu'elle est symptomatique dès la période néonatale. Sa fréquence est évaluée entre 7 et 27% [29, 33]. Köchling retrouve une **fistule rectale** chez 19% des patients [34]. Enfin, un cas **d'ectopie anale** a été rapporté par Gereige en 2002 [40]. Il faut savoir que toutes ces anomalies peuvent se compliquer d'un **sepsis péri-anal**. Cette pathologie est retrouvée dans 11% des cas et elle peut être révélatrice de la maladie [4].

Ces anomalies sont généralement mises en évidence par le **toucher rectal**. Ensuite, un **lavement baryté** complété d'une **IRM** précisent la malformation (*Figure 15*).



Figure 15: Lavement baryté : image de sténose rectale avec fistule borgne associée à une agénésie sacrée / d'après Riebel et al., 1999 [37].

Le plus souvent, ces anomalies ne sont responsables que de **constipation** sévère. Cependant, il existe des modes de révélation plus francs : une imperforation anale peut être responsable d'une **occlusion digestive** néonatale. Dans ce cas, la pratique d'une colostomie de décharge est urgente. Elle est suivie du traitement de la malformation.

La **prise en charge** est alors adaptée aux différentes anomalies. La sténose ano-rectale requiert initialement des dilatations rectales successives. L'imperforation anale fait pratiquer une anoplastie superficielle. En cas d'échec ou dans d'autres cas d'imperforation anale, on réalise une ano-rectoplastie sagittale postérieure (PSARP pour « posterior sagittal

anorectoplasty » en anglais), assistée ou non d'une colostomie. Dans la série de Lee, cette intervention a été nécessaire pour 73% des patients présentant une malformation ano-rectale [33]. Lorsque l'incontinence fécale persiste, la colostomie définitive est envisagée [29].

En conclusion, on sait que les malformations ano-rectales touchent 1/5000 nouveau-nés. Lee a mis en évidence que 38% des patients suivis pour une sténose ano-rectale étaient atteints du syndrome de Currarino [33]. Cette constatation fait adopter la plus grande prudence concernant les sujets atteints de sténose ano-rectale : ils pourraient bénéficier d'une radiographie du sacrum afin de dépister une éventuelle agénésie sacrée.

◆ MASSE PRÉ-SACRÉE

La dernière entité de la triade du syndrome de Currarino est la masse pré-sacrée. Elle est retrouvée chez 60 à 69% des patients atteints de cette maladie [29, 38]. L'âge moyen de son diagnostic est de 5 ans. Crétolle recommande donc de répéter, pendant l'enfance, les échographies médullaires et pelviennes éventuellement complétées d'IRM [38] (*Figure 16*).

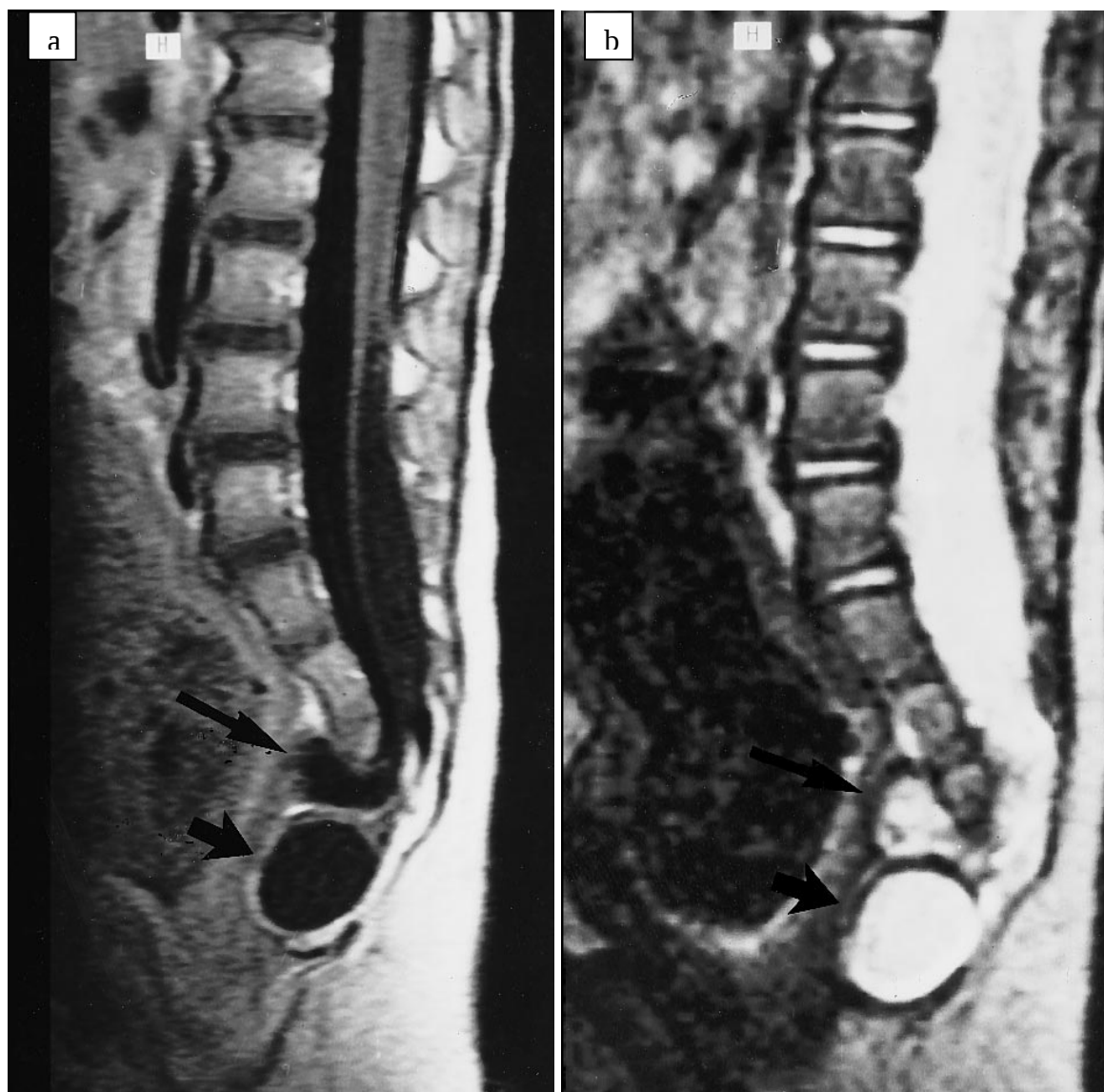


Figure 16: IRM médullaire, coupes sagittales, en séquences T1 [a] et en T2 [b] : méningocèle antérieure isodense au LCR (flèche fine) et masse pré-sacrée (flèche épaisse) / d'après Riebel et al., 1999 [37].

La nature histologique est très variable d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille [41].

La **méningocèle antérieure sacrée** représente la majorité des masses pré-sacrées du syndrome de Currarino. Elle est citée à de nombreuses reprises, dès les premières publications à ce sujet [5, 26, 27, 28]. Selon les auteurs, sa fréquence est évaluée entre 13 et 65% [29, 32]. Par définition, il s'agit d'une ectopie des méninges renfermant du liquide céphalorachidien, et possédant un pédicule étroit le plus souvent imperméable. Sa communication avec le LCR est

cependant fréquente dans la maladie de Currarino et les risques de complications méningées la font donc rechercher systématiquement. Ses autres complications sont sa rupture spontanée, son abcédation, et les lésions progressives des racines nerveuses sacrées [26].

Avec une fréquence évaluée entre 40 et 63%, le **tératome** est la seconde masse pré-sacrée rapportée [33, 34]. Il s'agit d'un tissu mixte complexe se composant d'organes différenciés. Il n'a pas la gravité du tératome sacro-coccygien classique qui touche 1/40 000 nouveau-nés avec une prédominance féminine nette. Pourtant, la complication la plus menaçante de cette pathologie est la dégénérescence maligne.

L'examen anatomopathologique de la masse pré-sacrée peut donner divers autres résultats : un **kyste entérique** [4, 5, 30, 42] ou **neuro-entérique** [37], un **lipome** dans environ 2% des cas [4, 5, 37, 42, 35, 30], un **kyste dermoïde** dont la fréquence est évaluée entre 6 et 9% [30, 33, 37, 42], un **hamartome** à hauteur de 1% [30], ou enfin une masse combinant ces différentes histologies. La tumeur reste inclassable dans 4% des cas [30].

Même si le caractère bénin de cette tumeur pré-sacrée est la règle, 7 cas de **dégénérescence** ont déjà été décrits [32, 38, 43, 44, 45, 46]. On compte 4 adultes et 3 enfants âgés de 2 ans. Norum a exposé un cas de léiomyosarcome [46]. En 2004, Urioste a détaillé le cas d'un homme de 19 ans décédé d'une tumeur neuro-endocrine bien différenciée secondaire à la dégénérescence d'un tératome pré-sacré. Il existait une atteinte métastatique du foie, des reins, du pancréas, et des ganglions mésentériques. Dans cette famille, l'auteur compte 9 cas de syndrome de Currarino plus ou moins complets sans autre cas de dégénérescence maligne [32]. 5 publications rapportent la transformation maligne d'un tératome [32, 38, 43, 44, 45]. Dans ce cas, le risque de dégénérescence est évalué à 1%, risque bien moindre que pour les tératomes sacro-coccygiens [4]. Tander décrit, par exemple, un cas de dégénérescence de tératome présacré chez une enfant traitée pour une sténose anorectale découverte à l'occasion

d'une occlusion néonatale. Malgré exérèses et chimiothérapies successives, l'équipe a déploré 3 récurrences diagnostiquées lors de la surveillance des taux sériques d'alpha-fœtoprotéine. La fillette est finalement décédée à l'âge de 4 ans des suites de métastases pulmonaires [43].

L'alpha-fœtoprotéine plasmatique (AFP) est une constante biologique fiable dont l'interprétation n'est difficile que pendant les premières semaines de vie. A la naissance, le taux d'AFP est de l'ordre de 100 000 ng/mL. Il baisse ensuite très rapidement pour atteindre les valeurs normales inférieures à 30 ng/mL dès l'âge de 3 mois. A cette période de la vie, deux dosages à quelques jours d'intervalle sont donc nécessaires pour affirmer la pathologie, à moins que le chiffre ne soit très élevé. En effet, les taux d'AFP en rapport avec une tumeur maligne sont de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de ng/mL.

Pour compléter cette description, il faut mentionner les articles de Martucciello et de Crétolle : cette dernière publie le cas d'un patient porteur du syndrome de Currarino, atteint d'un tératome pré-sacré bénin associé à un neuroblastome pararénal Nmyc négatif avec une mutation du gène HLXB9 (584 del A) [38]. Quant à Martucciello, il rapporte le cas d'une enfant de 4 ans porteuse de la triade de Currarino décédée d'un néphroblastome pelvien [35].

Devant le risque de dégénérescence, Emans recommande l'exérèse chirurgicale de la masse pré-sacrée chez l'enfant. En revanche, il ne la conseille pas chez l'adulte car ce risque est plus faible et son délai prolongé, alors que les complications neurologiques post-chirurgicales sont plus fréquentes [29].

◆ ATTEINTES NEUROLOGIQUES

La **méningite** aigue bactérienne est une des complications neurologiques les plus sévères du syndrome de Currarino. Dans les différentes séries de la littérature, sa fréquence varie entre 7 et 11% [4, 29, 32, 33, 34] et sa mortalité est évaluée à 56% [31].

Dès la description de la maladie, Currarino rapporte un cas fatal de méningite chez un enfant de 17 mois [5]. Depuis, de nombreuses observations ont été publiées [41, 47, 48, 49]. Guérin relate, par exemple, le cas d'une femme de 22 ans ayant présenté une méningite aigue polymicrobienne à *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus constellatus*, et *Prevotella bivia* dans les suites de l'apparition d'une pseudo-tumeur située entre l'anus et le sacrum. Ses antécédents étaient marqués par une dyspareunie et une constipation importante. Les explorations complémentaires ont montré une volumineuse méningocèle antérieure pré-sacrée en communication avec les méninges et dont la face inférieure était directement au contact de la peau. Le reste du bilan a objectivé une agénésie des 2^{ème} et 3^{ème} vertèbres sacrées, ainsi qu'un utérus bicorne. Le diagnostic de syndrome de Currarino a donc été posé et le traitement antibiotique de la méningite a été complété d'une cure chirurgicale de la méningocèle [47]. Cette observation insiste sur le caractère **polymicrobien** de ces méningites. *Escherichia coli* est cité par Lynch dans sa revue de la littérature en 2000 [4]. Les autres germes isolés fréquemment sont : *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Veillonella* et *Prevotella* [47]. Ces microorganismes retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien sont donc classiquement d'**origine digestive**. En effet, la cause de la méningite peut être une fistule entre le canal médullaire d'une part, et la masse pré-sacrée ou le système digestif d'autre part. Pour Crétolle, 60% des masses pré-sacrées communiquent avec les structures neurologiques [38]. En outre, plusieurs exemples de canaux neuro-entériques ont été décrits et ont parfois été à l'origine de méningites [4, 48]. Cela justifie donc leur exérèse systématique [30]. Enfin, l'origine iatrogène représente aussi une cause importante de cette pathologie. Ainsi, les plus grandes

précautions sont-elles actuellement prises lors de la résection de la masse pré-sacrée. Dans son article de 2003, Haga recense les causes de méningite dans le syndrome de Currarino : 65% sont d'origine iatrogène, 16% sont la conséquence d'une communication entre les structures digestives et le LCR, et 16% restent idiopathiques [31].

Sur le plan malformatif, la triade de Currarino est fréquemment associée à des anomalies d'insertion de la moelle terminale. Ainsi, il est préconisé d'effectuer une IRM médullaire de façon systématique chez les patients atteints de ce syndrome. Lynch retrouve une **moelle attachée éventuellement bas insérée** dans 14% des cas [4]. En revanche, dans sa série de 2006, Crétolle met en évidence cette anomalie chez 63% des patients explorés [38]. Les symptômes d'apparition lente et progressive sont représentés par une dysfonction urinaire et digestive [33]. Emans rapporte un cas de moelle attachée compliquée d'hydromyélie et abaissement des amygdales cérébelleuses [29]. Il est recommandé de traiter cette anomalie par une libération de la moelle dans les indications suivantes : soit si elle est symptomatique, soit si l'imagerie met en évidence une diminution du diamètre du canal médullaire, soit, enfin, lorsque son association à une tumeur pré-sacrée fait pratiquer une intervention. En respectant ces indications, Crétolle compte alors 53% d'opérations sur la moelle [38].

Une **hydrocéphalie** peut être présente mais doit faire rechercher une anomalie génétique plus étendue englobant le gène SHH (*Sonic Hedgehog gene*) responsable de l'holoprosencéphalie et contigu au gène HLXB9 du syndrome de Currarino. Dans ce cas, il peut exister des difficultés d'apprentissage [30]. Enfin, O'Riordain a décrit un cas de tumeur du tronc cérébral responsable d'hydrocéphalie chez un patient atteint de la triade [41].

D'autres observations rapportent des **lipomes intraspinaux** [4, 37, 42].

En ce qui concerne les **symptômes** neurologiques, ils sont essentiellement secondaires à la masse pré-sacrée. Ils peuvent être centraux : nausées, céphalées augmentées aux efforts de toux. Ils peuvent être dus à la compression des racines nerveuses par cette masse : paresthésies des membres inférieurs, éventuellement responsables d'anomalies de la marche, ou encore troubles sphinctériens comme une anesthésie en selle ou une incontinence [4, 26, 29].

Les **fonctions supérieures** sont habituellement normales chez les patients atteints du syndrome de Currarino. Les rares cas de retard mental ou de difficultés d'apprentissage sont à mettre en rapport soit avec une maladie associée (holoprosencéphalie), soit avec une pathologie secondaire (souffrance fœtale aigue) [30, 50].

◆ ATTEINTES GÉNITALES

Dans sa revue de la littérature, Lynch observe une atteinte génitale chez 19% des femmes porteuses du syndrome de Currarino [4].

Les **symptômes** sont dominés par des dysménorrhées ainsi que des dyspareunies [4, 47]. De nombreuses **malformations** de l'appareil génital sont décrites dans cette maladie. On connaît, par exemple, une duplication vaginale avec ou sans duplication utérine incluant parfois le col utérin [33, 37, 48]. Il peut exister des cloisons vaginales ou utérines avec, au maximum, un utérus bicorne [4, 41, 47, 48]. Enfin, plusieurs auteurs rapportent des cas de fistules recto-vaginales ou encore recto-vestibulaires [4, 37] (*Figure 17*).

D'autre part, il faut craindre des **complications obstétricales**. Il s'agit, le plus souvent, d'un allongement important du travail avec d'éventuelles conséquences foetales. Certaines souffrances fœtales aiguës ont été responsables de retard mental initialement imputé au syndrome de Currarino [50]. De ce fait, Friedmann recommande de pratiquer une césarienne programmée systématique chez les patientes porteuses du syndrome de Currarino [48]. Enfin, Nappi publie en 2006 l'observation d'une femme de 27 ans présentant un syndrome de Currarino et une léiomyomatose péritonéale disséminée. Cette tumeur bénigne d'origine Müllerienne est rare et c'est le premier cas rapporté de cette association pathologique [51].

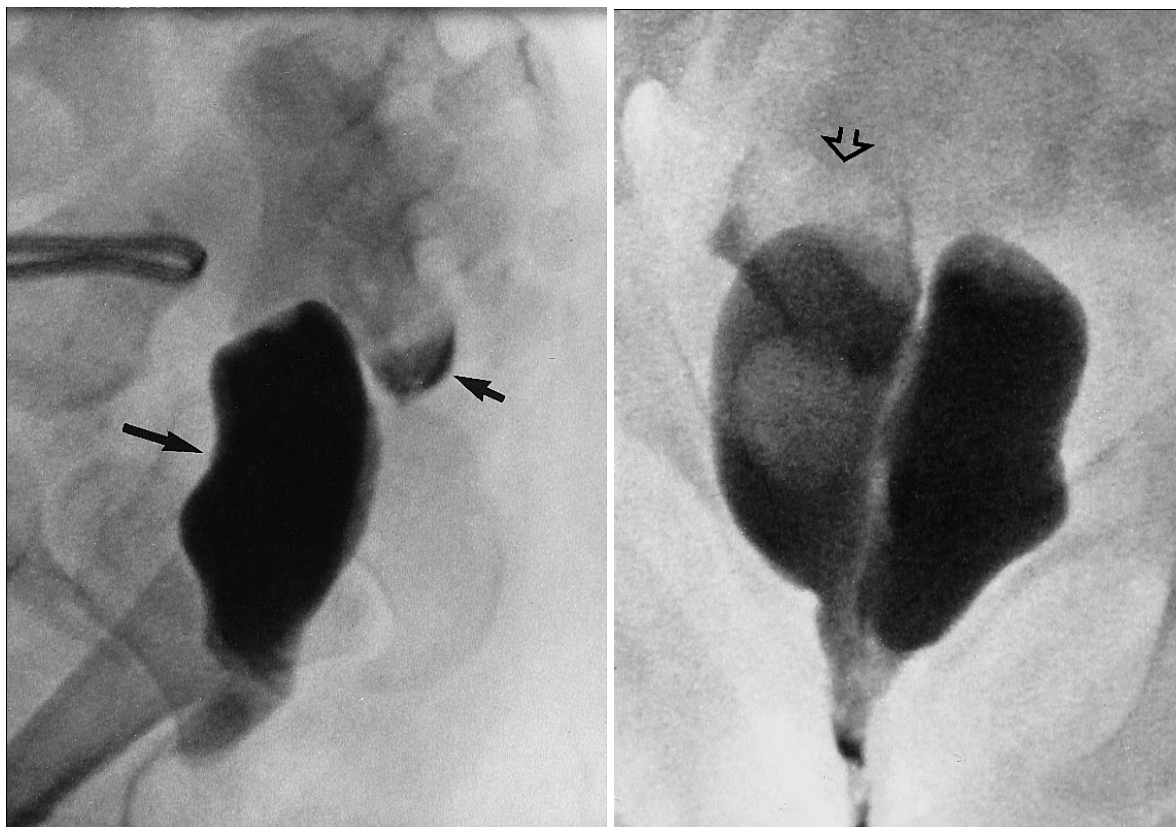


Figure 17: a) Fistule recto-vaginale (flèche fine : vagin ; flèche épaisse : rectum) et b) duplicité vaginale (flèche : rectum) / d'après Riebel et al., 1999 [37].

◆ ATTEINTES DIGESTIVES

Tous les auteurs observent que les symptômes digestifs occupent souvent le premier plan.

La **constipation** est le maître symptôme de la maladie de Currarino. Certains auteurs évaluent sa fréquence à 100% [30] alors que d'autres ne comptent que 41% [4]. Elle est caractérisée par son début très précoce dans l'enfance et son opiniâtreté. Elle persiste parfois malgré les traitements médico-chirurgicaux. Lee estime que 18% des patients subissent des lavements occasionnels et que cette pratique est régulière pour 9% d'entre eux. Les traitements laxatifs sont utilisés fréquemment par 18% des malades et 9% des sujets en prennent de façon occasionnelle [33]. Cette constipation peut être due soit à une malformation ano-rectale, soit à une compression extrinsèque par la masse pré-sacrée, soit encore à des anomalies neurologiques secondaires à une anomalie médullaire [4, 29]. Selon certains auteurs, elle s'apparente à une pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC). Crétolle la retrouve chez 27,5% des patients de sa série et estime, comme Martucciello, qu'elle serait secondaire à un défaut d'innervation intrinsèque des parois digestives [35, 38]. Martucciello rapporte d'ailleurs 2 observations où le syndrome de Currarino est associé à une **maladie de Hirschsprung** prouvée histologiquement.

Enfin, un **sepsis péréal** est relevé dans 11% des cas [4]. Il peut être révélateur de la maladie.

◆ ATTEINTES UROLOGIQUES

Dans leurs revues de la littérature portant sur plus de 200 patients, Urioste et Lynch estiment respectivement à 21% et 35% les cas d'atteinte de l'appareil urinaire chez les sujets porteurs du syndrome de Currarino [4, 32].

L'anamnèse retrouve des antécédents **d'infections urinaires récurrentes** dans 18 à 33% des cas [29, 34]. Un **reflux vésico-urétéral** uni- ou bilatéral est mis en évidence chez environ 10% des patients explorés [33, 34]. Il est alors nécessaire de mettre en place une antibioprophylaxie jusqu'à une éventuelle chirurgie, pratiquée après le traitement du syndrome de Currarino [35]. En l'absence de cette prise en charge, le reflux peut s'accompagner d'hydronéphrose secondaire [4, 41].

La majorité des auteurs citent ces deux anomalies fréquentes mais les publications montrent aussi la grande variété des atteintes de l'arbre urinaire. Une duplicité rénale et/ou urétérale est souvent mise en évidence [4, 33]. D'autres anomalies sont retrouvées plus rarement : un rein en fer à cheval, un rein unique et des fistules recto-urétérales [4, 33, 35, 52, 53]. Plusieurs équipes rapportent des symptômes d'incontinence urinaire souvent liés à une vessie neurologique [4, 35, 41].

Lors du diagnostic de syndrome de Currarino, il est donc admis de proposer systématiquement une **échographie du rein et des voies urinaires** éventuellement complétée d'une **cystographie rétrograde** [35]. Certains centres préconisent d'y associer des **explorations urodynamiques** [29, 30].

III.2.D GÉNÉTIQUE

Le syndrome de Currarino est une maladie **autosomique dominante à pénétrance incomplète et expressivité variable**.

Dès sa description en 1981, Currarino évoque son origine génétique [5]. Devant la forte prédominance féminine de cette pathologie, la première hypothèse est une transmission liée au chromosome X mais elle est rapidement mise en défaut et, en 1983, Yates prouve que cette affection se transmet selon le modèle **autosomique dominant** [26].

Cet auteur précise que la **pénétrance** du syndrome de Currarino est incomplète : alors qu'une personne atteinte d'une mutation présente des traits pathologiques, un de ses parents, ayant le même génotype, peut avoir un phénotype strictement normal. Lynch a observé que 4% des patients porteurs de l'anomalie génétique étaient asymptomatiques [4].

L'autre caractéristique de cette maladie génétique est son **expressivité** variable : des individus ayant la même anomalie génétique peuvent présenter plusieurs degrés d'atteinte. Dans le syndrome de Currarino, il existe des formes mineures, des formes modérées et une forme sévère, la triade, ainsi que de multiples pathologies associées. Tous ces types d'atteintes peuvent être retrouvés dans une seule famille et donc être causés par une seule et même mutation. Il n'a pas été montré de corrélation entre le génotype et le phénotype [4, 34]. La mise en évidence d'une certaine mutation génétique ne permet donc de prévoir ni le type ni le degré d'atteinte que présentera le patient.

Pour expliquer cette grande variabilité intra-mutationnelle, on suspecte l'existence de gènes modificateurs [28]. En outre, l'haploinsuffisance limite l'expression de HLXB9 muté : le degré de transcription semble donc variable pour une même mutation [34].

En 1995, Lynch présente la région 7q36 comme région candidate pour le gène du syndrome de Currarino [27]. Et, dès 1998, Ross identifie le gène HLXB9 comme responsable de l'agénésie sacrée héréditaire [28].

Le gène **HLXB9** est un homéogène situé en 7q36 entre les marqueurs microsatellites D7S559 et D7S2423 (Figure 18). Dans la littérature, il est aussi nommé HB9, HOXHB9, SCRA1 et SAAG. Sa nomenclature est la suivante : OMIM#142994.

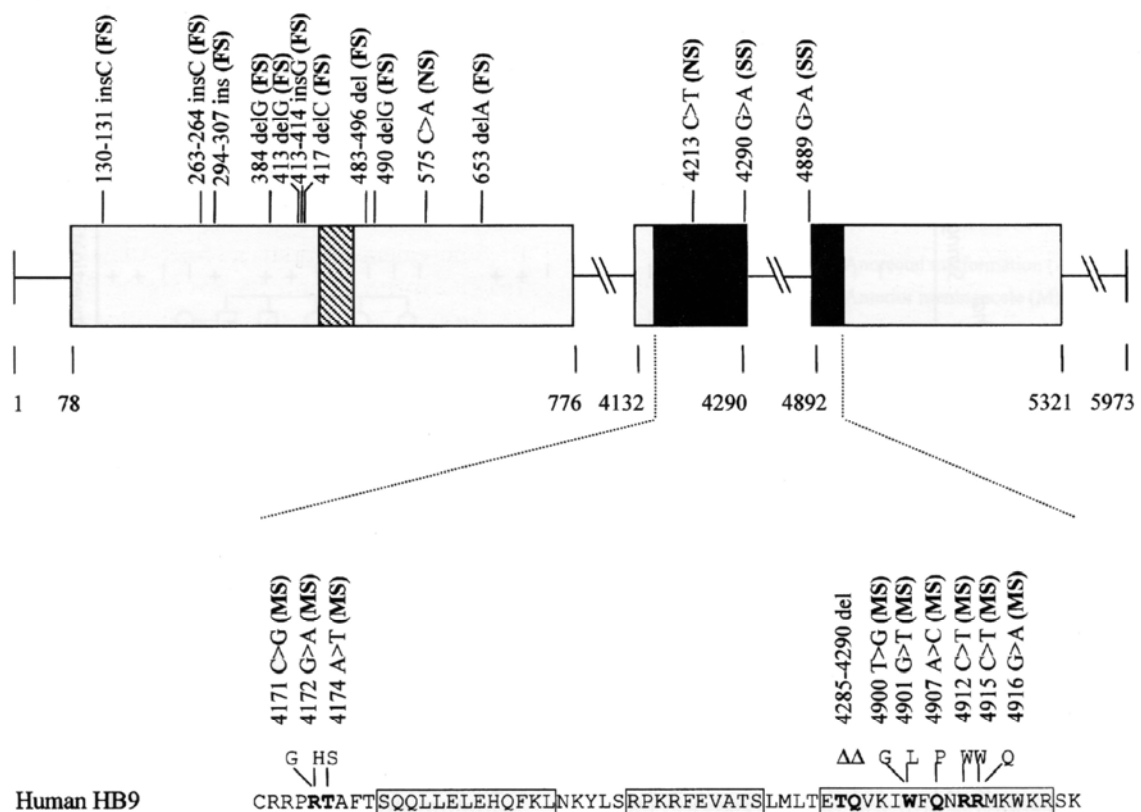


Figure 18: Représentation du gène HLXB9 : les trois rectangles correspondent aux trois exons ; dans l'exon 1, la région hachurée correspond au domaine polyalanine ; les régions noires des exons 2 et 3 représentent l'homéodomaine ; spectre des mutations répertoriées par Köchling en 2001 / d'après Köchling et al., 2001 [34].

C'est un gène de 4,83 kb constitué de 3 exons. Il produit un ARN messager de 1206 pb traduit en une protéine nommée HB9. Cette protéine pèse 40,9 kDa et compte 401 acides aminés. Elle comporte un **domaine polyamine**, un **homéodomaine**, un domaine de liaison à l'ADN en double hélice et un signal de localisation nucléaire contenu dans l'homeobox. Il existe des protéines homologues chez la souris (Hlxb9) et chez la drosophile. Il s'agit d'un **facteur de transcription intranucléaire intervenant dans le développement de la partie caudale de l'embryon** [38, 54]. Cette protéine est exprimée, durant l'embryogénèse, au niveau de différents organes et tissus: le pharynx, les amygdales, le poumon, le système digestif (l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle), le pancréas, la corne antérieure de la moelle épinière, et enfin au niveau de la prostate. Sa localisation est intracellulaire [54].

Les mutations du gène HLXB9 peuvent être identifiées par une technique de FISH grâce à une sonde spécifique. Elles sont responsables du syndrome de Currarino, mais il faut noter qu'une translocation au niveau de ce gène est retrouvée dans une tumeur myéloïde maligne [54]. On trouve une mutation de HLXB9 dans la moitié des cas de syndrome de Currarino [38]. Ce syndrome n'est **familial** que dans la moitié des cas [38, 37]. Il existe donc des cas **sporadiques** malgré le faible niveau de mutation de novo. Une mutation de HLXB9 est retrouvée chez la quasi-totalité des patients ayant une forme familiale et dans environ 30% des cas sporadiques [4]. Les autres cas peuvent être expliqués, soit par une mutation non identifiée de ce gène, éventuellement intronique, soit par une mosaïque somatique, soit encore par une hétérogénéité génétique.

On constate que 50% des **mutations** de HLXB9 sont situées dans l'homéodomaine, domaine le plus conservé de la protéine HB9 et responsable de sa liaison à l'ADN et de sa translocation intranucléaire [34]. Dans sa série, Crétolle observe des mutations ponctuelles

dans 80% des cas. Elles se composent de 50% de mutations modifiant le cadre de lecture, de 25% de mutations non-sens, et de 25% de mutations faux-sens [38]. On recense actuellement une vingtaine de mutations dans la littérature. La majorité d'entre elles est située soit dans l'exon 1, soit dans l'homéodomaine. Toutes ces mutations sont responsables d'une modification de la réplication entraînant l'introduction précoce de codons stop avec apparition d'une protéine tronquée ayant perdu sa de fonction. Chez certains patients présentant des traits du syndrome de Currarino, l'analyse génétique peut montrer des réarrangements cytogénétiques complexes : des microdélétions touchant la région 7q36 peuvent résulter soit d'une translocation parentale équilibrée, soit d'une mutation de novo [55]. Alors, des signes d'holoprosencéphalie peuvent être présents car le gène SHH (*Sonic Hedgehog gene*) est situé à proximité de HLXB9.

III.2.E EMBRYOGENÈSE

Il persiste actuellement un débat concernant les origines embryologiques de ce syndrome. Lors de la description de la triade, G. Currarino propose une explication incriminant la neurulation primaire. En 1999, Gegg met en cause un défaut de neurulation secondaire.

Au cours de l'**embryogenèse normale**, à la fin du premier mois de gestation, l'ébauche du système nerveux central apparaît dans la région dorsale médiane de l'embryon sous forme d'un épaississement de l'ectoblaste (couche superficielle dorsale de l'embryon) [56] (*Figure 19.1*). C'est la plaque neurale (*Figure 19.2*). Son développement est induit par la corde dorsale sous-jacente. Les bords s'épaississent progressivement cependant que la ligne médiane se déprime, devenant la gouttière neurale (*Figure 19.3*). Les rebords de la gouttière se

rapprochent puis fusionnent dans la région dorsale moyenne (*Figure 19.4*). Cette fusion progresse en direction crâniale et caudale pour ne plus laisser que les neuropores antérieur et postérieur qui se fermeront ultérieurement. Les cellules intermédiaires entre gouttière neurale et ectoblaste constituent les crêtes neurales, qui s'isolent ensuite de part et d'autre du tube neural et donnent les somites (*Figure 19.4*). Celles-ci encerclent alors le tube neural et la corde sous-jacente pour donner naissance aux futures vertèbres qui séparent définitivement les structures neurologiques et le système digestif. A l'extrémité caudale de l'embryon, apparaît une masse formée de cellules pluripotentes: l'éminence caudale (*Figure 20.A*) d'où dérivent le tube digestif primitif, le sacrum et le tractus uro-génital. L'accroissement de cette région et la courbure progressive de la face ventrale de l'embryon sont responsables du déplacement ventral de la membrane cloacale (*Figure 20.B*) et de l'endovagination du sac vitellin qui forme l'intestin primitif. La partie caudale de celui-ci se dilate et devient le cloaque dont la cloison ventrale est constituée de la membrane cloacale (*Figure 20.C*). Le septum urorectal croît en sa direction (*Figure 20.D*) pour fusionner avec elle et générer le sinus urogénital ventral et le canal anorectal postérieur (*Figure 20.E*).

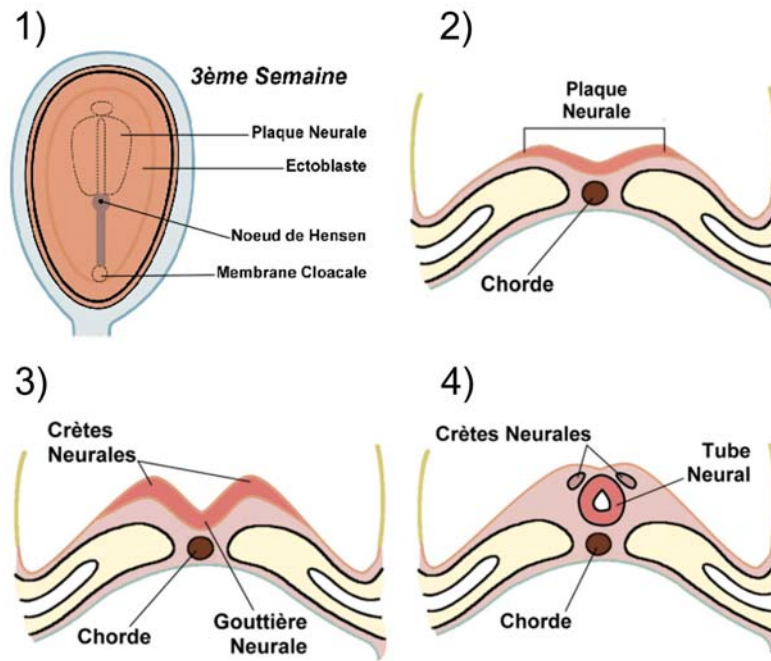


Figure 19: Embryogenèse normale du tube neural. / d'après [56].

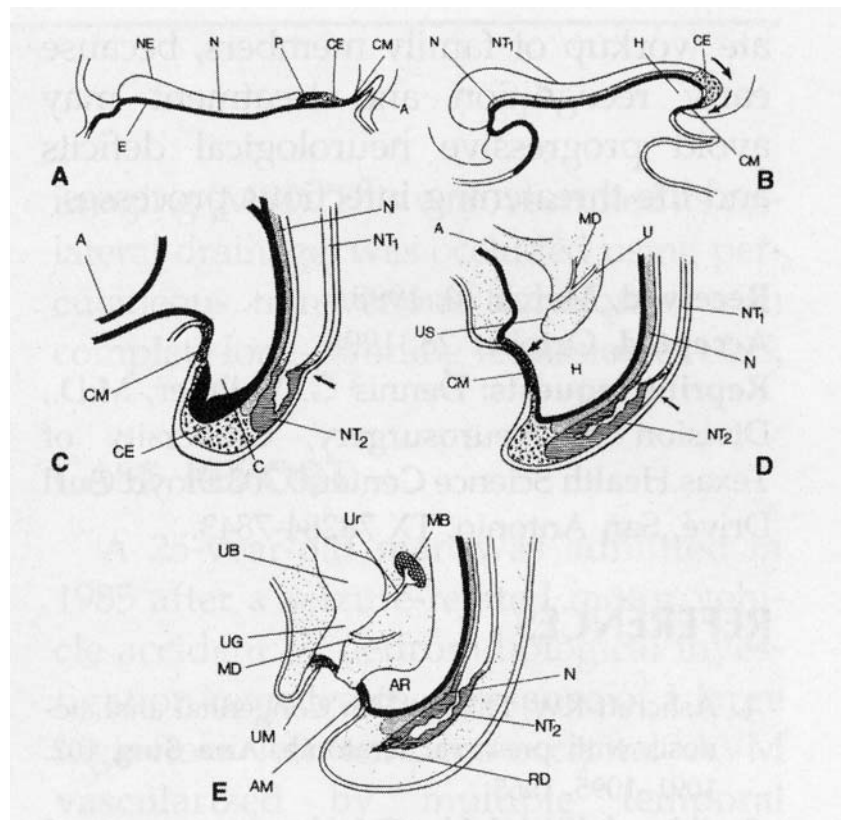


Figure 20: Schémas de l'embryogenèse normale de la partie caudale de l'embryon (A : allantoïde ; AM : membrane ano-rectale ; AR : canal anorectal ; C : cloaque ; CE : éminence caudale ; CM : membrane cloacale ; E : endoderme ; H : intestin primitif ; MB : blastème métanéphrique ; MD : canal mésonephrique ; n : notochorde ; NE : neuroectoderme ; NT₁ : tube neural primaire ; NT₂ : tube neural secondaire ; P : fente primitive ; RD : différenciation rétrogressive ; U : urètre ; UG : sinus uro-génital ; UM : membrane uro-génitale ; UR : urètre ; US : septum uro-rectal) / d'après Gegg et al., 1999 [52].

En 1981, **Currarino** propose le modèle du **syndrome de la chorde fendue** (split notochord) [5] (*Figure 21*). Avant l'apparition de la chorde, il persisterait des adhérences caudales entre l'endoderme (qui donnera l'intestin primitif) et l'ectoderme neural (qui donnera le tube neural). Celles-ci seraient responsables du déplacement latéral de la chorde ou de sa scission en deux lors de sa formation ainsi que de l'insuffisance de son développement caudal. Ces anomalies empêcheraient la fermeture de la partie antérieure des vertèbres caudales de l'embryon, futurs éléments sacrés et coccygiens. Les structures digestives et neurologiques se développant donc de façon contiguë, il existerait un risque de communication entre elles par l'intermédiaire de fistules ou même de masses comme les méningocèles ou les kystes entériques, responsables de complications infectieuses. À la place de la chorde caudale, des cellules souches pluripotentes persisteraient et pourraient évoluer vers un tératome. D'autre part, la diminution de la surface d'accolement entre les structures digestives et l'ectoderme ventral au niveau de la membrane cloacale serait responsable des malformations ano-rectales. Enfin, l'absence de la chorde caudale diminuerait le développement des motoneurones de la corne antérieure conduisant aux rares anomalies motrices observées dans le syndrome de Currarino [27].

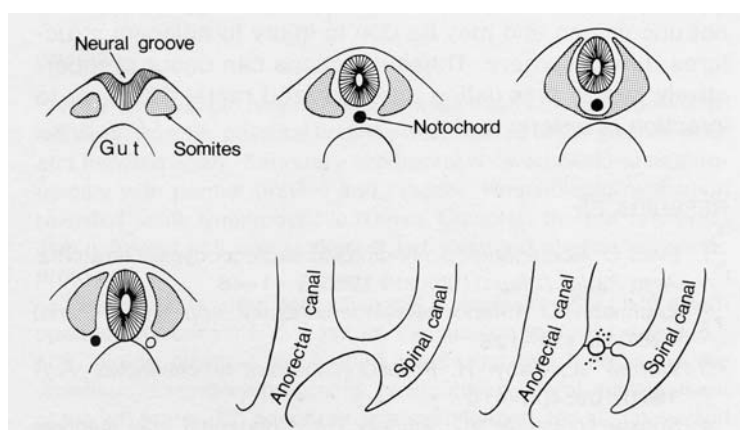


Figure 21: 1ère ligne : Développement normal du tube neural (Neural groove : gouttière neurale ; gut : intestin primitif); 2ème ligne : Défaut de fermeture antérieure d'une vertèbre. La chorde est fendue ou déplacée latéralement, avec formation d'adhérences entre l'intestin primitif et le tube neural. Coupes sagittales montrant la communication neuro-entérique. / d'après Currarino et al., 1981 [5].

D'après **Gegg**, ce processus de neurulation primaire est mis en défaut pour expliquer les anomalies de la région caudale [52]. La **neurulation secondaire** aboutit à la formation des segments sacrés et coccygiens de la moelle épinière. Cette étape de l'embryogenèse est bien caractérisée chez le poussin et la souris mais encore mal connue chez l'Homme. Il se formerait, à l'extrémité caudale de la chorde, une masse anormale dite tératomateuse contenant des résidus mésenchymateux pluripotents. Elle serait capable d'engendrer des structures ganglionnaires (dérivées des crêtes neurales), mais aussi des fibroblastes, des os, des vaisseaux sanguins, de la graisse et des myoblastes. Lors de la neurulation secondaire, soit par le biais d'un déplacement latéral de la notochorde, soit à cause de l'absence de signal notochordal, cette éminence caudale tératogémateuse resterait physiquement attachée au cône terminal médullaire en arrière et à la jonction ano-rectale en avant. Cela entraînerait donc une malformation des précurseurs des systèmes digestif, sacré et uro-génital. Ces structures resteraient en communication entre elles et avec le tube neural secondaire par l'intermédiaire de canaux désorganisés.

Actuellement, les anomalies embryologiques responsables du Syndrome de Currarino ne sont donc pas connues de façon précise. Le seul élément certain est que cette maladie trouve son origine dans un **défaut de séparation dorso-ventrale entre l'ectoderme neural et l'endoderme digestif de l'éminence caudale de l'embryon.**

III.2.F DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome de Currarino peut être plus ou moins difficile selon le mode de révélation de la maladie. La constipation est le principal symptôme mais il est très peu spécifique. En revanche l'agénésie sacrée en cimeterre est, elle, quasiment pathognomonique de cette affection. C'est pourquoi, Martucciello propose une **radiographie standard du sacrum** de face systématique en cas de constipation sévère inexpiquée, de malformation ano-rectale, de masse pré-sacrée, en cas de suspicion de syndrome de régression caudale ou dans le cadre d'une enquête familiale [35]. L'auteur publie un arbre décisionnel regroupant les explorations complémentaires à pratiquer chez un patient suspect de syndrome de Currarino (*Figure 22*). Cette attitude est très invasive et reste discutée. Riebel, lui, recommande la pratique d'une **échographie lombo-sacrée et pelvienne** lorsqu'un sujet souffre de constipation opiniâtre dès l'enfance et à fortiori s'il a des antécédents de malformation ano-rectale [37]. En effet, l'échographie donne habituellement le diagnostic, au moins chez le nouveau-né et chez l'enfant. Secondairement, l'**IRM des régions pelvienne et médullaire** précise le diagnostic, recherche les complications, et donne une représentation anatomique optimale utile en pré-opératoire. Les atteintes associées sont nombreuses et leur recherche systématique dépend de leur fréquence et de leur gravité.

La recherche d'une **moelle attachée** est indispensable. Celle-ci est mise en évidence par l'IRM médullaire et sa gravité est évaluée par l'examen clinique [38].

Les **voies urinaires** sont explorées par l'échographie de façon systématique une fois le diagnostic de syndrome de Currarino posé. Les avis des auteurs divergent à propos de l'indication de la cystographie : systématique ou seulement sur point d'appel [29, 35, 37]. De même, il n'existe pas de consensus sur l'opportunité de pratiquer des explorations urodynamiques systématiques.

Sur le plan digestif, d'après Martucciello, il est conseillé de pratiquer une biopsie digestive à la recherche d'une **maladie de Hirschsprung** chez tous les patients souffrant de constipation, c'est-à-dire chez la quasi-totalité des malades [35].

De plus, Martucciello est le seul auteur à préconiser une échographie **cardiaque**. Bien que des malformations cardiaques n'aient jamais été décrites dans le syndrome de Currarino, la fréquence de ces anomalies dans le syndrome voisin de régression caudale justifierait leur recherche.

Aucun auteur ne préconise la pratique d'explorations **gynécologiques** avant la grossesse.

En outre, lors de la découverte d'un cas de syndrome de Currarino, une **enquête familiale** est indispensable. D'une part, elle est nécessaire pour faire un conseil génétique éclairé : dans une famille donnée, le syndrome de Currarino est-il sporadique ou familial ? D'autre part, elle débouche sur la prise en charge des patients non dépistés jusqu'alors.

Martucciello recommande de pratiquer une radiographie standard du sacrum de face à tous les apparentés susceptibles d'être atteints [35]. Riebel, lui, préconise d'abord une échographie de la moelle lombo-sacrée éventuellement complétée d'une radiographie si elle est normale [37].

L'échographie est, d'après lui, aussi performante que les autres examens, qui sont plus coûteux et plus irradiants. Elle permet de poser le diagnostic, mais aussi d'explorer les voies génitales et urinaires. De plus, Crétolle a décrit 2 patients atteints du syndrome de Currarino qui présentaient une masse pré-sacrée alors que leur sacrum était anatomiquement normal.

Dans ces deux cas, la tumeur était symptomatique et avait fait porter le diagnostic ; mais cette observation met en évidence l'insuffisance de la pratique isolée de la radiographie du sacrum.

Actuellement, l'IRM médullaire n'est pas systématique lorsque la radiographie est normale chez un parent asymptomatique, sauf si une mutation de HLXB9 a été mise en évidence.

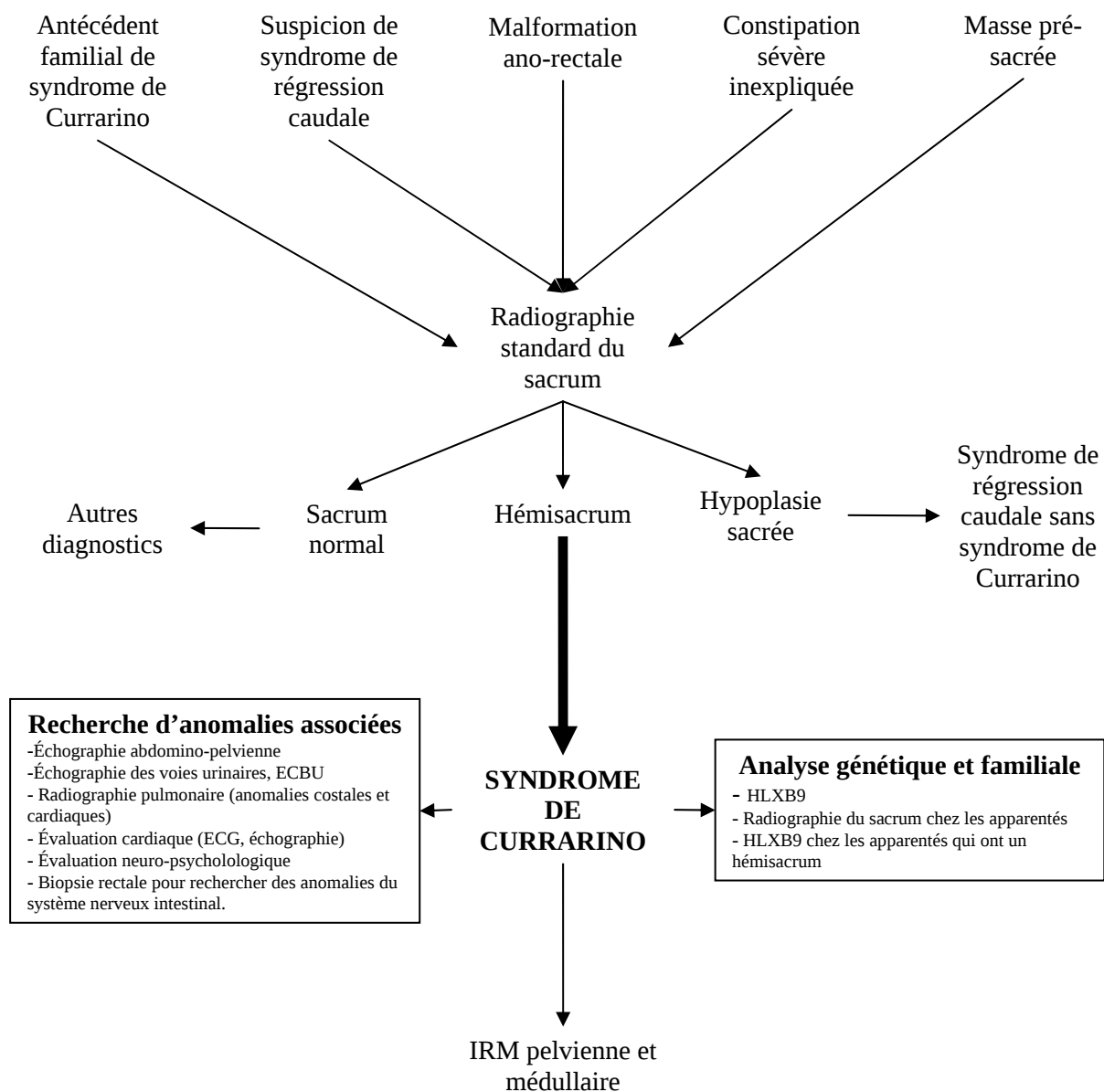


Figure 22: Examens complémentaires à pratiquer devant une suspicion de syndrome de Currarino / d'après Martucciello et al., 2004 [35].

III.2.G DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Du fait de l'expressivité variable du syndrome de Currarino, les patients atteints présentent des phénotypes très différents. Ceci est une difficulté supplémentaire pour le clinicien qui doit écarter les nombreux diagnostics différentiels.

Le premier d'entre eux est représenté par le **syndrome de régression caudale** [57, 58]. Ce syndrome malformatif associe une réduction du nombre des vertèbres sacrées et coccygiennes avec un raccourcissement des membres inférieurs et des anomalies génito-urinaires et cardiovasculaires. L'incidence est estimée à 1/60 000 naissances avec un sexe ratio homme/femme de 2,7/1. Ce syndrome est particulièrement fréquent en cas de diabète maternel mais seulement 16 à 22% des enfants atteints ont des mères diabétiques. On a déjà observé le rôle tératogène de certaines substances, comme par exemple l'acide rétinoïque. Des causes génétiques sont suspectées car des antécédents familiaux de spina bifida occulta ont été rapportés. Enfin, une hypoperfusion placentaire serait impliquée dans la genèse de cette pathologie. Son étiologie est donc hétérogène et aboutit à une anomalie de développement touchant l'éminence caudale avant le 28^{ème} jour de gestation. La prise en charge des patients est multidisciplinaire et porte essentiellement sur les troubles neuro-orthopédiques des membres inférieurs et sur l'incontinence urinaire et fécale. En revanche, l'intelligence est normale de même que la survie, dans les cas fréquents où les organes vitaux sont indemnes.

Devant la masse pré-sacrée, on peut évoquer un **tératome sacro-coccygien**. Cette tumeur plutôt postérieure, de diagnostic souvent ante-natal, est plus fréquente chez la petite fille avec un sexe ratio homme/femme de 1/3. Si environ 90% de ces tumeurs sont bénignes en période

néonatale, le taux de malignité atteint 67% après l'âge de 2 mois, avec alors une augmentation de l'alpha foeto-protéine plasmatique. Le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse précoce et la surveillance des taux d'alpha foeto-protéine est indispensable car la récurrence maligne est possible [4, 59].

La constipation sévère représente le symptôme principal de la maladie de Currarino. Pourtant, ce signe clinique n'est pas du tout spécifique et peut être le signe révélateur de multiples pathologies. La première cause est évidemment la constipation fonctionnelle. Pourtant, la **maladie de Hirschsprung** doit être éliminée. Cette anomalie de développement du système nerveux digestif est fréquente puisqu'elle touche 1 nouveau-né sur 5000. Elle se définit par l'absence de cellules ganglionnaires assurant l'innervation intrinsèque des couches musculaires de l'intestin terminal. Elle se traduit par une occlusion intestinale basse ou une constipation opiniâtre. Après un diagnostic histologique, le traitement est chirurgical. Il consiste en la résection du segment intestinal aganglionnaire. La majorité des cas sont sporadiques mais des facteurs génétiques jouent un rôle important. Les mutations du gène RET sont responsables de la moitié des formes familiales et de certains cas sporadiques [57]. Il faut noter que dans deux cas rapportés par Martucciello, le syndrome de Currarino était associé à une maladie de Hirschsprung [35]. Les autres causes de constipation néonatale sont les **malformations ano-rectales**, le **microcolon**, la **mucoviscidose**, et l'**hypothyroïdie** [4].

Ensuite, on peut évoquer le **syndrome de VATER**. VATER est un acronyme pour des termes anglais signifiant l'association de malformations costo-vertébrales (Vertebral defects) à une imperforation anale (Anal atresia), une atrésie de l'œsophage avec fistule trachéo-œsophagienne (TracheoEsophageal fistula) et des anomalies radiales (Radial dysplasia) responsables d'anomalies pré-axiales des membres supérieurs [57]. La description

d'anomalies associées du coeur, du rein et des membres a fait élargir l'acronyme à VACTERL (Cardiac, Renal et Limbs). Pour étiqueter une association malformative VATER, il est nécessaire d'observer au moins 3 des 4 signes cardinaux de l'acronyme. La prévalence à la naissance de cette association malformative varie de 1 cas pour 6 250 à 1 cas pour 3 333. Presque tous les cas d'association VATER sont sporadiques, et aucune étiologie tératogène ou chromosomique n'est retenue.

Le **syndrome OEIS** peut aussi être évoqué. Carey a décrit cette entité en 1978 : il s'agit d'une combinaison d'anomalies comprenant une Omphalocèle, une Extrophie du cloaque, une Imperforation anale, et des anomalies médullaires (Spine en anglais) [57, 60]. L'origine de cette pathologie est mal connue même si la cause génétique est suspectée.

Enfin, il faut écarter le diagnostic de **séquence de Potter**. Elle associe une maladie rénale sévère (souvent une agénésie rénale bilatérale), une hypoplasie pulmonaire, des malformations squelettiques (agénésie sacrée, anomalies des membres inférieurs, hémivertèbres), et des anomalies ophtalmologiques et cardio-vasculaires. Cette maladie est généralement fatale dans les premiers jours de vie.

III.2.H TRAITEMENT

La prise en charge des sujets atteints du syndrome de Currarino est **multidisciplinaire**. Les différents spécialistes doivent collaborer dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Chaque atteinte nécessite un traitement particulier en fonction de la gravité potentielle de l'anomalie. Néanmoins, la prise en charge de certaines malformations est codifiée.

Martucciello propose un traitement selon le degré de sévérité du syndrome de Currarino [35] (*Figure 23*).

Classification	Malformations	Traitement
Syndrome de Currarino complet avec méningocèle antérieure	- Hémisacrum - Malformation ano-rectale - Masse pré-sacrée	1) Colostomie 2) Neurochirurgie de la méningocèle 3) PSARP 4) Fermeture de la colostomie
Syndrome de Currarino complet sans méningocèle antérieure	- Hémisacrum - Malformation ano-rectale avec imperforation anale ou fistule recto-vestibulaire - Tératome ou duplication	1) Colostomie 2) PSARP + Exérèse de la masse pré-sacrée 3) Fermeture de la colostomie
	- Hémisacrum - Malformation ano-rectale avec fistule recto-périnéale ou sténose - Tératome ou duplication	1) PSARP + Exérèse de la masse pré-sacrée
Syndrome de Currarino modéré	- Hémisacrum - Malformation ano-rectale	1) Colostomie si besoin 2) PSARP 3) Fermeture de la colostomie
	- Hémisacrum - Masse pré-sacrée (toutes histologies)	1) Exérèse de la masse pré-sacrée avec ou sans neuro-chirurgie
Syndrome de Currarino minime	- Hémisacrum	Abstention thérapeutique

Figure 23: Traitement chirurgical du syndrome de Currarino selon le degré d'atteinte. / d'après Martucciello et al., 2004 [35].

En cas de malformation ano-rectale, on pratique une **ano-rectoplastie sagittale postérieure** (PSARP pour « posterior sagittal anorectoplasty » en anglais). Cette intervention est soutenue par une colostomie provisoire en cas d'imperforation anale ou de fistule recto-vestibulaire.

Lorsqu'une maladie de Hirschsprung a été mise en évidence, on y associe une résection digestive. Pour cet auteur, l'**exérèse de la masse pré-sacrée** est toujours indiquée mais le mode opératoire dépend de sa nature. En effet, hormis dans le cas d'une méningocèle, il est possible d'effectuer cette intervention dans le même temps opératoire que le traitement de la malformation ano-rectale. En revanche, les risques de méningite post-opératoire étant importants, la méningocèle doit être réséquée avec l'aide du neurochirurgien, avant la cure de la malformation ano-rectale [35]. En appliquant ces mêmes critères, Lee a observé que 73% des patients atteints du syndrome de Currarino ne subissaient qu'une intervention combinant la PSARP et la résection de la masse pré sacrée [33].

Les **indications opératoires** sont en effet discutées. Pour Crétolle, les indications chirurgicales sont les suivantes : la masse pré-sacrée à cause du risque de dégénérescence, les complications infectieuses, et la moelle attachée. Dans ce dernier cas, elle conseille une approche périnéale et trans-sacrée sagittale postérieure, qui permet de traiter dans le même temps les anomalies intestinales, tumorales et neurologiques [38]. Contrairement à ces auteurs, Emans ne recommande pas l'exérèse systématique de la masse pré-sacrée chez l'adulte car, d'après lui, le risque de dégénérescence est plus faible et son délai est prolongé par rapport à l'enfant [29].

Les **complications post-opératoires** sont dominées par les infections du système nerveux central, surtout en cas de méningocèle antérieure. Une incontinence urinaire et/ou fécale peut apparaître ou persister après la cure de la malformation ano-rectale. Il n'a pas été constaté de différence significative sur cette complication selon que la prise en charge avait été effectuée en un seul ou en deux temps opératoires [33]. Enfin, il existe des atteintes neurologiques par traumatisme des racines sacrées [48]. Elles seraient plus fréquentes chez l'adulte d'après Emans [29].

III.2.I PRONOSTIC

Chez les patients atteints du syndrome de Currarino, le **pronostic vital** peut être engagé dès la période néonatale. Une malformation ano-rectale, essentiellement une imperforation anale, peut être responsable d'une occlusion digestive néonatale dont le traitement est urgent. Sur le plan infectieux, une méningite aiguë fatale peut survenir soit dès la période néonatale, soit à un âge beaucoup plus avancé [5]. La mortalité dans cette affection est estimée à 56% dans l'article de Haga en 2003 [31]. Enfin, la dégénérescence de la masse pré-sacrée est estimée à 1% pour le tératome. Cette complication menace le pronostic vital des sujets atteints du syndrome de Currarino dès l'enfance. Son diagnostic est parfois difficile car elle peut être secondaire à une récurrence de la tumeur alors même que l'exérèse initiale a été complète [43].

Sur le plan **fonctionnel**, les patients se plaignent essentiellement de la constipation qui peut être très sévère et nécessiter des traitements invasifs comme des lavements itératifs [33]. Au contraire, l'incontinence fécale existe dans certains cas de malformation ano-rectale complexe, ou d'anomalie de l'innervation du tube digestif. Elle peut aussi entrer dans le cadre de troubles sphinctériens dus à une atteinte des racines sacrées, soit par compression de la part d'une masse pré-sacrée, soit secondaire à une moelle attachée. Dans ce dernier cas, l'incontinence urinaire y est fréquemment associée [41]. De ce fait, et à cause d'infections urinaires récurrentes, il faut rechercher des complications rénales allant jusqu'à l'insuffisance rénale [4, 29, 41]. Sur le plan neurologique, les patients présentent rarement un déficit des membres inférieurs invalidant secondaire à une atteinte de la corne antérieure de la moelle.

III.2.J CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC ANTÉ-NATAL

Le syndrome de Currarino se transmet selon le mode autosomique dominant. Par définition, le risque de récurrence s'élève donc à 50%.

Dans l'entourage des patients atteints de formes sévères, les familles peuvent être demandeuses d'un diagnostic ante-natal pour les grossesses ultérieures. Ce diagnostic se fait d'abord par le biais des **échographies ante-natales**, en détaillant la région sacrée à la lumière des antécédents familiaux. Par la suite, le diagnostic génétique n'est possible que dans les familles où la mutation est identifiée. Lors d'une **amniocentèse** au terme de 22 semaines d'aménorrhée, la technique de FISH permet de rechercher une mutation précise sur les cellules amniotiques. Bien plus en amont, il est même possible de proposer un **diagnostic pré-implantatoire**. En 2005, Verlinsky nous présente la première observation de ce type dans le cas d'un syndrome de Currarino familial. La recherche de mutation a été effectuée sur 2 blastomères prélevés sur des embryons obtenus après fécondation in vitro. Sur 17, deux embryons ont pu être réimplantés. Une grossesse simple s'est finalement poursuivie sans encombre. L'amniocentèse n'a révélé aucune anomalie. L'enfant était sain à la naissance [61]. Sur le plan technique, le diagnostic ante-natal du syndrome de Currarino est donc parfaitement réalisable.

Sur le plan **éthique**, pourtant, ce diagnostic ante-natal reste discutable. En effet, cette pathologie est caractérisée par une faible pénétrance et une expressivité variable : Lynch a montré en 2000 que presque un tiers des personnes porteuses d'une anomalie du gène HLXB9 étaient asymptomatiques sur le plan clinique (les anomalies radiologiques sacrées n'ayant aucune traduction clinique) [4]. D'autre part, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le génotype et le phénotype [4, 34]. La découverte du gène muté chez un fœtus poserait

donc un problème éthique complexe puisque l'atteinte précise de l'enfant à naître ne serait pas prévisible. Dans ce cas, l'indication d'une interruption médicale de grossesse serait discutable. En revanche, certains auteurs défendent l'opportunité d'un diagnostic ante-natal dans le syndrome de Currarino dans le but de pratiquer au plus tôt des explorations chez le nouveau-né. En 1997, Friedmann rapporte une observation dans laquelle l'échographie ante-natale pratiquée à 22 SA a permis le diagnostic de cette maladie à la fois chez la mère, qui présentait des antécédents alors non étiquetés, et chez le fœtus. D'une part, cette découverte a permis d'éviter l'accouchement par voie basse en pratiquant une césarienne programmée dans le but de limiter les risques de complications obstétricales, aussi bien pour la mère (travail difficile et prolongé) que pour le nouveau-né (souffrance fœtale aigue). D'autre part, le nouveau-né a bénéficié d'explorations précoces à la recherche d'une masse pré-sacrée avec une éventuelle communication neuro-digestive. Le risque de méningite néonatale à germes digestifs a ainsi pu être minimisé [48].

En conclusion, alors que le diagnostic ante-natal du syndrome de Currarino est techniquement réalisable, son opportunité reste discutée.

III.3 SYNTHÈSE

III.3.A DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE D'UNE MÉNINGITE

♦ Causes des méningites

Les méningites purulentes représentent une part importante de la pathologie infectieuse pédiatrique. Comme nous l'avons énoncé en introduction, la mortalité est de 5% et la morbidité reste élevée avec un taux de 12%, tous âges confondus [1]. Ces méningites peuvent récidiver dans environ 9% des cas [3, 62].

L'origine habituelle d'une infection méningée néonatale est la transmission materno-fœtale. Chez le nourrisson et l'enfant, la première cause de méningite est une contamination hématogène à partir d'un foyer souvent nasopharyngé. Cependant, il existe des méningites d'origine inhabituelle. Dans certains cas, la **contamination méningée peut être directe** ou due à une infection de voisinage [62] (*Figure 24*). Kasiakou, lui, a recensé les pathologies responsables de **méningites récurrentes** [25] (*Figure 24*). Ici, les germes les plus fréquemment en cause sont souvent d'origine cutanée ou ORL : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus*, *Klebsielle*, et les bactéries anaérobies essentiellement représentées par *Bacteroides fragilis*.

Méningites par contamination directe [62]	
1.	Actes paracliniques d'investigation ponction lombaire injection intra-rachidienne
2.	Neuro-chirurgie
3.	Traumatismes cranio-encéphaliques ouverts
4.	Infections ORL chroniques
5.	Malformations ostéo-dure-mériennes : sinus dermique malformation de Mondini méningocèle
6.	Shunt de dérivation
7.	Fistule de LCR post-traumatique sur fracture de la base du crâne
8.	Suppurations intra-crâniennes abcès cérébraux intra-parenchymateux empyèmes sous-duraux d'origine ORL infection materno-fœtale à <i>Proteus</i> avec abcès cérébraux multiples
Causes des méningites récurrentes [25]	
1.	Malformations congénitales de la base du crâne
2.	Traumatismes de l'oreille et fistules post-traumatiques
3.	Malformations congénitales de l'oreille interne
4.	Tumeurs (craniopharyngiome)
5.	Encéphalocèles
6.	Kystes neuro-entériques
7.	Dysplasie fibreuse
8.	Canal cranio-pharyngé persistant
9.	Mastoïdites et otites moyennes chroniques
10.	Déficits immunitaires

Figure 24: Causes inhabituelles de méningites: Méningites secondaires à une contamination directe d'après Bégué [62]; Méningites récurrentes d'après Kasiakou [25].

♦ Explorations complémentaires

Ainsi, après avoir éliminé les causes iatrogènes et post-traumatiques et les infections régionales, il convient de pratiquer des explorations complémentaires à la recherche de malformations congénitales responsables de méningites [3]. L'origine malformative d'une méningite récurrente doit être évoquée même dans les cas où le premier épisode est tardif dans l'enfance ou bien lorsque les épisodes sont séparés d'un laps de temps important [3].

Devant une méningite purulente, et à fortiori s'il s'agit d'une récurrence, il est indispensable d'éliminer une **fuite de LCR**. Celle-ci peut être secondaire à un traumatisme crânien, qu'il faudra rechercher à l'interrogatoire, mais aussi à une malformation congénitale. Le praticien

s'attachera à identifier une rhinorrhée de LCR. Celle-ci est d'aspect fluide et translucide. Elle est classiquement chronique mais intermittente, majorée par la position tête en avant, et augmentée aux efforts de toux et à l'éternuement [17]. Cet écoulement peut être extériorisé au niveau du nez, voire de l'oreille, selon la malformation causale. Elle peut aussi prendre l'aspect d'un encombrement rétropharyngé constant souvent rattaché par erreur à une allergie. La certitude de l'origine cérébro-méningée de ce liquide est habituellement apportée par la mise en évidence de son contenu en glucose grâce à une bandelette réactive. La spécificité de cette technique n'étant pas maximale, elle pourrait être remplacée par la recherche de B2-transferrine, présente uniquement dans le LCR. En dernier recours, il est possible de pratiquer une cisternographie (opacification du LCR) associée à une IRM. Cet examen permet de visualiser et de localiser une éventuelle fistule entre l'espace sous-arachnoïdien et les structures ORL ou cutanées [19]. Actuellement, les techniques d'IRM sont perfectionnées et donnent généralement le diagnostic sans nécessité d'opacification.

Ainsi, il est important de pratiquer une **IRM cranio-cérébrale et médullaire**. Si cet examen permet d'évaluer les éventuelles complications de l'infection, il est primordial dans l'enquête étiologique devant des méningites récurrentes. En fonction des antécédents personnels et familiaux du patient, de l'anamnèse de l'épisode actuel, des signes associés, et des bactéries identifiées en culture, le clinicien doit préciser au radiologue sur quelles structures doivent porter les coupes fines. En effet, bien que leurs conséquences soient parfois dramatiques, les malformations responsables de méningites sont souvent minimales. Un examen IRM standard normal, même répété, ne les élimine pas. Il faut les rechercher de façon spécifique. Lieb rapporte, par exemple, l'histoire d'une enfant ayant présenté 6 épisodes de méningite entre la naissance et 18 mois. Les germes mis en évidence étaient des streptocoques (des groupes B et D), des Staphylocoques (aureus ou epidermidis) et une infection à *Candida albicans*. Après de

multiples imageries cérébrales et médullaires, il a été mis en évidence un kyste neuro-entérique prémédullaire du pharynx. Le traitement chirurgical a consisté en l'ablation du kyste neuro-entérique avec exérèse de la fistule qui mettait en communication le pharynx et la fosse postérieure. L'évolution a été favorable avec absence de récurrence de méningite et développement neurologique satisfaisant hormis une discrète hémiparésie [3]. Cette observation montre l'utilité de rechercher inlassablement une cause malformative lorsque les épisodes de méningites se multiplient.

D'autre part, Drummond propose d'explorer les **voies auditives** des enfants atteints de méningites récurrentes. Il conseille donc un audiogramme systématique à la recherche d'une surdité. Si celle-ci présente des critères qui font écarter la surdité secondaire à la méningite, elle est en faveur d'une anomalie de l'os temporal. Des coupes fines des sinus et de l'os temporal et de la base du crâne seront associées au scanner cérébral afin d'explorer ces régions propices aux communications anormales avec les méninges [19].

Enfin, une récurrence de méningite purulente doit faire rechercher un **déficit immunitaire** [25]. Nous n'exposerons pas les détails de cette étiologie bien qu'elle représente jusqu'à 21% des cas de méningites récurrentes [3]. L'asplénie est une cause d'infections méningées, qu'elle soit congénitale ou acquise. Un déficit en complément, touchant en particulier les complexes C5, C8 et C9, a été mis en cause dans des méningites récurrentes à *Neisseria meningitidis* [3, 19]. De même, il est utile de doser les différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines. En effet, des cas de méningites récidivantes ont été attribués à des déficits en IgG, IgA et IgG2 [1, 19].

◆ **Traitement**

Lorsque la malformation causale est mise en évidence, l'antibiothérapie est complétée par le traitement chirurgical de l'anomalie, dans tous les cas où cela est possible. Ainsi, le risque de récurrence d'infection neuro-méningée sera largement diminué. Ce traitement étiologique est indiqué précocement après le diagnostic. Il peut être pratiqué en urgence si des complications menacent le pronostic vital immédiat. Dans le cas contraire, la chirurgie sera effectuée sous antibiothérapie, après stérilisation du LCR.

III.3.B QUAND ÉVOQUER UN SYNDROME DE CURRARINO ?

Le syndrome décrit par Currarino est une entité rare. Pourtant, chez un patient atteint, la pose du diagnostic conditionne une prise en charge adaptée et globale. Certes le clinicien ne peut connaître en détail de l'ensemble des maladies rares. Il est en revanche nécessaire de savoir évoquer cette maladie devant certains critères.

Le premier d'entre eux est découvert lors de l'interrogatoire : il s'agit des **antécédents familiaux**. Si l'arbre généalogique fait suspecter une transmission autosomique dominante, cet élément est très en faveur du diagnostic. Néanmoins, le fait que la pathologie n'apparaisse pas à toutes les générations n'élimine en rien la maladie car, comme nous l'avons vu, la pénétrance est incomplète.

Le maître symptôme de la maladie de Currarino est la **constipation**. Ce signe clinique est fréquent aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Il peut révéler de multiples pathologies, bénignes ou sévères. Les caractéristiques suivantes doivent néanmoins faire suspecter une cause organique : le début précoce dans l'enfance voire en période néonatale, le caractère opiniâtre, la résistance aux traitements. Gereige rapporte le cas de 2 enfants et de leur père souffrant d'une constipation sévère. L'identification d'une malformation ano-rectale associée à d'autres signes cliniques a fait poser le diagnostic de syndrome de Currarino [40]. Ainsi, le toucher rectal, examen invasif en particulier chez l'enfant, doit être systématiquement réalisé devant une constipation obéissant aux critères exposés ci-dessus. En revanche, si sa normalité est établie, son renouvellement ne sera pas indiqué. Pourtant, certains patients présentent une constipation sans aucune malformation ano-rectale. C'est pourquoi, Martucciello propose une

radiographie standard du sacrum de face devant une constipation sévère, afin de rechercher une agénésie sacrée, signe pathognomonique de la maladie [35].

Les **malformations ano-rectales** peuvent être révélatrices d'un syndrome de Currarino. Les plus typiques sont la sténose et l'imperforation anale. Leur prise en charge nécessite souvent la pratique de radiographies et il suffit donc de penser à vérifier l'intégrité du sacrum.

Lors de la prise en charge d'une **masse pré-sacrée**, l'échographie et l'éventuelle IRM pré-thérapeutiques peuvent mettre en évidence des anomalies associées en faveur d'une triade de Currarino. Le type histologique de la tumeur n'est pas discriminant même si la méninocèle antérieure et le tératome sont les plus évocateurs.

Parmi les atteintes secondaires du syndrome de Currarino, la première qui doit faire suspecter cette maladie est sans doute la **méningite**. En effet, cette complication peut avoir des conséquences dramatiques en l'absence de diagnostic étiologique, puisque son traitement immédiat repose sur une prise en charge médicochirurgicale. Les critères faisant évoquer une origine malformative sont les suivants : méningite aigue bactérienne, éventuellement récidivante, à germes digestifs (*Escherichia coli*, anaérobies...) ou polymicrobienne. Une histoire familiale de méningites doit faire rechercher un syndrome de Currarino. Dans notre observation, c'est ce critère qui a été décisif dans l'enquête étiologique. En effet, la grand-mère paternelle d'El... a souligné très tôt la similitude entre l'histoire de sa petite fille et celle de sa propre fille, III2, qui avait présenté une méningite à Streptocoque B et *Bacteroides*.

Les autres signes pouvant justifier la recherche d'un syndrome de Currarino sont : les **anomalies d'insertion de la moelle terminale**, les **troubles sphinctériens**, les **anomalies de l'appareil urinaire** (duplications, reflux vésico-uréthéral éventuellement compliqué d'infections récurrentes), les **malformations utérines ou vaginales** parfois responsables de complications obstétricales. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la maladie et seule leur association avec d'autres critères doit faire pratiquer des explorations complémentaires.

IV CONCLUSION

Cette observation présente de multiples intérêts pour le pédiatre.

En premier lieu, l'histoire de cette enfant montre que le diagnostic étiologique d'une méningite peut avoir des conséquences thérapeutiques immédiates. En effet, le traitement chirurgical devait ici impérativement être associé à l'antibiothérapie afin d'assurer une évolution favorable.

Malgré la multitude des malformations congénitales exposant au risque de méningite, ce cas clinique rappelle que tout diagnostic passe d'abord par un interrogatoire approfondi, un examen clinique minutieux, et des explorations complémentaires simples. Les examens spécifiques ne doivent être demandés qu'à la lumière des précédents. En fait, ce mode de raisonnement s'applique aussi bien à la médecine du quotidien qu'aux cas les plus exceptionnels.

De plus, tout nouveau diagnostic de syndrome de Currarino est intéressant du fait de la rareté de cette maladie. La mise en évidence d'une telle pathologie permet au clinicien de se documenter et d'accroître ainsi ses connaissances sur le sujet.

Enfin, la découverte d'une maladie génétique prend toujours une dimension familiale.

L'ensemble des apparentés peut bénéficier de ce diagnostic : les sujets atteints seront mieux pris en charge, et le conseil génétique sera éclairé, surtout dans les cas où le gène en cause est identifié.

En conclusion, cette expérience a été très riche aussi bien sur le plan médical que sur le plan humain.

V BIBLIOGRAPHIE

1. NEUROLOGIE PEDIATRIQUE 2^{ème} édition. MS Flammarion. Chapitre 19 : Méningites purulentes du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant. Heron-Longé B, pages 501-511.
2. Bonacorsi S, Houdoin V, Bingen E. Facteurs de virulence associés à *E. coli* responsable de méningite néonatale. Arch Pediatr. 2001 Sep;8 Suppl 4:726s-731s.
3. Lieb G, Krauss J, Collmann H, Schrod L, Sorensen N. Recurrent bacterial meningitis. Eur J Pediatr. 1996 Jan;155(1):26-30.
4. Lynch SA, Wang Y, Strachan T, Burn J, Lindsay S. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. J Med Genet. 2000 Aug;37(8):561-6.
5. Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. AJR Am J Roentgenol. 1981 Aug;137(2):395-8.
6. NEUROLOGIE PEDIATRIQUE 2^{ème} édition. MS Flammarion. Chapitre 6 : Dysraphies médullaires. Malformations de la charnière. Moutard M-L, pages 188-201.
7. Gupta DK, Shastank RR, Mahapatra AK. An unusual presentation of lumbosacral dermal sinus with CSF leak and meningitis. A case report and review of the literature. Pediatr Neurosurg. 2005 Mar-Apr;41(2):98-101.
8. Ackerman LL, Menezes AH. Spinal congenital dermal sinuses: a 30-year experience. Pediatrics. 2003 Sep;112(3 Pt 1):641-7.
9. Hayek G, Mercier P, Fournier HD, Menei P, Pouplard F, Guy G. Sinus dermique avec kyste dermoïde de la fosse cérébrale postérieure révélé par un abcès. A propos de deux cas pédiatriques avec revue de la littérature. Neurochirurgie. 2001 May;47(2-3 Pt 1):123-7.
10. Hsu ST, Yu-Yun Lee J, Chao SC, Hsieh MY, Huang CC. Congenital occipital dermal sinus with intracranial dermoid cyst complicated by recurrent Escherichia coli meningitis. Br J Dermatol. 1998 Nov;139(5):922-4.
11. Kriss TC, Kriss VM, Warf BC. Recurrent meningitis: the search for the dermoid or epidermoid tumor. Pediatr Infect Dis J. 1995 Aug;14(8):697-700.
12. Raqbi F, Zerah M, Bodemer C, Lenoir G. Kystes dermoïdes révélés par une méningite avec compression médullaire. Arch Pediatr. 2001 May;8(5):499-503.
13. Batnitzky S, Keucher TR, Mealey J Jr, Campbell RL. Iatrogenic intraspinal epidermoid tumors. JAMA 1977 Jan 10;237(2):148-50.
14. Stendel R, Pietila TA, Lehmann K, Kurth R, Suess O, Brock M. Ruptured intracranial dermoid cysts. Surg Neurol. 2002 Jun;57(6):391-8; discussion 398.

15. Akhaddar A, Jiddane M, Chakir N, El Hassani R, Moustarchid B, Bellakhdar F. Cerebellar abscesses secondary to occipital dermoid cyst with dermal sinus: case report. *Surg Neurol.* 2002 Sep-Oct;58(3-4):266-70.
16. Schwartz MD, Shaw GJ. Bacterial meningitis secondary to a transthemoidal encephalocele presenting to the emergency department. *J Emerg Med.* 2002 Aug;23(2):171-4.
17. Garg P, Rathi V, Bhargava SK, Aggarwal A. CSF Rhinorrhea and recurrent meningitis caused by transthemoidal meningoencephaloceles. *Indian Pediatr.* 2005 Oct;42(10):1033-6.
18. Schick B, Prescher A, Hofmann E, Steigerwald C, Draf W. Two occult skull base malformations causing recurrent meningitis in a child: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Oct;260(9):518-21.
19. Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Recurrent meningitis in the pediatric patient--the otolaryngologist's role. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 May 25;48(3):199-208.
20. Tullu MS, Khanna SS, Kamat JR, Kirtane MV. Mondini dysplasia and pyogenic meningitis. *Indian J Pediatr.* 2004 Jul;71(7):655-7.
21. Di Rocco F, Marchese E, Tirpakova B, Paludetti G, Moschini M, Maira G. Late spontaneous cerebrospinal fluid fistula in inner ear dysplasia. *Acta Neurochir (Wien).* 2003 Dec;145(12):1133-4; discussion 1134. Epub 2003 Dec 4.
22. Kanda M, Yuhki I, Murakami Y, Hasegawa Y, Kanki T. Monostotic fronto-orbital fibrous dysplasia with convulsion--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002 Jan;42(1):36-9.
23. Laredo JD, Champsaur P, Hamze B. Dysplasie fibreuse des os et dysplasie ostéo-fibreuse. Mise au point. *Ann Radiol (Paris).* 1995;38(5):225-36.
24. Pittet-Barbier L, Grand S, Durand C, Coulomb M. Dysplasie fibreuse des os. *Encycl med chir. Radiodiagnostic I-II - Squelette normal - Neuroradiologie-Appareil locomoteur [31-133-D-10]* 1996.
25. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liaropoulos K, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. *J Infect.* 2005 May;50(4):348-52.
26. Yates VD, Wilroy RS, Whittington GL, Simmons JC. Anterior sacral defects: an autosomal dominantly inherited condition. *J Pediatr.* 1983 Feb;102(2):239-42.
27. Lynch SA, Bond PM, Copp AJ, Kirwan WO, Nour S, Balling R, Mariman E, Burn J, Strachan T. A gene for autosomal dominant sacral agenesis maps to the holoprosencephaly region at 7q36. *Nat Genet.* 1995 Sep;11(1):93-5.

28. Ross AJ, Ruiz-Perez V, Wang Y, Hagan DM, Scherer S, Lynch SA, Lindsay S, Custard E, Belloni E, Wilson DI, Wadey R, Goodman F, Orstavik KH, Monclair T, Robson S, Reardon W, Burn J, Scambler P, Strachan T. A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. *Nat Genet.* 1998 Dec;20(4):358-61.
29. Emans PJ, Kootstra G, Marcelis CL, Beuls EA, van Heurn LW. The Currarino triad: the variable expression. *J Pediatr Surg.* 2005 Aug;40(8):1238-42.
30. Samuel M, Hosie G, Holmes K. Currarino triad--diagnostic dilemma and a combined surgical approach. *J Pediatr Surg.* 2000 Dec;35(12):1790-4.
31. Haga Y, Cho H, Shinoda S, Masuzawa T. Recurrent meningitis associated with complete Currarino triad in an adult—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003 Oct;43(10):505-8.
32. Urioste M, Garcia-Andrade Mdel C, Valle L, Robledo M, Gonzalez-Palacios F, Mendez R, Ferreiros J, Nuno J, Benitez J. Malignant degeneration of presacral teratoma in the Currarino anomaly. *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 30;128(3):299-304.
33. Lee SC, Chun YS, Jung SE, Park KW, Kim WK. Currarino triad: anorectal malformation, sacral bony abnormality, and presacral mass--a review of 11 cases. *J Pediatr Surg.* 1997 Jan;32(1):58-61.
34. Kochling J, Karbasiyan M, Reis A. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2001 Aug;9(8):599-605.
35. Martucciello G, Torre M, Belloni E, Lerone M, Pini Prato A, Cama A, Jasonni V. Currarino syndrome: proposal of a diagnostic and therapeutic protocol. *J Pediatr Surg.* 2004 Sep;39(9):1305-11.
36. Belloni E, Martucciello G, Verderio D, Ponti E, Seri M, Jasonni V, Torre M, Ferrari M, Tsui LC, Scherer SW. Involvement of the HLXB9 homeobox gene in Currarino syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000 Jan;66(1):312-9.
37. Riebel T, Maurer J, Teichgraber UK, Bassir C. The spectrum of imaging in Currarino triad. *Eur Radiol.* 1999;9(7):1348-53.
38. Cretolle C, Zerah M, Jaubert F, Sarnacki S, Revillon Y, Lyonnet S, Nihoul-Fekete C. New clinical and therapeutic perspectives in Currarino syndrome (study of 29 cases). *J Pediatr Surg.* 2006 Jan;41(1):126-31; discussion 126-31.
39. Gudinchet F, Maeder P, Laurent T, Meyrat B, Schnyder P. Magnetic resonance detection of myelodysplasia in children with Currarino triad. *Pediatr Radiol.* 1997 Dec;27(12):903-7.
40. Gereige RS, Frias JL. Is it more than just constipation? *Pediatrics.* 2002 May;109(5):961-5.
41. O'Riordain DS, O'Connell PR, Kirwan WO. Hereditary sacral agenesis with presacral mass and anorectal stenosis: the Currarino triad. *Br J Surg.* 1991 May;78(5):536-8.

42. Ilhan H, Tokar B, Atasoy MA, Kulali A. Diagnostic steps and staged operative approach in Currarino's triad: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2000 Aug;16(8):522-4.
43. Tander B, Baskin D, Bulut M. A case of incomplete Currarino triad with malignant transformation. *Pediatr Surg Int.* 1999 Jul;15(5-6):409-10.
44. Lee KS, Gower DJ, McWhorter JM, Albertson DA. The role of MR imaging in the diagnosis and treatment of anterior sacral meningocele. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1988 Oct;69(4):628-31.
45. Ashcraft KW, Holder TM. Hereditary presacral teratoma. *J Pediatr Surg.* 1974 Oct;9(5):691-7.
46. Norum J, Wist E, Bostad L. Incomplete Currarino syndrome with a presacral leiomyosarcoma. *Acta Oncol.* 1991;30(8):987-8.
47. Guerin JM, Leibinger F, Raskine L, Ekherian JM. Polymicrobial meningitis revealing an anterior sacral meningocele in a 23-year-old woman. *J Infect.* 2000 Mar;40(2):195-7
48. Friedmann W, Henrich W, Dimer JS, Bassir C, Kunze J, Dudenhausen JW. Prenatal diagnosis of a Currarino triad. *Eur J Ultrasound.* 1997 Dec 1;6(3):191-196.
49. Chou IC, Mak SC, Lin TP, Chi CS, Pen HC. Bacterial meningitis of an infant with Currarino triad. *Acta Paediatr Taiwan.* 2002 Sep-Oct;43(5):288-90.
50. Mendel E, Lese GB, Gonzalez-Gomez I, Nelson MD, Raffel C. Isolated lumbosacral neurenteric cyst with partial sacral agenesis: case report. *Neurosurgery.* 1994 Dec;35(6):1159-62; discussion 1162-3.
51. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Mandato VD, Bifulco G, Merello E, Savanelli A, Mignogna C, Capra V, Guida M. Leiomyomatosis peritonealis disseminata in association with Currarino syndrome? *BMC Cancer.* 2006 May 10;6:127.
52. Gegg CA, Vollmer DG, Tullous MW, Kagan-Hallet KS. An unusual case of the complete Currarino triad: case report, discussion of the literature and the embryogenic implications. *Neurosurgery.* 1999 Mar;44(3):658-62. Review.
53. Iinuma Y, Iwafuchi M, Uchiyama M, Yagi M, Kondoh K, Ohtani S, Kanada S, Mishina T, Saitoh H, Suzuki N. A case of Currarino triad with familial sacral bony deformities. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(1-2):134-5.
54. Genatlas, Université René Descartes, Paris [en ligne] Ref. du 09/09/2006. Disponible sur le Web : <http://www.dsi.univ-paris5.fr/genatlas/>
55. Le Caignec C, Winer N, Boceno M, Delnatte C, Podevin G, Liet JM, Quere MP, Joubert M, Rival JM. Prenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma with constitutional partial monosomy 7q/trisomy 2p. *Prenat Diagn.* 2003 Dec 15;23(12):981-4. Review.

56. SNC : Système Nerveux Central [en ligne] Disponible sur le Web : <http://membres.lycos.fr/pow0/Embryologie.htm>
57. Orphanet: Maladies rares et médicaments orphelins [en ligne] Disponible sur le Web : <http://www.orpha.net/>
58. Singh SK, Singh RD, Sharma A. Caudal regression syndrome--case report and review of literature. *Pediatr Surg Int*. 2005 Jul;21(7):578-81. Epub 2005 Jun 24. Review.
59. SFIP : Tératome sacro-coccygien [en ligne] Disponible sur le Web : <http://www.sfip-radiopediatrie.org/GENERAL.HTM>
60. OMIN : Online Mendelian Inheritance in Man : Kelly A. Przylepa (dernière mise à jour: 2/18/2005) [enligne] Disponible sur le Web : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=176450>
61. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for homeobox gene HLXB9 mutation causing Currarino syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Apr 1;134(1):103-4.
62. PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE L'ENFANT. MASSON. Syndromes ou infections par appareil : Méningites bactériennes. Bégué P. et ASTRUC J., page 454.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Radiographie d'abdomen sans préparation de face : héli-agénésie des pièces sacrées droites respectant la première vertèbre sacrée (S1).	9
Figure 2: IRM médullaire : coupe transversale et coupes sagittales en séquences T1 et T2 : masse pré-sacrée iso-intense au LCR.....	10
Figure 3: Photographie per-opératoire: abord par voie sagittale médiane postérieure: exérèse de la masse pré-sacrée après dissection ; suture de la dure-mère.....	11
Figure 4: Arbre généalogique.....	13
Figure 5: IRM médullaire en séquence T2, coupe sagittale: sinus dermique; il s'étend de L3 (flèche courbe) à L5-S1 (tête de flèche) / d'après Ackerman et al., 2003 [8].....	20
Figure 6: IRM cérébrale, séquence T1 après injection de produit paramagnétique, coupe horizontale: image en cocarde cérébelleuse hémisphérique droite (abcès), lésion médiane (kyste dermoïde), et large canal trans-osseux (sinus dermique) / d'après Hayek et al., 2001 [9].	25
Figure 7: IRM médullaire, séquence T1, coupe sagittale : kyste épidermoïde intradural extramédullaire thoracique / d'après Kriss et al., 1995 [11].	26
Figure 8: Scanner coronal du crâne : anomalies du sinus frontal gauche (fig.a flèche) et de l'os cribiforme (fig.b flèche) et encéphalocèle ethmoïdale gauche (fig.b astérisque) / d'après Schwartz et al., 2002 [16].....	30
Figure 9: Tomodensitométrie de l'oreille interne : dysplasie de la cochlée droite (flèche blanche) / d'après Di Rocco et al., 2003 [21].....	33
Figure 10 A) B) C) D) : A) IRM cérébrale en séquence T1 : masse apparaissant en hypo-signal dans la région fronto-orbitaire droite ; B) IRM cérébrale en séquence T2 : suspicion d'encéphalite en regard de la masse ; C) IRM cérébrale en séquence T1 avec injection de gadolinium : masse prenant le contraste ; D) scintigraphie au Technetium 99 du crâne : hyperfixation dans la région fronto-orbitaire droite / d'après Kanda et al., 2002 [22].	36
Figure 11: Radiographie standard du fémur droit de face :lésions métaphyso-diaphysaires ostéolytiques allongées avec cerne d'ostéocondensation sur les deux versants / d'après Laredo et al., 1995 [23].	39
Figure 12: Types de Dysplasie Fibreuse des Os en fonction de l'expansion : Type 1 : respect des contours de l'os porteur ; Type 2 : lésion soufflante à coque épaisse ; Type 3 : lésion soufflante à coque périostée fine / d'après Laredo et al., 1995 [23].	39
Figure 13: Classification des agénésies sacrées / d'après Martucciello et al., 2004 [35].	45
Figure 14: Radiographie du sacrum de face : agénésie sacrée gauche en cimeterre / d'après Gudinchet et al., 1997. [39].....	45
Figure 15: Lavement baryté : image de sténose rectale avec fistule borgne associée à une agénésie sacrée / d'après Riebel et al., 1999 [37].	47
Figure 16: IRM médullaire, coupes sagittales, en séquences T1 [a] et en T2 [b]) : méningocèle antérieure isodense au LCR (flèche fine) et masse pré-sacrée (flèche épaisse) / d'après Riebel et al., 1999 [37].	49
Figure 17: a) Fistule recto-vaginale (flèche fine : vagin ; flèche épaisse : rectum) et b) duplicité vaginale (flèche : rectum) / d'après Riebel et al., 1999 [37].	55
Figure 18: Représentation du gène HLXB9 : les trois rectangles correspondent aux trois exons ; dans l'exon 1, la région hachurée correspond au domaine polyalanine ; les	

régions noires des exons 2 et 3 représentent l'homéodomaine ; spectre des mutations répertoriées par Köchling en 2001 / d'après Köchling et al., 2001 [34].	59
Figure 19: Embryogenèse normale du tube neural. / d'après [56].	63
Figure 20: Schémas de l'embryogenèse normale de la partie caudale de l'embryon (A : allantoïde ; AM : membrane ano-rectale ; AR : canal anorectal ; C : cloaque ; CE : éminence caudale ; CM : membrane cloacale ; E : endoderme ; H : intestin primitif ; MB : blastème métanéphrique ; MD : canal mésonéphrique ; n : notochorde ; NE : neuroectoderme ; NT ₁ : tube neural primaire ; NT ₂ : tube neural secondaire ; P : fente primitive ; RD : différenciation rétrogressive ; U : urètre ; UG : sinus uro-génital ; UM : membrane uro-génitale ; UR : urètre ; US : septum uro-rectal) / d'après Gegg et al., 1999 [52].	63
Figure 21: 1ère ligne : Développement normal du tube neural (Neural groove : gouttière neurale ; gut : intestin primitif); 2ème ligne : Défaut de fermeture antérieure d'une vertèbre. La chorde est fendue ou déplacée latéralement, avec formation d'adhérences entre l'intestin primitif et le tube neural. Coupes sagittales montrant la communication neuro-entérique. / d'après Currarino et al., 1981 [5].	64
Figure 22: Examens complémentaires à pratiquer devant une suspicion de syndrome de Currarino / d'après Martucciello et al., 2004 [35].	68
Figure 23: Traitement chirurgical du syndrome de Currarino selon le degré d'atteinte. / d'après Martucciello et al., 2004 [35].	72
Figure 24: Causes inhabituelles de méningites: Méningites secondaires à une contamination directe d'après Bégué [62]; Méningites récurrentes d'après Kasiakou [25].	78

ANNEXE 2 :

CURRARINO SYNDROME AS AN ETIOLOGY OF A NEONATAL *ESCHERICHIA COLI* MENINGITIS.

**Juliette FLEURY¹, Georges PICHEROT¹, Guillaume PODEVIN², Albert DAVID³, Jocelyne CAILLON⁴⁻⁵,
Jean Christophe ROZE⁶, Christèle GRAS-LE GUEN⁵⁻⁶**

1 : Clinique Médicale Pédiatrique, Hôpital Mère Enfant CHU Nantes, France

2 : Service de Chirurgie Infantile, Hôpital Mère Enfant CHU Nantes, France

3 : Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, France

4 : Laboratoire de Microbiologie, CHU Nantes, France

5 : UPRES EA 3826, Faculté de médecine de Nantes, France

6 : Service de Néonatalogie, Hôpital Mère Enfant CHU Nantes, France

Running head: Currarino syndrome and *E coli* meningitidis

Key words: neonate, anorectal malformation, bacterial meningitis

Words count: 1110

Corresponding author : Christèle GRAS-LE GUEN, Néonatalogie, Hôpital Mère Enfant CHU Nantes, 38 bd Jean Monnet, 44093 NANTES
Cedex 1. Tel : +033240083483. E-mail : christele.grasleguen@chu-nantes.fr

ABSTRACT

We report the case of a 29-day-old baby girl for whom an *Escherichia coli* meningitis led to the diagnosis of Currarino Syndrome (MIM 176450), an autosomal dominant genetic disorder associating sacral agenesis, anorectal malformation, and presacral mass. Her condition improved after antibiotics and early surgical treatment. This infant has been the starting point for a familial study.

CASE REPORT

Patient: IV2 (figure 1)

Eli... is the first child of non related parents. She was born in the 39th week of a normal pregnancy. At the age of 29 days, she showed a temperature of 38°C. Symptoms of shock required a macromolecular infusion. There was no biological inflammation during the initial phase. The lumbar puncture showed high protein (8.38g/l) and low glucose (0g/l) levels. The cerebrospinal fluid was cloudy with 6740 cells/mm³ with 91% neutrophils. The direct examination being negative, the antibiotic treatment consisted of administrating amoxicilline, cefotaxime, and tobramycine. The culture isolated an *Escherichia coli* K1 and the infant received ceftriaxone (100mg/kg/day) for 21 days. Her clinical condition rapidly developed favourably. After 2 days, the biochemistry of the cerebrospinal fluid showed an improvement with a protein level at 1.21 g/l and a glucose level at 0.35 g/l, but cultures isolated a *Bacteroides*, which led to metronidazole treatment.

This acute neonatal *Escherichia coli* meningitis being unusual in several aspects, such as the long postnatal delay and positive *Bacteroides* culture, investigations were pursued. A precise familial anamnesis discovered numerous sacral and anorectal anomalies. Subsequent clinical examination revealed a rectal stenosis. Those discoveries motivated imaging assessment including sacrum standard x-ray and magnetic resonance imaging (MRI). Sacrum X-ray showed hemi-agenesis of the right sacral pieces. MRI revealed a presacral mass, a tethered cord with a medullary cone on the L3-L4 level and a probable neurenteric fistula. The cerebral MRI was normal.

In light of this association, hemi-sacrum, rectal stenosis and presacral mass, the diagnosis of Currarino Syndrome was established (MIM 176450). The infant was operated on. The presacral tumour was removed through posterior sagittal approach. The dural sheath was then

closed as well as the fistula opening on the posterior aspect of the rectum. Pathological examination of the mass showed a mature teratoma. Follow-up was uneventful.

Familial report:

In this family, we found multiple anomalies of the sacral region, which are not classified yet (figure 1). IV1 has a sacrococcygeal agenesis and presented an anorectal malformation operated on during neonatal period. III3, the father of our patient, shows normal x-rays of the sacrum. III2 presented meningitis with a *Streptococcus agalactae* and a *Bacteroides* revealing a neurenteric cyst and agenesis of the last sacral pieces. Despite surgical treatment, she still suffers from severe constipation. II3's x-rays show a sacrococcygeal dysplasia and a presacral mass. II2 was treated for an anorectal malformation with perineal fistula leading to constipation and anal incontinence. She also presents a sacral agenesis, urinary incontinence and a duplex uterus. I2 has a sacral malformation. The genetic research for a mutation of the HLXB9 gene in this family is currently under way.

DISCUSSION

This case proves to be original on several accounts. First of all, the diagnosis of Currarino Syndrome via neonatal *Escherichia coli* meningitis is uncommon. Revealing meningitis had already been reported but not in a neonatal phase [1]. The beginning of the disease is more likely to occur via digestive or neurological compressions of the presacral mass or via anorectal malformations. Second, the discovery of Currarino Triad in this child led to immediate etiological surgical care. The sole antibiotic treatment would have probably been insufficient with risks of recurrences of infectious complications. Finally, making a diagnosis

of a dominant familial disorder is important, both to take care of the affected subjects and to give wise genetic counselling.

In 1838, Bryant described the first sacral agenesis made up of a hemi-sacral with intact first sacral vertebrae. In 1981, Currarino [2] suggests to regroup this sacral anomaly with the anorectal malformation and the presacral mass into a triad. In 1998, Ross identifies the HLXB9 gene in 7q36 [3]. Its translation produces an HB9 nuclear protein playing a part in the early phases of the embryogenesis of the caudal region.

This case illustrates the variability of the penetrance of the Currarino Syndrome. In 4,4% of cases, the heterozygous subjects can be asymptomatic, including the results of x-rays as well (III3). Minimal Currarino Syndrome (28,3% of cases) is defined when an isolated anterior sacral agenesis exists (I2): a hemi-sacrum with intact first sacral vertebrae in $\frac{3}{4}$ of cases (IV2). Mild Currarino Syndrome (28,3%) adds to the bone anomaly, either an anorectal malformation (II2,IV1), or a presacral mass (III2,II3). Finally, as in the case of our patient (IV2), the complete triad is observed in 39% of cases according to Lynch [4]. The anorectal malformation can take different aspects: imperforated anus, anorectal stenosis (IV2), cutaneous digestive fistula (II2), or abscess in the perianal area [5]. The presacral masses present a variable histology: previous myelomeningocele (50%), mature teratoma (25%; IV2), dermoid tumors, lipoma and neurenteric cysts (III2) [4,6]. Because the development entails compressive neurological or digestive risks and a possibility of degeneration [6], Martucciello recommends the early excision of the presacral mass [7].

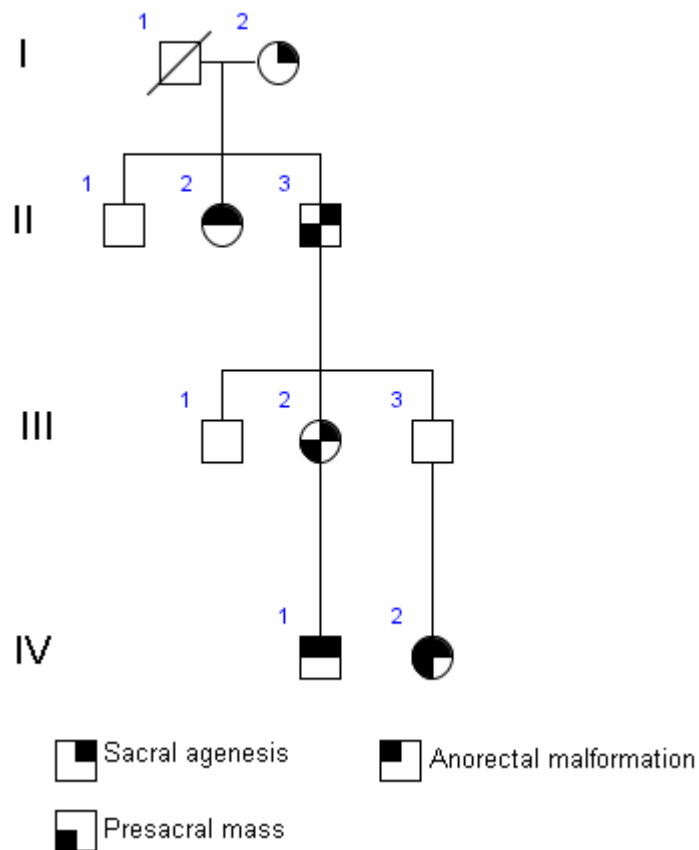
The variable expressivity is also well represented in our observations. In this study (II2, III2, IV1) as well as in literature, the main symptom is constipation, often chronic and persistent [4,6]. It has multiple causes: the anorectal malformation which will show early symptoms (IV1); the presacral mass can compress the digestive or neurological structures; and there also have been mentions of intra-parietal ganglionic neurological dysfunctions [7]. The second

form of expression of Currarino syndrome is the affection of the urogenital tract (54% [4]): vesico-ureteral reflux being responsible for recurring urinary infections, vesical dysfunctions and even bladder incontinence (II2). The genital malformation includes bicornatus and even duplex uterus (II2), septate vagina or uterus or rectovaginal fistulas; it can lead to obstetrical complications [1,2,8]. Because of the neurenterical communications, polymicrobial meningitis with digestive germs have been found (9 to 11 % of cases [4,8]). As in our observation (IV2), *Escherichia coli* is a frequently isolated germ. G. Currarino described in 1981 a child affected with the triad who died at the age of 17 months following complications of secondary *Escherichia coli* meningitis with presacral abscess [1]. The culture can also reveal *Bacteroides* (IV2, III2), *Streptococcus agalactae* (III2) or *constellatus*, *Enterococcus faecalis*, or *Prevotella bivia* [2]. Their treatment first entails an urgent antibiotic therapy adapted to these uncommon germs in the cerebrospinal fluid. It must be rapidly followed by the closing of the neurenteric communication and the excision of the presacral mass. This surgical treatment seems to be necessary before the end of the antibiotherapy to help prevent any recurrences. Indeed, both affected patients in the family described above, III2 and IV2, presented a favourable development after such treatment.

To conclude, it's the first case of a diagnosis of Currarino Syndrome via neonatal *Escherichia coli* meningitis. The early diagnosis via standard x-ray of the sacrum and medullary MRI enabled a quick medico-surgical care and a favourable development.

FIGURE 1:

Family Pedigree



LEGEND

Figure 1: Family pedigree illustrates the variable expression of Currarino syndrome. Our patient, IV2, is the only one who presents the complete triad. Five family members present an incomplete triad and III3 must be a mutation carrier without any penetrance.

REFERENCES :

- [1] Guerin JM, Leibinger F, Raskine L, Ekherian JM. Polymicrobial meningitis revealing an anterior sacral meningocele in a 23-year-old woman. *J Infect* 2000 ;40:195-7.
- [2] Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *Am J Roentgenol* 1981;137:395-8.
- [3] Ross AJ, Ruiz-Perez V, Wang Y, Hagan DM, Scherer S, Lynch SA et al. A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. *Nat Genet* 1998 ;20:358-61.
- [4] Lynch SA, Wang Y, Strachan T, Burn J, Lindsay S. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. *J Med Genet* 2000 ;37:561-6.
- [5] Emans PJ, Kootstra G, Marcelis CL, Beuls EA, van Heurn LW. The Currarino triad: the variable expression. *J Pediatr Surg* 2005 ;40:1238-42.
- [6] Urioste M, Garcia-Andrade Mdel C, Valle L, Robledo M, Gonzalez-Palacios F, Mendez R et al. Malignant degeneration of presacral teratoma in the Currarino anomaly. *Am J Med Genet* 2004 ;128:299-304
- [7] Martucciello G, Torre M, Belloni E, Lerone M, Pini Prato A, Cama A et al. Currarino syndrome: proposal of a diagnostic and therapeutic protocol. *J Pediatr Surg* 2004;39:1305-11.
- [8] Kochling J, Karbasiyan M, Reis A. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001 ;9:599-605.

NOM : FLEURY SKOURI

PRENOM : Juliette

Titre de thèse : LE SYNDROME DE CURRARINO : UNE MALFORMATION CONGENITALE RESPONSABLE DE MENINGITES : à propos d'un cas de diagnostic familial au décours d'une méningite aigue néonatale.

RESUME

Une enfant de 29 jours a présenté une méningite aigue néonatale à *Escherichia coli* et *Bacteroïdes*. Les explorations complémentaires ont objectivé une masse pré-sacrée (un tératome avec une communication neuro-entérique), une malformation ano-rectale (une sténose), et une agénésie sacrée (un hémisacrum). Le diagnostic de syndrome de Currarino a donc été posé. La prise en charge médicochirurgicale précoce a permis une évolution favorable. La découverte de cette maladie autosomique dominante a permis son diagnostic chez cinq autres membres de la famille.

Ce cas clinique a motivé une revue de la littérature des malformations congénitales responsables de méningites.

MOTS-CLES

syndrome de Currarino, agénésie sacrée, malformation ano-rectale, masse pré-sacrée, méningite, malformations congénitales.