

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 13 novembre 2020 à POITIERS
par Mademoiselle GORCE Marion
née le 23 février 1995

Prévenir le Spina Bifida par la supplémentation en acide folique :
le rôle des professionnels de santé

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SARROUILHE Denis

Membres : Monsieur THIBAUD Adrien, Pharmacien d'officine,
Monsieur ARNAUDET Frédéric, Pharmacien d'officine,
Madame SOUVERAIN Sylvaine, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame PINET-CHARVET Caroline, Maître de conférences Physiologie

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 13 novembre 2020 à POITIERS
par Mademoiselle GORCE Marion
née le 23 février 1995

Prévenir le Spina Bifida par la supplémentation en acide folique :
le rôle des professionnels de santé

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SARROUILHE Denis

Membres : Monsieur THIBAUD Adrien, Pharmacien d'officine,
Monsieur ARNAUDET Frédéric, Pharmacien d'officine,
Madame SOUVERAIN Sylvaine, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame PINET-CHARVET Caroline, Maitre de conférences Physiologie

Liste des enseignants



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2020-2021

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Gylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Samh, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

A monsieur le Professeur Denis SARROUILHE, Professeur de Physiologie à l'Université de Poitiers,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

A madame Caroline PINET-CHARVET, Maître de Conférence en Physiologie,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils afin de m'aider au mieux dans la rédaction de ce travail et pour vos encouragements.

A Monsieur Adrien THIBAUD, Pharmacien d'officine à La Rochefoucauld,

Je vous remercie de m'avoir montré une si belle façon d'exercer notre métier de pharmacien, d'avoir su me faire confiance et pour tout ce que vous m'avez appris. Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.

A monsieur Frédéric ARNAUDET, Pharmacien d'officine à La Rochefoucauld,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury, merci pour votre bienveillance, vos conseils et votre savoir.

A madame Sylvaine SOUVERAIN, Pharmacien d'officine à La Rochefoucauld,

Celle sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, pour nos nombreuses discussions et vos recommandations afin de m'aider à l'écriture de ce travail. Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.

A ma mère,

Je n'aurai jamais de mots assez forts pour te remercier. Merci de m'avoir permis de faire les études que je souhaitais et dans des conditions parfaites. Merci pour ton soutien sans faille durant ces nombreuses années, de m'avoir toujours poussée à travailler mieux et plus dur et d'avoir toujours cru en moi quand je n'y croyais plus moi-même. Tu es la personne incontournable de ces années d'études qui aura toujours supporté mes doutes. Je t'aime.

A mon frère, Thibault,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces deux ans de colocation et de le faire encore aujourd'hui. Merci pour tes nombreux conseils et pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments. A cette relation si particulière, je sais que l'on sera toujours là l'un pour l'autre. Sache que je suis fière d'être ta sœur et de la personne que tu es. Je t'aime.

A mes grands-parents,

Merci d'avoir toujours été présents, de l'être encore et de m'avoir encouragée sans cesse. En espérant que vous serez fiers de moi en ce jour. Je vous aime.

A mon beau-père, Olivier,

Merci pour ta présence et ton soutien. Je t'aime.

A mes amis,

Léa, Amélie, Victoire, Paul et Gaëtan, maintenant des amitiés de très longues dates, de nombreux souvenirs et pleins de belles choses à venir j'en suis sûre. Merci d'être les personnes que vous êtes, de m'avoir soutenue toutes ces années et surtout merci car même si on ne se voit pas tous les jours, les retrouvailles sont toujours formidables.

A Caneyl et Alexis,

A une amitié qui a commencé sur les bancs de la fac. Merci pour nos soirées, notre voyage sur un coup de tête et votre bonne humeur mais aussi pour nos moments de doutes et de stress pendant les examens.

A Annick et Florence,

Deux personnes que je n'oublierai jamais. Merci pour ce que vous m'avez appris aussi bien professionnellement que personnellement, pour avoir cru en moi et pour vos bons conseils.

A mes oncles et tantes,

Pour votre présence et pour ces instants partagés et de nombreux à venir.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir accueillie si chaleureusement parmi vous.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Château,

Merci pour ces six mois exceptionnels que je n'oublierai jamais, de m'avoir aussi bien intégrée et surtout pour m'avoir transmis vos connaissances.

A mon amour, Marvin, parce que je garde le meilleur pour la fin,

Nos études ont permis que nos chemins se croisent et quelle rencontre ! Merci pour ton soutien sans faille, pour ton amour durant toutes ces années et pour ta patience. A nos soirées révisions, nos sorties champignons, nos voyages mais le meilleur reste à venir, j'en suis certaine. Je t'aime.

Aux personnes que j'ai pu oublier, je vous remercie.

Table des matières

I.	Spina Bifida.....	15
A.	Epidémiologie	15
B.	Facteurs de risque.....	18
1.	Génétiques.....	18
2.	Défaut d'apport en acide folique.....	18
3.	Certains médicaments	19
C.	Embryologie.....	20
II.	Spina Bifida <i>aperta</i>	24
A.	Epidémiologie	24
B.	Formes anatomiques	24
C.	Anomalie associée au SB <i>aperta</i> : la malformation d'Arnold Chiari.....	26
D.	Conséquences du SB <i>aperta</i>	26
1.	L'hydrocéphalie	27
2.	La paralysie musculaire.....	28
3.	Des troubles urinaires.....	28
4.	Des malformations ou déformations des pieds	29
5.	Des troubles génito-sexuels.....	32
E.	Diagnostic prénatal et interruption médicale de grossesse	32
1.	Examens de diagnostic et suivi du fœtus	32
F.	Examen clinique et complémentaire du SB <i>aperta</i>	33
1.	Reconnaitre la malformation.....	33
2.	Estimer les signes associés / complémentaires	33

G. Traitements chirurgicaux.....	34
1. Chirurgie plastique.....	34
2. Chirurgie urologique.....	34
3. Chirurgie orthopédique :.....	35
4. Intervention durant la grossesse.....	36
III. Spina Bifida <i>Occulta</i>	36
A. Epidémiologie	36
B. Formes anatomiques.....	37
1. SB <i>Occulta</i> simple	37
2. SB <i>Occulta</i> complexe	37
a. Les lipomes	37
b. Les fistules.....	38
IV. L'acide folique	40
A. L'absorption	41
B. Etiologies des carences en folates de manière générale.....	45
C. Diagnostic biologique d'une carence en folates.....	45
D. Conséquences des carences	46
1. Conséquences hématopoïétiques	46
2. Conséquences vasculaires	46
2. Conséquences au cours de la grossesse	47
D. Rôle des folates dans les Anomalies de Fermeture du Tube Neural	48
1. L'étiologie des AFTN.....	48
2. Efficacité de l'acide folique dans la prévention des AFTN.....	49

3.	Prévention en France.....	50
E.	Spécialités contenant de l'acide folique disponibles en pharmacie d'officine.....	53
1.	Spéciafoldine.....	53
❖	Les indications de Speciafoldine 0,4 mg.....	53
❖	Les indications de Speciafoldine 5 mg.....	53
❖	Les indications de Tardyferon B9	54
2.	Interactions médicamenteuses et effets indésirables.....	54
3.	Les compléments multivitaminiques	55
4.	Répondre aux interrogations des femmes sur l'acide folique au comptoir.....	58
V.	Questionnaire interrogeant les femmes ayant déjà eu des enfants, sur leur prise d'acide folique.....	59
A.	Construction du questionnaire.....	59
B.	Questions posées	60
C.	Résultats	61
1.	Age des femmes	61
2.	Prise d'acide folique en fonction de la tranche d'âge	61
3.	Le prescripteur	61
4.	Période de supplémentation	61
5.	Connaissance de l'acide folique.....	62
VI.	Conclusion	63
	ANNEXE 1	65
	Bibliographie.....	66
	Webographie	68

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Prévalence de spina bifida en France entre 1980 et 2012.....	16
Figure 2 : Prévalence de l'interruption de grossesse du spina bifida entre 1980 et 2012 en France.	17
Figure 3 : Développement de la plaque neurale	20
Figure 4 : Fermeture de la gouttière neurale	21
Figure 5 : Coupe sagittale d'un cerveau d'embryon au 27 ^{ème} jour du développement humain.	22
Figure 6 : Coupe sagittale d'un cerveau d'embryon au 32 ^{ème} jour du développement humain (6)	23
Figure 7 : SB Aperta – Forme méningocèle.....	24
Figure 8 : Myéломéningocèle	25
Figure 9 : Schéma d'une valve de dérivation.....	27
Figure 10 : Enfant atteint d'hydrocéphalie sévère	28
Figure 11 : Pied équin	30
Figure 12 : Pied en varus.....	30
Figure 13 : Pied adductus	30
Figure 14 : Attelle de Ponseti	31
Figure 15 : Le SB peut résulter d'une anomalie de la fermeture des arcs vertébraux sans être associée à des malformations du tube neural.	37
Figure 16 : SB occulta lombosacral associé à un lipome	38

Figure 17 : Principales fonctions chimiques de l'acide folique.....	40
Figure 18 : Lieu d'absorption des folates	41
Figure 19 : Réduction de l'acide folique	42
Figure 20 : le métabolisme des folates	43
Figure 21 : Le métabolisme des acides aminés	44
Figure 22 : Page de couverture de la campagne d'information de février 2013	51
Figure 23 : Conseils concernant l'automédication pendant la grossesse	52

Tableaux

Tableau 1 : chiffres de prévalence du spina bifida selon EUROCAT en Europe, à Paris et en Irlande, pour 10000 grossesses.....	15
Tableau 2 : Composition, posologie et informations complémentaires de trois compléments alimentaires	55
Tableau 4 : Tableau des différents aliments en fonction de leur teneur en folates	58

Liste des abréviations

AFP : Alpha foëto-protéine

AFTN : anomalie de fermeture du tube neural

CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic PréNatal

DHF : acide dihydrofolique

dTMP : déoxythymidine-mono-phosphate

dUMPA : déoxyuridilate-mono-phosphate

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

GR : globule rouge

GRLH3 : *Grainyhead-like-3*

HAS : Haute Autorité de Santé

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCS : liquide céphalo-spinal

MS : méthionine synthétase

MTRR : Méthionine synthase réductase

MTX : Méthotrexate

PABA : acide p-aminobenzoïque

PBVE : Pied Bot Varus Equin

SAM : S-adénosine-méthionine

SB : Spina Bifida

THF : acide tétrahydrofolique

TMP : thymidine-mono-phosphate

TS : thymidylate synthase

INTRODUCTION

Au cours de certaines grossesses, des pathologies ou des anomalies peuvent se produire, qui mettent en danger la naissance ou le déroulement de la grossesse. Entre autres, certaines anomalies trouvent leur origine lors de l'embryogenèse et conduisent à des handicaps chez le fœtus. C'est le cas du sujet qui nous intéresse dans cette thèse : les anomalies de fermeture du tube neural.

Parmi ces Anomalies de Fermeture du Tube Neural (ou AFTN), la plus connue est le Spina Bifida. C'est une malformation qui apparaît très tôt au cours de la vie embryonnaire et correspondant à une déformation de la colonne vertébrale. Ses conséquences sont dramatiques, parfois mortelles et entraînent bien souvent des handicaps lourds, d'ordre neurologiques et musculaires.

Le Spina Bifida se trouve sous deux formes : le Spina Bifida « *Aperta* » dit ouvert qui est considéré comme la forme la plus grave avec des conséquences assez lourdes pour l'enfant à naître et le Spina Bifida « *Occulta* » dit fermé dont les conséquences sont moindres. Lorsque le diagnostic prénatal est réalisé, il conduit très souvent à une interruption médicale de grossesse.

Pour éviter d'en arriver à une telle extrémité, une action préventive peut être mise en place : c'est la supplémentation en acide folique chez la femme désirant un enfant. A l'origine, l'indication principale de l'acide folique était le traitement des anémies mégaloblastiques mais aujourd'hui, l'acide folique est surtout préconisé pour son rôle préventif contre les AFTN, comme cela a été démontré.

Le rôle des professionnels de santé, grâce à leurs connaissances sur l'acide folique et sur ses sources d'apports, est de conseiller autant que possible les femmes enceintes concernant les aliments à privilégier, mais ils doivent également les informer sur les complexes multivitaminiques vendus en officine, sans ordonnance, qui peuvent se révéler toxiques lorsqu'ils sont consommés en excès.

Dans cette thèse, après avoir expliqué ce qu'est le spina bifida, puis le rôle de l'acide folique dans la survenue de cette pathologie, et enfin les sources disponibles d'apports en acide folique, nous avons établi un questionnaire, dont le but est de connaître, par tranche d'âge, la proportion de femmes qui ont pris de l'acide folique, au cours de leur grossesse ou en période péri-conceptionnelle. Ce questionnaire permet également d'évaluer leur connaissance sur la vitamine B9 et le prescripteur. Les résultats de ce questionnaire seront analysés pour conclure cette thèse sur le rôle préventif de l'acide folique contre le spina bifida.

I. Spina Bifida

Le Spina Bifida est une maladie rare et peu connue, touchant peu de grossesses en France. Il survient pendant le développement embryonnaire et correspond à une anomalie de la colonne vertébrale du fœtus. On estime que l'atteinte débute au cours du 21^{ème} jour de la grossesse, et que par la suite, ces atteintes deviennent plus nombreuses et plus variées. C'est ce que nous allons détailler dans ce travail.

A. Epidémiologie

Entre 1980 et 1990, on note une large diminution de la prévalence de Spina Bifida (SB) puis au fil des années (Tableau 1) on note une stabilisation aux alentours de 0,5/ 1 000 grossesses (1).

Tableau 1 : chiffres de prévalence du spina bifida selon EUROCAT en Europe, à Paris et en Irlande, pour 10000 grossesses.

(1). IMG signifie Interruption Médicale de Grossesse.

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

On peut noter que l'Irlande est le pays avec la plus forte prévalence de Spina Bifida en 1980 et que celle-ci tend à diminuer dans les années suivantes, à la suite de la supplémentation en acide folique dans ce pays, pour atteindre 0,36/1 000 enfants nés vivants en 2011 (voir Tableau 1) (1).

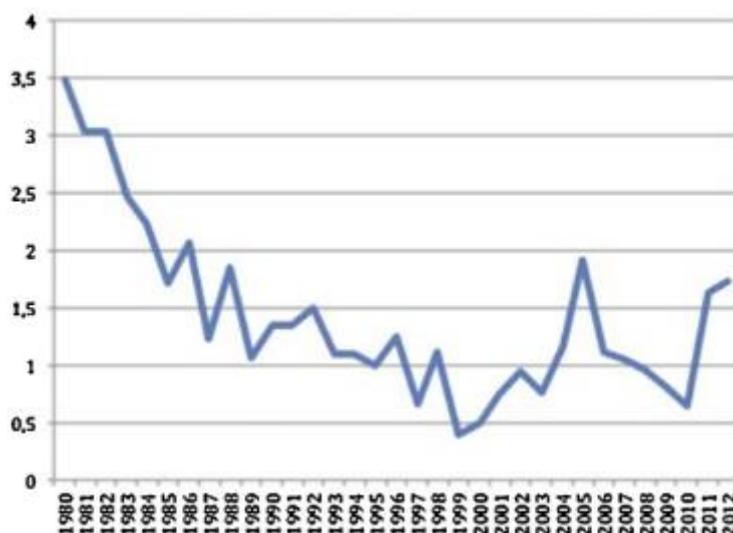


Figure 1 : Prévalence de spina bifida en France entre 1980 et 2012.

En abscisse, la prévalence est exprimée en nombre de cas pour 10 000 naissances (2)

Sur ce diagramme (Figure 1) on peut constater que la prévalence est globalement stable depuis 2000 mais on observe un pic en 2005 et une augmentation à partir de 2011. Selon EUROCAT la prévalence des dysraphismes spinaux ouverts en Europe entre 2005 et 2015 est de 5,1 pour 10 000 grossesses (incluant naissances + morts fœtales + interruption médicale de grossesse), avec 1,8 pour 10 000 naissances vivantes et 3,2 pour 10 000 interruptions de grossesse. Ces chiffres s'expliquent par le fait que la supplémentation en acide folique n'est pas toujours réalisée chez la femme ayant un désir de grossesse. (2)

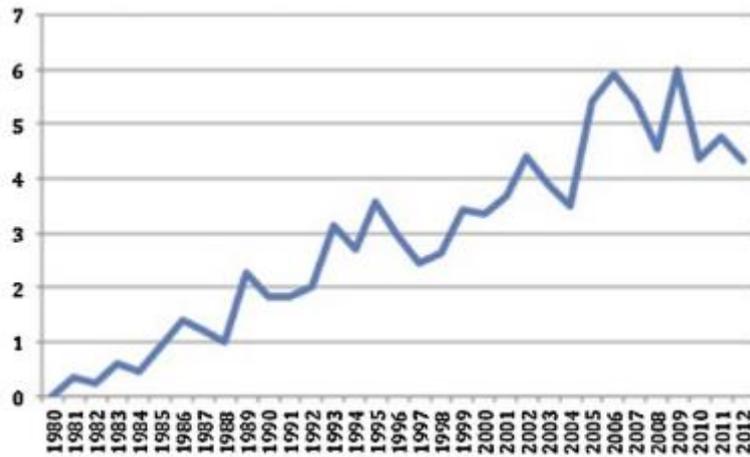


Figure 2 : Prévalence de l'interruption de grossesse du spina bifida entre 1980 et 2012 en France.

En abscisse, la prévalence est exprimée en nombre de cas pour 10000 naissances (2)

Depuis 1980, le nombre de cas diagnostiqués en anténatal n'a fait qu'augmenter.

En effet, chez les enfants atteints de SB, l'espérance de vie est quasiment normale, mais les handicaps sont plus ou moins importants. Il peut s'agir d'un retard de croissance, avec des dangers graves de scoliose ou d'incontinence urinaire voire d'importants polyhandicaps, puisque l'hydrocéphalie peut modifier les capacités intellectuelles. L'amélioration des techniques de diagnostic anténatal et le diagnostic devenu quasiment systématique pendant une grossesse bien suivie expliquent l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués en anténatal et les nombreuses interruptions de grossesse entre les années 1980 et 2000 (2).

Par conséquent, lorsque l'on regarde la prévalence d'interruption de grossesse, celle-ci a augmenté de 1980 jusqu'à 2000 (de l'ordre de 95%), puis cette tendance se stabilise voire diminue (on estime aujourd'hui à 80% la prévalence d'IMG), comme on peut le voir sur la figure 2. Ceci s'explique par le fait que les femmes ont des enfants de plus en plus tardivement mais aussi parfois pour des questions religieuses.

Les techniques d'imagerie (surtout l'échographie) restent les plus utilisées pour le diagnostic anténatal du Spina Bifida. En effet, une étude anglaise de 1970 montre que le dosage de l'alpha foëto-protéine dans le sérum maternel est un réel marqueur diagnostique de SB. L'alpha foëto-protéine (AFP) est une glycoprotéine produite par la vésicule vitelline puis le foie et le tractus intestinal chez le foëtus. L'AFP est surtout utilisée pour le dépistage d'anomalies chromosomiques ou d'anomalies de fermeture du tube neural.

Une augmentation des concentrations d'AFP de plus de 2,5 au cours du deuxième trimestre de la grossesse évoque une anomalie de fermeture du tube neural chez le fœtus (SB), une malformation rénale ou un passage de sang fœtal vers le sang maternel. Ce dosage peut évoquer d'autres anomalies du fœtus, c'est pour cela qu'il a été « abandonné » et aujourd'hui peu réalisé (3). L'imagerie demeure le diagnostic anténatal du SB (2) le plus efficace.

Les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) créés en 1994 sont constitués de professionnels impliqués dans la pathologie fœtale, qui conseillent les futurs parents et prennent en charge l'enfant à naître. C'est aussi grâce à ces CPDPN que le diagnostic anténatal a pu être amélioré.

B. Facteurs de risque

1. Génétiques

Les antécédents familiaux de SB sont l'un des facteurs de risque les plus graves pour ces troubles. Un enfant ayant des frères ou sœurs atteint de cette affection a un risque plus important d'en être atteint lui-aussi (entre 3 et 8%, bien supérieur à celui dans la population générale). Un accroissement du risque de SB a aussi été rapporté chez les parents des deuxièmes et troisièmes degrés des personnes touchées. Dans une étude faite sur des souris, des chercheurs ont pu démontrer qu'un déficit de la protéine GRLH3 (Grainyhead-like-3) provoquerait une anomalie de fermeture du tube neural. Inversement, une expression accrue de ce même gène serait plutôt un facteur protecteur de SB. (4) Cependant, la composante génétique reste à ce jour imprécise.

2. Défaut d'apport en acide folique

Une carence en folates ou en acide folique avant et pendant la grossesse est associée à un grand risque de SB. Nous verrons dans une partie ultérieure dans quelle mesure cette carence est impliquée dans l'apparition du SB.

3. Certains médicaments

D'abondants médicaments antiépileptiques tels que l'acide valproïque ou la carbamazépine sont tératogènes. Un risque important de SB a été établi lors d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque ou à la carbamazépine (5). C'est pour cela qu'une patiente en âge de procréer et traitée par ces antiépileptiques doit bénéficier d'une contraception efficace afin d'éviter toutes grossesses accidentelles, car des malformations chez le fœtus seraient quasi-inévitables. Cependant, ce risque est très diminué car ces médicaments sont maintenant très contrôlés avec une prescription initiale annuelle réservée aux neurologues, pédiatres et psychiatres (le renouvellement reste tout de même possible par tout médecin). Le pharmacien pourra délivrer ces traitements seulement sur présentation d'une prescription par un spécialiste et d'un formulaire d'accord de soins signé par la patiente et le spécialiste.

C. Embryologie

Le système nerveux central apparaît au début de la 3^{ème} semaine juste en avant du nœud de Hensen sous forme d'une plaque d'ectoblaste appelée la plaque neurale. Quelques jours après, les bords latéraux de cette plaque s'élèvent tandis que la ligne médiale s'enfonce, constituant la gouttière neurale (Figure 3).

Au cours de ce développement, les bords de la gouttière neurale deviennent de plus en plus proéminents et s'accrochent l'un à l'autre. Ils finissent par fusionner formant le tube neural.

Cette fusion commence dans la région du 4^{ème} somite (6).

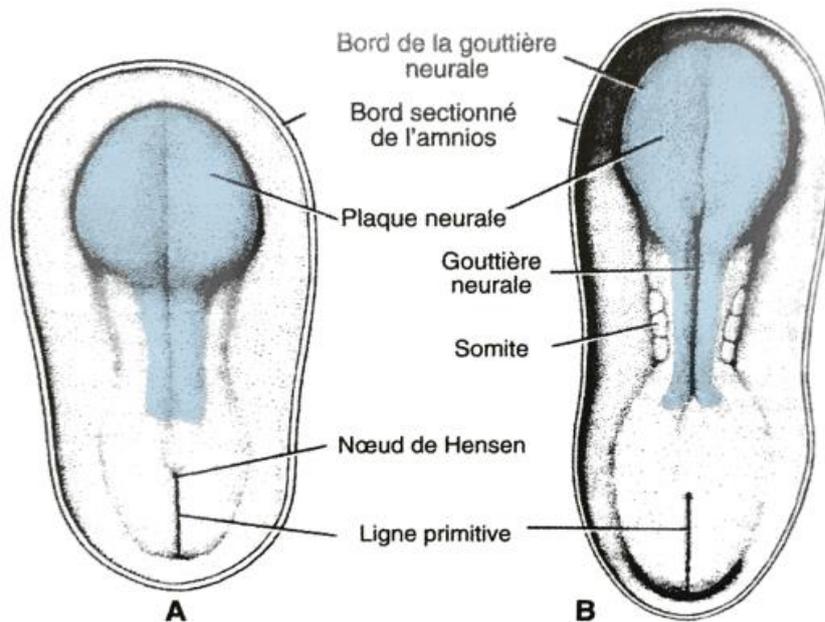


Figure 3 : développement de la plaque neurale

A) La plaque neurale est bien visible B) Apparition des somites et formation de la gouttière neurale (6)

Aux extrémités crâniale et caudale de l'embryon, la fermeture de la gouttière neurale s'effectue avec un certain délai et de ce fait la lumière du tube neural et la cavité amniotique sont en communication par les neuropores antérieur et postérieur (Figure 4) (6).

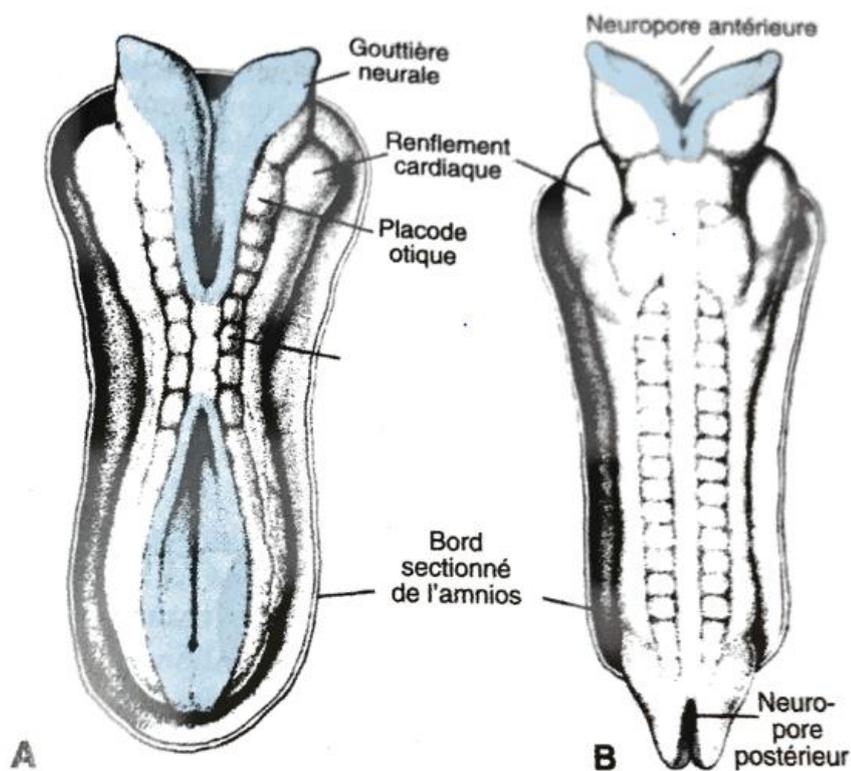


Figure 4 : Fermeture de la gouttière neurale

A) Embryon humain à 7 somites B) La lumière du tube neural et la cavité amniotique sont en communication par les neuropores antérieurs et postérieurs (6)

La fermeture du neuropore antérieur a lieu au 25^{ème} jour (stade 18 à 20 somites) et celle du neuropore postérieur aura lieu deux jours plus tard.

L'extrémité crâniale du tube neural va montrer trois dilatations différentes (Figure 5) : le prosencéphale ou cerveau antérieur, le mésencéphale ou cerveau moyen et le rhombencéphale ou cerveau postérieur (6).

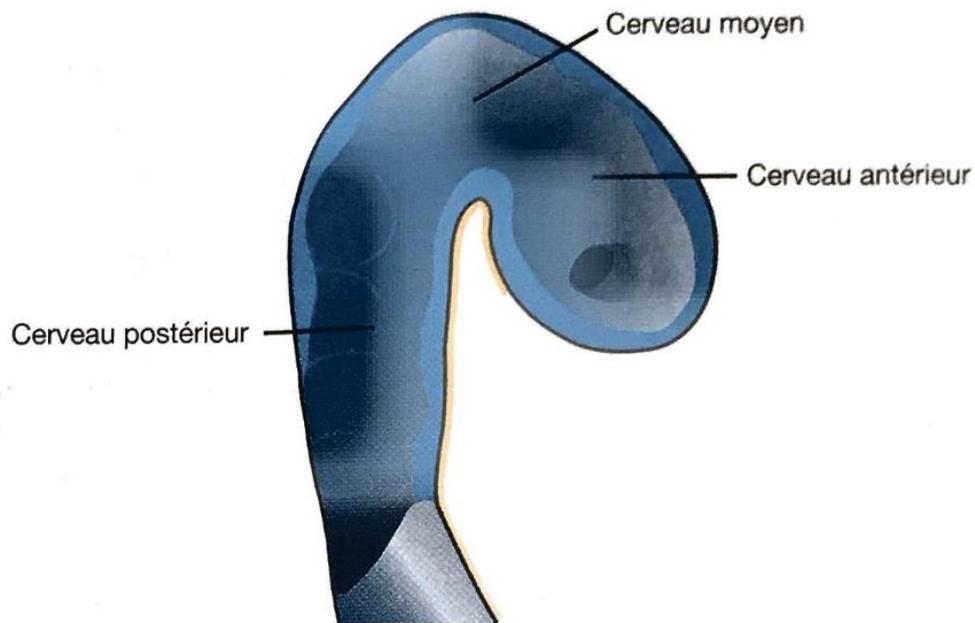


Figure 5 : Coupe sagittale d'un cerveau d'embryon au 27^{ème} jour du développement humain.

Trois vésicules cérébrales sont visibles : cerveau antérieur, cerveau moyen et cerveau postérieur (6)

A l'âge de 5 semaines, le prosencéphale se décompose en télencéphale ou cerveau terminal et en diencéphale (Figure 6). Le rhombencéphale se décompose aussi en deux parties : le métencéphale qui constituera plus tard le cervelet et le myélencéphale qui donnera le bulbe rachidien.

La cavité du rhombencéphale constitue le quatrième ventricule et celle du diencéphale le troisième ventricule. Ces deux ventricules sont unis par la lumière du mésencéphale et par la suite, les parois du mésencéphale augmentent et la lumière du tube neural se resserre pour former l'aqueduc de Sylvius (6).

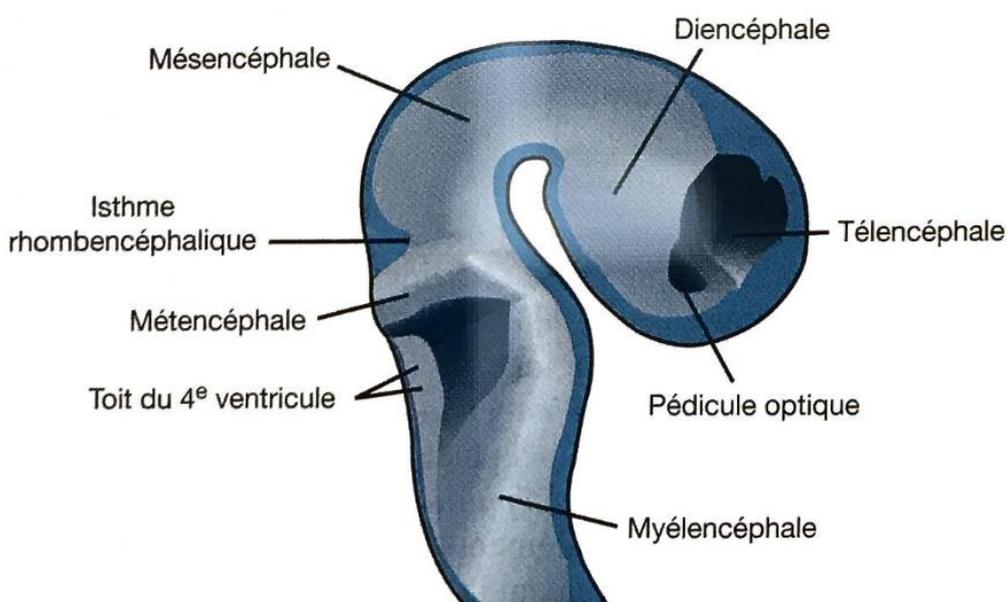


Figure 6 : Coupe sagittale d'un cerveau d'embryon au 32^{ème} jour du développement humain (6)

Le Spina Bifida ou dysraphisme spinal est défini comme un défaut de fusion des lames vertébrales sur la ligne médiane résultant d'un trouble du développement de la gouttière neurale ou du tube neural (7).

En plus du déficit de la protéine *Grainyhead like 3*, on sait que des anomalies du métabolisme des folates sont également impliquées dans le Spina Bifida. En effet, des études ont montré que des anomalies du tube neural étaient associées à des défauts du métabolisme des folates et de l'homocystéine, et en particulier, à une délétion génétique touchant la méthionine synthase réductase (MTRR), une enzyme impliquée dans ce métabolisme des folates. (8)

La partie sur les folates sera revue plus tard en particulier le métabolisme et l'étiologie des carences.

Un défaut de fermeture du tube neural postérieur conduit au Spina Bifida (9). Deux types de SB existent : le SB *aperta* (le plus grave) et le SB *occulta*. Nous allons détailler dans la suite de ce travail ces deux formes anatomiques, leurs conséquences, les interventions possibles, les examens cliniques et les méthodes de diagnostic anténatal. (8)

II. Spina Bifida *aperta*

A. Epidémiologie

Le SB *aperta* affecte 0,5 bébé pour mille naissances en France. Le manque de certains nutriments, en particulier de l'acide folique (vitamine B9) est l'une des raisons de la survenue de cette anomalie (10).

La forme *aperta* ou « ouverte » est considérée comme la plus inquiétante. En effet, le défaut de fermeture du tube neural laisse un espace par lequel le contenu de la colonne vertébrale peut s'extérioriser.

B. Formes anatomiques

Il existe deux formes de Spina Bifida *aperta* :

- Celle où seulement les méninges (qui protègent la moelle et les racines nerveuses) font saillies. Les éléments nerveux restent à leur place au fond du canal rachidien. De ce fait la moelle reste protégée, on parle ici d'hernies méningées ou « méningocèles » (voir Figure 7).

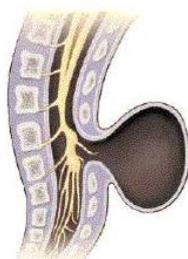


Figure 7 : SB Aperta – Forme méningocèle

Extrait de (11)

L'ablation chirurgicale de la hernie permet d'éviter aux structures nerveuses de s'extérioriser et donc permet d'éviter l'immense majorité des complications liées à la maladie.

Cette forme représente 10 à 15% des SB *aperta*. (10).

- L'autre forme est le myéloméningocèle (Figure 8) qui est la forme la plus fréquente et la plus grave. Elle correspond à une hernie de tissu nerveux malformé dans la poche méningée. (7) Ici, les méninges, la moelle et les racines nerveuses sont extériorisées (10) ainsi la moelle est visible au dôme de la malformation et laisse généralement s'écouler du liquide céphalo-spinal.

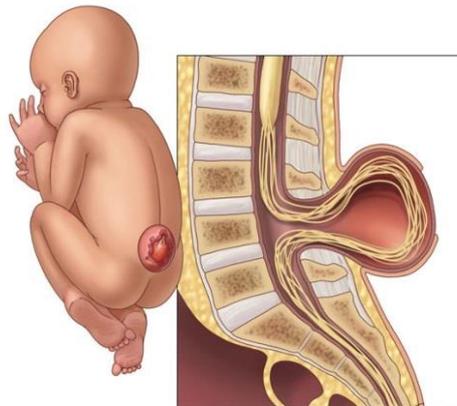


Figure 8 : Myéloméningocèle

On peut apercevoir une hernie des méninges et de la moelle épinière hors de leur enveloppe osseuse naturelle.

Extrait de (12)

C. Anomalie associée au SB *aperta* : la malformation d'Arnold Chiari

Il existe une malformation extensive du système nerveux central, caractérisée par une élongation en forme de poche formée par le 4^{ème} ventricule qui se modifie, c'est ce que l'on nomme la malformation d'ARNOLD CHIARI de type 2. Les anomalies ostéo-durales réduisent les dimensions de la fosse cérébrale postérieure. Elle est le plus souvent associée à un myéломéningocèle. Le fait primitif de la Malformation de Chiari de Type 2 semble être une séquelle d'un dysraphisme spinal (fissure de la colonne vertébrale) survenu à la 4^{ème} semaine de gestation. L'hypothèse du rôle de la carence maternelle en folates est évoquée comme cause (7).

Il en résulte une hydrocéphalie, présente dans 80% des myéломéningocèles, et correspondant à une accumulation excessive de liquide céphalo-spinal (LCS) dans les ventricules, cette accumulation étant provoquée par une circulation déficiente ou une mauvaise absorption du LCS.

A noter qu'il existe la malformation d'Arnold Chiari de type 1 qui est fréquente. Elle est causée par un développement insuffisant de la fosse postérieure et conduit à des troubles oculomoteurs. Le traitement est chirurgical et consiste en une craniectomie sous-occipitale (13).

On retrouve aussi la malformation d'Arnold Chiari de type 3 qui correspond à un déplacement du cervelet du 4^{ème} ventricule dans un encéphalocèle sous occipital. Un encéphalocèle est une protrusion de tissu nerveux et des méninges par une ouverture du crâne, et une hydrocéphalie lui est très souvent associée. Cependant, cette forme reste exceptionnelle. (14)

D. Conséquences du SB *aperta*

Le Spina Bifida est l'une des anomalies les plus graves mais qui ne compromet pas la survie de l'enfant. Les atteintes sont très variables touchant aussi bien les muscles que le développement cérébral.

Dans le cas du SB *occulta*, l'enfant sera asymptomatique mais dans le cas du SB *Aperta* où la moelle épinière est exposée, les complications peuvent être nombreuses. Nous allons maintenant les décrire.

1. L'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie résulte de la malformation d'Arnold CHIARI. Elle est présente dans 80% des cas de *SB aperta* et correspond à une accumulation du liquide céphalorachidien (LCR) dans les ventricules latéraux ce qui entraîne une hyperpression qui agit au niveau du parenchyme cérébral (Figure 9). Dans la majorité des cas, elle est causée par une obstruction de l'aqueduc de Sylvius qui empêche l'écoulement du LCR (6). Dans ce cas, d'autres troubles peuvent être observés comme une épilepsie, des troubles de l'apprentissage (troubles de la mémoire, une certaine lenteur, ou des troubles de la fluence verbale), voire un retard mental.

Une intervention chirurgicale est réalisable en cas d'hydrocéphalie, elle est réalisée sous anesthésie générale. L'opération est réalisée grâce à une valve de dérivation. Ce dispositif est composé d'un cathéter placé dans les ventricules du cerveau, d'une valve mise en place derrière l'oreille et d'un cathéter qui passe sous la peau jusqu'au péritoine ou jusqu'à la cavité cardiaque (au niveau de l'oreillette droite). L'excès de LCR s'évacue alors dans ces derniers. (15)

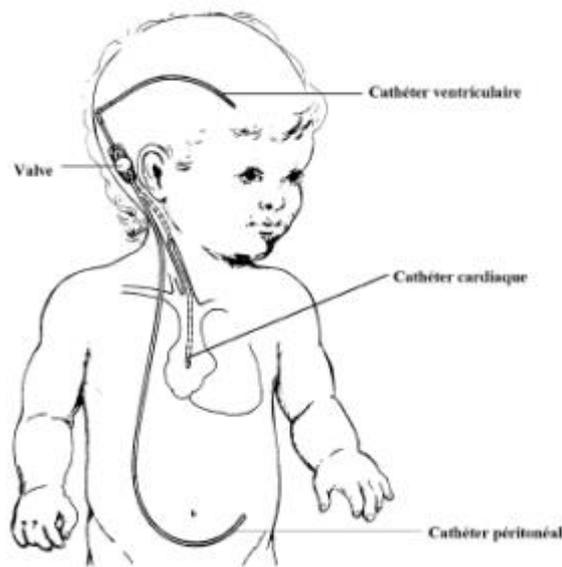


Figure 9 : Schéma d'une valve de dérivation

Extrait de (15)

Plus rarement, cette intervention chirurgicale peut être une ventriculo-cisternostomie. Elle consiste à créer une ouverture par endoscopie dans le ventricule et de ce fait le LCR pourra circuler dans le cerveau. (15)



Figure 10 : Enfant atteint d'hydrocéphalie sévère

Extrait de (6)

2. La paralysie musculaire

Elle est très rarement caractérisée par une paraplégie. Le plus souvent l'atteinte ne concerne qu'une partie du membre inférieur voire un seul membre inférieur. Elle peut aussi se présenter comme une faiblesse musculaire permanente. Toutefois, la marche est toujours possible si la prise en charge est adaptée. Cette paralysie musculaire est due à une atteinte de la moelle épinière.

3. Des troubles urinaires

Ils sont très fréquents chez les patients atteints de SB et souvent mal vécus, surtout chez les adolescents.

Ils sont généralement sévères et sont liés à ce que l'on appelle la « vessie neurologique ». En effet, la vessie est contrôlée par les nerfs situés dans la partie inférieure du dos, là où la moelle est altérée (10). Cette vessie neurologique a pour particularité d'être hypotonique. Le plus souvent, elle se contracte mal et l'urine y stagne, ce qui peut majorer un risque infectieux. Cette hypotonicité vésicale conduit en même temps à un risque de rétention des urines mais également à des fuites urinaires lorsque la vessie est pleine. Le périnée est aussi sous le contrôle des nerfs de cette région. Comme la vessie, il peut être hypotonique et par conséquent les fuites urinaires

sont alors quasi permanentes. Beaucoup plus rarement, la vessie est hyperactive et se contracte de manière désordonnée, provoquant ainsi des vidanges urinaires brusques (10).

De ce fait, les enfants devront réaliser des sondages vésicaux, plusieurs fois par jour, de manière à vider complètement leur vessie. Ces patients sont, de ce fait, plus touchés par les infections urinaires, il leur est donc conseillé de boire suffisamment tout au long de la journée et d'avoir une hygiène intime adaptée.

4. Des malformations ou déformations des pieds

Dans les conditions physiologiques normales, la plante du pied apparaît après la quatrième semaine de vie. A la fin de la 8^{ème} semaine, les pieds mesurent environ 4,5 mm et sont en varus équin et adduction physiologique. A la 12^{ème} semaine le pied est normalement orienté par rapport à la jambe.

Toutefois, dans le cas des maladies d'origine neuromusculaire telles que le SB, à chacune de ces étapes peuvent apparaître des malformations. Parmi ces déformations progressives du squelette, on peut voir apparaître des déviations axiales, des inégalités de longueur, des subluxations ou encore des luxations.

On retrouve par exemple le « pied bot » qui est une anomalie de développement du pied survenant pendant la période fœtale. Les os du pied, leurs articulations et les parties molles (tendons, muscles, peau, capsules des articulations) sont déformés dans plusieurs plans de l'espace. On parle de « pied bot varus équin » ou PBVE.

L'incidence en France est de 1 à 2 PBVE pour 1000 naissances (elle est donc assez fréquente). A noter que les transmissions familiales sont de l'ordre de 25%. Le diagnostic du PBVE peut être réalisé à l'échographie au cours de la grossesse sinon il se fait à la naissance.

Trois points sont à reconnaître pour confirmer un PBVE : l'équin définit comme une flexion plantaire accentuée dans l'articulation supérieure de la cheville (Figure 10), le varus est défini comme une déviation de l'avant-pied et aussi parfois du talon vers l'intérieur (Figure 11) et *l'adductus* quant à lui est défini comme une déformation de l'avant pied vers l'intérieur, le reste étant normal (Figure 12). (16)



Figure 11 : Pied équin

Extrait de (16)



Figure 12 : Pied en varus

Extrait de (16)



Figure 13 : Pied adductus

Extrait de (16)

On peut aussi retrouver des déformations des genoux ou des hanches (la luxation des hanches est fréquente).

Plusieurs méthodes existent pour la prise en charge du PBVE :

La première est la méthode de Ponseti. Elle est réalisée idéalement dans les premières semaines de vie et consiste en la réalisation de plâtres successifs pendant 5 à 7 jours. Il faut savoir qu'en moyenne 4 à 9 plâtres sont nécessaires pour obtenir des résultats satisfaisants. Cependant, l'équin persiste dans la plupart des cas et l'allongement du tendon d'Achille est réalisé par ténotomie percutanée.

Dans une seconde partie, le patient portera une attelle de dérotation qui consiste à placer le pied atteint dans une position de correction maximale (voir Figure 13). Cette attelle doit être portée 22 heures sur 24 au début, puis le port est uniquement nocturne à l'âge de la marche. (16)



Figure 14 : Attelle de Ponseti

Extrait de (16)

La deuxième est une méthode fonctionnelle. Elle est réalisée par un kinésithérapeute qui corrige conjointement l'adduction, le varus et l'équin en y ajoutant une excitation des muscles éverseurs du pied. Une immobilisation grâce à une attelle thermoformée prenant le genou et la cheville est effectuée entre chaque séance.

La seconde partie du traitement a lieu lorsque la consolidation réalisée par le kinésithérapeute est active. Les séances de kinésithérapie sont alors espacées et le port de l'attelle est seulement nocturne et libère le genou. (16)

5. Des troubles génito-sexuels

Ils sont liés à une perte de sensibilité des organes génitaux mais aussi à des troubles de l'érection chez le garçon ou à une diminution des sécrétions vaginales chez la jeune fille. Cette perte de sensibilité n'est pas comparable aux paraplégies accidentelles.

En effet, les adolescents atteints de Spina Bifida ne perçoivent que très tardivement leur sexualité. Cela s'explique par une surprotection parentale, des organes génitaux souvent insensibles mais ils sont aussi très concentrés sur leur troubles urinaires et fécaux. En effet, les organes génitaux sont souvent considérés comme sales, ne procurant aucun plaisir.

Pendant l'enfance et l'adolescence, l'individu a reçu de nombreux soins urologiques, recto-anaux et des soins cutanés au niveau du siège, réalisés par différents professionnels de santé, qui le renvoient à une image peu agréable de lui-même.

Pour contrer ces troubles génito-sexuels une prise en charge psychothérapeutique est essentielle. (17)

E. Diagnostic prénatal et interruption médicale de grossesse

Le diagnostic prénatal n'est pas systématiquement réalisé chez la femme enceinte et des enfants naissent donc avec un SB. Par la suite, certaines interventions sont réalisables et seront décrites ultérieurement.

La législation française permet d'interrompre une grossesse pour raison médicale jusqu'au terme (18).

1. Examens de diagnostic et suivi du fœtus

Une échographie réalisée par un radiologue ou un obstétricien ainsi que le dosage des acétylcholinestérases dans le liquide amniotique permet de confirmer le diagnostic de Spina Bifida.

Les ultrasons permettent aussi d'estimer la gravité du défaut osseux et de l'atteinte de la moelle épinière. Une cyphose sévère, qui correspond à une exagération de la convexité de la région dorsale donnant au dos une position trop arrondie, ainsi qu'une atrophie de la moelle

épineière seront considérées comme des facteurs de sévérité de l'atteinte. En France, il est donc possible de suivre continuellement les fœtus avant de proposer une interruption ou une poursuite de la grossesse. Il est également possible pendant cette durée d'observation d'opter pour un examen par IRM (imagerie par résonance magnétique) du cerveau et de la moelle épinière afin de visualiser l'étendue des lésions (18).

F. Examen clinique et complémentaire du SB *aperta*

L'examen clinique doit permettre de constater la malformation et d'estimer les effets au niveau des membres inférieurs, des sphincters et de l'encéphale. Cet examen est réalisé chez le nourrisson pour permettre de distinguer un méningocèle d'un myéломéningocèle (le plus fréquent). (7)

1. Reconnaître la malformation

L'observation d'une tuméfaction chez le nourrisson de volume variable située dans la région lombo-sacrée le plus souvent et plus rarement dans la région cervicale permet de poser le diagnostic.

Dans le cas d'un SB *Aperta* de type méningocèle, le revêtement cutané est complet, contrairement au myéломéningocèle où il est incomplet.

De plus, il faut rechercher une fuite de liquide cébrospinal (LCS) c'est-à-dire un écoulement au niveau de l'aire médullaire ou un épanchement massif de LCS, dans le SB *aperta* type méningocèle. Par ailleurs, il n'y a pas toujours d'hydrocéphalie associée au myéломéningocèle.

2. Estimer les signes associés / complémentaires

Il est nécessaire d'observer la présence de signes indirects liés au SB, que ce soit au niveau des membres inférieurs, des sphincters et de l'encéphale, chez les patients, dès 5 ans et jusqu'à 20 ans.

On recherchera par exemple des signes associés à la paralysie des membres inférieurs, comme le pied bot ou des déformations des membres. (19)

Pareillement, on recherchera la présence de signes clairs de paralysie sphinctérienne : l'incontinence urinaire et fécale ou des signes plus discrets tels que la disparition des plis radiaires de la marge anale, une hypotonie du sphincter anal et du périnée ainsi qu'une absence de réflexe anal. (20) Également, il faudra rechercher une hydrocéphalie, avec comme possible conséquence la malformation d'ARNOLD CHIARI.

G. Traitements chirurgicaux

Ici l'étude porte sur 45 patients atteints de SB suivis dans un centre belge et de 98 cas français. L'âge des patients est entre 5 et 20 ans (âge moyen : 14,7 ans. Seules les deux formes de SB *Aperta* sont inclus dans cette étude) (18).

1. Chirurgie plastique

Cette chirurgie est nécessaire pour les enfants atteints d'un myéломéningocèle.

Un myéломéningocèle large est défini par un diamètre supérieur à 5 centimètres, ou par une surface supérieure à 8% de la surface thoraco-lombaire. Dans certains cas, les myéломéningocèles larges nécessitent une chirurgie plastique. Ces techniques doivent permettre une protection des éléments neurologiques ainsi qu'une couverture cutanée durable et sûre. Parmi ces techniques, on retrouve la greffe de peau mince, les incisions de décharge latérales, des lambeaux fascio-cutanés de rotation et d'expansion cutanée. (21)

2. Chirurgie urologique

Les interventions les plus fréquentes sont les cystostomies (24%). C'est une intervention chirurgicale qui consiste à créer un tunnel qui part de la vessie et va jusqu'à l'abdomen. Cela permet à l'urine de s'écouler à l'extérieur de la vessie et de ne pas stagner à l'intérieur, évitant ainsi les infections urinaires et les pyélonéphrites.

Dans plus de 38 % des cas, est mis en place un cathétérisme vésical intermittent, grâce auquel l'urine sera évacuée à horaire régulier plusieurs fois par jour.

Il est possible également de procéder à un remodelage de la vessie (21%). Cette opération consiste à modifier l'implantation de l'urètre dans la vessie, en injectant un implant dans la paroi vésicale.

Toutes ces interventions sont essentielles afin d'éviter que l'urine ne stagne dans la vessie et d'empêcher ainsi les infections urinaires, les pyélonéphrites, voire, d'une plus grande gravité, une insuffisance rénale.

En dépit des traitements médicaux et chirurgicaux, 79% des patients se plaignent d'incontinence urinaire chronique et plus de 62% des enfants souffrent aussi d'incontinence fécale. (18) Un suivi urologique est nécessaire : (10)

- Le patient doit réaliser une échographie annuelle du rein et de la vessie ainsi qu'une évaluation annuelle de la fonction rénale (taux de clairance de la créatinine sur 24 heures) ;
- Il devra également avoir une évaluation du fonctionnement de la vessie et du sphincter tous les deux ans (bilan urodynamique).

Ces troubles nécessitent quelquefois un suivi psychologique car ils engendrent des tentatives de suicide chez l'adolescent touché par un SB. En effet, les problèmes d'incontinence perturbent la représentation que l'enfant se fait de son image corporelle.

En fonction de son âge, le patient bénéficiera d'une prise en charge multidisciplinaire : pédiatrique, neuropédiatrique, urologique, psychologique (surtout pour les adolescents qui prennent réellement conscience de leurs troubles génito-urinaires), médecine physique et réadaptative (10).

3. Chirurgie orthopédique :

Chez la moitié des patients une correction chirurgicale des pieds a été réalisée. Les principales indications opératoires sont les déformations en *varus* équin, en *talus* ou en *valgus*. Les résultats de la chirurgie des pieds sont considérés comme bons dans 37% des cas, intermédiaires dans 30% des cas et comme non acceptables dans 33% des cas.

D'une manière générale, les patients présentant des problèmes orthopédiques et qui ont préservé la marche nécessiteront une double arthrodèse en fin de période de croissance pour permettre une bonne stabilité du pied (18). La double arthrodèse permet de stabiliser et de corriger les diverses déformations rencontrées dans le PBVE invétéré, en assurant le verrouillage total du couple de torsion, et en ré-axant l'arrière-pied dans les 3 plans de l'espace (22).

De manière générale, 44% des enfants atteints de SB ont été opérés de la hanche et dans 26% des cas, les résultats sont considérés comme bons, intermédiaires dans 33% des cas et mauvais dans 41% des cas.

4. Intervention durant la grossesse

En France, seulement deux chirurgiens pratiquent cette intervention, à l'hôpital Necker à Paris et à Nancy.

L'avantage d'une opération pendant la grossesse est que le risque d'hydrocéphalie est diminué de moitié, que la prise en charge des membres inférieurs, permet à un enfant de marcher plutôt que de vivre avec un fauteuil roulant

Le risque de décès du fœtus opéré pendant la grossesse est semblable à celui d'un enfant opéré après. Le danger essentiel est que l'enfant naisse prématurément par fuite du liquide amniotique au niveau de la cicatrice. De ce fait, les femmes pouvant être candidate à cette opération, la refusent le plus souvent. Elle est donc encore rarement réalisée en France. (19)

III. Spina Bifida *Occulta*

Le SB *Occulta* dit « fermé » est de moindre gravité que le SB *Aperta*. Les conséquences pour l'enfant sont moindres. Lorsque l'on parle de SB dans le langage courant, on parle plus facilement d'un SB *Aperta* que d'un SB *Occulta*.

A. Epidémiologie

Contrairement au SB *Aperta*, la fréquence de SB *Occulta* est de 10 à 20% dans la population générale (7). Il existe plusieurs formes que l'on décrira ci-après.

B. Formes anatomiques

1. SB *Occulta* simple

En général, les enfants ne souffrent pas de trouble neurologique. On observe seulement une délimitation claire sur la peau protégeant la colonne vertébrale. Il s'agit en général d'une anomalie de la fermeture des arcs vertébraux sans malformations du tube neural (voir Figure 15).

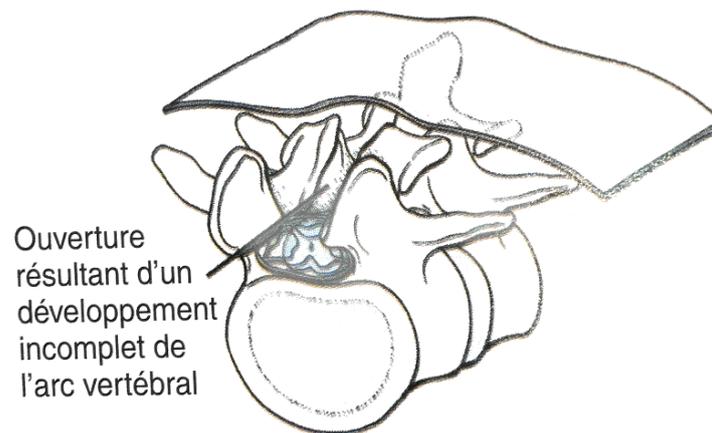


Figure 15 : Le SB peut résulter d'une anomalie de la fermeture des arcs vertébraux sans être associée à des malformations du tube neural.

Extrait de (23)

Il existe des SB plus complexes, mais qui sont également plus fréquents.

2. SB *Occulta* complexe

Parmi ces SB *occulta* complexes, on retrouve couramment des fistules ou des lipomes.

a. Les lipomes

Ils correspondent à une masse graisseuse qui va venir compresser la moelle épinière et donc provoquer des troubles moteurs comme l'incapacité de marcher (voir Figure 16). Ils sont soit extra-rachidiens dans 75% des cas, soit intra-rachidiens dans 15% des cas. (7)

L'intervention chirurgicale est très souvent indispensable mais des séquelles de type neurologiques telles que des troubles sphinctériens (pollakiurie, dysurie, mictions impérieuses avec fuites) peuvent tout de même en découler. Ces séquelles restent tout de même rares.

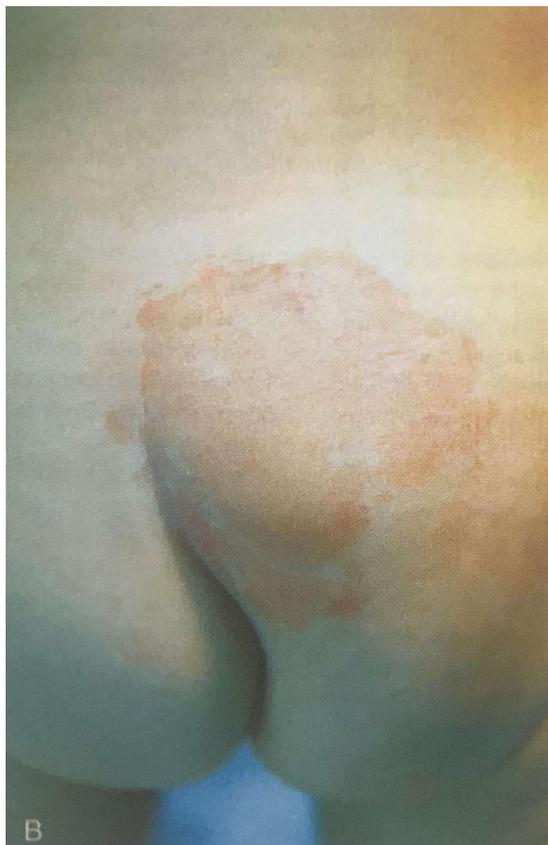


Figure 16 : SB occulta lombosacral associé à un lipome

Extrait de (23)

b. Les fistules

Elles sont le plus couramment lombaires et sont confirmées par des méningites à répétition ou par l'arrivée d'une paraplégie d'évolution rapide.

Elles sont soit bénignes : ce sont les fistules sacro-coccygiennes, soit plus graves et sont ouvertes dans la dure-mère, pouvant également être poursuivies par un kyste dermoïde.

Le seul danger des fistules sacro-coccygiennes est que leur infection conduise à la formation d'un kyste pilonidal. Ce kyste se présente comme une petite boule sous la peau et se caractérise par sa localisation dans le bas du dos, au niveau du sillon inter-fessier (5 cm au-dessus de l'anus). Cependant, devant toute suspicion de fistule, une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) doit être réalisée.

Pour une fistule ouverte dans la dure-mère, le traitement doit non seulement comprendre l'ablation de la fistule mais aussi l'ablation d'un éventuel kyste dermoïde. Pour cela, il est nécessaire que la chirurgie soit réalisée jusqu'au point de pénétration dural de la fistule, avec ouverture de la dure-mère. (7)

Le Spina Bifida est donc classé en deux catégories : le SB *Aperta*, avec des conséquences plus graves que le SB *Occulta* sur le développement de l'enfant.

Dans les années précédentes, plusieurs études ont démontré un lien entre SB et la prise d'acide folique chez la femme enceinte. Le chapitre suivant sera donc consacré à l'acide folique, son rôle physiologique et les conséquences des carences en vitamine B9 en particulier au cours de la grossesse.

IV. L'acide folique

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, plusieurs études ont montré que le SB était causé par un déficit en acide folique (couramment appelé vitamine B9). Or, dès le début de la grossesse, les besoins augmentent du fait de l'expansion de certains tissus maternels : sang et utérus. Bien sûr, ces besoins persistent tout au long de la croissance du fœtus. L'acide folique (Figure 17) a été isolé en 1941 à partir de feuilles d'épinard et synthétisé ensuite en 1945. Il est composé d'une base ptéridine, d'une molécule d'acide p-aminobenzoïque (PABA) et d'une chaîne, plus ou moins longue, formée d'une succession de molécules d'acide glutamique liées par des liaisons peptidiques. Jusqu'à huit résidus glutamate ont été dénombrés dans cette chaîne. (24)

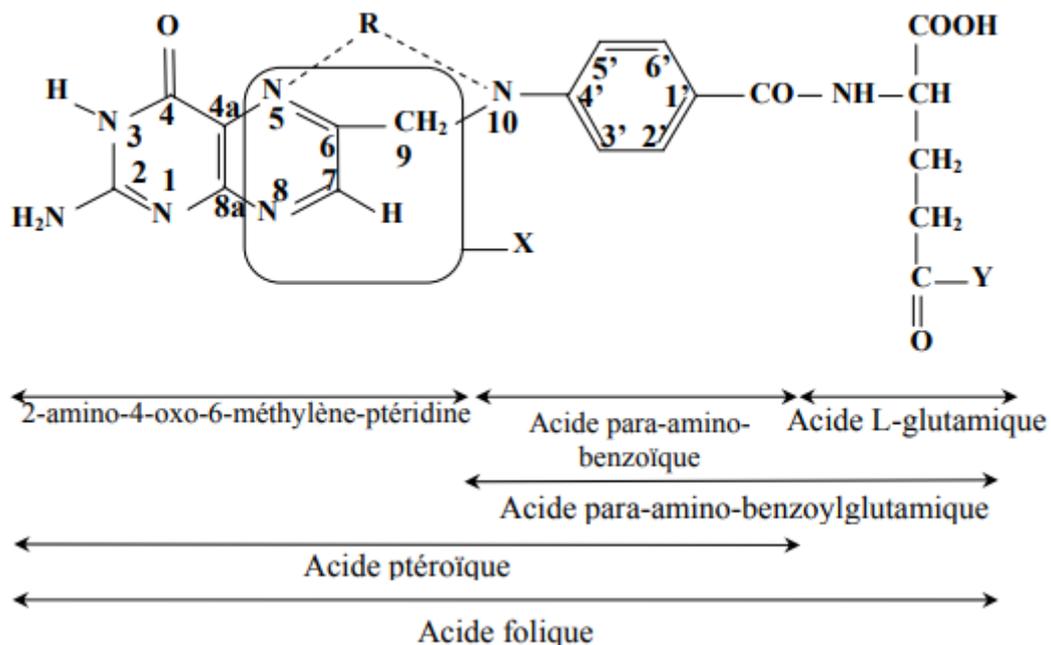


Figure 17 : Principales fonctions chimiques de l'acide folique

Extrait de (24)

L'acide folique fait partie de la grande famille des vitamines du groupe B. Il s'agit de la vitamine B9. Il est connu pour son rôle de coenzyme dans le métabolisme des acides aminés et en particulier dans la synthèse des purines. L'acide folique est donc essentiel au bon fonctionnement cellulaire. On le trouve sous deux formes moléculaires distinctes : l'acide folique (forme synthétique) et les folates (forme naturelle).

Nous verrons donc dans ce chapitre le métabolisme de l'acide folique, l'étiologie principale des carences et leur rôle pendant la grossesse.

A. L'absorption

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe deux formes moléculaires distinctes : les folates, qui sont fournis par l'alimentation générale, et l'acide folique, qui est la forme biodisponible principale. C'est cette forme que l'on retrouve dans les suppléments vitaminiques, car les folates sont facilement détruits par la chaleur et la lumière.

Les folates sont apportés par l'alimentation sous forme de poly-glutamates. On les trouve principalement dans les légumes verts, les fruits secs, le foie, les levures alimentaires et le jaune d'œuf. Cependant, le foie sera à éviter durant la grossesse car très riche en vitamine A et de ce fait, tératogène. Les folates sont convertis en mono-glutamate dans l'intestin avant d'y être absorbés (Figure 18), essentiellement au niveau jéjunal par deux mécanismes : l'un actif, saturable et dépendant du pH mais qui reconnaît d'autres substrats présentant une similarité structurale comme le méthotrexate, et l'autre, par diffusion passive. (24)

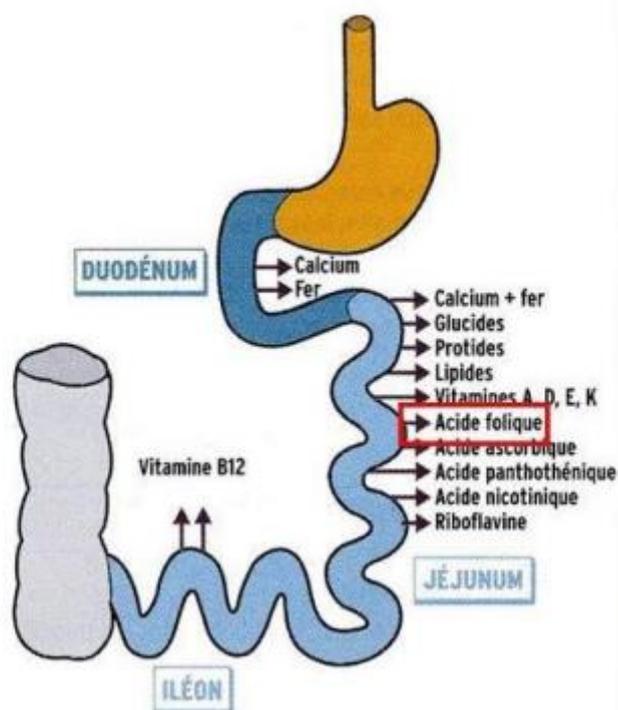


Figure 18 : Lieu d'absorption des folates

Extrait de (25)

Comme toute vitamine, la vitamine B9 doit être activée. Les formes nécessaires à l'activité biologique correspondent aux formes réduites, il s'agit de l'acide dihydrofolique (DHF) et l'acide tétrahydrofolique (THF). Ces deux formes sont obtenues grâce à des réductases et à la suite d'une réduction par fixation d'atomes d'hydrogènes, eux-mêmes apportés par la vitamine B3 (voir Figure 19).

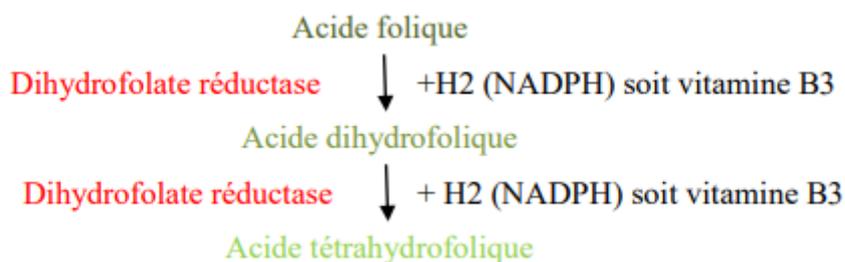


Figure 19 : Réduction de l'acide folique

Extrait de (26)

Le noyau ptéridinique de l'acide folique se trouve sous trois formes d'oxydation, soit il est complètement oxydé, soit on le retrouve sous deux formes réduites : le 7-8 DHF et 5-6-7-8 THF. L'activité biochimique de l'acide folique est d'accepter puis de libérer des unités monocarbonées. Cela explique que les formes cellulaires des folates varient selon le type d'unités carbonées transportées sur les atomes N5 et N10.

Le THF peut donc fixer des radicaux mono-carbonés sur ses atomes d'azote (N5 et/ou N10) permettant de réaliser diverses réactions enzymatiques. Le 5-méthyl-tétrahydrofolate est donc la forme circulante chez l'homme. (26)

Les folates participent à la synthèse de l'ADN en assurant la synthèse de la déoxythymidine et des bases puriques.

La synthèse de déoxythymidine-mono-phosphate (dTMP) ou de thymidine-mono-phosphate (TMP) à partir du déoxyuridilate-mono-phosphate (dUMP) est catalysée par une enzyme la thymidylate synthase (TS) comme on le voit sur la Figure 20. Cette réaction se fait grâce à la N5-N10-méthylène-THF réductase, donneur de groupe mono-carbonés et réducteur par son changement en 7-8 DHF.

Ce dernier est réduit en THF grâce à la THF réductase et est ensuite transformé en N5-N10-méthylène-THF sous l'action de la sérine hydroxy-méthyl-transférase et de la vitamine B6.

La thymidylate synthase est donc une enzyme essentielle à la croissance cellulaire. Une carence en folates aura des conséquences sur l'hématopoïèse. (27)

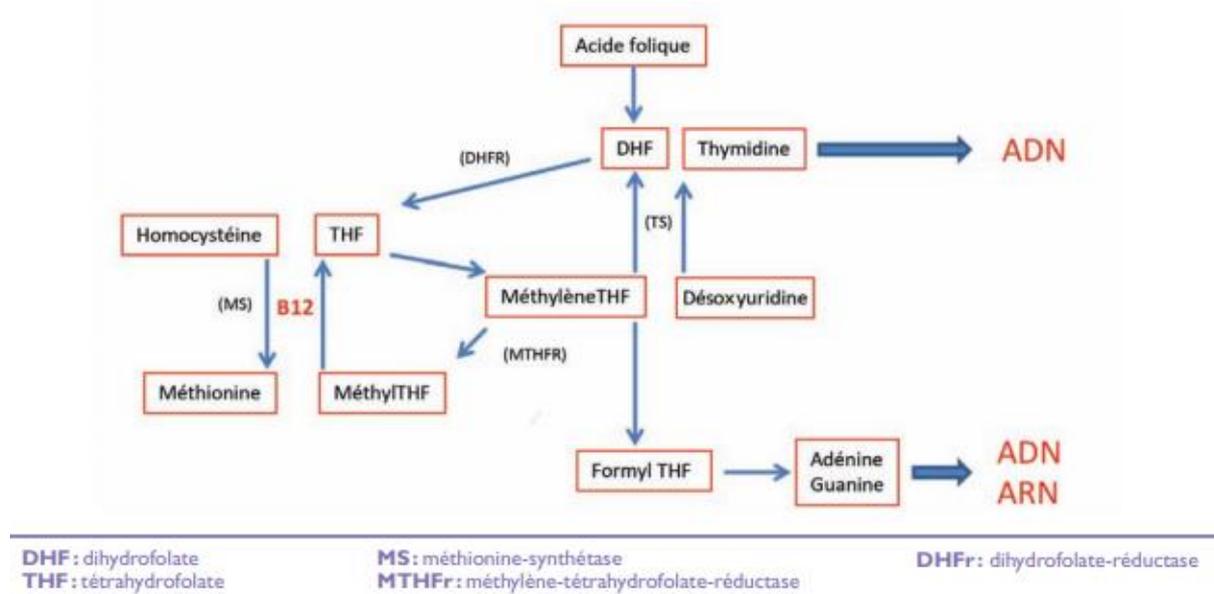


Figure 20 : le métabolisme des folates

TS signifie Thymidylate synthase (27)

Les folates interviennent également dans le métabolisme des acides aminés, comme on le voit dans la partie gauche de la Figure 20. Ils permettent la synthèse de méthionine grâce à la méthionine synthétase (MS) et à la présence du groupement méthyl-THF qui est transféré sur l'homocystéine qui va permettre la régénération du THF et de la méthionine.

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui est transformée en méthionine par re-méthylation grâce à la présence de 5-méthyl-THF, ce dernier provenant de la réduction du 5,10 méthylène THF.

Comme on peut le voir dans la Figure 21 ci-dessous, une fois constituée, la méthionine entre dans la synthèse des protéines où elle fusionnera avec l'adénosine pour former la S-adénosine-méthionine (SAM). Ce complexe SAM est un donneur de radicaux méthyl qui interviendra dans de multiples réactions biologiques.

On constate donc que le métabolisme des acides aminés est étroitement lié à celui des folates

grâce à la MTHFR (Figure 21). De son activité dépendra l'utilisation des folates pour la synthèse des acides nucléiques ou de la re-méthylation de l'homocystéine. (28)

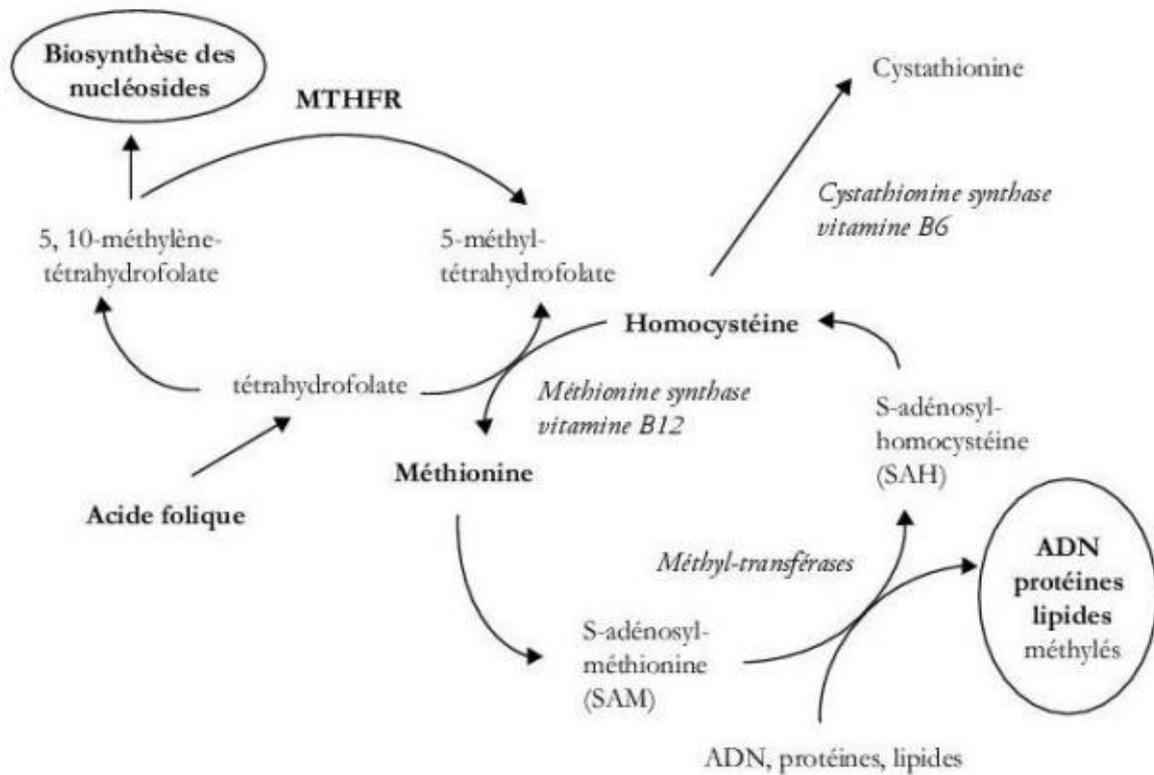


Figure 21 : Le métabolisme des acides aminés

Extrait de (25)

Aujourd'hui, on sait que la carence en folates chez la femme enceinte est responsable d'un défaut de fermeture du tube neural. C'est pour cette raison que les femmes ayant un désir de grossesse reçoivent une supplémentation en acide folique par leur médecin, gynécologue ou sage-femme.

B. Etiologies des carences en folates de manière générale

Au moment de la grossesse, l'allaitement ou encore dans les maladies inflammatoires digestives telles que la maladie de Crohn, les besoins en folates augmentent (29). Or, l'alimentation ne peut couvrir l'ensemble des besoins.

Cette carence peut avoir plusieurs causes. Elle peut être due à une diminution de l'apport alimentaire, à un alcoolisme chronique induisant une malabsorption des folates, à un défaut de captation hépatique ainsi qu'à une excrétion rénale accrue (30). De même, une carence en folates peut entraîner une toxicité de certains médicaments comme le méthotrexate (MTX), utilisé entre autres comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le méthotrexate induit une toxicité en altérant les folates car il se comporte comme un antagoniste. Pour cette raison, les patients prenant du MTX sont supplémentés en acide folique une fois par semaine, 24 à 48h après la prise de MTX. (30)

Lors de prise chronique d'alcool, les folates sont diminués car l'alcool va venir bloquer le cycle entéro-hépatique des folates, entraînant un déficit nutritionnel (notamment en vitamine B6 et B12) chez les personnes alcooliques. (25)

C. Diagnostic biologique d'une carence en folates

La méthode d'exploration des folates repose sur un dosage radio immunologique sanguin. De ce fait, le dosage des folates érythrocytaires reste le dosage de choix.

De plus, un myélogramme pourra être réalisé afin de mettre en évidence une anémie macrocytaire dû à une carence en folates.

L'étude de la cause est basée sur l'anamnèse. Le praticien questionnera donc le patient sur ses antécédents médicaux, son régime alimentaire et sur sa prise d'alcool afin de déterminer le traitement médical le plus approprié. (31)

D. Conséquences des carences

Une carence en folates aura d'importantes conséquences au cours de la grossesse, comme également lors de certains cancers ou de maladies vasculaires. C'est ce que nous allons décrire maintenant.

1. Conséquences hématopoïétiques

Elles sont caractérisées par une macrocytose isolée (les globules rouges (GR) sont d'une taille plus grande que la normale, avec un diamètre supérieur à 9 microns) qui évolue progressivement en mégaloblastose carencielle avec anémie macrocytaire (c'est-à-dire une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang, avec présence anormale de cellules précurseurs des GR dont la taille est anormalement grande), accompagnée d'une atteinte qualitative et quantitative des autres lignées cellulaires. (27)

L'anémie macrocytaire est due à un défaut de synthèse de l'ADN, elle-même provoquée par un manque en folates ou en vitamine B12. Dans un second temps, des désordres intestinaux tels que des brûlures d'estomac ou des diarrhées apparaissent. (32)

Comme la synthèse d'ADN est diminuée, on verra apparaître des glossites et des épigastralgies causées par un défaut du renouvellement épithélial au niveau de la langue et de l'estomac. (32)

2. Conséquences vasculaires

Une élévation de la concentration en homocystéine et une carence en folates est associée à un risque cardiovasculaire important (pathologies cardiaques, accident vasculaire cérébral ou hypertension artérielle), comme cela a été mis en évidence dans l'étude HOPE 2. L'étude HOPE 2 présente trois groupes : un groupe contrôle reçoit le placebo, un deuxième groupe reçoit une dose faible d'acide folique et le troisième reçoit une dose élevée d'acide folique. Tous les patients inclus dans cette étude avaient des antécédents d'AVC, d'insuffisance rénale et de maladie coronarienne. Les résultats de l'étude ont montré qu'une supplémentation en acide folique réduit significativement (de l'ordre de 24%) le risque de faire à nouveau un accident vasculaire cérébral. (33) En effet, il a été constaté qu'un taux élevé d'homocystéine dans le sang est plus lié à un risque d'AVC que d'infarctus du myocarde. Dans les AVC, ce sont les vaisseaux de petits calibres qui sont touchés, de ce fait l'homocystéine agit préférentiellement sur ces derniers (34)

Également, des taux faibles en folates seraient associés à certains cancers comme des hémopathies malignes ou des cancers colorectaux. (27). Pour ce dernier type de cancers, des études épidémiologiques ont démontré une corrélation entre cancers colorectaux et faibles taux d'acide folique.

Selon une étude de cohorte menée sur dix pays, l'incidence des cancers du poumon (première cause de mortalité chez les hommes comme chez les femmes) est moins importante chez les personnes ayant un taux élevé en folates.

De plus, il semble qu'un taux élevé de folates chez la femme ait un rôle protecteur contre le cancer du pancréas, bien que cela n'ait pas été montré chez l'homme. (35)

2. Conséquences au cours de la grossesse

Une carence en vitamine B9 peut entraîner un petit poids de naissance, une prématurité, un retard de croissance mais surtout une anomalie de la fermeture du tube neural. En effet, l'apport en acide folique et folates doit être suffisant pour couvrir les besoins de la mère et garantir le bon développement du fœtus et du placenta.

L'apport alimentaire journalier chez l'adulte devrait être de 400 mg de folates, soit 240 mg d'acide folique. Lors d'un désir de grossesse, la supplémentation passe à 400 mg d'acide folique par jour. En effet, un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2018, témoigne en faveur d'une supplémentation, quatre semaines avant la conception, et jusqu'à huit semaines après, ceci afin d'éviter les anomalies de type Spina Bifida.

Les folates auraient aussi un impact sur la fertilité. En effet, chez le rat, il a été prouvé qu'un régime carencé en folates, entraîne une inhibition de l'ovulation et une diminution de la spermatogénèse, sans toutefois, que ces mécanismes physiologiques soient connus. (36)

Cette étude chez le rat laisse tout de même fortement présumer qu'une carence en folates puisse également être liée à la fertilité, chez l'Homme.

Une autre étude a montré un lien entre carence en folates et grossesses multiples. La prévalence de l'allèle 677T du gène MTHFr est significativement plus faible chez les femmes ayant conçu des jumeaux par rapport à celles ayant eu des grossesses uniques. Ce phénomène vient du fait que la MTHFr voit son activité diminuer, entraînant de ce fait une production moins importante de SAM. Cela aboutit donc à une diminution de la synthèse d'ADN, de protéines mais aussi d'homocystéine, qui est étroitement lié au métabolisme des folates. Ainsi une diminution de l'homocystéine entraîne une carence en folates et donc de ce fait, favorise la survenue de grossesses multiples. (28)

De plus, une hyper-homocystéinémie pourrait augmenter la polyovulation, conduisant ainsi à des grossesses gémellaires dizygotes. (28)

D. Rôle des folates dans les Anomalies de Fermeture du Tube Neural

Comme nous l'avons vu précédemment, les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) comprennent le SB avec ses deux formes, *Aperta* ou *Occulta* et l'anencéphalie. Le SB entraîne des handicaps, aussi bien moteurs que neurologiques et les patients atteints de SB peuvent survivre, mais au prix de lourds soins médicaux et chirurgicaux.

L'anencéphalie quant à elle est incompatible avec une vie extra-utérine, les nouveaux nés meurent dans les jours qui suivent la naissance.

1. L'étiologie des AFTN

L'étiologie reste très difficile à déterminer mais certaines causes sont aujourd'hui connues.

Il a été montré par exemple que certains polymorphismes étaient plus à risque d'être associés à des AFTN, comme le 677C>T et le 1298A>C observés dans le gène de la MTHFr (37).

De même, un mécanisme expliquant l'origine de la carence en acide folique chez 9 mères (sur 12 femmes au total) ayant accouché d'un enfant atteint d'AFTN a été mis en évidence. En effet, elles étaient porteuses d'anticorps ciblant les récepteurs de l'acide folique. Ces anticorps anti-récepteurs vont alors bloquer l'absorption intracellulaire de l'acide folique, entraînant chez ces femmes, une carence en acide folique. (38)

2. Efficacité de l'acide folique dans la prévention des AFTN

En France, la supplémentation en acide folique est recommandée pour toutes les femmes ayant un désir de grossesse. Elle est remboursée à hauteur de 65% par la Sécurité Sociale (pour l'acide folique à 0,4 et à 5 mg).

Certains facteurs vont favoriser cette prise d'acide folique par la future mère. C'est le cas, si : (39)

- la grossesse a été prévue
- elle pratique régulièrement une activité physique
- elle est âgée de plus de 25 ans
- elle a fait des études supérieures
- elle est mariée

Cependant, la France est très mal classée, en ce qui concerne la supplémentation chez les femmes enceintes. Grâce à un questionnaire (*International Journal of Women's Health*, 2013), une étude Européenne a permis d'évaluer chez les femmes en âge de procréer, l'étendue de leurs connaissances concernant l'acide folique. En France, 41% des femmes connaissaient l'acide folique et seulement 14% étaient au courant de ses bénéfices, alors que sur l'ensemble de l'Europe, le pourcentage de femmes connaissant l'acide folique et l'intérêt de la supplémentation, atteignait les 70%. (40)

Pour une prévention plus efficace, certains pays comme l'Angleterre n'ont pas hésité à réaliser des campagnes sur la vitamine B9 avec un slogan marquant: « *Before you frolic... Go folic* ».

La supplémentation des farines en acide folique a également été réalisée dans 80 pays, comme les Etats-Unis ou le Canada, mais pas en France, car il y aurait des effets néfastes tels qu'une élévation des cancers du sein.

Un autre moyen de pallier les carences en folates est de supplémenter les contraceptifs en acide folique. En effet, la pilule contraceptive reste encore le moyen de contraception le plus utilisé par les femmes et de ce fait, lorsqu'elles arrêteront leur pilule, leur statut en folate sera déjà suffisant, du fait de cette supplémentation, au moment où elles tomberont enceintes. Toutefois, cela n'est toujours pas réalisé en France. (40)

Aux Pays Bas, sur les boîtes de pilules, un message indique aux femmes ayant un désir de grossesse, qu'elles doivent prendre de l'acide folique dès qu'elles arrêtent leur pilule contraceptive. (41) En France, un tel message pourrait également permettre de sensibiliser les femmes françaises sur l'importance de la supplémentation en acide folique.

3. Prévention en France

D'après les données de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) de 2006, environ 7% des femmes en âge de procréer avaient un déficit en folates. L'Etude montre aussi que trop peu de femmes commencent à prendre de l'acide folique avant leur grossesse (seulement 23% en 2016). C'est encore trop faible par rapport au risque encouru pour le fœtus. (42)

C'est donc aux professionnels de santé, gynécologues, mais aussi médecins généralistes et pharmaciens au comptoir, de promouvoir auprès des patientes les bienfaits de l'acide folique.

En France, très récemment, un Programme National Nutrition Santé 2019-2023, a été mis en place pour promouvoir la supplémentation en acide folique chez les femmes en désir de grossesse (voir Annexe 1)

En 2013, une brochure avait déjà été faite par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) avec un titre évocateur sur la vitamine B9, afin de donner des conseils alimentaires aux femmes ayant un désir de grossesse (voir Figure 22). Mais également des conseils pertinents, concernant la supplémentation médicamenteuse en acide folique, ainsi qu'un appel à la vigilance vis-à-vis de l'automédication. En effet, beaucoup de personnes prennent déjà des compléments alimentaires pouvant contenir des vitamines ou oligo-éléments dont la consommation en quantité trop élevée est contre-indiquée en cas de grossesse (voir Figure 23).

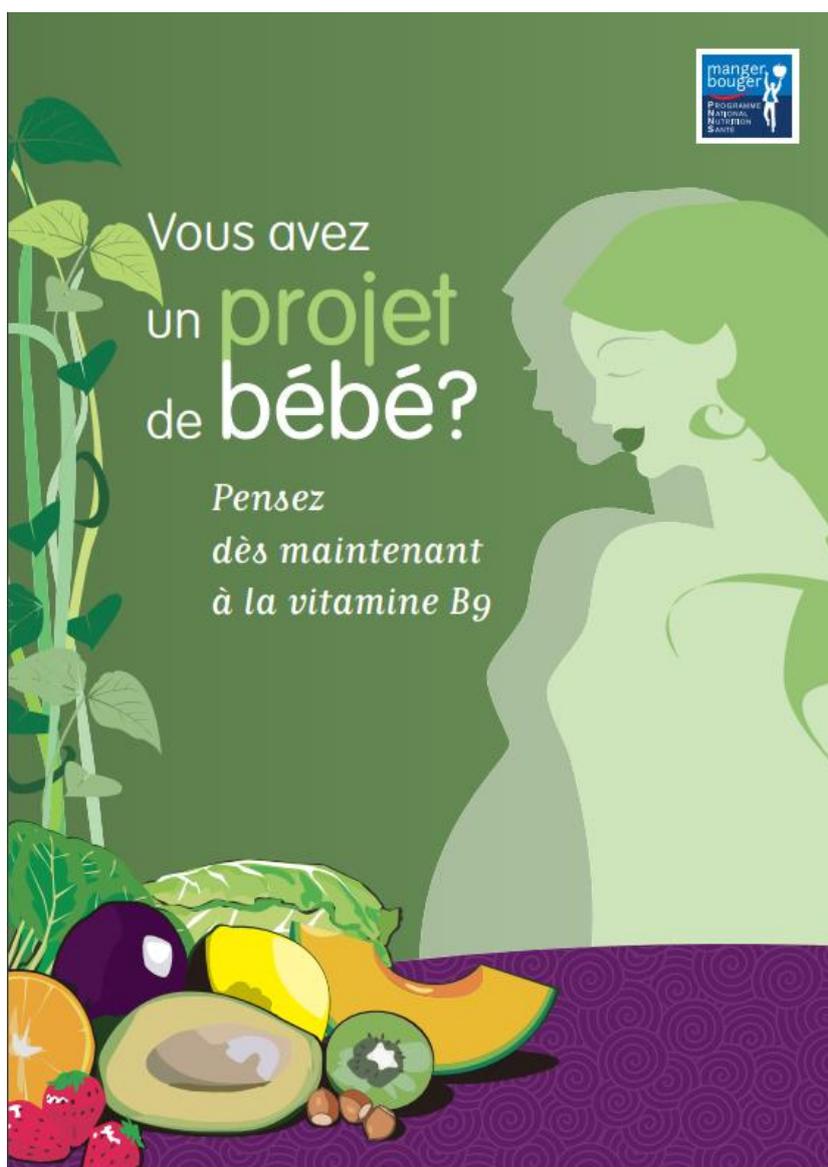


Figure 22 : Page de couverture de la campagne d'information de février 2013

Extrait de (43)

**pour préparer au mieux
votre grossesse**

**La vitamine B9
comment ?**

Les experts recommandent un supplément de vitamine B9 sous forme de comprimés, prescrit par votre médecin, à prendre dès votre projet de grossesse et à poursuivre durant les trois premiers mois de votre grossesse. **Parlez-en au professionnel de santé qui vous suit.**



Ce supplément complète la vitamine B9 apportée par l'alimentation. Pour une alimentation riche en folates, suivez au quotidien les repères de consommation donnés dans ce dépliant.

Pas d'automédication ⚠

N'achetez pas de compléments alimentaires sans en parler à votre médecin. En plus des folates, ils peuvent contenir d'autres vitamines ou oligoéléments dont la consommation en quantité élevée est contre-indiquée.




Figure 23 : Conseils concernant l'automédication pendant la grossesse

Extrait de (43)

Dans le chapitre suivant seront détaillés les principales spécialités contenant de l'acide folique disponibles à l'officine.

E. Spécialités contenant de l'acide folique disponibles en pharmacie d'officine.

En officine, l'acide folique ou vitamine B9 est retrouvée dans deux spécialités prescrites par les médecins : la Spéciafoldine et le Tardyferon B9.

1. Spéciafoldine

Deux dosages pour la Spéciafoldine sont disponibles en pharmacie : 0,4 mg et 5 mg. La prise d'acide folique est recommandée au moins 4 semaines avant la conception et doit être poursuivie jusqu'au 2^{ème} ou 3^{ème} mois. (35)

❖ *Les indications de Spéciafoldine 0,4 mg*

La Spéciafoldine 0.4 mg est indiquée en cas de désir de grossesse. Elle permet une prévention primaire des risques d'Anomalies embryonnaires de Fermeture du Tube Neural comme le spina bifida,... chez toutes les femmes, à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou qui sont traitées par certains anti-épileptiques. Chez celles-ci, c'est le dosage à 5mg qui est recommandé. (44)

❖ *Les indications de Spéciafoldine 5 mg*

La Spécifoldine 5 mg est indiquée dans les cas d'anémies macrocytaires par carence en acide folique, chez les femmes ayant eu des enfants porteurs d'anomalies du système nerveux, comme le SB mais aussi lors de carences d'apport liées à de l'éthylisme ou à de la malnutrition. (45)

2) Tardyferon B9

Contrairement à la Spéciafoldine qui contient seulement de la vitamine B, le Tardyferon B9 contient de l'acide folique, du fer et du sulfate de fer.

❖ *Les indications de Tardyferon B9*

Le Tardyferon B9 est indiqué comme traitement préventif des carences en fer et en acide folique, en cas de grossesse, lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut pas être assuré. Il ne doit être utilisé que chez la femme enceinte. Toutefois, il est important de noter que ce médicament ne doit pas être utilisé en prévention des anomalies de fermeture du tube neural comme le SB. Car, c'est seulement une supplémentation en acide folique et non en fer et en acide folique qui permet d'éviter des malformations de type SB. (46)

2. Interactions médicamenteuses et effets indésirables

La Spéciafoldine et le Tardyferon B9 ne doivent pas être utilisés en même temps que des anticonvulsivants comme la carbamazépine et l'acide valproïque, car ce sont des inducteurs enzymatiques hépatiques, qui vont entraîner une malabsorption de l'acide folique au niveau intestinal. Par ailleurs, en diminuant le taux sérique de ces médicaments anticonvulsivants, par augmentation du métabolisme hépatique, l'acide folique modifie l'effet anticonvulsivant et peut provoquer des convulsions. (47)

Il faut faire également attention aux interactions avec les immunosuppresseurs comme le méthotrexate, avec certains antibiotiques comme le triméthoprime et le sulfaméthoxazole et avec les anti-inflammatoires comme la sulfasalazine, qui sont des inhibiteurs de la synthèse d'acide folique, agissent comme des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque ou PABA et vont perturber la synthèse d'acide folique.(47)

De même, les agents chélateurs diminuent l'absorption intestinale de l'acide folique, et ne doivent pas être pris en même temps. (47)

En ce qui concerne les effets indésirables de l'acide folique, ils sont rares dans la littérature, et sont principalement de type gastro-intestinaux ou de type « réactions allergiques » (39).

Bien qu'il existe des spécialités prescrites par les médecins on peut trouver également à l'officine des produits vendus sans ordonnance, en vente libre où l'on trouve de l'acide folique avec très souvent un complexe de vitamine et d'autres oligo-éléments.

Néanmoins ces produits sans ordonnance nécessitent le conseil d'un pharmacien car ils ne sont pas sans risque.

3. Les compléments multivitaminiques

Sur le marché, il existe de nombreux compléments alimentaires contenant des complexes de vitamines, dont de l'acide folique. Nous allons discuter dans cette partie de leurs avantages et de leurs inconvénients, en cas de prise en automédication. Ces compléments sont disponibles en pharmacie.

Parmi ces compléments alimentaires, on trouve entre autres ERGY-NATAL des laboratoires NUTERGIA, FEMINABIANE CONCEPTION des laboratoires Pileje et PRENATAL NUTRIENTS des laboratoires Solgar.

Tableau 2 : Composition, posologie et informations complémentaires de trois compléments alimentaires

Ergy-Natal (48),Feminabiane conception (49) et Prenatal Nutrients (50)

Nom du produit et laboratoire	Composition, posologie et informations complémentaires
<p style="text-align: center;">ERGY-NATAL</p> <p style="text-align: center;">Laboratoires NUTERGIA</p> 	<p>Composition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 µg de vitamine B9 - 5 µg soit 200 UI de vitamine D3 - Zinc - Fer - Iode - Chrome - Sélénium - Vitamine E - Vitamines B1, B2, B3 B5, B6, B12 et C

Posologie : 2 gélules par jour le matin au cours du petit déjeuner avant, pendant et après la grossesse

Avantages : Les vitamines B9 et B12 sont sous formes méthylées, c'est-à-dire sous des formes actives qui permettent une meilleure assimilation.

FEMINABIANE CONCEPTION

Laboratoires Pileje



Composition des comprimés :

- 400 µg de vitamine B9
- Vitamines B1, B2, B3, B6
- Vitamine E
- 10 µg soit 400 UI de vitamine D3
- Zinc
- Calcium
- Iode
- Magnésium

Composition des capsules :

- 625 mg d'omégas 3

Posologie : prendre 1 comprimé et 1 capsule par jour

Avantages : Durant la grossesse, les besoins en omégas 3 augmentent. Ils participent au développement des yeux et du système nerveux du fœtus

Remarque : La vitamine D étant liposoluble, elle se trouve dans la capsule avec un liquide huileux, contrairement à la vitamine B9 qui est plutôt hydrosoluble.

PRENATAL NUTRIENTS

Laboratoires Solgar



Composition :

- 400 µg de vitamine B9
- 5 µg soit 200 UI de vitamine D2
- Calcium
- Magnésium
- Fer
- Vitamines B2, B3, B5, B6, B7
- Bêta-carotène
- Iode
- Chrome

Posologie : 2 comprimés par jour au milieu des repas

Avantage : Convient aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes

Inconvénient : ici, il n'y a pas de vitamine D3 (d'origine animale) mais de la vitamine D2 (d'origine végétale) qui se fixe moins bien sur le système de transport de la vitamine D et qui est détruite plus rapidement.

Cette liste n'est pas exhaustive car il existe bien d'autres compléments alimentaires.

Dans beaucoup de compléments alimentaires, la vitamine B9 et la vitamine D représente respectivement 400 µg et 200 UI. Ces apports sont en accord avec les apports journaliers recommandés chez la femme enceinte concernant l'acide folique mais pas pour la vitamine D car ils sont de 400 UI/J. Seule FEMINABIANE CONCEPTION remplit ces conditions.

On peut aussi se poser la question de l'efficacité des complexes multivitaminiques au cours de la grossesse. En effet, la femme enceinte a des besoins plus importants en vitamines et en oligo-éléments et ces derniers ne peuvent pas forcément être couverts par l'alimentation. Tout dépend

finalement de l'alimentation qui est propre à chaque femme enceinte. Certaines vont consommer très peu de fruits et légumes, alors que d'autres vont être végétariennes, ou encore suivre un régime spécial suite à une maladie chronique. Les laboratoires peuvent pousser à la consommation en rendant les compléments alimentaires indispensables par des visiteurs médicaux ou des représentants qui viennent promouvoir leur produit auprès des médecins, gynécologues et pharmaciens, or leur utilisation doit se faire de manière très encadrée, en suivant les recommandations des médecins, sages-femmes ou encore pharmaciens.

En effet, une consommation en quantité trop élevée de vitamines et d'oligo-éléments est inopportune, surtout si elle s'ajoute à la prescription du médecin ou de la sage-femme. (51) Il est donc important que le pharmacien soit disponible pour fournir aux femmes qui en ont besoin des conseils et des recommandations.

4. Répondre aux interrogations des femmes sur l'acide folique au comptoir

En effet, il n'est pas rare que la femme ayant un désir de grossesse ou la femme enceinte ait des questions, en particulier sur son alimentation. En tant que professionnel de santé, le pharmacien doit être en mesure de répondre à ses interrogations. Certains aliments, comme les levures par exemple, sont très riches en folates, alors que les féculents en contiennent peu. Le tableau 4 ci-dessous indique la teneur en folates des principaux aliments.

Tableau 3 : Tableau des différents aliments en fonction de leur teneur en folates

Extrait de (42)

Teneur des aliments	En folates
Très forte	- Levure en paillettes
Forte	- Légumes verts : épinards, cresson, pissenlit, melon, mâche, chicorée - Légumineuses : châtaignes, pois chiches, noix
Moyenne	- Légumineuses : lentilles

	<ul style="list-style-type: none"> - Poivrons, agrumes, bananes, kiwis, fruits rouges, dattes, oignons - Œufs, fromages, pain - Autres légumes : endives, choux, poireaux, courgettes, avocats
Faible	<ul style="list-style-type: none"> - Riz, pâtes, pommes de terre, viandes, poissons - Céleri, concombre, aubergine, champignons

Il est donc important comme on le voit dans ce tableau de privilégier les légumes verts et les légumineuses lorsque l'on est enceinte.

V. Questionnaire interrogeant les femmes ayant déjà eu des enfants, sur leur prise d'acide folique

A. Construction du questionnaire

Le but du questionnaire est :

- D'évaluer la prise d'acide folique en fonction de l'âge
- Savoir si cette supplémentation répond aux recommandations officielles (en termes de posologie et de durée de traitement)
- Apprécier la connaissance des femmes sur la vitamine B9
- Définir quel professionnel de santé prescrit le plus

C. Résultats

1. Age des femmes

L'âge des femmes ayant participé à l'étude est compris entre 23 et 70 ans avec une prédominance pour les tranches de 30 à 40 ans (de l'ordre de 60%) et de 40 à 50 ans (de l'ordre de 40%). Au total, 100 femmes ont répondu au questionnaire.

2. Prise d'acide folique en fonction de la tranche d'âge

Dans la tranche d'âge 20-40 ans, 32 femmes sur 37 (soit 86.5 %) ont pris de l'acide folique tandis que dans la tranche 40-60 ans, seulement 17 femmes sur 63 (soit 27 %) en ont pris. On note donc une certaine évolution dans la prescription d'acide folique au cours de la grossesse ces dernières années, car les femmes plus jeunes ont quasiment toutes reçues une supplémentation, tandis que celles plus âgées n'en ont pas nécessairement reçu.

3. Le prescripteur

En ce qui concerne le prescripteur, c'est le gynécologue qui prescrit le plus (à 90 %) contre 6% des médecins généralistes et 4% des sages-femmes. Pourtant on pourrait penser le contraire car le médecin généraliste est à même de voir plusieurs fois dans l'année la femme en désir de grossesse. Est-ce dû à une désinformation des médecins généralistes concernant l'intérêt de la supplémentation en acide folique ou simplement à une meilleure confiance des femmes en leur gynécologue ?

Cela peut être dû aussi au fait que la grossesse n'est pas programmée et de ce fait les femmes n'en parlent pas forcément à leur médecin généraliste.

4. Période de supplémentation

Parmi les femmes supplémentées, il est important de connaître à quelle période a eu lieu la supplémentation.

Concernant les femmes supplémentées avant la grossesse, le pourcentage est de 45% sur la totalité des femmes qui ont reçu de l'acide folique.

50% des femmes ont eu de l'acide folique au cours de leur grossesse. Les autres ne savaient pas ou ne se souvenaient plus.

5. Connaissance de l'acide folique

Concernant la connaissance des femmes sur l'acide folique, seulement 40% ont répondu positivement. En parlant avec elles, leur connaissance vient dans la majorité des cas du fait qu'elles ont déjà eu une grossesse, et qu'elles ont pris elles-mêmes de l'acide folique. Cela concerne donc surtout les femmes dans la tranche des 20-40 ans.

VI. Conclusion

Comme nous l'avons expliqué au long de cette thèse, lors de l'embryogenèse, plus précisément au 21^{ème} jour, le tube neural normalement se ferme. Toutefois, il arrive que ce dernier présente un défaut de fermeture, ce qui engendre de graves conséquences pour le fœtus. Il peut alors naître avec un Spina Bifida.

Bien que de telles Anomalies de Fermeture du Tube Neural soient rares, celles à l'origine du Spina Bifida a des conséquences dramatiques car elle entraîne de très lourds handicaps chez l'enfant. Heureusement, le Spina Bifida peut être évité par une supplémentation en acide folique de la future mère, bien avant le début de sa grossesse. En effet, le catabolisme des folates augmente fortement au cours de la grossesse. Il est donc primordial, pour prévenir cette malformation, d'apporter des folates en période péri-conceptionnelle.

Bien que les conseils alimentaires aient une place importante pour pallier cette carence, ils ne sont pas suffisants. Une supplémentation médicamenteuse est donc nécessaire.

C'est donc aux professionnels de santé d'informer les femmes en âge de procréer sur les risques d'une carence en folates. C'est le devoir aussi bien du médecin traitant lors d'une consultation générale, que du gynécologue lorsque la femme évoque un désir de grossesse et même celui du pharmacien au comptoir à qui la future mère se confie souvent plus facilement. Le point essentiel reste tout de même de commencer cette supplémentation avant le début de la grossesse.

On constate tout de même une amélioration concernant la supplémentation en acide folique. Dans les années 1980-1990, peu de femmes recevaient de l'acide folique, que ce soit avant ou au cours de leur grossesse, tandis que maintenant quasiment toutes les femmes en reçoivent, au moins au cours de leur grossesse.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la prévention. Il doit rester attentif aux propos des jeunes femmes qui auraient un désir de grossesse afin de les orienter et de les informer au mieux.

Bien sûr le but n'est pas d'inquiéter ou de culpabiliser une femme enceinte lorsqu'elle n'a pas pris d'acide folique au cours de la période péri-conceptionnelle, mais principalement de les informer sur l'intérêt d'une supplémentation en acide folique. Malheureusement, certains couples doivent déjà faire face à de nombreux problèmes notamment si la femme a des difficultés à tomber enceinte ou si elle souffre d'endométriose, à l'origine de complications. Dans de tels cas, les actions de prévention risquent de passer au second plan, et la supplémentation de ne pas être effectuée suffisamment tôt.

Pour que toutes les femmes en âge de procréer reçoivent une supplémentation systématique en période péri-conceptionnelle, il faudrait que tous les professionnels de santé disposent d'une

formation sur la vitamine B9 et les conséquences d'une carence, afin de mieux conseiller les femmes en âge de procréer.

Enfin, il serait également possible que la France prenne modèle sur certains pays anglo-saxons, qui enrichissent déjà leurs farines en vitamine B9. Toutefois, afin de vérifier l'intérêt de tels enrichissements des farines et leur absence d'effets secondaires, des études scientifiques doivent encore être réalisées, notamment concernant les risques accrus de cancer du sein, car au-delà des aspects d'efficacité et de sécurité, la faisabilité et l'évaluation d'une telle mesure de santé publique sont des éléments importants à considérer.

Promouvoir la supplémentation en acide folique chez les femmes en désir de grossesse – Programme National Nutrition Santé 2019-2023

OBJECTIF 10 : ACCOMPAGNER LES FEMMES AVANT, PENDANT ET APRÈS LEUR GROSSESSE, ET DURANT L'ALLAITEMENT MATERNEL

Les premières périodes de la vie, depuis l'environnement pré-conceptionnel, la grossesse, jusqu'à la fin de la très jeune enfance, période dite des « 1000 jours » constituent une période de sensibilité au cours de laquelle l'environnement sous toutes ses formes qu'il soit nutritionnel, écologique, socio-économique et les modes de vie a un impact sur le développement et la santé future de l'enfant.

26. Action : Promouvoir la supplémentation en acide folique chez les femmes en désir de grossesse

La réduction de l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural nécessite une amélioration du statut en folates chez les femmes avant et au début de la grossesse. En complément de la promotion d'une alimentation conforme aux recommandations du PNNS (notamment des apports suffisants en légumes), une supplémentation systématique de folates en une prise quotidienne de 400 microgrammes est recommandée dès que la femme a un souhait de grossesse, au moins 4 semaines avant la grossesse et jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.

En France, d'après les données ENNS (2006-2007), près de 7% des femmes en âge de procréer (15-49 ans) présentaient un risque de statut déficitaire en folates. Les résultats de l'Enquête Nationale Périnatale de 2016 montrent que la proportion de femmes ayant commencé à prendre de l'acide folique avant leur grossesse a augmenté entre 2010 et 2016, passant de 14,8% à 23,2%. Elle reste beaucoup trop limitée.

Une promotion de cette supplémentation en direction des professionnels de santé (notamment médecins généralistes, pharmaciens, sages femmes, gynécologues obstétriciens) ainsi qu'au près des femmes sera organisée.

Pilote : DGS

Acteurs : Santé publique France - CNAM - DSS

Indicateurs :

- Évolution des ventes de suppléments de folates à 0,4 mg, Proportion de femmes enceintes ayant pris un supplément au moment adéquat ;
- Mise en ligne des recommandations actualisées sur manger-bouger.fr, Agirpoubébé, nombre d'outils distribués.

Bibliographie

2. Beuriat P-A, Szathmari A, Hameury F, Poirot I, Massoud M, Massardier J, et al. Épidémiologie du Spina Bifida en France dans les 30 dernières années. *Neurochirurgie*. 2017;63(2):109-11.
4. De Castro SCP, Gustavsson P, Marshall AR, Gordon WM, Galea G, Nikolopoulou E, et al. Overexpression of Grainyhead-like 3 causes spina bifida and interacts genetically with mutant alleles of Grhl2 and Vangl2 in mice. *Hum Mol Genet*. 15 déc 2018;27(24):4218-30.
5. Mitchell L, Adzick S, Melchionne J, Pasquariello P, Sutton N, Whitehead A. Spina Bifida. 20 nov 2004;364.
6. Sadler T. Embryologie médicale. 8 ème édition.
7. Etudiants en neurochirurgie. Spina Bifida. 16 janv 2009;(2):12.
10. Association Française d'Urologie. 2018-05-23_troubles-urinaires-chez-le-spina-bifida(1).pdf. 2018.
16. Fassier A. Pied bot varus équin et autres malformations congénitales des pieds. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 déc 2016;29(6):310-23.
18. Gressens P, Collin P, Lebarbier P, Husson I, Penneçot G, Blot P, et al. Le diagnostic prénatal et le devenir des patients atteints de spina bifida. *Archives de Pédiatrie*. 1998;5(9):1004-8.
21. Djaffar O-A, Salazard B, Londner J, Scavarda D, Bardot J. Intérêt de l'expansion pour la fermeture cutanée des larges myéломéningocèles - ScienceDirect. 2014 [cité 2 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources.univ-poitiers.fr/science/article/pii/S0294126012000611>
23. Brauer, Francis-West. Embryologie humaine.
24. Preynat A. Interactions acide folique - Vitamine B12 - Méthionine : effet sur le métabolisme hépatique et la productivité des vaches laitières. Laval; 2009.
25. POIRIER Y. Acide folique et grossesse : des recommandations appliquées, des malformations évitées. Angers; 2014.
26. ALLAIN P. Pharmacologie : Les médicaments. 3ème édition. 2000.
27. Guyader ML, Garçon L. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(514):55-64.
29. Chan Y-M, Bailey R, O'Connor DL. Folate1. *Adv Nutr*. 4 janv 2013;4(1):123-5.
30. Allen LH. Causes of Vitamin B12 and Folate Deficiency. *Food Nutr Bull*. 1 juin 2008;29(2_suppl1):S20-34.
32. CHOQUET S, SERFATY J-M. MedExpress Hématologie. 1ère édition. 1999.

35. Ami N, Bernstein M, Boucher F, Rieder M, Parker L. Le folate et les anomalies du tube neural : le rôle des suppléments et des aliments enrichis. *Paediatr Child Health*. avr 2016;21(3):150-4.
36. Yuan H-F, Zhao K, Zang Y, Liu C-Y, Hu Z-Y, Wei J-J, et al. Effect of folate deficiency on promoter methylation and gene expression of Esr1, Cav1, and Elavl1, and its influence on spermatogenesis. *Oncotarget*. 25 févr 2017;8(15):24130-41.
37. Shane B. Folate fortification: enough already? *Am J Clin Nutr*. janv 2003;77(1):8-9.
38. 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 & Biologie Spécialisée*. 20(1):28-31.
39. La Revue Prescrire. Prévention du Spina Bifida. 2001;601-11.
40. Lacroix I. Bulletin d'Information de Pharmacologie. CHU de Toulouse; 2014 p. 9-10.
41. Meijer WM, Smit DJ de, Jurgens RA, Berg LTW de J van den. Improved periconceptional use of folic acid after patient education in pharmacies: promising results of a pilot study in the Netherlands. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2005;13(1):47-51.

Webographie

1. Protocole national de diagnostic et de soins Spina Bifida [Internet]. HAS; 2015 [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: http://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/pnds_mpr_has_spina_bifida_04_2015.pdf
3. afp.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: <https://lab25.pagesperso-orange.fr/FT/biomnis/afp.pdf>
8. Pk P, Kc M, R P, M B. Molecular Basis of Spina Bifida: Recent Advances and Future Prospectives [Internet]. Journal of pediatric neurosciences. 2019 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316638/>
9. Schöni-Affolter F, Dubuis-Griede C, Strauch E. Développement précoce du système nerveux: différenciation du tube neural et des crêtes neurales [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/vcns/tubecrete01.html>
11. Le meningocèle [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <http://www.associationkystedetarlov.com/pages/kyste-de-tarlov-la-maladie-1/spina-bifida/page-7.html>
12. Association nationale Spina Bifida et Handicaps associées. Myéломéningocèle [Internet]. 2010 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.spina-bifida.org/myelomeningocele/>
13. La Presse Médicale - Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/102562/neurologie-la-malformation-de-chiari-de-type%C2%A01-a-l>
14. Malformation de Chiari | Association Apaiser S&C | Apaiser [Internet]. 2017 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.apaiser.org/la-malformation-de-chiari/>
15. L'hydrocéphalie en détail - Association Tête en l'air [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://teteenlair.asso.fr/urgence-hydrocephalie/hydrocephalie-en-detail/>
17. Sexualité et spina bifida - Moteurline [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.moteurline.apf.asso.fr/spip.php?article247>
19. Qu'est-ce que le spina bifida ? [Internet]. France Assos Santé. 2019 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/08/30/quest-ce-que-le-spina-bifida/>
20. Joyeux L, Chalouhi GE, Ville Y, Sapin E. La chirurgie materno-fœtale du spina bifida : perspectives d'avenir. /data/revues/03682315/v43i6/S0368231514000507/ [Internet]. 3 juin 2014 [cité 13 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/899825>
22. Atarraf K, Arroud M, Chater L, Afifi MA. La place de la double arthro-dèse dans la prise en charge du pied bot varus équin invétéré. Pan Afr Med J [Internet]. 27 oct 2014 [cité 23 juill 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372311/>

28. Masson E. Les folates : quel impact sur la fertilité ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/182248/figures/les-folates-quel-impact-sur-la-fertilite>
31. Lignes directrices pour le diagnostic et le traitement des troubles liés à la cobalamine et au folate - PubMed [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942828/>
33. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2007 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK73521/>
34. Efficacité de la supplémentation en acide folique dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC). [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.saging.com/articles/efficacite-de-la-supplementation-en-acide-folique-dans-la-prevention-des-accidents-vasculaires-cerebraux-avc>
42. ENNS : étude nationale nutrition santé [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/diabete/enns-etude-nationale-nutrition-sante>
43. Vous avez un projet de bébé ? Pensez dès maintenant à la vitamine B9 – affiche | La documentation [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <http://gps.gf/doc/catalogue/702/vous-avez-un-projet-de-bebe-pensez-des-maintenant-a-la-vitamine-b9-affiche/>
44. Notice patient - SPECIAFOLDINE 0,4 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64732689&typedoc=N>
45. SPÉCIAFOLDINE 5 mg - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-jspfol01-SPECIAFOLDINE-5-mg.html>
46. Notice patient - TARDYFERON B9, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64875192&typedoc=N>
47. Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guéant JL. Le statut vitaminique - Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique [Internet]. Cachan: Eminter; 1998. 550 p. Disponible sur: http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=22646
48. Ergynatal - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergy-natal_BQ.php
49. Feminabiane Conception - Complément nutritionnel | PiLeJe [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.commander-pileje.fr/feminabiane-conception-30-comprimes-30-capsules.html/>
50. Prenatal Nutrients [Internet]. Solgar France. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.solgar.fr/>

51. SPF. Le guide nutrition de la grossesse [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur:
[/import/le-guide-nutrition-de-la-grossesse](#)

Résumé :

Au cours de la grossesse, les besoins maternels augmentent inévitablement. Pour de nombreux nutriments et vitamines l'alimentation seule ne permet pas de couvrir ces besoins. Certaines carences peuvent alors avoir de graves conséquences pour le fœtus et en particulier celle en acide folique. C'est pour cela qu'un apport supplémentaire en acide folique est recommandé, dès le désir de grossesse, plus précisément 4 semaines avant la conception, et jusqu'à 8 semaines après celle-ci, dans le but d'éviter la survenue de malformations comme le Spina Bifida. La prise 4 semaines avant la conception s'explique par le fait que le tube neural commence sa fermeture au 21^{ème} jour de la grossesse donc relativement tôt, et que si le tube neural ne se ferme pas, cela aboutit au Spina Bifida.

L'étiologie d'une carence en folates reste à ce jour imprécise mais on sait aujourd'hui que certains médicaments antiépileptiques comme l'acide valproïque sont tératogènes et peuvent donc induire des malformations. Des études ont aussi pu démontrer une composante génétique du Spina Bifida notamment une diminution de la protéine GRLH3, qui serait responsable d'anomalies de fermeture du tube neural.

Comme on le comprend aisément, la prévention du Spina Bifida passe principalement par les différents professionnels de santé, qui, à leur échelle et grâce à leurs notions sur les différentes pathologies engendrées par une carence en acide folique, sont les mieux placés pour conseiller et informer les femmes en âge de procréer sur les bénéfices de la supplémentation en acide folique.

Mots clefs : Acide folique – Spina Bifida – Grossesse – Vitamine B9 – Professionnels de santé



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé :

Au cours de la grossesse, les besoins maternels augmentent inévitablement. Pour de nombreux nutriments et vitamines l'alimentation seule ne permet pas de couvrir ces besoins. Certaines carences peuvent alors avoir de graves conséquences pour le fœtus et en particulier celle en acide folique. C'est pour cela qu'un apport supplémentaire en acide folique est recommandé, dès le désir de grossesse, plus précisément 4 semaines avant la conception, et jusqu'à 8 semaines après celle-ci, dans le but d'éviter la survenue de malformations comme le Spina Bifida. La prise 4 semaines avant la conception s'explique par le fait que le tube neural commence sa fermeture au 21^{ème} jour de la grossesse donc relativement tôt, et que si le tube neural ne se ferme pas, cela aboutit au Spina Bifida.

L'étiologie d'une carence en folates reste à ce jour imprécise mais on sait aujourd'hui que certains médicaments antiépileptiques comme l'acide valproïque sont tératogènes et peuvent donc induire des malformations. Des études ont aussi pu démontrer une composante génétique du Spina Bifida notamment une diminution de la protéine GRLH3, qui serait responsable d'anomalies de fermeture du tube neural.

Comme on le comprend aisément, la prévention du Spina Bifida passe principalement par les différents professionnels de santé, qui, à leur échelle et grâce à leurs notions sur les différentes pathologies engendrées par une carence en acide folique, sont les mieux placés pour conseiller et informer les femmes en âge de procréer sur les bénéfices de la supplémentation en acide folique.

Mots clefs : Acide folique – Spina Bifida – Grossesse – Vitamine B9 – Professionnels de santé