

UNIVERSITE DE NANTES
UFR MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'État de sage-femme

**CARACTERISTIQUES DES MERES
AYANT UN FOETUS ATTEINT D'UN SPINA-BIFIDA**

MONTASSIER Helen

Née le 29 Février 1988

Directeur de mémoire : Dr C. LE VAILLANT

Années Universitaires 2007-2012

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Première partie: Généralités.....	2
I. Définition	2
II. Épidémiologie	2
III. Mécanisme d'apparition de l'anomalie embryonnaire	2
IV. Les différents types de spina-bifida.....	3
V. Le dépistage anténatal.....	4
VI. Les étiologies connues	7
1 Les causes carentielles.....	7
2 Les causes socio-économiques	9
3 Les causes métaboliques.....	10
4 Les causes tératogènes.....	11
5 Les causes génétiques.....	14
VII. Les conséquences à long terme	16
VIII. La prévention	17
Deuxième partie: étude et analyse	21
I. Objectifs de l'étude	21
II. Le matériel et la méthode.....	21
III. Les résultats	23

Troisième partie : Discussion	40
I. Les limites de l'étude.....	40
II. Principaux résultats confrontés à ceux de la littérature	40
1 L'incidence du spina-bifida.....	40
2 Le terme de découverte	41
3 Les caractéristiques maternelles en préconceptionnelle	41
4 Les caractéristiques maternelles liées à la grossesse.....	49
IV. Comment rendre la prévention périconceptionnelle plus efficace?	50
1 L'impact de l'information.....	50
2 L'apport systématique en folates.....	51
3 Avènement de l'acide folique et place du Fémibion®?	52
V. Le rôle de la sage-femme	53
1 La sage-femme en consultation préconceptionnelle	53
2 La sage-femme en consultation prénatale	53
3 La sage-femme à l'annonce du diagnostic	54
4 La sage-femme et l'interruption médicale de grossesse.	54
5 La sage-femme et la naissance d'un enfant atteint de spina-bifida.....	54
6 Et après... ..	55
CONCLUSION	56
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXE 1: Les différents types de spina-bifida.....	64
ANNEXE 2 : Imageries fœtales	65
ANNEXE 3 : Le métabolisme des folates	68
ANNEXE 4 : Recueil de données pour l'étude	69
ANNEXE 5 : La prévention périconceptionnelle dans le monde	71

INTRODUCTION

Le spina-bifida est une malformation congénitale avec fermeture incomplète du tube neural à laquelle fait suite une fermeture incomplète des dernières vertèbres. Les facteurs favorisants qui sont actuellement connus sont d'ordres carenciels, socioéconomiques, métaboliques, tératogènes et génétiques. La prévention de ces anomalies est un important sujet de santé publique car elles touchent plusieurs sujets tous les ans et mettent en relief la notion de prise en charge des handicaps. Il y a eu de très grands progrès dans le diagnostic anténatal de ces anomalies fœtales grâce à l'échographie, le caryotype et les marqueurs sériques. Mais, une fois le diagnostic confirmé, les femmes se trouvent face à deux options: poursuivre la grossesse et avoir un enfant porteur d'un handicap requérant une lourde prise en charge médicale à long terme et ayant des conséquences psychosociales fortes dans le futur; ou mettre fin à la grossesse. Dans la majorité des cas, les femmes décident d'interrompre la grossesse.

Les objectifs de ce mémoire sont d'étudier le profil des mères ayant un fœtus atteint d'un spina-bifida et de rechercher des facteurs influençant chez ces mères. Cela permettra d'évaluer les moyens de prévention actuels et de faire des propositions afin de les améliorer.

Dans une première partie, cette malformation sera décrite du point de vue embryologique, épidémiologique et étiologique. Les modalités du diagnostic anténatal et les moyens de prévention y seront développés.

Dans une seconde partie, à travers une étude rétrospective de type cas/témoins au CHU de Nantes, les caractéristiques des mères ayant un fœtus atteint de spina-bifida seront analysées.

Enfin, dans la dernière partie, les résultats pourront être comparés à ceux retrouvés dans la littérature. Cela permettra de discuter des différents moyens de prévention utilisés dans différents pays et de proposer des améliorations de cette prévention en France.

Première partie: Généralités

I. Définition

Le spina-bifida est une anomalie congénitale de la moelle épinière et des vertèbres qui touche autant les fœtus masculins que féminins et entraînant de lourdes conséquences autant physiques, fonctionnelles que psychosociales.

En latin, le mot « spina » signifie « épine » et désigne l'apophyse épineuse. Le mot « bifida » signifie « fendu en deux » car les apophyses épineuses sont ouvertes au niveau des vertèbres atteintes, comme si elles étaient fendues en deux parties égales. Le mot « spina-bifida » désigne donc l'aspect des vertèbres concernées par la malformation, le plus souvent lombosacrées [1].

II. Épidémiologie

Les anomalies du tube neural sont les malformations congénitales les plus fréquentes dans le monde. Dans la littérature, on retrouve des taux variables d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre. Ainsi, dans le monde on estime le taux de spina-bifida de 1 à 10 pour 1000 naissances avec un taux plus élevé observé en Inde du sud (11 pour 1000). En France, on l'estime à 1 pour 2000 naissances et la région du Finistère en compte environ 2 à 3 pour 1000 naissances. Les chiffres ont connu une nette diminution avec le progrès en matière de diagnostic anténatal, principalement grâce à l'échographie, conduisant souvent vers une interruption médicale de grossesse [1-2].

III. Mécanisme d'apparition de l'anomalie embryonnaire

Dans l'embryologie, la fermeture du tube neural s'effectue du 20ème au 28ème jour de gestation et celle des vertèbres lombosacrées se termine vers la 21ème semaine de grossesse. En parallèle, la moelle subit une ascension de la 11ème à la 38ème semaine de grossesse. Chez l'embryon, la moelle est très basse située et va donc passer du niveau S5 à L1.

Deux hypothèses concernant le processus pathologique de cette anomalie sont donc évoquées: le défaut de fermeture et le défaut d'ascension, le premier entraînant le second. En effet, le défaut de fermeture du tube neural entraîne l'adhésion du neur ectoderme à l'ectoderme, empêche le mouvement d'ascension de la moelle épinière, qui peut donc être considéré comme conséquence de la malformation initiale [1].

IV. Les différents types de spina-bifida

Il existe différentes formes de spina-bifida et différentes appellations suivant les auteurs. On distingue classiquement quatre grandes catégories décrites ci-dessous [Annexe 1].

A noter que pour le myéloméningocèle, les malformations sont rarement isolées et que l'on retrouve régulièrement des anomalies de la partie haute du système nerveux central [1].

1 Le spina-bifida occulta

Cette forme est très fréquente et on la trouve chez 10 à 20% de la population générale, selon les auteurs. Le terme « occulta » signifie « caché » car le spina-bifida est invisible extérieurement étant recouvert de peau saine et la moelle n'est pas atteinte. Elle est en règle générale sans conséquences. Elle se limite donc à un défaut de fermeture des arcs postérieurs d'une ou plusieurs vertèbres, les plus souvent touchées étant S1, L5 puis C1, C7 et enfin D1, D12 et L1 [1].

2 La méningocèle

Elle représente la forme la plus rare. Le terme « méningocèle » vient de « méningo » qui signifie méninge et de « cèle » qui signifie hernie. Méningocèle signifie donc « hernie de méninges ». Dans cette forme, les méninges font hernie à travers l'ouverture osseuse et la peau est intacte le plus souvent [1].

3 La myéloméningocèle

C'est la plus fréquente des quatre formes pathologiques. Le terme « myélo » signifie moelle. Les méninges sont ouvertes et en contact avec l'extérieur, laissant fuir du liquide céphalorachidien avec risque d'infections méningées. Le pronostic neurologique est mauvais [1].

4 Le spina-bifida lipome ou spina lipome

Il correspond à une tumeur graisseuse plus ou moins adhérente aux méninges et aux dernières racines nerveuses, le plus souvent fixée au sacrum. On distingue les spina lipome intra-rachidien (se limitant au canal rachidien avec une apparence extérieure normale comme le spina-bifida occulta) et extra-rachidien (faisant hernie à travers l'ouverture osseuse) [1].

V. Le dépistage anténatal

Avec les énormes progrès de la médecine ces vingt dernières années, on peut maintenant dépister en anténatal des anomalies qui dans le passé, n'étaient diagnostiquées qu'à la naissance et qui pouvaient être traumatisantes pour les couples autant que les professionnels de santé.

En tête de liste, l'échographie est l'examen clé pour le diagnostic du spina-bifida; mais d'autres éléments tels que le dosage des marqueurs sériques du second semestre de la grossesse et des dosages spécifiques dans le liquide amniotique lors d'une éventuelle amniocentèse peuvent orienter le dépistage.

1 L'échographie obstétricale

L'échographie s'est beaucoup développée depuis vingt ans. Son essor considérable est lié à son faible coût, son innocuité et à la possibilité d'étudier le fœtus en temps réel dans les trois plans de l'espace. Le spina-bifida se définit par une ouverture de l'arc neural postérieur. Son diagnostic est plus ou moins facile en fonction de l'âge gestationnel, de l'importance de l'ouverture et de l'existence ou non d'une hernie (méningocèle ou myéloméningocèle). Il est parfois possible de le détecter à l'échographie du premier trimestre mais il ne faut pas l'écarter sur cette seule échographie. Ce diagnostic devrait pouvoir être fait à l'échographie de 22SA ou de 32SA, par une étude dans les trois plans de l'espace. On aura donc dans le plan frontal, un élargissement de la distance entre les arcs latéraux; en coupe sagittale, une rupture de la continuité des lames qui tendent à se rapprocher du plan cutané; et en coupe axiale, un écartement des lames postérieures dont l'orientation est inversée donnant un aspect en « V » [3-4] [ANNEXE 2]. D'autres signes sont décrits au premier trimestre comme la non visualisation du quatrième ventricule sur une coupe sagittale. Le spina-bifida occulta ne sera pas détaillé, celui-ci échappant en général au diagnostic échographique.

a) La méningocèle

Elle se traduit par une image liquidienne pure, souvent peu volumineuse, communicante avec le liquide céphalorachidien sans structure nerveuse en son sein, avec une moelle en position normale ou basse et généralement recouverte de peau saine. Son diagnostic est facile si elle se présente sous la forme d'une image kystique bien circonscrite. Cependant, elle peut se rompre ou être aisément comprimée par le fœtus au contact de la paroi utérine et devenir difficile à visualiser. De plus, il n'y a pas ou peu d'atteintes cérébrales associées. L'IRM pourra venir confirmer et compléter les images échographiques [3-4].

b) La myéloméningocèle

Elle est très bien mise en évidence du point de vue échographique. On observe des travées échogènes au sein de la formation liquidienne témoignant de l'extériorisation des racines nerveuses. Cela permet de faire la distinction entre myéloméningocèle et méningocèle. De même que pour la méningocèle, le diagnostic pourra être plus difficile en l'absence de la hernie; c'est le rachischisis.

Elle est responsable d'un retentissement céphalique caractéristique, devenant le premier signe d'appel échographique.

On retrouve donc dans 95% des myéloméningocèles, une malformation dite d'Arnold Chiari qui correspond à une anomalie de la fosse postérieure avec une déformation du cervelet, prenant un aspect arciforme concave en avant, ou aspect dit en « banane ». Cette malformation induit un effacement de la citerne rétrocrébelleuse et le cervelet est en position basse. Une moelle attachée basse est directement en lien avec cette malformation.

Les autres signes qui peuvent être associés sont une déformation des contours crâniens dit en « citron » bien visible aux deux premiers trimestres, une biométrie céphalique faible, une dilatation ventriculaire le plus souvent bilatérale et symétrique initialement modérée dans 50 à 75 % des cas et la présence de pieds bots unis ou bilatéraux. La présence d'un ou plusieurs de ces signes doit entraîner une analyse méthodique du rachis dans les trois plans et une vérification méticuleuse du liseré cutané en regard de celui-ci, mais leur absence ne doit pas être considérée comme rassurante. La place de l'IRM dans cette pathologie est morphologique afin d'évaluer l'existence d'une hydrocéphalie et d'en apprécier l'impact sur le parenchyme cérébrale fœtal. Elle permet aussi de détecter la malposition des pieds [3-4].

c) Le spina-lipome

Il se caractérise par l'existence d'une méningocèle souvent asymétrique. Aussi devant un tel aspect au deuxième trimestre, il faudra rechercher d'autres éléments susceptibles de faire évoquer le diagnostic de spina-lipome, car le pronostic n'est pas superposable à celui d'une méningocèle pure.

La peau en regard du spina lipome va devenir épaisse seulement dans la deuxième moitié de la gestation et plus échogène, traduisant l'infiltration du lipome en région cutanée.

On n'observe pas de signes indirects comme dans la myéloméningocèle [4].

2 La biochimie fœtale

Sa principale indication est le dépistage des anomalies de fermeture du tube neural.

a) L'Alphafœtoprotéine (AFP)

L'AFP est une glycoprotéine ayant une grande homologie avec l'albumine et est codée par un gène situé sur le chromosome 4 qui s'exprime dans le sac vitellin puis dans le foie fœtal. Un pic atteint le sang fœtal vers 14SA. Dans le sérum maternel, elle augmente de la 14 à la 30ème SA puis décroît jusqu'à la fin de la grossesse. L'élimination urinaire se fait vers le liquide amniotique à des concentrations plus faibles et un pic est décalé vers 16SA. Puis on assiste à une diminution dans le liquide amniotique jusqu'à la fin de la grossesse.

Ce marqueur permet de dépister 80% des spina-bifida ouverts (myéloméningocèle).

Dans le cas d'une élévation du taux de l'AFP sans cause clinique, une échographie orientée sera demandée, ainsi qu'une amniocentèse à la recherche d'un spina-bifida. Cependant, les spina-bifida épidermisés comme les méningocèles ou les spina-lipomes peuvent être silencieux quant au retentissement sur l'AFP amniotique.

Le consensus est de considérer comme pathologique une AFP supérieure à 2,50 MoM, mais on retrouve un nombre non négligeable de spina-bifida qui ont une AFP entre 2 et 2,50 MoM. Il faudra rester méfiant en cas d'AFP supérieure à 2 MoM [6].

À l'opposé, ce marqueur est très sensible mais peu spécifique et des accroissements sont observés dans un contexte inflammatoire [5].

Cependant son dosage n'est pas systématique mais toujours proposé à toutes femmes enceintes dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. De plus, avec les nouvelles recommandations du premier trimestre, ce marqueur est voué à disparaître remplacé par un nouveau marqueur: la PAPP-A.

b) L'acétylcholinestérase (AChE)

Elle est mise en évidence par électrophorèse en gel de polyacrylamide du liquide amniotique prélevé lors de l'amniocentèse et permet le plus souvent le diagnostic d'anomalie de fermeture du tube neural. Mais comme pour l'AFP, elle sera négative en présence de spina-bifida fermés (méningocèle et spina lipome). Il faut rajouter qu'il existe des faux positifs induits [5].

VI. Les étiologies connues

De nombreuses études ont été menées dans le domaine des anomalies de fermeture du tube neural. Ainsi, plusieurs facteurs ont prouvé leurs influences mais d'autres nécessitent encore de plus amples recherches. Les différentes causes actuellement connues sont de type carencielles, socioéconomiques, métaboliques, tératogènes, génétiques [1-2].

1 Les causes carencielles

Les carences chez la femme enceinte sont un sujet de débat concernant la supplémentation. Dans le cadre du spina-bifida, elles concernent tout particulièrement le métabolisme des folates. Dans le monde, beaucoup de chercheurs se sont mobilisés afin de prouver l'impact sur les anomalies congénitales et de mettre en place des mesures de prévention adaptées. D'autre part, la carence en zinc serait aussi impliquée dans l'augmentation de ce risque.

a) Les folates (ou vitamine B9)

Le métabolisme des folates

Il a été montré qu'une carence en acide folique pouvait être responsable d'un défaut de fermeture du tube neural. Afin d'en comprendre le processus, il faut rappeler le mécanisme physiologique des folates [7-9].

Pour commencer, les folates sont présents à l'état naturel dans l'alimentation (légumes à feuilles, légumes verts, graines, agrumes, fromages, pains, œufs, et abats...) où ils se trouvent uniquement sous formes réduites (tétrahydro) liées à plusieurs unités d'acide glutamique (polyglutamates). Dans l'organisme, ils vont être transformés en formes monoglutamiques par l'intermédiaire d'une enzyme. Pour être actifs, ils doivent être convertis en tétrahydrofolates. Ils seront ensuite changés en 5,10-méthyl-tétrahydrofolates et 5-méthyl-tétrahydrofolates.

Ainsi, les folates ont un rôle important dans la synthèse des purines, de l'acide thymidique, des acides nucléiques indispensables à la synthèse de l'ADN, à sa réplication, au maintien de son intégrité et à sa réparation. Il en découle que les folates facilitent les mitoses, en particulier celles des cellules à multiplication rapide, l'embryogenèse, la croissance. De ce fait, une carence en acide folique peut entraîner des anomalies de la fermeture du tube neural.

De plus, les folates ont un rôle très important dans le transport des groupes monocarbonés (CH_3) nécessaires à la synthèse de certains acides aminés (méthionine et S-adenosylméthionine, donneur universel de CH_3 à partir de l'homocystéine). En effet, les folates par leur rôle dans la formation de méthionine avec l'intervention de la vitamine B12 en cofacteur, vont permettre de prévenir l'hyperhomocystéinémie par reméthylation de l'homocystéine en méthionine. De plus, il a été rapporté dans certaines études, un possible impact de l'hyperhomocystéinémie dans la survenue de spina-bifida [9-10] [Annexe 3].

La contraception orale et la carence en folates

Les informations de la littérature concernant le niveau de folates chez les femmes utilisant une contraception orale sont discutées. Cependant, il faut savoir que la concentration en folates dans le sérum et dans les érythrocytes dépend de l'alimentation ou du régime alimentaire des femmes, ainsi que de leur éventuelle supplémentation en vitamines. De plus, il est bien documenté que les femmes utilisant une contraception orale montrent une diminution de la résorption intestinale en folates. Enfin, les divergences entre ces différentes études pourraient être attribuées au type de progestatif et au dosage de l'éthinyl-estradiol (EE) de la contraception utilisée. Dans plusieurs études, les auteurs n'ont retrouvé aucune différence significative entre la consommation d'une contraception orale minidosée (20 μg d'EE) et la carence en acide folique, de même pour la durée d'utilisation et pour les 4 différentes formes de pilule étudiées, alors que dans d'autres études plus anciennes, ils montraient une différence significative face à l'utilisation d'une contraception orale avec 35-50 μg d'EE [11-13]. Ces données mettent en relief l'influence éventuelle de la dose en EE sur le niveau en folates. A l'opposé, ces études ont aussi permis de montrer une association significative avec le taux en vitamine B12 (cofacteur des folates dans la formation de la méthionine comme vu précédemment) qui serait diminué en présence d'une consommation de contraception orale mais aucune différence significative concernant l'homocystéinémie [11-13].

Les addictions et la carence en folates

La consommation de tabac pendant la grossesse a aussi été étudiée dans la littérature mais les résultats sont là encore divergents. Une étude de 2002 a montré une diminution significative du taux de folates dans le sérum et les érythrocytes de la mère lors de cette consommation durant la grossesse mais pas de différence significative de l'homocystéinémie. Le taux faible en folates augmenterait la fragilité des chromosomes et engendrerait un réarrangement de certains gènes, ce qui expliquerait ainsi l'augmentation des anomalies de fermeture du tube neural [14]. Mais dans une étude plus récente, les résultats sont opposés [15].

Concernant l'alcool, peu d'études semblent avoir été menées. Dans un article de 1998, TJ Green et al démontrent une diminution du taux de folates lors d'une consommation d'alcool indépendamment du nombre de verres par mois [11].

b) Le zinc et la grossesse

Le zinc est un oligoélément essentiel, qui joue un rôle important dans la multiplication cellulaire, la migration et la réparation tissulaire. Il est donc fortement impliqué dans l'organogenèse et le développement fœtal. Très peu d'études contrôlées ont évalué l'association entre la carence en zinc et les anomalies de fermeture du tube neural. Les résultats sont discordants et ne concluent pas à la supplémentation systématique dans ce domaine [16].

2 Les causes socio-économiques

L'éducation est le plus stable des indicateurs du contexte socio-économique. Des recherches ont montré qu'un bas niveau d'études maternelles, pouvait être associé avec une élévation du risque d'apparition de spina-bifida chez le fœtus. Ce risque peut varier avec le profil éducatif de l'entourage. Il serait donc plus élevé pour les femmes qui n'ont pas fait d'études supérieures et qui vivent entourées par des personnes d'un bas niveau éducatif [17-18].

D'autres études ont prouvé l'association entre le spina-bifida et la profession des parents. Ainsi, un parent ouvrier, cuisinier, fermier... aura un risque augmenté d'avoir un enfant atteint de spina-bifida par rapport à un autre sans emploi. Cela peut s'expliquer par une exposition à des agents agrochimiques ou pesticides qui pourrait augmenter le risque [2,18].

On peut donc conclure à une augmentation du risque d'apparition d'un spina-bifida chez les femmes ayant un bas niveau socio-économique. Cela peut en partie s'expliquer par le fait que ces femmes sont souvent moins suivies en périconceptionnelle et ne reçoivent pas les informations de prévention. De plus, ces femmes n'ont le plus souvent, pas les moyens financiers d'y accéder et peuvent être sujettes à de multiples carences [19].

Il a aussi été retrouvé que les mères d'âge extrême (moins de 19 ans ou plus de 40 ans) ainsi que la multiparité augmenteraient le risque d'avoir un enfant atteint de spina-bifida [2, 20-21].

Enfin, certaines ethnies, comme les Hispaniques, auraient un plus grand risque d'atteinte du tube neural, qui pourrait s'expliquer par des facteurs alimentaires (comme la consommation ou non d'acide folique) et par des facteurs génétiques [22-23].

3 Les causes métaboliques

L'obésité maternelle et le diabète préexistant à la grossesse sont les deux facteurs de risque principaux de défaut de fermeture du tube neural, probablement dû à une hyperglycémie ou un hyperinsulinisme prolongé.

a) Le diabète maternel

Le diabète maternel perturbe le développement embryologique et peut engendrer des anomalies congénitales dont le spina-bifida. En effet, il induit des dysmorphologies qui sont attribuées à une augmentation de l'apoptose, une perturbation de la synthèse et du métabolisme des prostaglandines, une déficience de la membrane lipidienne et généralement, altèrent le métabolisme de l'embryogenèse. Des hypothèses suggèrent que le diabète maternel peut altérer l'expression des gènes durant l'embryogenèse, d'où résulte une morphogénèse anormale. Il a été retrouvé sept gènes affectés par le diabète maternel et associés avec le défaut de fermeture du tube neural. La dérégulation de ces gènes lors d'une exposition au diabète durant la grossesse, peut prédisposer les embryons à ce genre d'anomalie.

Ainsi, une glycémie élevée en début de grossesse pourra produire une hyperglycémie et/ou un hyperinsulinisme qui pourra ensuite être transmis lors du développement fœtal et entraîner un défaut de fermeture du tube neural. Chez l'animal, les études ont montré que l'hyperglycémie peut induire des déficiences nutritionnelles, des déficiences vasculaires du sac vitellin, une production de radicaux libres d'oxygène et une déplétion embryonnaire en inositol qui pourraient être liées à une augmentation du risque de spina-bifida. Aussi, un haut niveau de glucose durant la période de la morphogénèse paraît être le plus tératogène dans la grossesse des femmes diabétiques. Enfin, plusieurs études rapportent une augmentation du stress oxydatif dans le diabète maternel et l'administration d'antioxydants (vitamine C et E) pourrait réduire l'occurrence du développement de ces anomalies [24-25].

b) L'obésité maternelle

L'obésité maternelle peut aussi être associée avec le développement d'anomalies congénitales comme le spina-bifida. Pour les femmes obèses avant le début de la grossesse, des études démontrent une augmentation significative du risque d'apparition d'une anomalie de fermeture du tube neural. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

De plus, un diabète et une hyperglycémie non diagnostiqués chez une femme enceinte obèse induit un risque potentiellement élevé d'anomalies congénitales.

L'obésité maternelle est aussi associée à une déficience nutritionnelle, particulièrement un niveau de folates réduits [26].

D'autre part, une étude a montré que les diètes pour perdre du poids, les régimes de jeun et l'alimentation déséquilibrée sont associés avec un risque de défaut de fermeture du tube neural indépendamment de l'obésité maternelle. La restriction alimentaire pourrait donc augmenter ce risque via une diminution de l'apport de micronutriments. La même étude observe une diminution de 30 à 50 % de ce risque chez les femmes pratiquant des activités physiques toujours indépendamment de l'obésité maternelle [27].

c) Les autres causes métaboliques

L'hypertension chronique pourrait interférer dans le risque de défaut de fermeture du tube neural basée sur son lien avec l'hyperhomocystéinémie maternelle mais il est possible qu'il existe d'autres explications biologiques [28].

L'hyperthermie maternelle, les bains trop chauds (supérieur à 37°) ou le sauna durant le premier trimestre de la grossesse ne peuvent pas être exclus des causes de spina-bifida [29].

4 Les causes tératogènes

De nombreux produits pourraient avoir un impact pendant la grossesse, sur la survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural, tel que les antiépileptiques, des antagonistes des folates, certains antibiotiques et antidépresseurs et enfin des traitements de stimulation ovarienne.

a) Les antiépileptiques

Plusieurs antiépileptiques, comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, et la primidone altèrent le métabolisme des folates et le taux sanguin d'acide folique décroît avec l'ascension de taux plasmatique des antiépileptiques.

Une étude a montré une association entre ces quatre médicaments et des anomalies congénitales suggérant un effet tératogène. Certains antiépileptiques, incluant les quatre substances précédentes, influencent l'absorption de l'acide folique. La carbamazépine et la phénytoïne induisent la formation d'intermédiaires époxydes qui pourraient interférer dans la synthèse de l'ADN et dans l'organogénèse. Cependant, il est possible qu'une maladie sous-jacente plutôt que la prise d'antiépileptiques soit à l'origine de l'augmentation de ces défauts de fermeture du tube neural.

De plus, la même étude retrouve que les fœtus des femmes épileptiques non traitées n'ont pas un risque augmenté d'anomalies majeures, comparés aux fœtus des femmes non épileptiques, confirmant ainsi l'effet tératogène des antiépileptiques.

Le rôle des crises survenant dans le premier trimestre sur le risque de malformation congénitale a été évoqué mais non confirmé. Il n'existerait pas de relation entre le type de crise ou la sévérité de l'épilepsie et la survenue de malformations, sauf pour l'état de mal épileptique qui reste associé à une mortalité élevée [30-31].

Le valproate de sodium ou acide valproïque (Dépakine®) inhibe la 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) et va diminuer la formation de la méthionine qui comme vu précédemment, détient un rôle important dans la prévention de l'hyperhomocystéinémie. Par ailleurs, chez la souris, le valproate diminue l'expression de la *folate binding protein 1* (FBP 1) ayant pour rôle critique la formation du tube neural.

Enfin, le valproate de sodium semble être le seul antiépileptique pour lequel une relation existe entre la posologie et le risque de malformations fœtales. Différentes études ont montré qu'une posologie de 1000 mg par jour semblerait être un seuil de sécurité et que la polythérapie avec acide valproïque est la seule qui possède un véritable risque. Dans le mémoire de fin d'étude d'une étudiante sage-femme sur l'épilepsie et la grossesse, 12.6% des grossesses avaient une posologie supérieure ou égale à 1000 mg par jour. [31-34].

Cela implique que les patientes épileptiques en désir de grossesse doivent consulter le médecin suivant leur épilepsie, afin d'en adapter le traitement pour prévenir au maximum le risque (changement de l'antiépileptique et adaptation des doses au minimum).

b) Les antagonistes des folates

Durant la dernière décennie, de nombreuses études ont prouvé que l'exposition à des antagonistes de l'acide folique in-utero est associée à des anomalies congénitales incluant le tube neural. Dans une large étude de cohorte, il a été montré que les antagonistes de l'acide folique dont l'inhibiteur de la dihydrofolate réductase, sont significativement associés à une élévation du risque de spina-bifida. Cependant, l'effet tératogène est conditionné par l'observance des patientes face à un traitement par antagonistes des folates [35].

c) Les antibiotiques

Les antimicrobiens et les antibactériens en particulier, sont les traitements les plus communément utilisés durant la grossesse étant donné le rôle critique du traitement des infections sur la santé des mères et de leur fœtus. De même, il apparaît que de nombreuses classes d'antibiotiques sont administrées en toute sécurité durant la grossesse, parmi lesquelles les pénicillines, les érythromycines et les céphalosporines.

A l'opposé, dans une étude cas/témoins de la *National Birth Defects Prevention Study*, les sulfamides et nitrofurantoïnes sont associés à plusieurs anomalies congénitales mais non significatives pour le spina-bifida. Ainsi, de plus amples recherches seront nécessaires afin de trouver un lien de causalité avec les défauts de fermeture du tube neural [36].

d) Les antidépresseurs

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les antidépresseurs les plus fréquemment utilisés en général et durant la grossesse. Dans une étude du *New England Journal of Medicine*, il n'a pas été montré d'association significative entre les ISRS administrés tôt dans la grossesse et le risque d'apparition de la majorité des anomalies congénitales, incluant les défauts de fermeture du tube neural.

Mais plusieurs rapports récents suggèrent une possible association entre l'utilisation maternelle de paroxétine pendant la grossesse et anomalies congénitales. De plus, ce risque serait majoré par la prise de doses élevées de ce produit.

D'autre part, une autre étude n'a pas trouvé d'augmentation significative du risque de malformations congénitales chez les enfants de mères traitées par de la fluoxétine durant le premier trimestre de la grossesse [37].

De nouvelles études devront donc être menées afin de prouver l'effet tératogène des antidépresseurs sur la survenue du spina-bifida.

e) Les traitements de la stimulation ovarienne

L'association entre la stimulation ovarienne par clomiphène et les kystes folliculaires est bien connue par l'hyperstimulation causée par le produit, mais une possible association entre clomiphène et défaut du tube neural est débattue. Czeizel et al [38] ont trouvé une association entre la présence de kystes folliculaires chez la mère et un haut risque d'anomalie de fermeture du tube neural mais cette association disparaît quand le clomiphène est inclus comme facteur de confusion.

D'autre part, il y a de nombreuses associations entre l'administration de clomiphène précocement durant la grossesse et un haut risque d'anomalies du tube neural, mais de même, il y a une diminution de cette association si les kystes folliculaires sont inclus comme facteurs de confusion. Ainsi, une prédisposition aux kystes folliculaires causés par un traitement par clomiphène pourrait avoir un rôle dans la genèse d'un défaut de fermeture du tube neural.

5 Les causes génétiques

La plupart des auteurs envisagent, depuis déjà plusieurs années, l'existence d'un facteur génétique prédisposant aux anomalies du tube neural. En effet, le risque de spina-bifida passe de 1/2000 à 2 à 5% après la naissance d'un enfant atteint. Comme nous l'avons dit précédemment, certaines ethnies possèdent un risque supérieur aux autres d'avoir un fœtus atteint de spina-bifida. De même, la consanguinité (pays Anglo-Saxons et Bretagne) a été retrouvée dans plusieurs études, comme un facteur influençant la survenue d'un défaut de fermeture du tube neural. [1,35].

Ainsi de nombreux gènes ont été testés afin de les relier à un risque potentiel d'anomalies du tube neural dont voici quelques exemples.

a) Les gènes du métabolisme des folates

Le statut en acide folique joue un rôle clé dans la détermination d'un risque de défaut de fermeture du tube neural et ces gènes sont donc des candidats évidents dans la recherche de la causalité de cette pathologie. Parmi les plus étudiés, le gène MTHFD1, la 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) et le gène BHMT seraient associés avec un risque plus important de spina-bifida [2,39-44].

b) La méthylation

La déficience en donneur de méthyl pourrait aussi être associée avec un risque de défaut de fermeture du tube neural. La choline comme les folates, est une donneuse de méthyl dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine. Une étude de la *Bio Med Central* montre une potentielle association entre le gène CHKA et PCYT1A et le spina-bifida [45].

Une autre étude analyse une enzyme, la nicotinamide N-méthyltransférase (NNMT) qui est identifiée dans le génome comme étant une importante régulatrice de l'homéostasie de l'homocystéine. Cette étude n'a pas retrouvé d'association entre le gène NNMT et un risque de spina-bifida. Tous ces résultats devront être confirmés dans les futures recherches [46].

c) L'homéostasie du glucose

Le diabète et l'obésité maternelle, ainsi que les hyperglycémies sont des facteurs de risque d'anomalies de fermeture du tube neural et spécifiquement du spina-bifida. Davidson et al étudient le fonctionnement des gènes du métabolisme du glucose face à ce risque. Le gène GLUT1, jouant un rôle dans le transport du glucose, est connu pour être exprimé dans le placenta et dans le développement embryonnaire. Les résultats de cette étude montrent une association entre GLUT1 et le risque de spina-bifida [47-48].

De plus, le glucose est la principale source nécessaire dans les cellules pour produire l'énergie et maintenir la chaleur du corps par la glycolyse. Mitchell et al se sont intéressés au gène UCP2 (*uncoupling protein 2*), l'un des gènes dans l'énergie du métabolisme et n'ont pas retrouvé d'association avec le risque de défaut de fermeture du tube neural. Dans la littérature, les résultats sont discordants [49].

d) Le stress oxydatif et l'apoptose

L'apoptose non régulée des cellules durant la fermeture du tube neural due au stress oxydatif, peut mener à une anomalie de cette fermeture. Deux des gènes de la régulation du stress oxydatif ont été étudiés: la thioredoxine 2 (TXN2) et la *tumor protein p53* (TP53). La TNX2 serait associée avec une augmentation du risque alors que le TP53 rapporte des résultats discordants [50-51].

De futures recherches seront nécessaires afin de pouvoir confirmer ces résultats

e) La polarité cellulaire

La polarité cellulaire est importante dans le développement embryonnaire et des études récentes ont indiqué que cette voie est aussi importante dans le développement du tube neural et donc sa fermeture. Des perturbations dans cette voie entraîneraient une haute prévalence d'anomalies de fermeture du tube neural chez la souris.

Deux gènes ont été étudiés; le gène PRICKLE2 est exprimé dans les tissus du tube neural durant le développement précoce des mammifères et l'étude a montré une potentielle association entre ce gène et le risque de spina-bifida chez le fœtus. Un second gène VANG1 a aussi une expression dans le développement du tube neural, mais n'a pas démontré d'association significative avec le risque d'anomalies du tube neural [52-53].

Ces études requièrent de plus amples recherches pour déterminer une association significative de ces gènes.

VII. Les conséquences à long terme

Les conséquences d'un spina bifida sont multiples et variées, à la fois dans leurs nombres et dans leurs expressions. Elles peuvent atteindre tous les étages du corps et sont liées entre elles.

Elles regroupent des paralysies des membres inférieurs qui peuvent être motrices (entre le niveau S2 très peu déficitaire et les niveaux D10, D12 avec paralysie complète) et sensibles qui suivent plus ou moins le niveau moteur, les zones les plus hypoesthésiées étant la région périnéale et la plante des pieds. Des déformations orthopédiques sont directement liées au déficit moteur et au déséquilibre qu'il entraîne au niveau des articulations.

Cependant, les troubles vésicosphinctériens où l'on observe des incontinenances et des rétentions urinaires ainsi qu'une absence de sensation de besoin, font partis des conséquences les plus importantes. Ils peuvent s'accompagner de lésions rénales irréversibles. On retrouve les mêmes conséquences dans les troubles anorectaux. Chez l'homme atteint de spina-bifida s'ajoute des troubles sexuels, c'est à dire trouble de l'érection et de l'éjaculation.

D'autres conséquences s'intéressent au haut du corps et se manifestent par une hydromyélie (cavité intra-médullaire contenant du liquide céphalorachidien qui peut siéger au niveau cervical, dorsal ou lombaire), une malformation d'Arnold Chiari (qui peut se compliquer de stridor laryngé, de troubles de la déglutition, d'une ataxie cérébelleuse, d'une spasticité et d'une diminution globale de la force musculaire) et une hydrocéphalie. Cette dernière se présente chez 80% des spina-bifida paralytiques et presque 100% des myéloméningocèles.

On peut y ajouter des troubles oculaires qui seraient liés à la malformation d'Arnold Chiari et à l'hydrocéphalie et qui peuvent conduire à des strabismes, des lésions du nerf optique par hypertension intracrânienne et à une baisse de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité.

Enfin, on peut retrouver des troubles endocriniens (puberté féminine avancée et anomalie testiculaire chez le garçon), une surcharge pondérale plus fréquente chez la fille et des allergies, plus particulièrement aux antibiotiques, aux curares et au latex [1].

Toutes ces conséquences montrent le handicap important d'un patient atteint de spina-bifida et confirme la nécessité de sa prévention en périconceptionnelle et de son diagnostic en anténatal.

VIII. La prévention

La principale prévention des défauts de fermeture du tube neural utilisée actuellement, est la supplémentation en acide folique. Cependant, comme vu précédemment, les carences ne peuvent pas à elles seules expliquer la genèse d'un spina-bifida. Il est donc primordial de tendre vers une prévention globale.

A ce jour, la supplémentation en acide folique reste encore au centre de tous les débats et depuis une vingtaine d'années le problème n'est toujours pas résolu.

Chez toutes les femmes en âge ou en situation de procréer, il faut s'assurer d'un apport alimentaire optimal en folates, grâce à une consommation suffisante de légumes verts, en particulier de légumes à feuilles, de graines (noix, châtaignes, pois chiches...), d'œufs, de fromages et de fruits.

En théorie, toutes les femmes devraient avoir accès à une supplémentation en périconceptionnelle, mais la réalité est bien différente. En effet, la grande majorité des femmes n'ont pas de grossesses programmées et ne sont donc pas informées de cet outil de prévention. Pour d'autres, le professionnel de santé n'a tout simplement pas abordé ce sujet. Par ailleurs, le CNGOF (Comité National de Gynécologie Obstétrique Français) et l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) réalisent des brochures d'informations destinées aux patientes. N'y aurait-il pas un problème de diffusion de ces plaquettes qui pourrait souligner l'intérêt d'une campagne de sensibilisation ?

De plus, des femmes vivant dans un milieu socio-économique plus défavorable et qui ont d'autant plus de fortes carences, n'auront accès que très rarement à cette information et n'auront le plus souvent, pas les moyens financiers de se procurer de l'acide folique.

En France, en cas de grossesses programmées, le protocole utilisé selon le ministère de la santé, est le suivant: 0,4mg d'acide folique par jour en périconceptionnelle chez toutes les femmes et 5mg chez les femmes à risques (diabète, obésité, traitement antiépileptique, antécédents de spina-bifida, fécondation in-vitro...). Cependant, selon les recommandations du CNGOF la dose à administrer est 100 à 200µg par jour. La période périconceptionnelle correspond à 4 semaines avant la conception et au moins 8 semaines après. En cas de contraception, la supplémentation doit être débutée dès l'arrêt de celle-ci. La question de la dose efficace à administrer a été largement débattue dans de nombreuses études [7, 9,54-56].

En pratique, on peut observer une difficulté à débiter la supplémentation 4 semaines avant la conception, surtout pour les grossesses non programmées, induisant ainsi une forte inégalité de prévention. On peut aussi rajouter, qu'il peut exister une mauvaise observance de certaines femmes face à ce protocole.

Cela a amené de nombreux praticiens à se pencher sur l'amélioration de l'efficacité de ce système et d'autres méthodes se sont développées dans le monde.

L'utilisation de multivitamines contenant de l'acide folique et d'autres vitamines de type B en Hongrie, a montré une forte efficacité dans la réduction des défauts de fermeture du tube neural (90% versus 71% si acide folique seul). De plus, ce mode de supplémentation serait aussi efficace sur d'autres anomalies congénitales. L'acide folique est une clé importante dans la détoxification de l'homocystéinémie, mais les vitamines B12, B2 et B6 ont aussi un rôle dans le mécanisme biologique et peuvent expliquer une haute efficacité des multivitamines. Cependant, il est vrai que cette méthode ne résout pas la difficulté d'observance des patientes.

Une seconde méthode est l'enrichissement en acide folique de l'alimentation (farines et céréales) qui semble être le meilleur moyen de supplémentation pour les femmes qui ont des grossesses non programmées en réduisant les différences socio-économiques dans le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Cette méthode est largement employée aux États-Unis et au Canada. Cependant, des réserves ont été émises en raison d'effets secondaires possibles dans la population générale. Cette supplémentation pourrait masquer un déficit en vitamine B12, par une correction partielle de l'anémie associée mais il semble que la fortification aux États-Unis n'a pas eu cet effet. De plus, une augmentation du risque de cancer du côlon, du rectum et du sein et une détérioration cognitive chez certaines personnes âgées déficitaires en vitamines B12 ont aussi été documentées.

Une autre approche concerne la combinaison de la contraception orale et des folates. Cette méthode possède plusieurs avantages: une plus large prévention des femmes utilisant une contraception orale et ainsi une plus large connaissance du bénéfice de l'acide folique, un bénéfice complémentaire pour les fœtus en cas de grossesse sous pilule et un plus haut niveau de folates sanguin. Par ailleurs, le niveau de folates plasmatiques reflète un apport en acide folique dans les jours précédents alors que le niveau de folates sanguin montre un niveau caractéristique plus constant car la durée de vie des érythrocytes est d'environ 120 jours. Ainsi, il est compréhensible que la concentration en folates plasmatique ait une décroissance plus rapide après un usage discontinu de la contraception orale et il est important de savoir que les cellules du fœtus sont exposées aux folates plasmatiques circulants. Enfin, un dernier avantage est la protection des personnes âgées d'un risque de détérioration cognitive par rapport à la fortification alimentaire et un moins grand impact sur les possibles cancers du côlon, du rectum et du sein [7, 9, 54-55,57]. Une étude récemment parue montre que la contraception orale fortifiée en Métafoline® réduirait le nombre d'anomalie de fermeture du tube neural [58].

Une autre solution de prévention pourrait apparaître dans l'utilisation de l'extrafolate ou 5-méthyle tétrahydrofolate (5-MTHF) dont le nom commercial est Fémibion®, étant la forme d'acide folique avec l'activité biologique la plus importante. Il s'agit de la forme active ou métabolisée.

Dans un article de 2007, il est décrit que l'acide folique naturel, c'est à dire non métabolisé, est absorbé de façon variable dans l'organisme et l'enzyme, qui doit l'activer, le convertie en 5-MTHF très lentement. Une partie de l'acide folique peut alors être utilisée à mauvais escient. Ce phénomène serait d'autant plus important à fortes doses, y compris pour celles recommandées par les autorités sanitaires (0.4mg par jour). Ces différentes étapes de la transformation de l'acide folique en 5-MTHF soulignent qu'une supplémentation en 5-MTHF directement biologiquement opérationnelle, semblerait préférable.

Des chercheurs allemands ont confirmé ces données. Ils ont comparé l'administration de la 5-MTHF par rapport à l'acide folique. Dans un groupe de femmes en âge de procréer, une supplémentation avec 416 µg de 5-MTHF (équivalent à 0.4 mg d'acide folique), quotidiennement, pendant 24 semaines, a élevé davantage le niveau de folates dans les globules rouges que ne l'a fait une supplémentation en acide folique. Huit semaines de supplémentation ont été nécessaires pour atteindre un niveau dans les globules rouges compatible avec une réduction significative du risque d'avoir un enfant atteint d'un défaut de fermeture du tube neural [59-60].

Une autre voie de prévention concerne les différentes pathologies maternelles.

Dans le diabète, nous avons vu que le déséquilibre glycémique et principalement les hyperglycémies sont des facteurs de risque important dans la survenue d'un spina-bifida. Il est donc nécessaire d'avoir une prise en charge précise en s'axant sur différents points: un bon équilibre glycémique en préconceptionnelle maintenu pendant la grossesse et un dépistage consciencieux du diabète gestationnel [24-25,28].

De même, l'obésité maternelle engendre de multiples carences à l'origine d'un risque majoré et devra être prise en charge par des consultations de diététique, dans l'optique d'un meilleur équilibre alimentaire et d'une possible perte de poids [26-28].

Enfin, les femmes épileptiques traitées en désir d'enfants, devront être scrupuleusement suivies par un spécialiste afin de pouvoir recevoir un traitement et des doses adaptées pour minimiser les risques.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) recommande que l'épilepsie soit bien équilibrée durant toute la grossesse, de ne pas arrêter de traitement antiépileptique sans l'avis d'un spécialiste et de modifier dans la mesure du possible, le traitement de la femme par de la

lamotrigine (Lamictal®) ou de la lévétiracétam (Keppra®) qui sont plus rassurants du point de vue malformatif. Cependant, il considère que la supplémentation en acide folique est inefficace quelle que soit sa posologie (0.4 ou 5 mg), chez les femmes traitées par antiépileptiques, y compris ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural (acide valproïque ou carbamazépine). Dans un article de *l'Actualités Pharmaceutique*, le Dr F. Pillon recommande une monothérapie à la dose minimale efficace comme le traitement idéal, avec un fractionnement des prises pour l'acide valproïque afin d'éviter les pics sanguins.

Dans son mémoire de fin d'étude de sage-femme, K. Lucas a retrouvé que 70% des patientes avaient une monothérapie, 19.8% prenaient de la lamotrigine contre 31.5% de l'acide valproïque et elle observait une diminution de la prescription de l'acide valproïque (de 50% à 23.9% entre 2000 et 2009) et une légère augmentation de la lamotrigine [30-31, 34,61-62].

En pratique, il est évident que les femmes diabétiques ou obèses devront recevoir une prévention par acide folique systématique de 5mg par jour en périconceptionnelle, auxquelles vont se rajouter les femmes ayant subi un traitement de stimulation ovarienne dans le cadre d'une fécondation in vitro [38].

Deuxième partie: étude et analyse

I. Objectifs de l'étude

Le spina-bifida est l'anomalie congénitale la plus fréquente au monde dont les étiologies sont multifactorielles, la principale prévention efficace semblant être la supplémentation en acide folique. Les objectifs de cette étude sont d'identifier le profil des mères ayant un fœtus atteint de spina-bifida, d'en rechercher les facteurs influençant afin de pouvoir peut-être apporter des améliorations constructives à leur prévention.

II. Le matériel et la méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective de type cas/témoins, sur une période de 10 ans, du 1er Janvier 2001 au 31 décembre 2010.

1 La population étudiée

La population étudiée correspond à celle des patientes pour lesquelles il a été découvert en anténatal un spina-bifida pour le fœtus. Les observations ont été répertoriées à partir des registres du centre de diagnostic pluridisciplinaire de Nantes (CPDPN). Le spina-bifida lipome sera exclu de ce groupe. Ainsi, 114 dossiers ont été analysés durant la période de l'étude et 12 dossiers n'ont pas été retrouvés aux archives. Sur l'ensemble des dossiers étudiés, quatre femmes ont eu une récurrence.

2 Les témoins

Les témoins concernent les mères dont le fœtus n'est pas atteint du spina-bifida. Les critères d'inclusion des témoins sont la naissance unique vivante ou mort fœtale in utero après 37SA.

Par conséquent, pour chaque dossier de spina-bifida, deux témoins ont été tirés au sort le même jour que l'interruption de grossesse ou la naissance dans le registre des naissances du CHU de Nantes.

3 Le recueil des données

Pour chaque dossier, plusieurs données utiles pour l'étude ont été retenues: [ANNEXE 4]

- les caractéristiques maternelles générales (consanguinité, gestité, parité)
- le contexte socio-économique (âge, origine ethnique, profession)
- l'indice de masse corporelle de la patiente
- les addictions (tabac, alcool, drogues) et les traitements médicamenteux
- les pathologies préexistantes à la grossesse (diabète, épilepsie)
- la contraception antérieure à la grossesse
- la prévention primaire par acide folique en période périconceptionnelle
- les caractéristiques maternelles générales de la grossesse actuelle (prise de poids, hémoglobine et volume globulaire moyen en début de grossesse)
- l'existence d'une récurrence

L'analyse de l'incidence a été réalisée à partir des cahiers d'accouchements du CHU de Nantes et des registres des naissances du Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire : il s'agit du nombre de spina bifida pour mille naissances totales (vivantes et mort-nés) de la période considérée.

4 L'analyse statistique

La saisie des données a été réalisée avec le logiciel Épidata 3.1. Les données ont été traitées et analysées avec le logiciel Épidata Analysis 2.2.

a) Description

Les variables qualitatives sont décrites avec des pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites avec des moyennes et un écart-type (médiane, étendue avec minimum et maximum, 25ème et 75ème percentile).

b) Comparaison

Les pourcentages sont comparés avec la méthode du Khi² ou le test de Fisher en cas de petits effectifs. Un odds ratio a été calculé avec un intervalle de confiance à 95%. Les moyennes sont comparées par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour comparer deux moyennes.

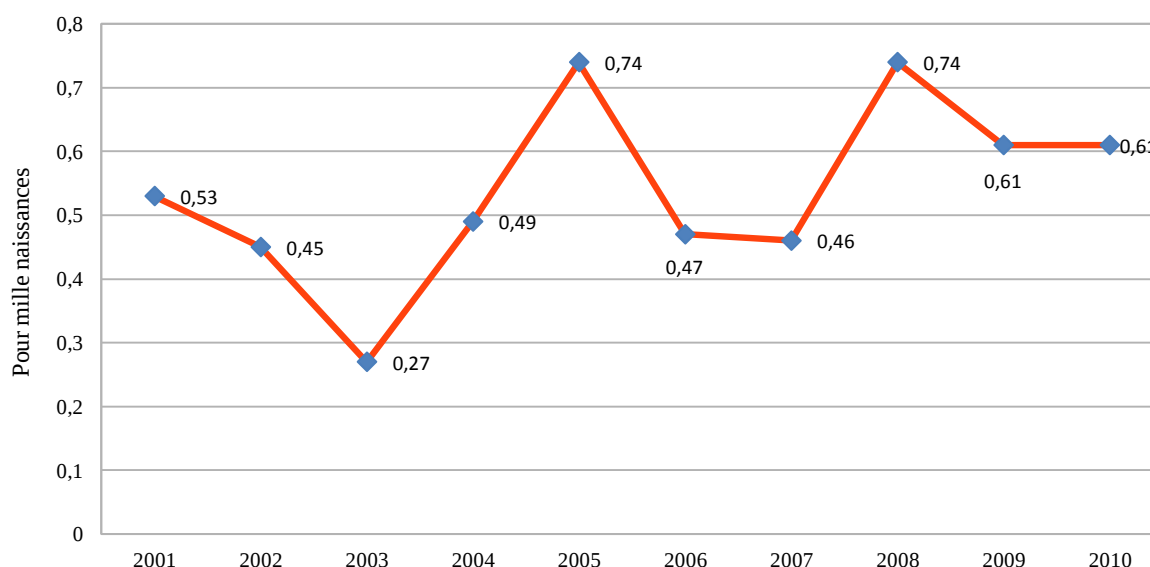
Les tests statistiques sont dits significatifs avec un seuil de décision de $p < 0,05$.

III. Les résultats

1 L'incidence totale

Au total, 114 cas de spina-bifida ont été retenus sur 10 ans, ainsi que 228 témoins. Sur ces 114 cas, la grande majorité des femmes sont originaires de la Loire Atlantique ou de la Vendée. Il est dénombré environ 16 000 et 7 000 naissances annuelles respectivement en Loire Atlantique et en Vendée entre 2000 et 2010, soit un total de 162 000 et 72 000 naissances respectivement sur 10 années, soit 234 000 naissances. L'incidence corrigée est donc de 0,54 pour mille naissances sur le territoire Loire Atlantique-Vendée, sans augmentation significative de l'incidence au fil des années ($p=0,27$) mais avec deux pics notamment en 2005 et 2008.

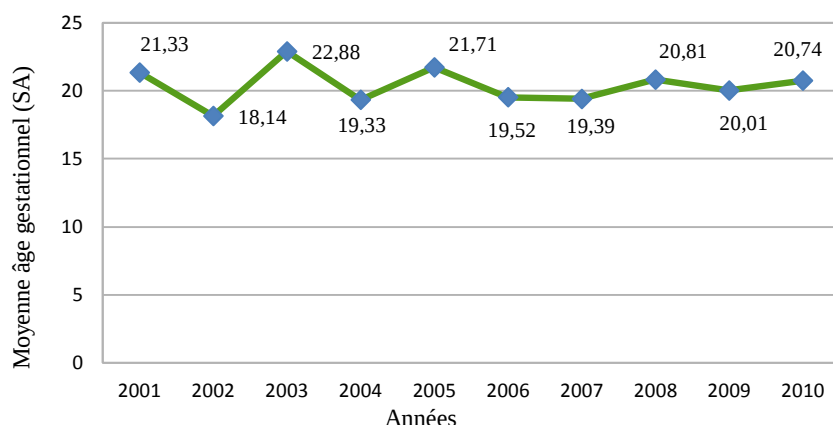
Figure 1 : L'incidence annuelle des spina-bifida pour mille naissances sur le territoire Loire Atlantique et Vendée



2 La répartition des termes de découverte

Cette répartition va permettre de savoir s'il y a une progression dans le temps du terme de diagnostic et donc des progrès dans ce dépistage échographique aidé par le dosage du taux de l'AFP. Pour l'évaluer, la moyenne du terme de découverte de chaque année a été calculée.

Figure 2 : Âge gestationnel de découverte



p=0.42

SA= Semaines révolues d'Aménorrhées

La figure 2 décrit la moyenne des termes de découverte du spina-bifida en fonction de l'année. Elle montre une tendance de découverte au voisinage de 20 SA à partir de l'année 2006. Avant cette année, les moyennes oscillent entre 18 et 23 SA. De plus, sur la totalité des spina-bifida, 91% ont été découverts avant 23 SA, dont 44% entre 22 et 23 SA; 48% avant 21 SA et 9% avant 15 SA, avec une moyenne à 20,5 SA.

3 Les caractéristiques générales maternelles

a) La consanguinité

Tableau I : Comparaison cas / témoins de la consanguinité

Variables	Cas N=114	Témoins N=228	OR [IC 95%]	p
Consanguinité (%)	n=68 1 (1.5)	n=97 1 (1)	1.43 [0.02- 113.63]	1

n (%) pour les variables codées

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Le tableau I ne démontre aucune différence significative (p=1) avec un seul cas de consanguinité dans chaque groupe, mais le manque de renseignement des dossiers est très important et pourrait créer un biais non négligeable concernant ces résultats.

b) La gestité et parité

Tableau II : Comparaison cas / témoins de la gestité et de la parité

Variables	Cas n=114	Témoins n=228	OR [IC 95%]	p
Gestité	2.43 ± 1.89	2.59 ± 1.56		0.41
Primigeste (%)	n=114 36 (31.6)	n=228 58 (24.4)	1.35 [0.80-2.28]	0.23
Parité	0.98 ± 1.34	1.08 ± 1.20		0.48
Primipare (%)	n=114 44 (38.6)	n=228 84 (36.8)	1.08 [0.66-1.75]	0.75
Fausse couche spontanée (%)	n=114 22 (19.3)	n=228 52 (22.8)	0.81 [0.44-1.46]	0.46
Grossesse extra- utérine (%)	n=114 2 (1.8)	n=228 2 (0.9)	2.01 [0.14-28.11]	0.6
Interruption volontaire de grossesse (%)	n=114 11 (9.6)	n=228 33 (14.5)	0.63 [0.28-1.35]	0.2
Interruption médicale de grossesse (%)	n=114 1 (0.9)	n=228 4 (1.8)	0.5 [0.01-5.09]	0.52

n (%) pour les variables codées ; et moyenne ± écart-type pour les quantités

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour la gestité, la parité et les antécédents obstétricaux. De plus, on dénombre environ 20% d'antécédents de fausses couches spontanées dans les deux groupes et respectivement environ 10% et 14.5% d'antécédents d'interruptions volontaires de grossesse chez les cas et les témoins.

4 Le contexte socio-économique

a) L'origine ethnique

Tableau III : Comparaison cas / témoins de l'origine ethnique maternelle

Origines ethniques (%)	Cas n=87	Témoins n=225
Caucasienne	84 (96.6)	192 (85.3)
Européenne du Sud	0	5 (2.2)
Africaine noire	1 (1.1)	7 (3.1)
Africaine du Nord	1 (1.1)	12 (5.3)
DOM TOM	0	1 (0.4)
Asiatique	0	5 (2.2)
Autres	1 (1.1)	3 (1.3)

n (%) pour les variables codées

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 pour les cas ou 228 pour les témoins au dénominateur.

Il apparaît de façon significative dans ce tableau que l'origine caucasienne se retrouve de façon plus fréquente dans le groupe des mères de fœtus atteint de spina-bifida. Ainsi, ces mères sont 4.8 fois plus d'origine caucasienne que d'autre origine du monde (**OR=4.80 [1.44-25.11]; p=0.005**).

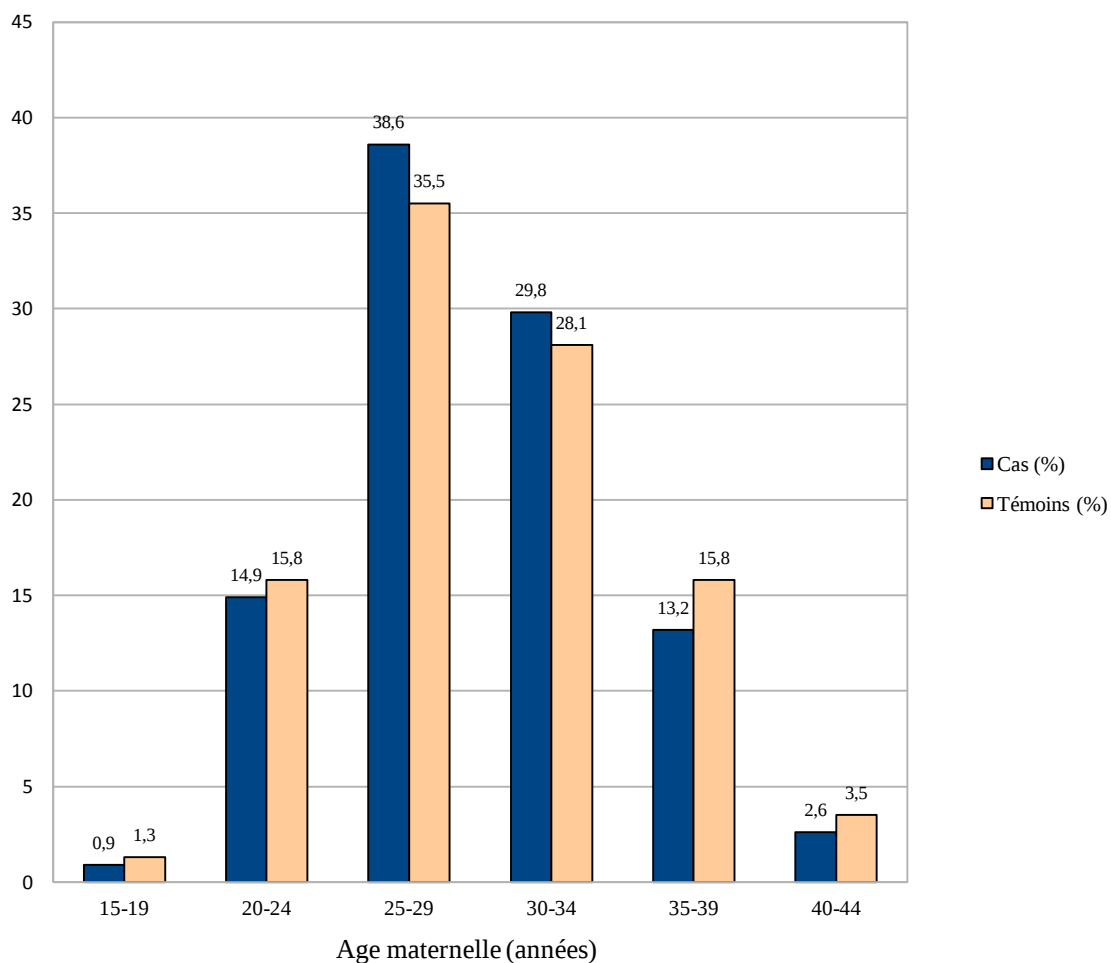
D'autre part dans la population étudiée, deux femmes africaines (2.3%) sont dénombrées et dans la population témoin, les origines sont plus diverses, avec entre autre, 19 africaines (8.4%), 5 asiatiques (2.2%), 5 femmes sud-européennes (2.2%) et une femme des DOM-TOM (0.4%).

Il faut noter que 27 dossiers dans la population étudiée et 3 dossiers dans la population témoin n'étaient pas renseignés.

b) L'âge maternel

L'étude permet de décrire une moyenne d'âge dans les deux groupes qui est de 29.9 ans $\pm$ 4.9 pour la population étudiée et de 30 ans $\pm$ 5.2 pour le groupe témoin. Cependant, ces résultats ne montrent pas de différence significative (p=0.87).

Figure 3 : Comparaison cas / témoins de la répartition de l'âge maternel



La figure 3 montre un pourcentage plus important de la population étudiée dans les tranches de 25-29 ans et 30-34 ans par rapport aux autres tranches d'âges (38.6% contre 35.5% chez les 25-29 ans et 29.8% contre 28.1% chez les 30-34 ans). Il démontre une proportion moins importante des cas par rapport aux témoins au niveau des âges extrêmes.

c) La profession

Tableau IV : Comparaison cas / témoins de la catégorie socioprofessionnelle

Professions (%)	Cas (%) n=104	Témoins (%) n=217
Agricultrices exploitantes	1 (1)	1 (0.5)
Artisanes/commerçantes/chefs d'entreprise	2 (1.9)	1 (0.5)
Cadres	23 (22.1)	45 (20.7)
Employées	54 (51.9)	94 (43.3)
Ouvrières	5 (4.8)	2 (0.9)
Étudiantes	1 (1)	8 (3.7)
Chômeuses	3 (2.9)	5 (2.3)
Autres sans activités	15 (14.4)	61 (28.1)

n (%) pour les variables codées

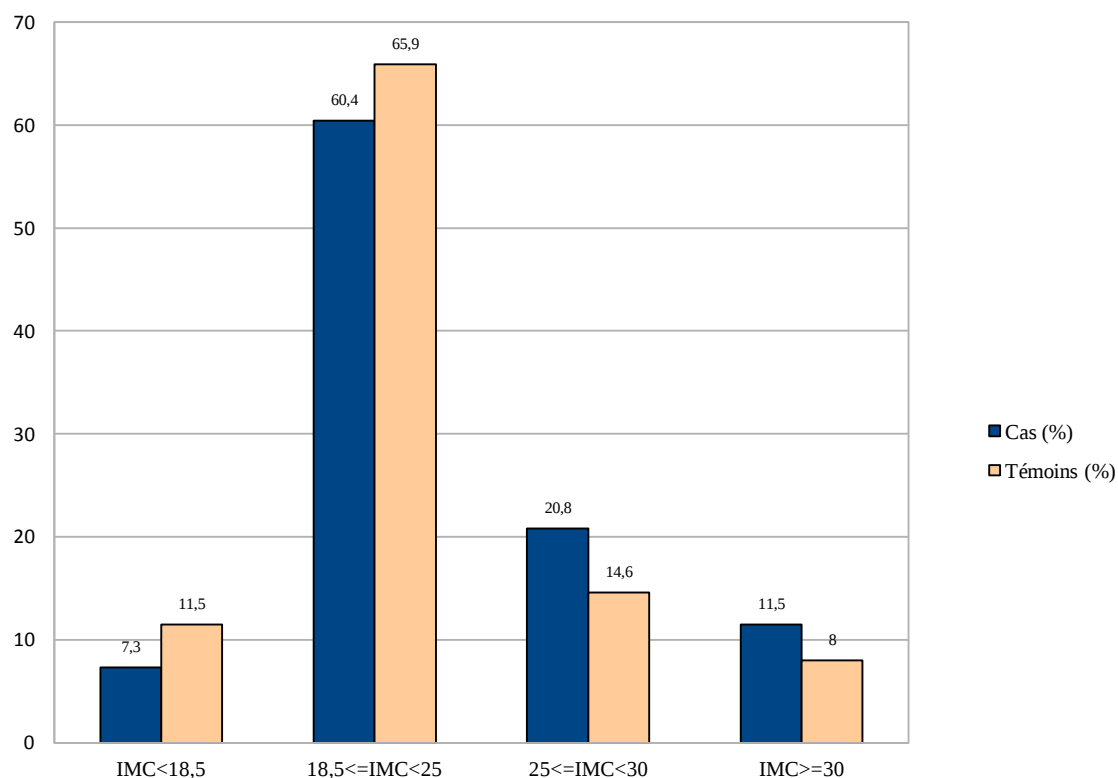
Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Sur le tableau IV, un plus fort pourcentage principalement d'employées et de cadres dans la population étudiée se démarque. Cependant, ces deux catégories n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes (OR=1.28 [0.79-2.07]; p=0.28 pour les employées et OR=1.09 [0.58-1.98]; p=0.78 pour les cadres).

4 L'indice de masse corporelle (IMC)

L'étude a montré une augmentation significative de la moyenne de l'indice de masse corporelle dans la population étudiée (p=0.01). Elle retrouve une moyenne de 24.4 kg/m² ± 5.6 chez les cas et 22.9 kg/m² ± 4.6 chez les témoins.

Figure 4 : Comparaison cas / témoins de la répartition de l'Indice de Masse Corporelle



$p = 0.26$

Les quatre catégories d'IMC correspondent respectivement à la maigreur, le poids normal, l'obésité et enfin l'obésité morbide

La figure 4 montre une part plus élevée de cas pour les mères ayant un IMC entre 25 et 30 et supérieur ou égal à 30 (20.8% contre 14.6% sont obèses et 11.5% contre 8% sont obèses morbides). Pour les patientes maigres (IMC < 18.5) la proportion des cas y est moins importante (7.3% chez les cas contre 11.5% chez les témoins). Cependant, il faut noter que pour ces résultats, il n'a pas été démontré de différence significative ($p=0.26$).

5 Les addictions

Tableau V : Comparaison cas / témoins de la consommation de tabac et d'alcool

Addictions	Cas n=114	Témoins n=228	OR [IC 95%]	p
Tabac avant grossesse (%)	n=100 28 (28)	n=227 90 (39.6)	0.59 [0.34-1.01]	0.04
Tabac pendant grossesse (%)	n=101 19 (18.8)	n=227 54 (23.8)	0.74 [0.39-1.37]	0.32
Alcool (%)	n=47 2 (4.3)	n=136 7 (5.1)	0.82 [0.08-4.52]	1

n (%) pour les variables codées ; et moyenne $\pm$ écart-type pour les quantités

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

a) Le tabac

Le tabac avant la grossesse apparaît significativement moins fréquent dans le groupe des mères ayant un fœtus atteint de spina-bifida. En effet, la consommation de tabac avant la grossesse est 0.41 fois moins importante chez les cas que chez les témoins (28% contre 39.6% ; $p=0.04$). Cependant, concernant la consommation de tabac pendant la grossesse, l'étude n'a pas retrouvé de différence significative.

b) L'alcool et les drogues

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'alcool, mais compte tenu du faible nombre de données récupérées à ce sujet, il ne faut pas écarter la possibilité de biais dans cette étude.

A noter qu'aucune des patientes interrogées n'a répondu positivement concernant l'usage de drogues durant la grossesse.

6 Les traitements médicamenteux

Le seul traitement médicamenteux retrouvé dans cette étude concerne les antiépileptiques.

Tableau VI : La répartition cas / témoins des traitements antiépileptiques

Traitements antiépileptiques	Cas	Témoins
Dépakine®	2	0
Dépakine® + Urbanyl®	1	1
Lamictal®	0	1
Lamictal® + Keppra®	0	1

Le dosage de la Dépakine était toujours inférieur à 1000 mg par jour.

Dans le tableau VI sont représentés les différents traitements antiépileptiques utilisés dans chaque population.

Dans la population étudiée, les patientes traitées prenaient toutes de la Dépakine® alors que seul un des trois témoins en consommait. Les deux autres témoins prenaient du Lamictal®.

Tableau VII : Comparaison cas / témoins de l'épilepsie maternelle

Variables	Cas n=114	Témoins n=228	OR [IC 95%]	p
Épilepsie personnelle (%)	n=111 5 (4.5)	n=228 3 (1.3)	3.52 [0.67-23.11]	0.12

n (%) pour les variables codées

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Le tableau VII décrit la proportion de l'épilepsie maternelle dans les deux populations indépendamment des antiépileptiques. L'étude a permis de montrer que 4.5% de femmes dans la population étudiée et 1.3 dans le groupe témoins sont épileptiques, mais ces résultats n'ont pas montré de différence significative.

7 Le diabète maternel

Tableau VIII : Comparaison cas / témoins des antécédents de diabète

Diabète	Cas n=114	Témoins n=228	OR [IC 95%]	p
Familial (%)	n=111 10 (9)	n=226 48 (21.2)	0.37 [0.16-0.78]	0.005
Personnel (%)	n=111 2 (1.8)	n=228 14 (6.1)	0.28 [0.03-1.26]	0.08
IMC (kg/m ²)	38.85 ± 3.68	25.54 ± 3.63		3*10⁻⁴

n (%) pour les variables codées

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

a) L'antécédent familial de diabète

Il est 0.63 fois moins élevé chez le groupe des cas (9% contre 21.2% ; p=**0.005**).

Dans la population étudiée, il était dénombré autant de diabète de type I que de diabète de type II (40% chacun) et dans le groupe témoin, environ 68% de diabète de type II, 20% de diabète de type I et 12% d'antécédents de diabète gestationnel.

b) L'antécédent personnel de diabète

L'étude n'a pas trouvé de différence significative entre les deux populations. Un antécédent de diabète gestationnel et un diabète de type 2 sont présents dans la population étudiée et dans la population des témoins 5 diabétiques de type 1 et 9 femmes avec un antécédent de diabète gestationnel.

De plus, l'étude a aussi permis de montrer qu'en présence d'un diabète maternel, la moyenne de l'IMC est significativement plus importante dans la population étudiée (p= **3*10⁻⁴**).

8 La contraception antérieure à la grossesse

Tableau IX : Comparaison cas / témoins de la contraception avant la grossesse

Contraception	Cas n=114	Témoins n=228	OR [IC 95%]	p
Œstroprogestative (%)	n=45 39 (86.7)	n=122 106 (86.9)	0.98 [0.33-3.29]	0.97
Stérilet (%)	n=72 4 (5.6)	n=201 10 (5)	1.12 [0.25-4.06]	0.76

n (%) pour les variables codées ; et moyenne $\pm$ écart-type pour les quantités

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Le tableau IX ne prouve aucune différence significative que ce soit pour la contraception orale ou le dispositif intra-utérin. Environ 87% des cas et des témoins prenaient une contraception œstroprogestative, respectivement 11.1% contre 6.6% une contraception micro-progestative et 2.2% contre 6.6% une contraception progestative.

9 La prise en charge par Procréation Médicalement Assistée (PMA)

Tableau X : Comparaison cas / témoins d'une prise en charge par PMA avant la grossesse

Variables	Cas N=114	Témoins N=228	OR [IC 95%]	p
PMA (%)	n=111 8 (7.2)	N=228 7 (3.1)	2.12 [0.62-7.28]	0.24

n (%) pour les variables codées

PMA= Procréation Médicalement Assistée

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Le tableau X n'a pas montré de différence significative (p=0.24). En effet, 7.2% de la population étudiée a eu recours à la PMA et seulement 3.1% chez les témoins.

10 La prévention primaire par acide folique en période périconceptionnelle

En plus de la population cas / témoins, la population des femmes enceintes pour lesquelles une consultation préalable est nécessaire avant un désir de grossesse, pour des motifs différents (diabète préexistant, épilepsie, retrait d'un dispositif intra-utérin, prise en charge par procréation médicalement assistée) a été étudiée, afin d'en évaluer la prise en charge.

Tableau XI : Comparaison cas / témoins de la prévention périconceptionnelle par acide folique

Variables	Cas N=114	Témoins N=228	OR [IC 95%]	p
Prévention périconceptionnelle (%)	n=70 14 (20)	n=58 13 (22.4)	0.87 [0.34-2.23]	0.74

n (%) pour les variables codées

Il existe des données manquantes expliquant que le pourcentage n'est pas toujours calculé sur 114 ou 228 au dénominateur

Le tableau XI ne retrouve aucune différence significative de consommation d'une prévention périconceptionnelle entre les deux groupes et l'étude permet d'isoler 4 récurrences qui seront décrites plus loin. Parmi ces 4 femmes, pour la grossesse précédant la récurrence, une patiente avait bénéficié d'une prévention par acide folique 5mg par jour, une n'en avait pas reçu et les deux autres dossiers n'étaient pas renseignés.

a) Le diabète maternel

Cette étude n'a pas permis de montrer de différence significative de l'utilisation d'acide folique en périconceptionnelle en présence ou non de diabète maternel.

Seize patientes dans l'étude, avaient un antécédent de diabète, mais seulement deux dans la population étudiée. Les 4 mères ayant reçues de l'acide folique faisaient parties du groupe témoin, dont 2 avaient un diabète de type I. Pour ces 4 femmes, le dosage n'était pas précisé. Quatre patientes n'en n'ont pas reçu (deux dans chaque groupe). Au total, la moitié des dossiers n'était pas renseignée.

b) L'épilepsie

La prévention périconceptionnelle est significativement plus élevée en cas d'épilepsie (21.96 fois plus élevé avec un $p=0.02$).

Dans la population étudiée, l'acide folique a été utilisé par 2 des 3 femmes épileptiques traitées, avec un dosage de l'acide folique à 5 mg par jour et par les 2 femmes épileptiques non traitées (dosage de l'acide folique pour l'une à 0.4 mg et l'autre à 5mg par jour).

Parmi le groupe témoin, seule une femme épileptique traitée par Lamictal® et Keppra® a reçu cette prévention et les 2 autres dossiers n'étaient pas renseignés.

c) Le dispositif intra-utérin

De même que pour le diabète maternel, il n'y a pas de différence significative d'utilisation d'une prévention périconceptionnelle en présence d'un dispositif intra-utérin.

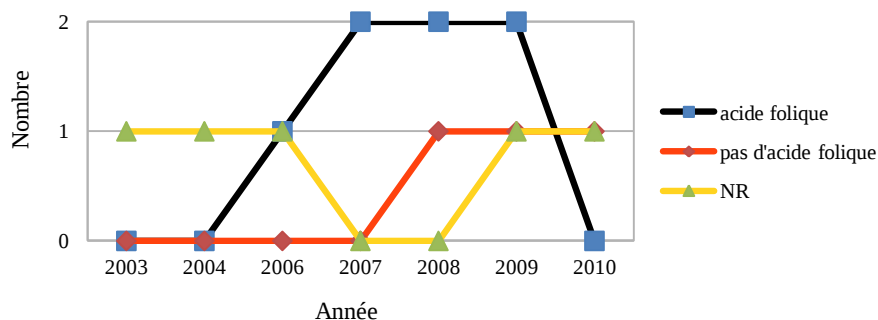
Dans cette étude, 14 patientes avaient un dispositif intra-utérin avant la grossesse dont 4 dans la population étudiée, mais seulement 7 dossiers étaient renseignés. Une patiente de chaque groupe a reçu une prévention par acide folique à 0.4 mg par jour. Parmi les patientes non supplémentées, 3 faisaient parties du groupe témoin et 2 du groupe des cas.

d) La prise en charge par Procréation Médicalement Assistée

L'étude a aussi permis de montrer que pour une prise en charge par PMA, la prévention périconceptionnelle est significativement plus fréquente. En effet, elle est 9.01 fois plus élevée avec PMA ($p=0.003$).

Huit patientes de la population étudiée et 7 patientes du groupe témoin ont suivi un parcours de PMA. Parmi les 8 cas, 5 ont reçu de l'acide folique (toutes à 0.4mg par jour sauf une à 5mg par jour) et 2 témoins sur 7, sans dosage précisé. Trois patientes n'ont pas pris d'acide folique, dont 2 faisaient parties du groupe des cas. Sur la totalité des femmes prise en charge par PMA, 5 dossiers n'étaient pas renseignés.

Figure 5 : Utilisation d'une prévention périconceptionnelle lors d'une PMA à travers le temps



La figure 5 illustre l'évolution de l'utilisation de la prévention périconceptionnelle lors d'une PMA. Elle décrit une augmentation de l'utilisation jusqu'en 2009 et 3 patientes non supplémentées récemment, mais il faut garder des réserves car il persiste encore des dossiers mal renseignés depuis 2009 et le nombre de prise en charge par PMA dans cette étude peut être un biais dans l'analyse.

e) Récapitulatif des patientes n'ayant pas reçu de prévention

Tableau XII : Comparaison cas / témoins des patientes sans prévention

Variables	Cas	Témoins
Diabète N=16	n=2 2	n=6 2
Épilepsie N=8	n=5 1	n=1 0
DIU N=14	n=3 2	n=4 3
PMA N=15	n=7 2	n=3 1

n pour les variables codées

Il existe des données manquantes ce qui explique le N et le n soit différents

Ce tableau permet de montrer que 7 femmes de la population étudiée et 6 témoins n'ont pas reçu d'acide folique. Il faut rajouter qu'il y a beaucoup de données manquantes concernant la prévention périconceptionnelle pour les différentes variables.

11 Description des caractéristiques des femmes ayant eu une récurrence

L'étude a ressorti quatre récurrences de spina-bifida (mesdames A à D). A noter, que madame D est elle-même porteuse d'un spina-bifida multiopéré.

A l'aide du tableau XIII (cf. page suivante), le profil des femmes ayant eu une récurrence a pu être analysé.

a) Cas A

Il s'agissait donc d'une grande multipare, d'âge extrême (39-41 ans), à priori sans autre facteur de risque particulier, hormis un surpoids lors de la récurrence.

b) Cas B

Les principaux facteurs favorisant la survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural chez cette patiente était le surpoids, aggravé d'une obésité lors de la récurrence, et la consommation de tabac. Une mauvaise observance de la prévention périconceptionnelle a été suspectée chez cette patiente.

c) Cas C

Elle n'avait ni lors de sa première grossesse ni lors de sa récurrence, de facteur de risque retrouvé dans le dossier et la prise d'acide folique en périconceptionnelle n'a pas évité la survenue de la récurrence.

d) Cas D

Enfin madame D avait comme facteur de risque majeur un spina-bifida, ainsi qu'un léger surpoids avant la récurrence. Par la suite, cette patiente a reçu une prescription de Fémibion® à 5mg par jour et a poursuivi une nouvelle grossesse. Cet enfant est né récemment sans anomalie de fermeture du tube neural.

Tableau XIII : Caractéristiques des femmes ayant eu une récurrence

Cas	Âge années	Origine	Profession	IMC kg/m ²	Gestité /Parité	Antécédents	Contraception avant grossesse	Consan- guinité	Tabac	Prévention périconceptionnelle	Terme de découverte SA
A	39	France Europe Nord	Auxiliaire de vie	22.3	9G / 6P	DT2 mère 2 IVG	?	?	Non	?	23
	41			28.4	10G / 6P					Acide folique 5mg / jour	17.5
B	23	?	Secrétaire médicale	28	1G / 0P	1 FCS	?	Non	Avant et pendant	Non	12
	25			31.5	2G / 0P					Acide folique 5mg / jour	17.5
C	23	France Europe Nord	Préparatrice en pharmacie	?	1G / 0P	0	?	Non	Non	?	22
	24			20.3	2G / 0P		Non	?		Acide folique 5mg / jour	18
D	29	France Europe Nord	Vendeuse	25	3G / 2P	Spina-bifida multiopéré	Non	Non	Non	Acide folique 5mg / jour	20
	30			25.8	4G / 2P		OP				19
	32			?	5G / 2P					Fémibion® 5mg / jour	pas de spina- bifida

IMC= Indice de Masse Corporelle

SA= Semaines révolues d'Aménorrhées

OP= (Estro-Progestatif

12 Les caractéristiques générales de la grossesse actuelle

a) La Prise de Poids durant la grossesse (PP)

Tableau XIV : Comparaison cas / témoins de la Prise de Poids pendant la grossesse

Prise de Poids	Cas n=114	Témoins n=228	p
PP / mois de grossesse (kg)	0.56 ± 0.58	1.17 ± 0.53	< 10^{-8}
PP si IMC < 25 (kg)	0.67 ± 0.57	1.24 ± 0.47	< 10^{-8}
PP si IMC ≥ 25 (kg)	0.33 ± 0.55	0.94 ± 0.62	$8.5 \cdot 10^{-5}$

n (%) pour les variables codées ; et moyenne ± écart-type pour les quantités.

PP= Prise de Poids IMC= Indice de Masse Corporelle

Ces résultats montrent significativement une PP moins importante dans le groupe des cas, autant pour la PP par mois de grossesse en général que pour la PP avec un IMC inférieur ou supérieur à 25 kg/m² (p < 10^{-8} pour les deux premières variables et p = $8.5 \cdot 10^{-5}$ pour la troisième).

b) L'hémoglobine et le Volume Globulaire Moyen (VGM)

Tableau XV : Comparaison cas / témoins de l'hémoglobine et du VGM

Variables	Cas n=114	Témoins n=228	p
Hémoglobine < 30 SA (g/dL)	12.16 ± 1.06	11.54 ± 0.88	$1.3 \cdot 10^{-6}$
VGM < 30 SA (micron ³)	89.04 ± 5.49	89.97 ± 4.86	0.22

n (%) pour les variables codées ; et moyenne ± écart-type pour les quantités.

SA= Semaines révolues d'Aménorrhées VGM= Volume Globulaire Moyen

Le tableau XV montre que l'hémoglobine avant 30 SA est significativement plus élevée chez les mères ayant un fœtus atteint de spina-bifida (p = $1.3 \cdot 10^{-6}$). Mais le dosage du VGM n'a pas montré de différence significative.

Troisième partie : Discussion

I. Les limites de l'étude

Douze cas de spina-bifida n'ont pas été analysés en l'absence de dossiers (mais ils ont été comptabilisés dans le calcul de l'incidence).

D'autre part, de nombreux dossiers manquent de renseignements concernant les données suivantes : la consanguinité, la prise de poids dans le groupe des cas, la consommation d'alcool et de drogues, la contraception avant la grossesse, la consommation d'une prévention périconceptionnelle (type et dosage). En effet, 60% des dossiers des cas et 42% des dossiers des témoins étaient renseignés concernant la consanguinité; respectivement 41% et 60% concernant l'alcool; 39% et 47% concernant les drogues; 62% et 94% concernant la contraception avant la grossesse (dont 63% et 57% de ces pourcentages concernant l'utilisation de contraception œstroprogestative); enfin 61% et 25% concernant la consommation d'une prévention périconceptionnelle.

De plus, il s'agit d'une étude sur un établissement et non pas de population ou de territoire, mais le passage obligatoire par le CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Dépistage Pré-Natal) du CHU de Nantes pour une demande d'IMG correspond probablement à une exhaustivité des cas sur un territoire correspondant à la Loire-Atlantique et la Vendée. Cependant, on peut soupçonner que cette incidence ne soit pas représentative du fait que certaines patientes habitent hors de ces deux régions. Enfin, certains cas n'ont peut-être pas été dépistés en anténatal et donc n'ont pas reçu un avis du CPDPN. Il est vrai que ces cas auraient pu être recensés grâce au réseau ou dans les registres du service de pédiatrie.

II. Principaux résultats confrontés à ceux de la littérature

1 L'incidence du spina-bifida

Malgré les limites exposées précédemment, l'incidence de 0.54 ‰ retrouvée sur le territoire de la Loire-Atlantique-Vendée dans l'étude (Figure 1), est en accord avec celle de la littérature qui l'estime à 1 pour 2000 naissances en France [1-2].

Cependant, au vu du recrutement des cas, il faut émettre des réserves concernant ce calcul de l'incidence total. De même, il est compréhensible que l'incidence sur le CHU de Nantes à 3.5 ‰ soit plus importante car calculée sur un plus petit territoire.

2 Le terme de découverte

Depuis 2006, la moyenne du terme de découverte d'un spina-bifida dans l'étude est de 20 SA (Figure 2).

Dans un article de 2007, G. Macé décrit que la sensibilité de l'échographie varie selon l'âge gestationnel, dépend de l'opérateur et de la définition obtenue avec l'appareil utilisé. Selon lui, l'étude du rachis fœtal doit être réalisée systématiquement à l'échographie de 22SA. En cas de difficulté à examiner le rachis, d'anomalie repérée, ou d'un dosage de l'AFP élevé, une échographie plus poussée sera exécutée par un échographiste spécialisé [4].

Ainsi, la moyenne du terme de découverte dans l'étude est satisfaisante. Mais la perte du dosage de l'AFP comme marqueur sérique du second semestre va entraîner un dépistage plus tardif et nécessite d'effectuer une analyse précoce du quatrième ventricule dès l'échographie du premier trimestre.

3 Les caractéristiques maternelles en préconceptionnelle

a) La consanguinité

A l'opposé de ce qui est retrouvé dans la littérature, cette étude ne montre pas de différence significative concernant la consanguinité entre les deux groupes (Tableau I).

E. Jauffret explique que le risque général de 11‰ naissances en Inde du Sud passe à 22% en cas de consanguinité [1-2].

b) La gestité et la parité

Qu'il s'agisse de la gestité, de la parité, ou des antécédents de fausses couches spontanées, de grossesses extra-utérine, d'interruptions volontaires ou médicales de grossesse ou de morts fœtales in-utero, aucune différence significative n'a été démontré dans cette étude (Tableau II).

Cependant, il ressort de la littérature que le risque de survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural augmente avec le nombre de grossesses [2, 21]. Cela pourrait être en partie expliqué par le fait que l'âge maternel augmente également avec le nombre de grossesse et le risque de spina-bifida par la même occasion.

c) Le contexte socio-économique

L'origine ethnique

L'étude montre de façon significative que l'origine ethnique maternelle est plus fréquemment caucasienne dans la population étudiée et que seulement deux femmes sont d'origine africaine (Tableau III). Les femmes dans le groupe témoin sont d'origines plus variées (africaines, asiatiques, sud-européennes, DOM TOM).

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. E. Jauffret décrit une plus grande fréquence dans les pays du Nord et particulièrement chez les anglo-saxonnes (3‰ naissances en Angleterre, 5‰ en Écosse, et 6‰ au Pays de Galles et en Irlande) [1]. De plus, il observe la plus haute fréquence du monde en Inde du Sud avec 11.3‰ naissances.

Entre 1995 à 2005 aux États-Unis, il a été retrouvé que la prévalence de fœtus atteints d'une anomalie de fermeture du tube neural était plus importante parmi les femmes Hispaniques [22].

Enfin une étude canadienne de 2004, retrouve un risque plus faible dans la population asiatique [23]. Ces études montrent clairement une différence ethnique de fréquence de spina-bifida. Cependant, ces différences pourraient autant résulter de facteurs alimentaires (comme une carence en acide folique) que de facteurs génétiques, ou même de causes multifactorielles.

L'âge maternel

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant l'âge maternel. De plus, les résultats montrent que la proportion des mères entre 24-29 ans et 30-34 ans est plus importante chez les cas que les témoins (Figure 3).

Ces résultats discordent avec ceux retrouvés dans la littérature. Ce sont les âges extrêmes des mères débutant une grossesse (moins de 19 ans ou plus de 40 ans) qui correspondent à un risque augmenté de survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural [2, 20].

Le contexte socioprofessionnel

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative à ce sujet (Tableau IV).

Cependant, de nombreuses études ont montré qu'un bas niveau socio-économique chez la mère (éducation, profession, salaire) augmente de deux à quatre fois le risque de défaut de fermeture du tube neural selon les différentes études. Les mêmes résultats furent retrouvés chez les pères sans emploi ou vivants dans l'entourage de personnes sans emploi [17-19].

Il serait donc intéressant dans une prochaine étude d'analyser le profil des pères.

d) L'indice de masse corporelle

L'IMC est plus élevé chez les cas et il existe une proportion plus importante de femmes en surpoids ou obèses et plus faible de femmes maigres dans la population étudiée (Figure 4).

En 2009, Stothard KJ et al montre que le risque de spina-bifida est multiplié par deux en cas d'obésité maternelle ($p < 0.01$), mais aucune différence significative du risque ne fut retrouvée chez les femmes en surpoids. Les mêmes résultats ont été décrits en 2007 par Waller DK et al [26-27].

Un IMC élevé avant la grossesse influencerait donc la survenue d'un spina-bifida et donc nécessiterait de prescrire une dose plus élevée d'acide folique (5 voire 10 mg par jour) dans ce groupe de population.

e) Les addictions

Comme vu précédemment, le manque de renseignements des dossiers peut-être un biais non négligeable dans cette analyse. La question de la fiabilité de l'interrogatoire peut donc se poser. Il existe en effet une réelle nécessité de former les soignants pour questionner les femmes au sujet de leurs addictions. Ces questions peuvent être survolées, ou évitées par crainte de ne pas savoir réagir face à une réponse positive et à l'opposé les patientes peuvent ne pas répondre objectivement par peur d'être jugées.

Le tabac

L'étude montre que la consommation de tabac avant la grossesse est 0.41 fois moins fréquente chez les cas, supposant un éventuel effet protecteur du tabac en anténatal (Tableau V). Le tabac pendant la grossesse n'a pas montré de différence significative.

Dans la littérature, malgré des résultats divergents, une étude de McDonald SD et al de 2002 retrouve une diminution significative du taux de folates, qui laisserait supposer une augmentation du risque d'apparition d'un spina-bifida.

Cependant, dans une étude de 2011 menée par Hackshaw et al, les auteurs estiment qu'en cas d'intoxication tabagique maternelle, il y a plus de malformations fœtales comme des anomalies cardiaques, faciales, digestives, cérébrales, mais pour le spina-bifida, les études sont controversées et on ne peut donc pas conclure [14-15].

Ainsi, ces résultats devraient rendre la prévention par acide folique systématique chez les femmes fumeuses.

L'alcool et les drogues

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour ces deux facteurs (Tableau V).

Seul un article de 1998 décrit une diminution du niveau de folates en présence de consommation d'alcool indépendamment du nombre de verres consommés par mois [11].

Mais ces études sur l'usage d'alcool et de drogues durant la grossesse sont difficiles à mener car elles renferment de nombreux tabous. Il serait pourtant intéressant de pouvoir évaluer le risque de ces consommations sur la population d'aujourd'hui.

f) Le traitement antiépileptique et l'épilepsie

Dépakine® versus les autres traitements

Selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), l'acide valproïque engendre des anomalies de fermeture du tube neural dans 2 à 3% des cas contre 0.05% dans la population générale [32].

Dans la population étudiée, deux n'avaient pas de traitement, et les trois autres prenaient de la Dépakine®, la dose n'étant pas supérieure à 1000 mg par jour et les prises étant fractionnées comme le recommande le CRAT [33]. Ainsi, dans le groupe des cas, deux mères n'avaient pas de traitement expliquant l'apparition de l'anomalie et les autres semblaient avoir un traitement qui suivait les recommandations actuelles (c'est à dire un traitement par acide valproïque ou Dépakine® préférentiellement en monothérapie, avec un dosage inférieur ou égal à 1000 mg par jour et des prises fractionnées).

Dans la population témoin, deux des trois patientes prenaient des antiépileptiques recommandés par le CRAT car étant plus rassurants dans de nombreuses études (Lamictal® et/ou Keppra®) [61-62]. De plus, une patiente de chaque population possédait le même traitement épileptique (Dépakine® et Urbanyl®), confirmant l'implication d'autres facteurs étiologiques.

Enfin dans le mémoire de fin d'étude de sage-femme portant sur l'épilepsie et la grossesse, il paraît étonnant de ne retrouver aucun fœtus atteint de spina-bifida sur les 114 fœtus étudiés [34].

L'épilepsie maternelle

L'épilepsie ne montre pas de différence significative indépendamment du traitement antiépileptique (Tableau VII). Mais il faut rappeler que l'épilepsie n'est pas en elle-même responsable de la survenue d'un spina-bifida, mais c'est bien le traitement utilisé qui est en la cause [31].

g) Le diabète

Les antécédents de diabète familiaux

La présence de diabète dans la famille des mères est 0.61 fois moins fréquente significativement dans la population étudiée (Tableau VIII). De plus, il y a moins de diabète de type 2 dans cette population (40% contre 68%). Ce diabète est important à considérer car il représente les femmes en surpoids ou obèses et donc les femmes dont le risque est augmenté. Ainsi, ce résultat paraît étonnant, car on aurait pu s'attendre à avoir plus de diabète de type 2 dans la population des cas.

Cependant, aucune étude n'a encore évalué l'influence d'un antécédent de diabète dans la famille des mères ayant un fœtus atteint de spina-bifida.

Les antécédents de diabète maternel

Les résultats ne prouvent aucune différence significative entre le diabète et le risque de survenue d'un spina-bifida (Tableau VIII), ce qui diffère de ceux retrouvés dans la littérature.

En effet, dans un article de Pavlinkova G et al de 2009, la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural avec une exposition au diabète in utero était approximativement de 17% contre 0% dans les grossesses normales. Ce même article affirme que l'exposition au diabète durant la grossesse altère le profil de transcription dans le développement de l'embryon, pouvant entraîner une anomalie de fermeture du tube neural.

De plus, les malformations du système nerveux central (dont le spina-bifida) surviennent chez 5% des enfants nés de mères diabétiques soit 15 fois plus de risque que pour les grossesses non affectées par le diabète [24]. Il pourrait donc paraître surprenant de retrouver 5 diabètes de type I dans le groupe témoin et aucun dans le groupe des cas, mais ceci pourrait s'expliquer par un trop faible échantillon de la population étudiée.

Une étude de Yazdy MM et al de 2010 montre l'influence du déséquilibre glycémique dans l'augmentation du risque de survenue d'un spina-bifida qui est doublée dans le cas des mères avec un fort indice glycémique alimentaire comparé à un faible apport glycémique. Leur hypothèse était qu'une alimentation riche en sucre en période d'embryogénèse produirait une hyperglycémie et un hyperinsulinisme qui interféreraient dans le développement fœtal. Elle suggérait que l'hyperglycémie pourrait induire des déficiences nutritionnelles, la production de radicaux libres d'oxygène, et une déplétion embryonnaire en inositol qui seraient en lien avec une augmentation du risque de spina-bifida. Elle fut confirmée par les résultats de leur étude [25]. Cependant, l'étude ne permet pas d'évaluer cet impact, du fait du manque de renseignements dans les dossiers et par la faible proportion de diabète maternel au sein de la population étudiée.

Enfin, cette étude a aussi permis de montrer que les femmes diabétiques avaient un IMC significativement plus élevé dans la population étudiée ($p= 3*10^{-4}$) ce qui s'explique par la présence d'un diabète de type 2.

h) La contraception antérieure à la grossesse

La contraception orale

La contraception orale avant la grossesse n'a pas montré de différence significative entre les cas et les témoins (Tableau IX). De plus, le manque de renseignements dans les dossiers n'a malheureusement pas permis de comparer l'influence selon le dosage en éthinyl-estradiol (EE). Dans la littérature, de nombreuses études ont cherché à évaluer l'influence de la contraception orale avant la grossesse sur le niveau en folates maternel.

Les dernières études ne montrent aucune différence significative, aux doses actuelles d'EE (20µg), ne présageant pas d'impact positif sur la survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural [11-13].

Le dispositif intra-utérin

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans cette étude entre les deux populations. Pourtant, il est judicieux de supposer que les patientes utilisant un stérilet pourraient lors du retrait de celui-ci, bénéficier pendant ce moment privilégié, de l'information sur la prévention périconceptionnelle et donc auraient moins de risque de développer un spina-bifida.

Cependant, il faut rappeler que le manque de renseignements à ce sujet dans les dossiers pourrait être un biais non négligeable dans cette analyse.

i) La Procréation Médicalement Assistée

Elle n'a pas démontré de différence significative (Tableau X).

Pourtant, Czeizel et al ont retrouvé dans une étude de 2007 que la stimulation ovarienne par clomiphène pourrait avoir un impact sur le risque d'apparition d'un spina-bifida et nécessiterait donc une prévention par acide folique en périconceptionnelle [38].

d) La prévention primaire par acide folique en périconceptionnelle

La population générale

Les résultats concernant la prévention périconceptionnelle mettent en relief la faible part de la population des femmes en âge de procréer qui reçoit une prévention par acide folique et la forte proportion de dossiers mal renseignés à ce sujet (Tableau XI).

La population ciblée

Elle représente la population qui nécessite une consultation spécifique avant de concevoir une grossesse (le diabète préexistant, l'épilepsie, le retrait d'un dispositif intra-utérin, la prise en charge par procréation médicalement assistée). Dans ces catégories, cette consultation est le moment idéal pour informer les patientes et leur prescrire une supplémentation par acide folique. La prévention chez ces femmes devrait donc être maximale.

1- Le diabète préexistant à la grossesse

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la prévention périconceptionnelle chez les femmes diabétiques entre les deux groupes, mais les faibles effectifs dans cette catégorie et le manque de renseignements dans les dossiers pourraient être un biais non négligeable. Le diabète maternel fait partie des facteurs exposant à un risque augmenté de spina-bifida et nécessitant l'utilisation d'une supplémentation périconceptionnelle.

Dans la population étudiée, les deux femmes diabétiques n'ont pas eu de prévention et le risque de spina-bifida aurait donc pu éventuellement être diminué. Chez les témoins, 1/3 n'en n'ont pas reçu. Ainsi, plus de la moitié des femmes diabétiques n'ont pas été supplémentées (Tableau XII).

2- L'épilepsie maternelle

Les résultats de l'étude montrent aussi que la présence d'une épilepsie augmente de façon significative d'environ 22 fois la prévention par acide folique ($p=0.002$). En effet, la prévention périconceptionnelle a été utilisée par 4 des 5 femmes épileptiques dans la population étudiée et par une femme épileptique sur 3 dans le groupe témoin (Tableau XII).

Contrairement aux recommandations récentes du CRAT, 3 femmes épileptiques traitées ont reçu de l'acide folique malgré son inefficacité suspectée [61-62]. De même, en 2007, Czeizel et al ont retrouvé une augmentation significative du risque de spina-bifida avec plusieurs antiépileptiques mais pas de différence significative avec une supplémentation conjointe d'acide folique [30].

3- Le dispositif intra-utérin

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans l'utilisation d'une prévention périconceptionnelle mais comme pour le diabète maternel, les faibles effectifs et le manque de renseignements dans les dossiers incitent à considérer ces résultats avec prudence. L'hypothèse était que le retrait de celui-ci nécessitant une consultation spécifique, faciliterait l'information et donc l'utilisation d'une prévention périconceptionnelle chez ces femmes.

Cependant, seulement 2 femmes sur 7 pour les dossiers renseignés ont eu recours à la prévention par acide folique. Parmi les femmes non supplémentées, 2 sur 5 appartenaient à la population étudiée et le risque de survenue du spina-bifida aurait donc peut-être été diminué par une supplémentation (Tableau XII).

4- La prise en charge par Procréation Médicalement Assistée

La prévention par acide folique est significativement plus fréquente d'environ 9 fois ($p=0.003$) lors d'une prise en charge par PMA. Il semble y avoir une amélioration jusqu'à 2009 de l'utilisation de l'acide folique avec une persistance de dossiers mal renseignés (Figure 5). Par contre, il paraît étonnant de voir que récemment, 3 patientes sur les 10 prises en charge par PMA (pour les dossiers renseignés) n'ont pas reçu de prévention par acide folique (Tableau XII).

Elle semblerait essentielle d'après une étude de Czeizel et al de 2007. Il a montré qu'une stimulation ovarienne par clomiphène pourrait avoir une interaction avec le risque d'anomalie de fermeture du tube neural comme vu précédemment [38]. Ainsi chez ces 3 femmes, deux fœtus furent atteints de spina-bifida.

De plus, 5 patientes sur 7 ont eu un fœtus atteint de spina-bifida malgré la prévention par acide folique pouvant s'expliquer par une inefficacité ou une dose insuffisante de celle-ci, un déficit en folates ou éventuellement IMC élevé. Cela confirme l'aspect multifactoriel de la survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

La population à récurrence

Concernant la prévention périconceptionnelle lors de la première grossesse atteinte, une seule patiente était supplémentée, une n'avait pas pris d'acide folique et deux dossiers n'étaient pas renseignés (Tableau XIII). Mais elles ont toutes reçu de l'acide folique à 5mg par jour avant la récurrence. L'une d'elles a reçu du Fémibion® à 5mg par jour avant sa nouvelle grossesse et n'a pas eu de récurrence. Ces résultats peuvent supposer un doute sur l'efficacité de l'acide folique par rapport au Fémibion®.

Parmi les quatre patientes ayant eu une récurrence, deux étaient multipares, une avait plus de 35 ans, trois étaient employées, trois avaient au moins un surpoids, une seule consommait du tabac durant la grossesse. Ainsi, le facteur important ressortant de l'analyse de ces récurrences est principalement la présence d'un surpoids chez 3 de ces 4 femmes.

Dans les dossiers, la consanguinité et la contraception avant la grossesse étaient rarement retrouvées. De plus, pour toutes les patientes, l'interaction avec une étiologie génétique n'est pas exclue même si elle n'est pas évaluée dans cette étude. Les différents gènes qui peuvent être mis en cause ont été décrits dans la première partie de ce mémoire [2, 39-53].

Enfin, il faut rajouter que 3 patientes sur 4 ont eu un diagnostic plus précoce pour la récurrence du spina-bifida ce qui témoigne d'une bonne efficacité des moyens de dépistage (échographie couplée du dosage de l'AFP) mais qui vont disparaître avec les nouvelles recommandations du premier trimestre (la PAPP-A).

4 Les caractéristiques maternelles liées à la grossesse

a) La prise de poids durant la grossesse

La prise de poids apparaît significativement moins élevée chez les cas, même chez les femmes en surpoids ou obèses (Tableau XIV). Cette prise de poids plus faible peut s'expliquer par la prise en charge même d'une grossesse chez cette catégorie de femmes, qui consiste à réduire le plus possible la prise de poids pendant la grossesse. Cependant, on peut supposer que cette variable puisse ne pas avoir d'influence sur le risque de spina-bifida car l'anomalie se produit entre le 20^{ème} et le 28^{ème} jour de gestation [1].

a) L'hémoglobine et le Volume Globulaire Moyen

L'hémoglobine est significativement plus élevée dans la population étudiée (Tableau XIV). Ce résultat pourrait s'expliquer par un dosage de l'hémoglobine fait plus précocement chez les cas, du fait que les IMG se situent dans la grande majorité des cas avant 26SA, et impliquant donc une hémodilution moins importante à ce stade par rapport au groupe témoin (prélèvement au 6^{ème} mois). Ainsi, cette étude ne montre pas l'existence d'anémie, donc à priori pas de carences chez ces femmes. Enfin, aucune recherche n'a évalué l'influence entre l'hémoglobine ou le VGM et le risque de survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

IV. Comment rendre la prévention périconceptionnelle plus efficace?

1 L'impact de l'information

Cette étude a permis de mettre en avant, par le biais de nombreux dossiers mal renseignés et de la faible proportion de femmes supplémentées, que la prévention périconceptionnelle est loin d'être évidente ou systématique pour les professionnels de santé. En effet, seulement 61% des dossiers dans la population étudiée étaient renseignés concernant l'acide folique contre 25% des dossiers des témoins et seulement 20% des patientes de chaque groupe avaient reçu une supplémentation. Cette question de prise ou non d'acide folique n'est pas ou peu souvent posée dans l'interrogatoire de début de grossesse et les patientes sont rarement informées de ce moyen de prévention.

La France se place en dernière position en matière de prévention avec moins de 6% des femmes supplémentées [63] [ANNEXE 5].

M. Vidailhet et al en 2008, comparent les taux d'information, de supplémentation et d'observance dans différents pays.

En Australie et en Nouvelle-Zélande où la fortification des farines n'a pas été mise en rigueur, des efforts d'information notables ont été réalisés. Ils ont permis de constater qu'une supplémentation périconceptionnelle efficace a été assurée pour seulement 30% des femmes, une observance partielle dans 43% des cas et aucune supplémentation dans 27% des cas [7].

Aux États-Unis entre 1995 et 2005, le pourcentage de femmes ayant entendu parler de l'acide folique ou lu des informations à ce sujet, était passé de 52 à 84%. Celui des femmes informées par son rôle préventif n'avait augmenté que de 4% (15-19%), de même que celui des femmes ayant consommé des suppléments vitaminiques (28-32%).

Certains auteurs déclarent que moins d'un tiers des femmes concernées prennent des suppléments d'acide folique en périconceptionnelle, alors qu'une grande majorité d'entre elles (89%) indique qu'elles le feraient si leur médecin le leur conseillait.

Toujours aux États-Unis, parmi les membres d'un Collège d'obstétriciens et gynécologues, 52% seulement affirmaient qu'ils parlaient de l'acide folique à leurs patientes.

Enfin, une autre étude américaine a montré qu'un effort supplémentaire relativement modeste (information brève sur l'acide folique, rappel téléphonique et distribution de comprimés) permettait d'améliorer l'observance à 68% dans le groupe d'intervention contre 20% dans le groupe témoin qui bénéficiait seulement de conseils généraux sur la santé et d'une brochure sur l'acide folique [7].

Ces données prouvent que des améliorations peuvent être faites sur l'information des patientes par une proposition systématique d'une consultation préconceptionnelle pour toutes celles désirant débuter une grossesse ou lors de la prescription d'une contraception. Mais cela ne suffirait certainement pas à faire disparaître les inégalités socio-économiques, qui sans aucun doute correspondent au plus grand frein à l'accès de certaines femmes défavorisées à la prévention.

2 L'apport systématique en folates

a) L'enrichissement des farines et ses conséquences

L'enrichissement des farines en folates est une des solutions proposées et il est instauré dans 57 pays, pour lutter contre les carences en acide folique et les anomalies de fermeture du tube neural.

Il a pour avantage de prévenir les carences dans toute la population et ainsi réduire les inégalités, les problèmes d'observances et de grossesses non planifiées.

En 1998, une réduction de 26% de la prévalence avait été observée aux États-Unis et de 42% au Canada après la fortification. Mais des préoccupations majeures sont apparues; l'augmentation possible du risque de cancers du sein ou du côlon et d'une détérioration cognitive chez certaines personnes âgées en cas de haute dose d'acide folique. Cela a déterminé plusieurs experts à ne pas recommander cette méthode de supplémentation en Europe [7, 9, 57]. Ainsi, seule la Hongrie a mis en place l'enrichissement depuis 1998 [63].

b) La combinaison contraception orale et folates

Récemment, l'US FDA (*Food and Drug Administration*) a approuvé un nouveau produit médical composé de drospirénone et d'éthinyl estradiol comme composants contraceptifs et du lévomefolate calcium comme composant en folates. Il permet une plus grande couverture de prévention avec un taux de 30 à 50% des femmes de 15 à 49 ans utilisant une contraception orale et ainsi une plus large connaissance du bénéfice de l'acide folique grâce à l'information donnée en consultation de contraception avec le professionnel de santé. De plus, il permettrait un bénéfice complémentaire pour les fœtus en cas de grossesse sous pilule avec mauvaise observance de la contraception et un plus haut niveau de folates sanguins. Enfin, il écarte les effets potentiels néfastes retrouvés dans les populations plus âgées dans le cadre de l'enrichissement [9].

Dernièrement, Taylor TN et al ont remarqué une diminution de l'incidence du spina-bifida de 23.7 à 31.4% lors de l'utilisation d'une contraception orale fortifiée en Métafoline® [58].

3 Avènement de l'acide folique et place du Fémibion®?

Depuis la connaissance de la prévention de l'acide folique dans les anomalies de fermeture du tube neural, de nombreux auteurs ont cherché à améliorer et étendre son territoire d'efficacité par diverses méthodes vues précédemment (la fortification alimentaire, l'usage de multivitamines, la combinaison à la contraception orale) [9]. En France, aucune de ces méthodes n'est actuellement mise en place et la simple supplémentation en acide folique semble être préférée.

Cependant, au vu des résultats de l'étude, des doutes pourraient être émis quant à l'efficacité de l'acide folique comme unique molécule préventive (20% des cas des dossiers renseignés avaient pris de l'acide folique en périconceptionnelle et quatre patientes ont eu des récurrences malgré un dosage à 5 mg par jour).

Une nouvelle forme de l'acide folique (l'extrafolate, le 5-méthyle tétrahydrofolate ou Fémibion®) pourrait engendrer une avancée révolutionnaire dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. C'est une forme déjà métabolisée qui agit plus directement dans l'organisme car elle a besoin de moins de transformations pour être efficace. De plus, elle aurait l'avantage de ne pas masquer la déficience en vitamine B12 comme le fait l'acide folique [59]. Le seul inconvénient du Fémibion® est qu'il n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale actuellement et pourrait donc creuser les inégalités socio-économiques.

Dans l'étude, seule une patiente atteinte d'un spina-bifida (madame D) a reçu une prévention par Fémibion® lors de sa troisième grossesse, après deux échecs de prévention par acide folique donnant ainsi naissance à un enfant non atteint. Mais ce seul résultat ne permet pas d'évaluer la supériorité du Fémibion® par rapport à l'acide folique.

Dans une étude américaine de 2006, des chercheurs ont montré que lors d'une supplémentation à dosage égal pris quotidiennement pendant 24 semaines, le 5-méthyl tétrahydrofolate augmentait davantage le niveau de folates dans les globules rouges et qu'il serait plus efficace que l'acide folique dans la prévention de défauts de fermeture du tube neural [60].

Il serait donc intéressant d'envisager l'utilisation du Fémibion® en alternative de l'acide folique et d'évaluer par la suite sa supériorité en France.

De plus, il devrait peut-être être utilisé d'emblée dans les populations ciblées (diabétiques, épileptiques, femmes en surpoids ou obèses...) ou en cas d'antécédents de non fermeture du tube neural.

V. Le rôle de la sage-femme

La sage-femme peut actuellement, grâce à l'élargissement de son champ de compétences, suivre des femmes de la déclaration de grossesse à la visite post-natale. Elle peut aussi participer au suivi gynécologique et à la contraception des femmes sans pathologies. De ce fait, elle va avoir un rôle primordial dans l'évaluation des facteurs de risque et dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

1 La sage-femme en consultation préconceptionnelle

Elle peut donc être sollicitée par la patiente dès la consultation préconceptionnelle.

L'interrogatoire devra s'appuyer notamment sur les multiples facteurs de risque (âge, contexte socio-économique, consanguinité, indice de masse corporelle, diabète, épilepsie, antécédent de spina-bifida...). A l'aide de toutes ces données, elle pourra évaluer si la patiente se situe dans une population à risque.

Cette consultation sera un moment idéal pour lui donner l'information sur la prévention du spina-bifida et lui prescrire de l'acide folique ou du Fémibion®. Elle expliquera la nécessité de cette prévention en décrivant de façon adaptée l'anomalie fœtale et ses conséquences. La sage-femme insistera sur l'importance de cette consommation quotidienne durant 4 semaines avant au minimum et 8 semaines après conception pour une efficacité optimale. Elle précisera l'intérêt de poursuivre ce traitement même si la grossesse survient plus tardivement, car le stock hépatique est peu important et s'épuise vite.

2 La sage-femme en consultation prénatale

Lors de la consultation prénatale précoce, elle complétera scrupuleusement le dossier. Tous les items de l'interrogatoire devront être abordés et notifiés dans celui-ci, en spécifiant tout particulièrement la consommation d'acide folique et son dosage si rarement renseignée dans les dossiers. Elle pourra s'assurer que la supplémentation périconceptionnelle est prise dans de bonnes conditions car l'observance de la patiente est un point clé dans la prévention du risque.

3 La sage-femme à l'annonce du diagnostic

Après l'annonce du diagnostic à la patiente, la sage-femme aura un rôle de soutien et d'écoute envers celle-ci. Elle pourra répondre à ses questions et lui donner des informations supplémentaires concernant la pathologie fœtale et ses conséquences afin de l'aider à prendre une décision sur la poursuite ou non de sa grossesse. Pour lui expliquer plus précisément l'anomalie, elle l'orientera vers un pédiatre spécialisé.

Si une patiente souhaite interrompre sa grossesse, la professionnelle lui décrira la procédure de l'interruption médicale de grossesse, l'accouchement, ainsi que la prise en charge du fœtus. De plus, elle n'hésitera pas à proposer un entretien avec un psychologue afin de pouvoir discuter de ce traumatisme.

4 La sage-femme et l'interruption médicale de grossesse.

Lors de l'interruption médicale de grossesse, la sage-femme devra accompagner le couple et le soutenir dans ce moment difficile. Elle pourra revenir sur les différentes questions qu'il pourra se poser et lui expliquer les étapes au fur et à mesure. Elle conseillera à la patiente d'avoir recours à une analgésie péridurale quand c'est possible.

L'intimité du couple devra être préservée lors de la naissance puis la possibilité de voir le fœtus sera abordée avec eux. Tout refus sera respecté par le professionnel. En cas d'incertitude des parents, elle leur proposera une description de celui-ci pour les aider à l'imaginer afin d'entamer un travail de deuil. Suite à cette démarche, un bracelet, des photos et des empreintes pourront leur être confiés. Elle envisagera avec eux, la possibilité de donner un prénom et s'intéressera à leur position quant à la prise en charge du corps selon le terme.

Pendant le temps de surveillance suivant l'expulsion du fœtus, la sage-femme devra être vigilante au moindre signe d'une décompensation maternelle (physique ou morale).

5 La sage-femme et la naissance d'un enfant atteint de spina-bifida

Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse, la sage-femme accompagnera le couple durant le travail et l'accouchement comme tout autre couple et les aidera à établir la relation avec leur enfant. Si l'anomalie est découverte à la naissance, ce qui est rare actuellement, elle devra soutenir le couple dans cette épreuve et leur expliquer l'anomalie et ses conséquences. Elle contactera le pédiatre qui discutera avec les parents de l'avenir de l'enfant et un entretien avec un psychologue sera proposé.

6 Et après...

En post-partum, la sage-femme guidera le couple dans leur travail de deuil. Elle s'assurera que la patiente a été informée d'un éventuel risque de récurrence. De plus, elle vérifiera que celle-ci a bien reçu et compris l'information concernant la prévention périconceptionnelle et qu'une prescription d'acide folique ou de Fémibion® (à débiter avant de concevoir une nouvelle grossesse) est en sa possession. Elle lui expliquera que le suivi de sa prochaine grossesse sera orienté dans le dépistage d'une potentielle anomalie de fermeture du tube neural.

Par ailleurs, la sage-femme devra également informer toutes les accouchées du service de suites de couches avant leur sortie ou lors de la visite post-natale, de l'importance de cette prévention.

CONCLUSION

Le spina-bifida est une anomalie congénitale qui touche encore à ce jour, 1 pour 2 milles naissances en France. Le but de ce mémoire était d'analyser le profil des femmes ayant un fœtus atteint afin d'étudier les facteurs de risque, comparés à ceux de la littérature et de pouvoir apporter des améliorations dans la prévention.

Dans cette étude, l'origine ethnique et l'obésité maternelle par exemple, confirment les résultats de la littérature. D'autres ne retrouvent pas de différences significatives (l'âge maternel, le contexte socioprofessionnel, le tabac pendant la grossesse, la contraception antérieure à la grossesse, le diabète, l'épilepsie...).

Dans une population à risques, la prévention périconceptionnelle ainsi qu'un dosage plus élevé de la supplémentation devrait être systématique (5 voire 10 mg par jour d'acide folique) ou même l'utilisation du Fémibion®.

De plus, dans une population ciblée (diabète préexistant, épilepsie, dispositif intra-utérin et procréation médicalement assistée), nécessitant des consultations spécialisées avant toute grossesse et qui devrait donc avoir 100% de prévention, les résultats de l'étude sont alors bien insuffisants. Un effort doit être apporté dans la prise en charge de ces femmes.

Concernant la population à récurrence, il devrait être recommandé d'utiliser une prévention secondaire par Fémibion® lors d'un antécédent de spina-bifida.

Ce mémoire a aussi mis en évidence le manque d'information et la faible utilisation d'une prévention périconceptionnelle chez ces femmes, par l'intermédiaire de nombreux dossiers mal renseignés à ce sujet. En effet, il est constaté que la question est rarement posée et que la prescription est loin d'être évidente par les professionnels de santé. Il faut rappeler que la France se situe en dernière position dans le monde concernant la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

Il devrait donc devenir systématique pour les professionnels de santé, lors des consultations de contraception, en post-partum avant la sortie de la maternité ou à la visite post-natale, d'aborder avec les femmes cette prévention dans l'éventualité d'une future grossesse et de leur donner une plaquette d'information spécifique.

Cette information devrait être automatiquement délivrée comme toutes les autres explications données lors d'un désir de grossesse (groupe rhésus, toxoplasmose, rubéole...). L'éducation de ces patientes est essentielle afin d'obtenir des résultats d'observance optimum. Et pourquoi ne pas commencer à en parler dès le collège en l'intégrant dans les cours de sciences ?

Enfin, il paraît primordial que tous les professionnels de santé concernés (obstétriciens, gynécologues, sages-femmes, médecins, diabétologue, neurologues, diététiciens) s'impliquent dans l'information et la prévention périconceptionnelle de toutes ces femmes. Cette prise en charge pluridisciplinaire pourrait avoir un impact non négligeable sur l'incidence du spina-bifida en France.

Ainsi, cette étude a démontré tout l'intérêt de proposer à toutes les femmes, une consultation préconceptionnelle afin d'évaluer si elles ont des facteurs de risque et les informer sur la prévention primaire de ces anomalies de fermeture du tube neural.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages périodiques

- 1- Jauffret E. Spina bifida. EMC Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation. 2006; [26-472-B-10]
- 2- Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. Dev Disabil Res Rev. 2010; 16: 6-15.Review
- 3- Aloui-kasbi N, Allani H, Bellagha, I Hammou A. Le dysraphisme spinal. Apport de l'imagerie dans le diagnostic anténatal. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2003, 17 : 20-23
- 4- Macé G, Aubry MC, Aubry JP, Dommergues M. Anomalies neurologiques fœtales. Diagnostic prénatal échographique. EMC Gynécologie/Obstétrique. 2007; [5-031-A-33]
- 5- Forestier F. Place de la biologie dans le diagnostic prénatal. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2005; 20: 127-135
- 6- Poloce F, Boisson-Gaudin C. Marqueurs sériques maternels d'anomalies fœtales (trisomie 21, anomalies chromosomiques, spina bifida, ...). Revue Francophone des Laboratoires. 2010; 421: 59-68
- 7- Vidailhet M, Bocquet A, Bresson JL, Breind A, Chouraqui JP, Dupont C, Darmaun D, Frelut ML, Ghisolfi J, Girardet JP, Goulet O, Putet G, Rieu D, Rigo J, Turck D. Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée. Archives de pédiatrie. 2008; 15: 1223-1231
- 8- Vidailhet M. Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D). EMC Pédiatrie; 2010, [4-002-L-25]
- 9- Czeizel AE, Dudàs I, Papu L, Bánhidý F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? Ann Nutr Metab. 2011; 58: 263-271
- 10- Wanat S, Brazier M, Boitte F, Lemay C. Étude des concentrations sériques en vitamines B9 et B12 dans une population de femmes ayant porté un fœtus atteint de malformation du tube neural. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2005; 20: 28-31
- 11- Green TJ, Houghton LA, Donovan U, Gibson RS, O'Connor DL. Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females. J Am Diet Assoc. 1998; 98: 49-55

- 12- Bussen S, Rieger L, Dietl J, Sütterlin MW, Steck T. Serum folate and vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 µg ethinyl estradiol. *European journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003; 107: 57-61
- 13- Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thrombosis Research*. 2003; 112: 37-41
- 14- McDonald SD, Perkins SL, Jodouin CA, Walker MC. Folate levels in pregnant women who smoke: An important gene/environment interaction. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 620-625
- 15- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update*. 2011; 17 (5): 589-604
- 16- Favier M, Hininger- Favier I. Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* ; 2005, 33 : 253-258
- 17- Grewal J, Carmichael S, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 23:116–124
- 18- Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Shaw GM, and the National Birth Defects Prevention Study. Socioeconomic status I relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. *Am J Epidemiol*. 2008; 167:145-154
- 19- Meyer RE, Siega-Riz AM. Sociodemographic patterns in spina bifida birth prevalence trends—North Carolina, 1995–1999. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-13):12–15
- 20- Vieira AR, Castillo Taucher S. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. *Rev Méd Chile*. 2005; 133: 62-70
- 21- Vieira AR. Birth order and neural tube defects: a reappraisal. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004; 217: 65-72
- 22- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 57: 1409-13
- 23- Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DEC, Wyatt PR. Maternal ethnicity and risk of neural tube defects: a population-based study. *Canadian Med Assoc J*. 2004; 171:343-345
- 24- Pavlinkova G, Salbaum JM, Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genom* 2009; 10: 1-12
- 25- Yazdy MM, Liu S, Mitchell AA, Werler MM. Maternal dietary glycemic intake and the risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 407-414
- 26- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 636-650

- 27- Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, Gallaway MS, Correa A. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 745-750
- 28- Ray JC, Thompson MD, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR, Wong PY, Summers AM, Farrell SA, Cole DEC. Metabolic syndrome features and risk of neural tube defects. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2007; 19: 7: 1-5
- 29- Medveczky E, Puhó E, Czeizel AE. An evaluation of maternal illnesses in the origin of neural-tube defects. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 244-251
- 30- Kjær D, Horvath-Puhó, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sorensen HT, Olsen J. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities : a population-based case-control study. *BJOG.* 2008; 115: 98-103
- 31- Pillon F. Epilepsie, antiépileptiques et grossesse. *Actualités pharmaceutiques* 2010; 497: 43-45
- 32- Mann M-W, Pons G. Pharmacogénétique et traitements antiépileptiques. *EMC Neurologie* [17-045-A-57]
- 35- Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 956-962
- 36- Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163: 978-985
- 37- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2684-2692
- 38- Bánhidý F, Ács N, Czeizel AE. Ovarian cyst, clomiphene therapy, and the risk of neural tube defects. *Int Gyneacol Obstet* 2008 ; 100: 86-8
- 39- Greene NDE, Stanier P, Copp A. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet.* 2009; 18:R113-R129
- 40- Parle-McDermott A, Pangilinan F, O'Brien KK, mills JL, Magee AM, Troendle J, Sutton M, Scott JM, Kirke PN, Molloy AM, Brody LC. A common variant in MTHFD1L is associated with neural tube defects and mRNA splicing efficiency. *Hum Mutat.* 2009; 30: 1650-1656
- 41- Shaw GM, Lu W, Zhu H, Yang W, Briggs FB, Carmichael SL, Barcellos LF, Lammer EJ, Finnell RH. 118 SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects. *BMC Med Genet.* 2009; 10: 49

- 42- Boyles AL, Billups AV, Deak KL, Siegel DG, Mehlretter L, Slifer SH, Bassuk AG, Kessler JA, Reed JA, Nijhout HF, Georges TM, Enterline DS, Gilbert JR, Speer MC and the NTD Collaborative Group. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:1547-1552
- 43- Parle-McDermott A, Kirke PN, Mills JL, Molloy AM, Cox C, O'Leary VB, Pangilinan F, Conley M, Cleary L, Brody LC, Scott JM. Confirmation of the R653Q polymorphism of the trifunctional C1-synthase enzyme as a maternal risk for neural tube defects in the Irish population. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14: 768-72
- 44- De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Merello E, Raso A, Finnell RH, Zhu H, Andreussi L, Cama A, Capra V. Reduced folate carrier polymorphism (80A->G) and neural tube defects. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11: 245-252
- 45- Enaw JOE, Zhu H, Yang W, Lu W, Shaw GM, Lammer EJ, Finnell RH. CHKA and PCYT1A gene polymorphisms, choline intake and spina bifida risk in a California population. *BMC Med.* 2006; 4: 36
- 46- Lu W, Zhu H, Wen S, Yang W, Shaw GM, Lammer EJ, Finnell RH. Nicotinamide N-methyl transferase (NNMT) gene polymorphisms and risk for spina bifida. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008; 82: 670-5
- 47- Davidson CM, Northrup H, King TM, Fletcher JM, Townsend I, Tyerman GH, Au KS. Genes in glucose metabolism and association with spina bifida. *Reprod Sci.* 2008; 15: 51-58
- 48- Heilig CW, Saunders T, Moley K, Brosius FC, Heilig K, Baggs R, Guo L, Conner D. Glucose transporter-1-deficient mice exhibit impaired development and deformities that are similar to diabetic embryopathy. *Proc Nat Acad Sci.* 2003; 100: 15613-15618
- 49- Mitchell A, Pangilinan F, VanderMeer J, Molloy AM, Troendle J, Conley M, Kirke PN, Scott JM, Brody LC, Mills JL. Uncoupling protein 2 polymorphisms as risk factors for NTDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 156-160
- 50- Wen S, Lu W, Zhu H, Yang W, Shaw GM, Lammer EJ, Islam A, Finnell RH. Genetic polymorphisms in the thioredoxin 2 (TXN2) gene and risk for spina bifida. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 155-60
- 51- Pangilinan F, Geiler K, Dolle J, Troendle J, Swanson DA, Molloy AM, Sutton M, Conley M, Kirke PN, Scott JM, Mills JL, Brody LC. Construction of a high resolution linkage disequilibrium map to evaluate common genetic variation in TP53 and neural tube defect risk in an Irish population. *Am J Med Genet A.* 2008; 146: 2617-2625
- 52- Wen S, Zhu H, Lu W, Mitchell LE, Shaw GM, Lammer EJ, Finnell RH. Planar cell polarity pathway genes and risk for spina bifida. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A: 299-304

- 53- Kibar Z, Bosoi CM, Kooistra M, Salem S, Finnell RH, De Marco P, Merello E, Bassuk AG, Capra V, Gros P. Novel mutations in VANGL1 in neural tube defects. *Hum Mutat.* 2009; 30: E706-15
- 54- Khoshnood B, Blondel B. Prévention des anomalies de fermeture du tube neural; supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle ou fortification des produits alimentaires. *J Gyneco Obstet Biol Reprod.* 2005; 34: 735-737
- 55- Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci.* 2004; 1: 50-61
- 57- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry B, Sibbald B, Evans JA, Van Den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007; 357: 135-42
- 58- Taylor TN, Farkouh RA, Graham JB, Colligs A, Lindemann M, Lynen R, Candrilli SD. Potential reduction in neural tube defects associated with use of Metafolin-fortified oral contraceptives in the United States. *Am J of Obstet Gynecol.* 2011; 205: 460.e1-8
- 59- L'Extrafolate™, une forme de folates directement utilisable par l'organisme. «Nutranews». 2007: 11-15
- 60- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 156-61.
- 63- Harvey T. Folie de l'acide folique: billet de mauvaise humeur. La supplémentation périconceptionnelle en folates ou pourquoi l'échec du concept depuis 15 ans dans l'hexagone. *La Lettre du Gynécologue.* 2011; 367: 8-10

Mémoire

- 34- Lucas K. Épilepsie et grossesse; état des lieux de la prise en charge des patientes épileptiques à la maternité du CHU de Nantes. Mémoire de fin d'étude de sage-femme 2011: 29-31

Sites internet

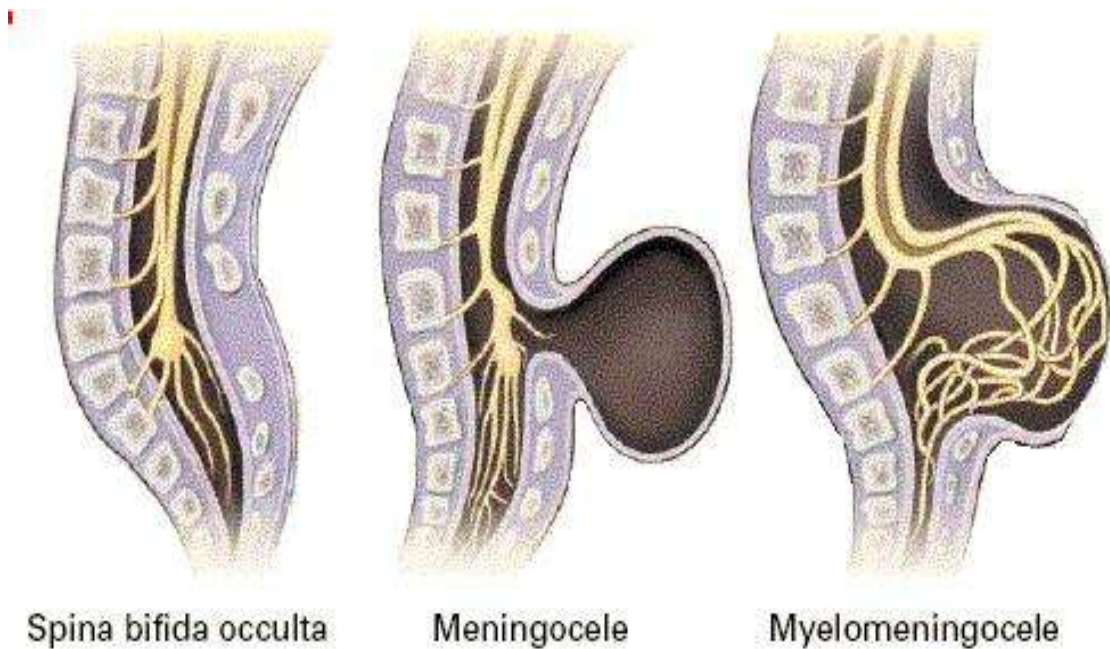
- 33- http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52 consulté le 29/12/2011
- 56- http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_03.HTM#Vitamines
- 61- http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=652 consulté le 29/12/2011
- 62- http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=884 consulté le 29/12/2011

Iconographies

64- <http://www.doctortipster.com/1132-spina-bifida-a-congenital-disease-of-the-spine.html> consulté le 26/10/2011

65- <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/26047/ch02.html> consulté le 26/10/2011

ANNEXE 1: Les différents types de spina-bifida



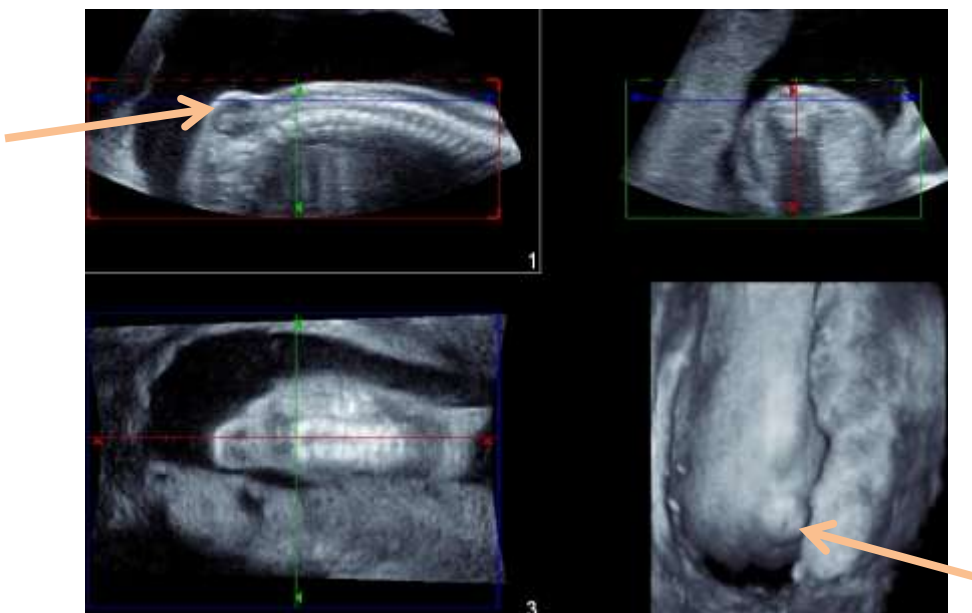
[64]

ANNEXE 2 : Imageries fœtales

Myéломéningocèle en coupe sagittale



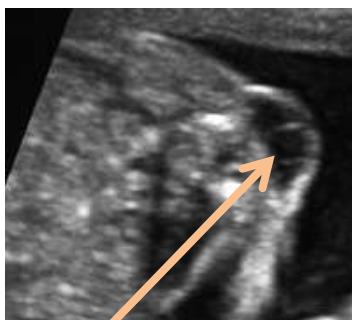
Myéломéningocèle en triplan: coupe sagittale (1), transversale(2), frontale(3) et en 3D(4).



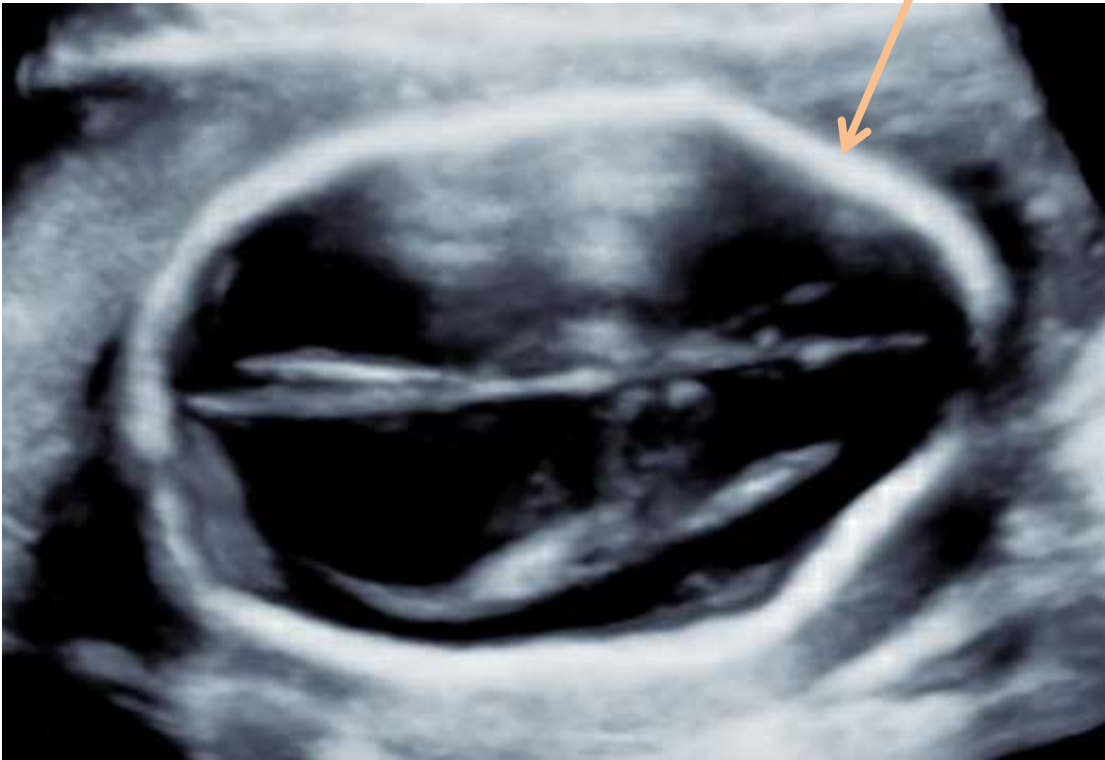
C Le Vaillant

Myéломéningocèle en coupe transversale

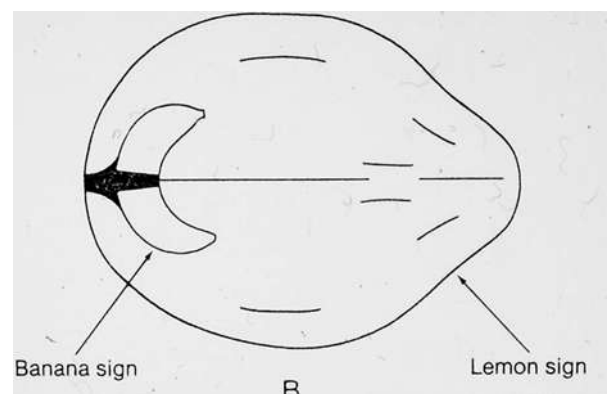
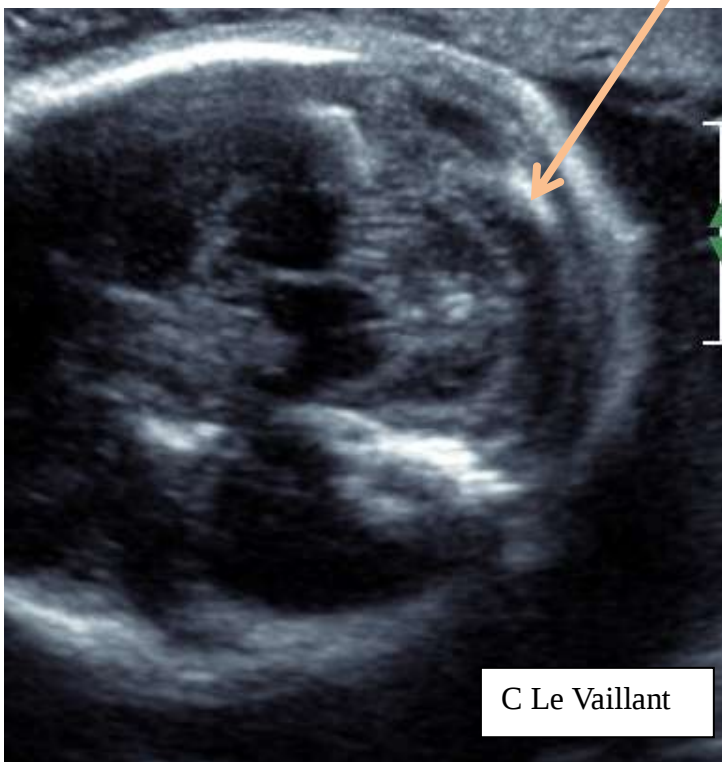
C Le Vaillant



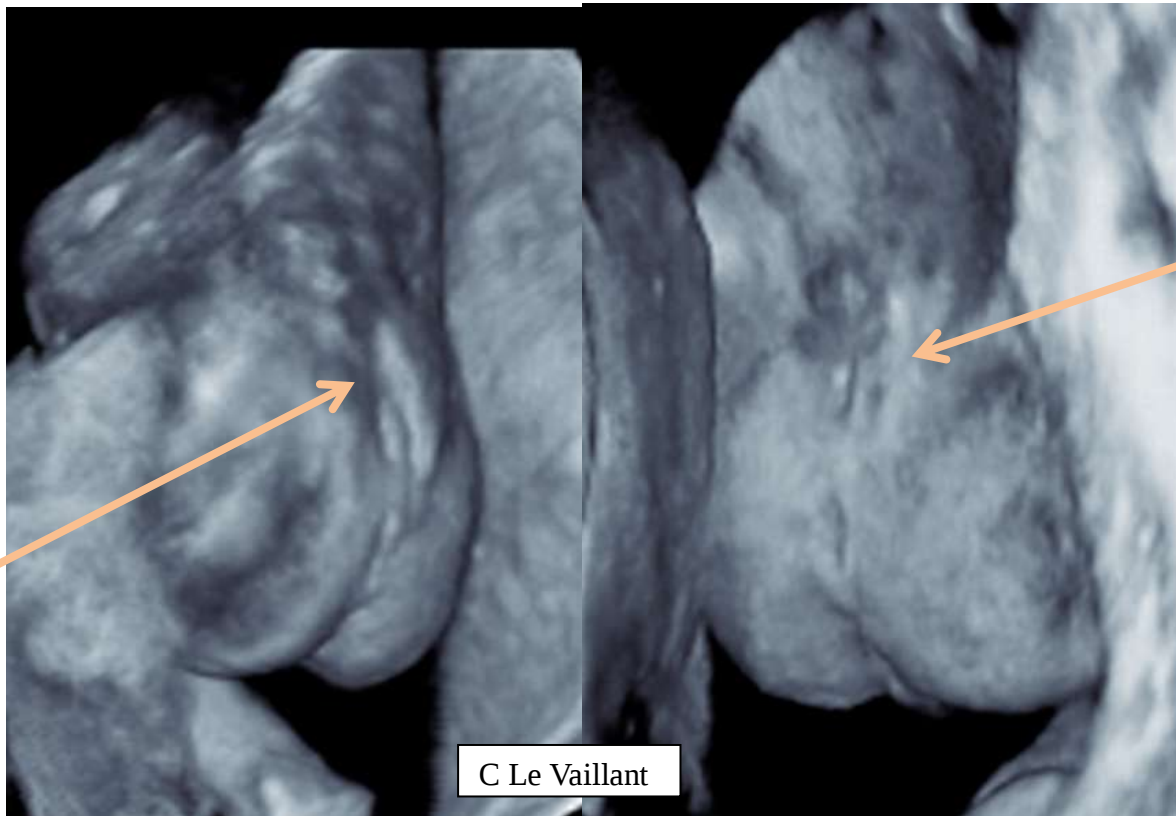
Signe du « citron »



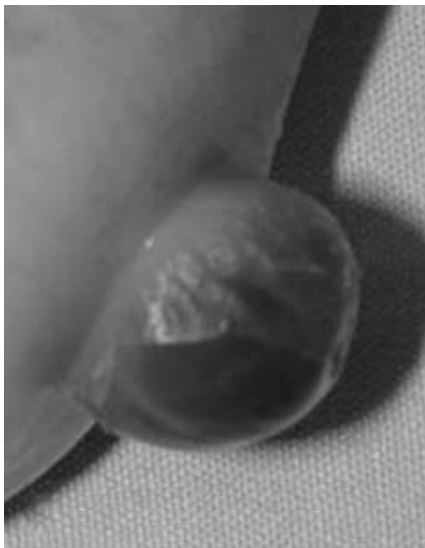
Signe d'Arnold Chiari (signe de la « banane ») : cervelet engagé



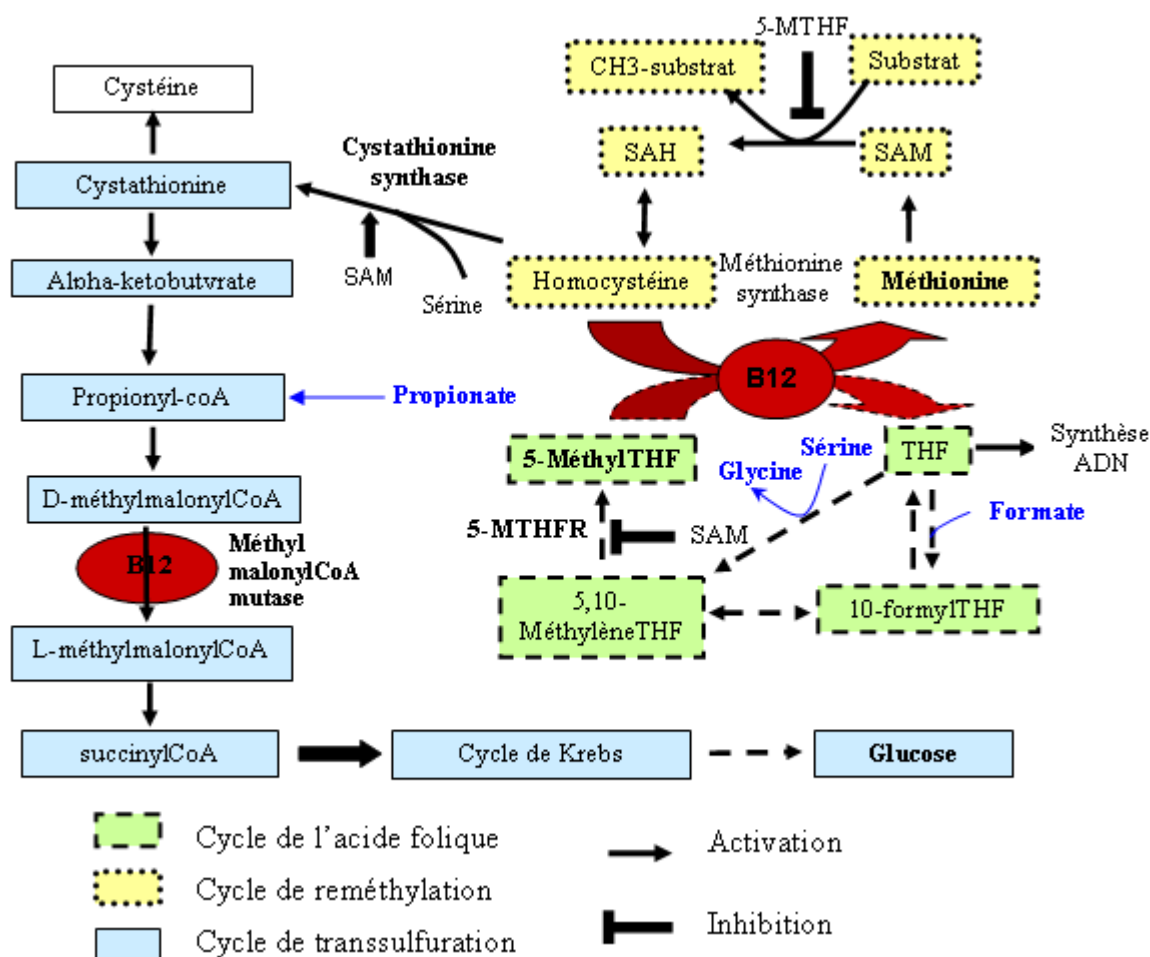
Myéломéningocèle en échographie 3D



Myéломéningocèle



ANNEXE 3 : Le métabolisme des folates



Voies métaboliques impliquant l'acide folique et la vitamine B12 et leurs régulations (BHMT, Bétaine Homocystéine MéthylTransférase; CBS, Cystathionine β Synthase; DMG, DiMéthylGlycine; GC, γ Cystathioninase; GCL, Glutamate Cystéine Ligase; GNMT, Glycine N-MéthylTransférase; GSH, Glutathion réduit; GSS, GSH Synthétase; MAT, Méthionine AdénosylTransférase; MMCM, MéthylMalonyl-CoA Mutase; MS, Méthionine Synthase; MTHFR, 5,10-CH2-THF Réductase; SAH, S-AdénosylHomocystéine; SAM, S-AdénosylMéthionine; SHMT, Sérine HydroxyMéthylTransférase; THF, Tétrahydrofolate).

[65]

ANNEXE 4 : Recueil de données pour l'étude

Nom : _____ Prénom : _____
 Date de naissance : _____ Age : _____ IPP : _____

Origine géographique :

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1- France/Europe du Nord | 2- Europe du Sud |
| 3- Afrique | 4- Afrique du Nord |
| 5- DOM TOM | 6- Asie |
| 7- Autres : | |

Contexte socio-économique :

- | | | | |
|--|-------------|--------------|------------|
| 1- agriculteurs exploitants | | | |
| 2- artisans/commerçants/chef d'entreprise | | | |
| 3- cadres/professions intellectuelles supérieurs | | | |
| 4- professions intermédiaires | | | |
| 5- employés | 6- ouvriers | 7- étudiants | 8- chômage |
| 9- autres sans activités : | | | |

Consanguinité : 1- oui 2- non

Gestité : _____ Parité : _____ Rang de naissance : _____

Poids : _____ Taille : _____ IMC : _____

Tabac avant la grossesse : 1- oui 2- non

pendant la grossesse : 1- oui 2- non

Alcool : 1- oui 2- non

Drogues : 1- oui 2- non Type : _____

ATCDs Familiaux :

-Diabète : 1- oui 2- non
 Type : 1- DT1 2- DG 3- DT2 régime/insuline :
 âge d'apparition :

- Épilepsie : 1- oui 2- non
 Traitement :

- Spina-bifida : 1- oui 2- non
 Type : 1- occulta 2- méningocèle
 3- myéloméningocèle 4- spina-lipome

- Malformations : 1- oui 2- non
 Type: _____

- Mutations génétiques : 1- oui 2- non
 Type : _____

- Conseil génétique : 1- oui 2- non
 résultats :

ATCDs Médicaux :

- Diabète : 1- oui 2- non
Type : 1- DT1 2- DG 3- DT2
- hbG : - régime/insuline
- Age d'apparition : - Ancienneté :
- Équilibré : 1- oui 2- non

- Épilepsie : 1- oui 2- non
Traitement :

- Traitements : ATB : 1- sulfamides 2- nitrofurantoïne 3- autres :
ATD : 1- ISRS 2- autres :

- Régime : 1- oui 2- non
Type :

ATCDs Gynécologiques :

- contraception hormonale : 1- oui 2- non
Type : 1- OP 2-microP 3- P

ATCDs Obstétricaux :

- FCS : - GEU : - IVG/IMG :
- Pathologies :

Traitements Périconceptionnels : 1- oui 2- non
- Type : 1- acide folique 2- fémibion
- Dosage : 1- 0,4mg 2- 5mg 3- autre :

Marqueurs sériques du second semestre :

- AFP : MOM - béta HCG : MOM
UI UI

Mesure de la clarté nucale :

Naissance :

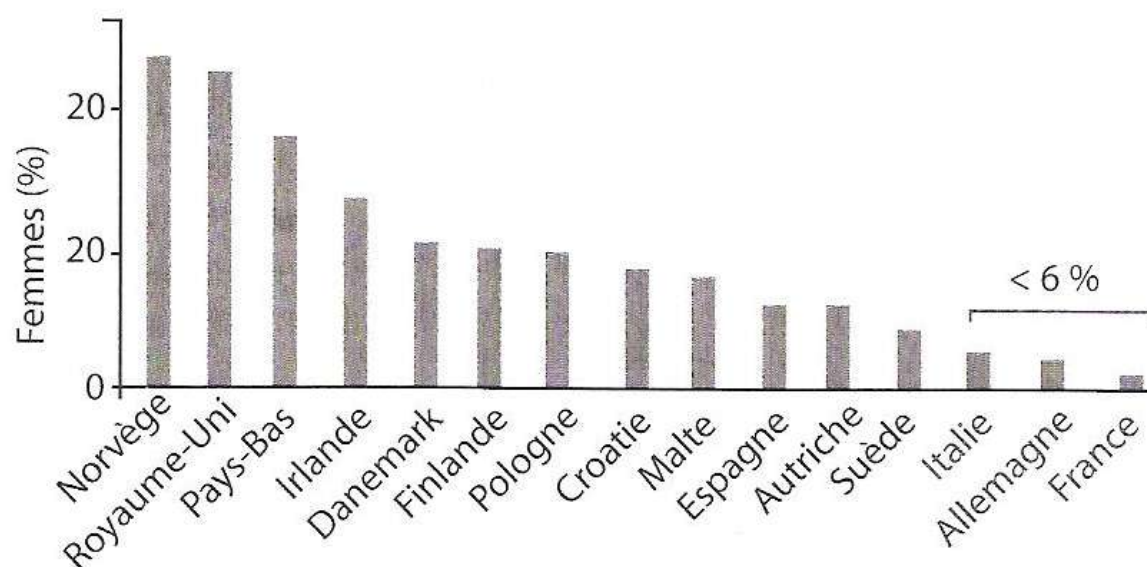
- Sexe : 1- fille 2- garçon - Poids : - Taille :
- Terme de découverte : SA
- Issue : 1- IMG 2- MFIU 3- Vivant Terme :
Date fin :

- Examen anatomofœtopathologique : 1- oui 2- non
- Type : 1- occulta 2- méningocèle
3- myéloméningocèle 4- spina-lipome
- Autres éléments diagnostics : 1- Arnold Chiari 2- hydrocéphalie
3- tête en citron 4- cervelet en banane
5- pied bot 6- main botte

- Caryotype fœtal : 1- oui 2- non
résultats :

- Nouvelles grossesses : 1- oui 2- non
- Récurrences spina-bifida : 1- oui 2- non
- Conseil génétique : 1- oui 2- non

ANNEXE 5 : La prévention périconceptionnelle dans le monde



Pourcentage de femmes ayant eu une supplémentation préconceptionnelle en acide folique (d'après Eurocat special report, mai 2003)

[63]

RESUME

Le spina-bifida est une anomalie congénitale qui touche environ 1 pour 2000 naissances en France. Ces étiologies sont multiples et probablement multifactorielles. Grâce à l'avancée technologique, l'échographie est le principal moyen de dépistage de cette malformation fœtale et la meilleure prévention est l'acide folique en périconceptionnelle.

L'objectif est d'étudier, à travers une étude rétrospective cas/témoins sur le CHU de Nantes, les caractéristiques des mères ayant un fœtus atteint de spina-bifida afin de définir les facteurs de risques du défaut de fermeture du tube neural et d'en améliorer sa prévention par acide folique.

Mots clés : spina-bifida, anomalie ou défaut de fermeture du tube neural, acide folique, prévention périconceptionnelle, facteurs de risques.