

Malformations du tube neural: Prévalence, diagnostique, facteurs de risque et acide folique

Anick Bérard, PhD FISPE

Professeur titulaire

Université de Montréal et CHU Sainte-Justine

Chaire Médicaments et grossesse

Professeur associé

Université Claude Bernard Lyon 1

Anomalies du tube neural (ATN, principalement le spina bifida)

Le tube neural est le précurseur embryonnaire du cerveau et de la moelle épinière.

Le développement du tube neural est normalement complété et fermé durant les 28 jours suivant la conception.

Les ATN = échec de la fermeture du tube neural

Prévalence mondiale ATN - 1/1 000 grossesses (0.001%)

Les ATN sont parmi les anomalies congénitales les plus prévalentes après les anomalies cardiaques et génito-urinaires.

Types d'ATN

Au centre, on a une vue dorsale d'un embryon en développement, montrant un tube neural fermé au centre, ouvert aux extrémités crâniale et caudale.

Les barres ombrées indiquent la région du tube neural correspondant à chaque anomalie.

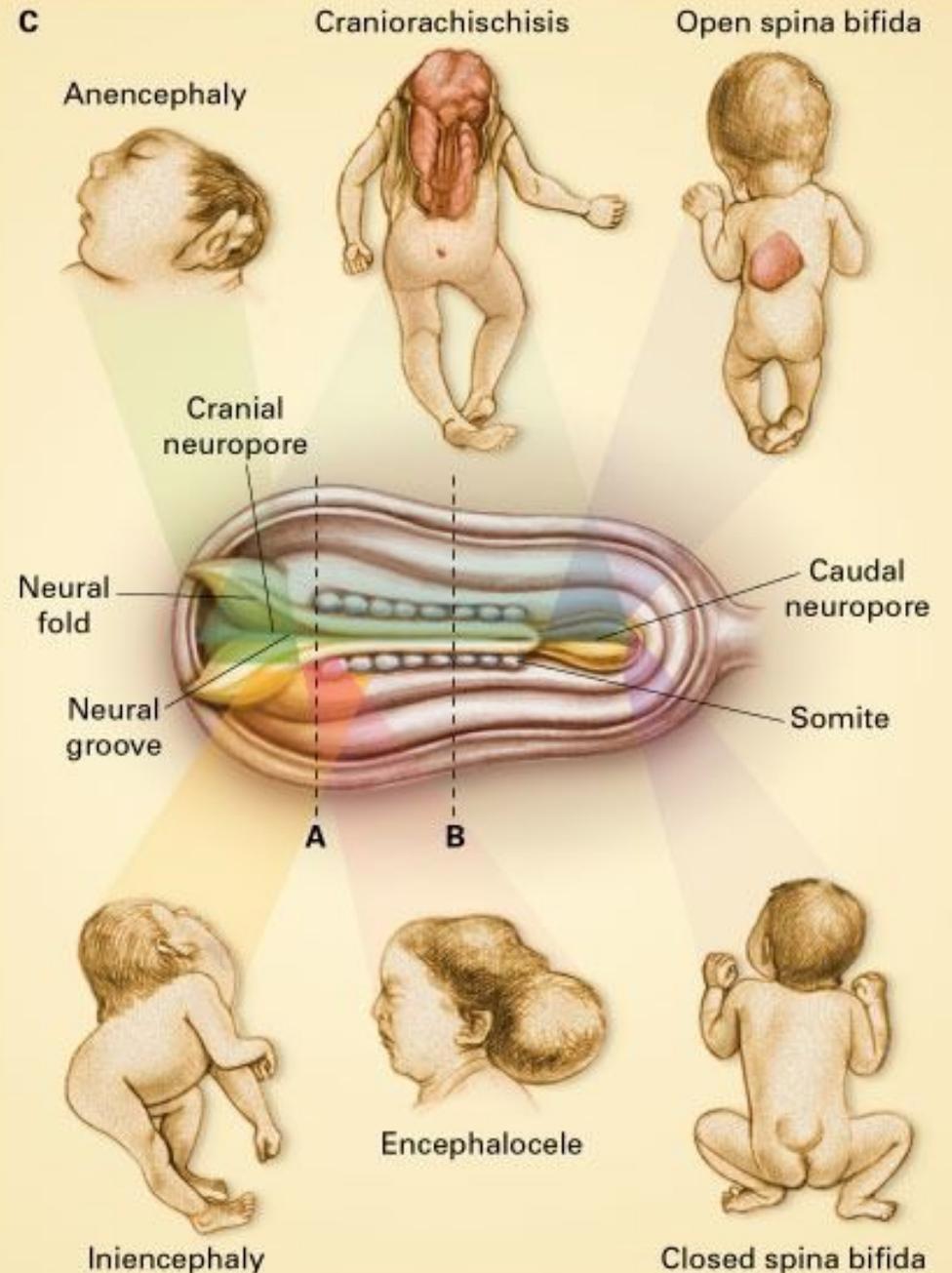
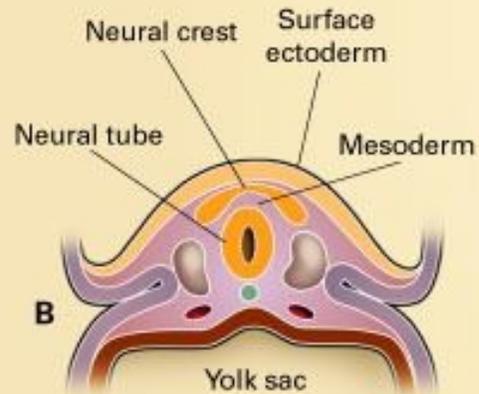
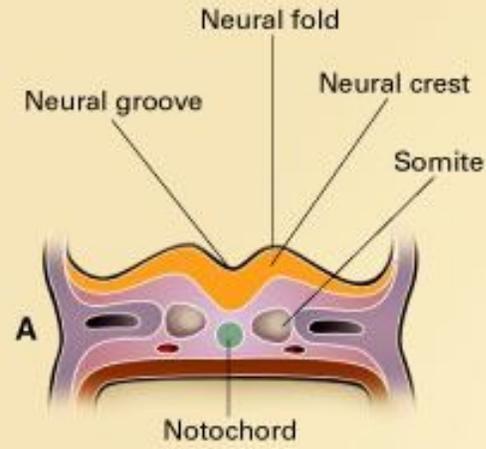
Anencéphalie (40%), absence d'une partie du cerveau et du crâne; plus prévalent chez les filles (3:1)

Spina bifida (50%), anomalie osseuse des arcades vertébrales postérieures, hernie du tissu neural et des méninges, non recouvert par la peau.

Craniorachischisis (3%), anencéphalie continue avec spina bifida complètement ouvert, le cerveau et la moelle épinière restent ouverts.

Encéphalocèle (7%), protrusion en forme de sac du cerveau et des membranes qui le recouvrent à travers une ouverture dans le crâne.

Iniencéphalie, une anomalie de l'os occipital, spina bifida de la vertèbre cervicale et la rétroflexion (flexion vers l'arrière) de la tête sur la colonne cervicale.



Caractéristiques des principaux types d'anomalies du tube neural

	Anencéphalie	Spina bifida	Craniorachischisis	Encéphalocèle
Prévalence	40%	50%	3%	7%
Ratio F:G	Excès féminin marqué (3:1)	Égal	Excès féminin	Excès féminin
Causalité non-génétique	Augmentation du risque du diabète gestationnel	L'exposition à l'acide valproïque augmente le risque de 10 fois; diabète gestationnel	Aucune connue	Aucune connue
Origine embryonnaire	Échec de la fermeture du tube neural crânien	Échec de la fermeture du neuropore caudal	Anencéphalie combiné au spina bifida	trouble de la post-neurulation
Présentation clinique	manque des parties du cerveau et du crâne	Hernie du tissu neural et des méninges	le type le plus sévère de l'anomalie du tube neural	protrusions en forme de sac
Diagnostic prénatal	Échographie; sérum α -foetoprotéine	Échographie; sérum α -foetoprotéine	Échographie; sérum α -foetoprotéine	Échographie
Traitement chirurgical	Aucun: mortel après la naissance	Fermeture chirurgicale postnatale ou in-utero.	Aucun: mortel après la naissance	Réparation par retrait du sac et fermeture.
Impact	Aucun	Hydrocéphalie et squelettique, rénale, intestinale	Aucun	Diplepsie et troubles d'apprentissage

Anomalies du tube neural: Espérance de vie

Les anomalies du tube neural (ATN) augmentent le risque de décès prématuré ou d'invalidité.

La sévérité clinique des ATN varie grandement.

Les lésions ouvertes affectant le cerveau (anencéphalie, craniorachischisis) sont invariablement mortelles avant ou à la naissance.

L'encéphalocèle peut aussi être mortelle dépendamment de l'étendue des lésions cérébrales durant l'hernie.

Anomalies du tube neural: Espérance de vie

Le spina bifida est généralement compatible avec une survie postnatale, bien que la déficience neurologique puisse entraîner une absence de sensation, une incapacité à marcher ou une incontinence, ce qui nécessitent des soins multidisciplinaires à long terme.

En 2016, la proportion d'interruptions de grossesse pour les formes sévères variaient entre 71-84 % en Europe.

Anomalies du tube neural: diagnostique

Mesure de l' α -foetoprotéine

liquide amniotique

sang maternel

Échographie

principale

La plupart des foetus atteints d'ATN sont diagnostiqués avant la naissance

Seller *et al. Lancet* 1973; 302: 73. Cameron *et al. Prenatal Diag* 2009; 29: 402–11.



Facteurs de risque d'ATN

Antécédents personnels/familiaux	Fratrie avec un ATN MTHFR génotype 677TT porteur homozygote 677CST porteur hétérozygote
Conditions médicales/chirurgicales	Gastro-intestinal: maladie de Crohn's, maladie coeliaque active, maladie rénale Rénal: dialyse du rein Diabète chronique ou gestationnel Médicaments - anti-épileptiques ou inhibiteurs du folate
Comorbidités maternelles	Obésité: IMC > 30 kg/m ² or 80kg (poids avant grossesse)
Style de vie maternel	Cigarette, Consommation excessive d'alcool, Mauvaise alimentation / alimentation limitée

Étude de cohorte prospective

1969 Leeds Pregnancy Nutrition Study: déficience de folate, cause des anomalies du tube neural

Prélèvement sanguin à ≤ 13 semaines gestationnelles	Mères - groupe contrôle moyenne (n)	Mères - anomalies du tube neural moyenne (n)	P
Globules rouges Folate (ng/ml)	228 (n=959)	141 (n=6)	<0.001
Sérum Folate (ng/ml)	6.3 (n=953)	4.9 (n=5)	>0.05
Vitamine C (ng/10*8 WBC)	34.5 (n=1098)	23.9 (n=4)	<0.05
Riboflavin (index de saturation)	1.23 (n=1284)	1.28 (n=6)	
Sérum vitamine A (ng/100 ml)	68.2 (n=971)	75.7 (n=3)	

Smithells RW, et al *Arch Dis Child* 1976; 51: 944-50.

Femmes avec un antécédent de grossesse ATN: L'acide folique prévient la récurrence des ATN.

ERC double-aveugle			N de femmes ATNs/n (% récurrence)		Risque relatif acide folique vs. pas d'acide folique (95%CI)
	Acide folique 4 mg/d	Mix. vitamines A, D, B1, B2, B6, C, B3			
Avant la conception et pendant les premières 12 semaines de grossesse					
A	+	-	2/298	6/593 (1.0%)	0.28 (0.12-0.71) 72% effet protecteur
B	+	+	4/295		
C	-	-	13/300	21/602 (3.5%)	
D	-	+	8/302		

Début en juillet 1983. En avril 1991, émergence des résultats conclusifs, fin.

Femmes avec un antécédent de grossesse ATNs de UK, Hongrie, Israël, Australie, Canada, Russie et France.

Le supplément d'acide folique réduit le risque d'ATN: revue systématique

Types d'études	Exposition	Exposé		Non-Exposé		OR (95% CI)
		ATNs	No ATNs	ATNs	No ATNs	
ERC Hongrie, 1984-1992	acide folique 28 j avant & après la conception	0	2471	6	2385	0.13 (0.03-0.65)
Étude de cohorte Hongrie, 1993-1996	acide folique 28 j avant & après la conception	0	3056	9	3047	0.11 (0.01-0.91)
Étude de cohorte USA, 1984-1987	Acide folique semaine 1-6 de grossesse	10	10703	11	3146	0.27 (0.11-0.61)
Cas-témoins Malformations congénitales Étude Slone, 1988-1991	Acide folique 28 j avant & après la conception	140	939	715	3695	0.7 (0.5-0.8)
Cas-témoins Malformations congénitales Étude Slone, 1976-1998	Acide folique during les 2 premiers mois de grossesse	34	339	250	1250	0.6 (0.4-0.8)
Cas-témoins, Californie Malformations congénitales, Programme de surveillance, 1989-1991	Acide folique 3 mois avant la conception	88	538	98	539	0.65 (0.45-0.94)

Viswanathan, JAMA. 2017;317(2):190-203.

Folate et Acide folique

- Le folate est naturellement présent dans les aliments sous forme réduite, alors que les aliments enrichis et presque tous les compléments alimentaires contiennent une forme synthétique, oxydée du folate appelée acide folique.

Foods High in Folate

<https://twitter.com/HealthNutCorner>

Spinach (Cooked)  263 mcg (1 cup Serving)	Edamame (Cooked)  241 mcg (1/2 cup Serving)	Beef Liver (Cooked)  210 mcg (1 oz. Serving)	Channa Flour (Sifted)  201 mcg (1/2 cup Serving)
Chicken Liver (Cooked)  162 mcg (1 oz. Serving)	Lentils (Boiled)  179 mcg (1/2 cup Serving)	Beets (Raw)  148 mcg (1 cup Serving)	Pinto Beans (Boiled)  147 mcg (1/2 cup Serving)
Channa (Cooked)  141 mcg (1/2 cup Serving)	Soy Flour (Full-fat)  145 mcg (1/2 cup Serving)	Asparagus (Boiled)  134 mcg (1/2 cup Serving)	Fortified Cereals (most commercial brands)  133 mcg (3/4 cup Serving) Contains Folic Acid
Black Beans (Boiled)  128 mcg (1/2 cup Serving)	Romaine Lettuce (Raw)  128 mcg (2 cup Serving)	Bodi (Cooked)  125 mcg (1/2 cup Serving)	Blackeye Peas (Boiled)  122 mcg (1/2 cup Serving)



En 1992, les services de santé publique des États-Unis ont recommandé:

Toutes les femmes en âge de procréer devraient consommer 0.4 mg d'acide folique chaque jour pour prévenir les anomalies du tube neural.
Garder le total de la consommation de folate à <1 mg par jour, sauf sous la supervision d'un médecin.

1996, la FDA a publié un règlement

Tous les produits céréaliers doivent être enrichis en acide folique d'ici janvier 1998.
Les grains de céréales devraient être enrichis en acide folique à des niveaux allant de 0.43 mg à 1.4 mg par livre.

En 1998, au Canada:

Adoption d'une exigence concernant l'ajout d'acide folique à toutes les farines blanches, les pâtes enrichies et les produits de semoule de maïs vendus au Canada.

En 1996, le groupe d'étude sur les services préventifs des États-Unis a recommandé que:

Toutes les femmes qui planifient une grossesse prennent un supplément multivitaminé contenant l'acide folique pour la prévention de l'anomalie du tube neural.

En 2009, le groupe d'étude sur les services préventifs des États-Unis a recommandé que:

Toutes les femmes qui planifient une grossesse prennent un supplément journalier contenant 0.4 to 0.8 mg d'acide folique.

Ligne directrice de pratique clinique de la Société d'obstétrique et de gynécologie du Canada

	Dose journalière de l'acide folique dans les suppléments oraux de multivitamines
Risque élevé Historique de grossesse avec ATN ou alcool, drogues, cigarette (Option C)	4.0 mg/jour, 3 mois avant la conception, pendant le premier trimestre 0.4 mg/jour, pour le reste de la grossesse
Risque modéré Avec les autres facteurs de risque d'ATN (épilepsie, obésité (IMC body > 35kg/m2), diabète chronique ou gr ethniques (Sikh, Celtics, Nord de Chine) (Option B)	1.0 mg/jour, 3 mois avant la conception, pendant le premier trimestre 0.4 mg/jour, pour le reste de la grossesse
Risque bas Aucun facteur de risque d'ATN connu (Option A)	0.4 mg/jour, 3 mois avant la conception, pendant toute la grossesse

Les femmes ne doivent pas prendre plus d'un supplément de multivitamine par jour.

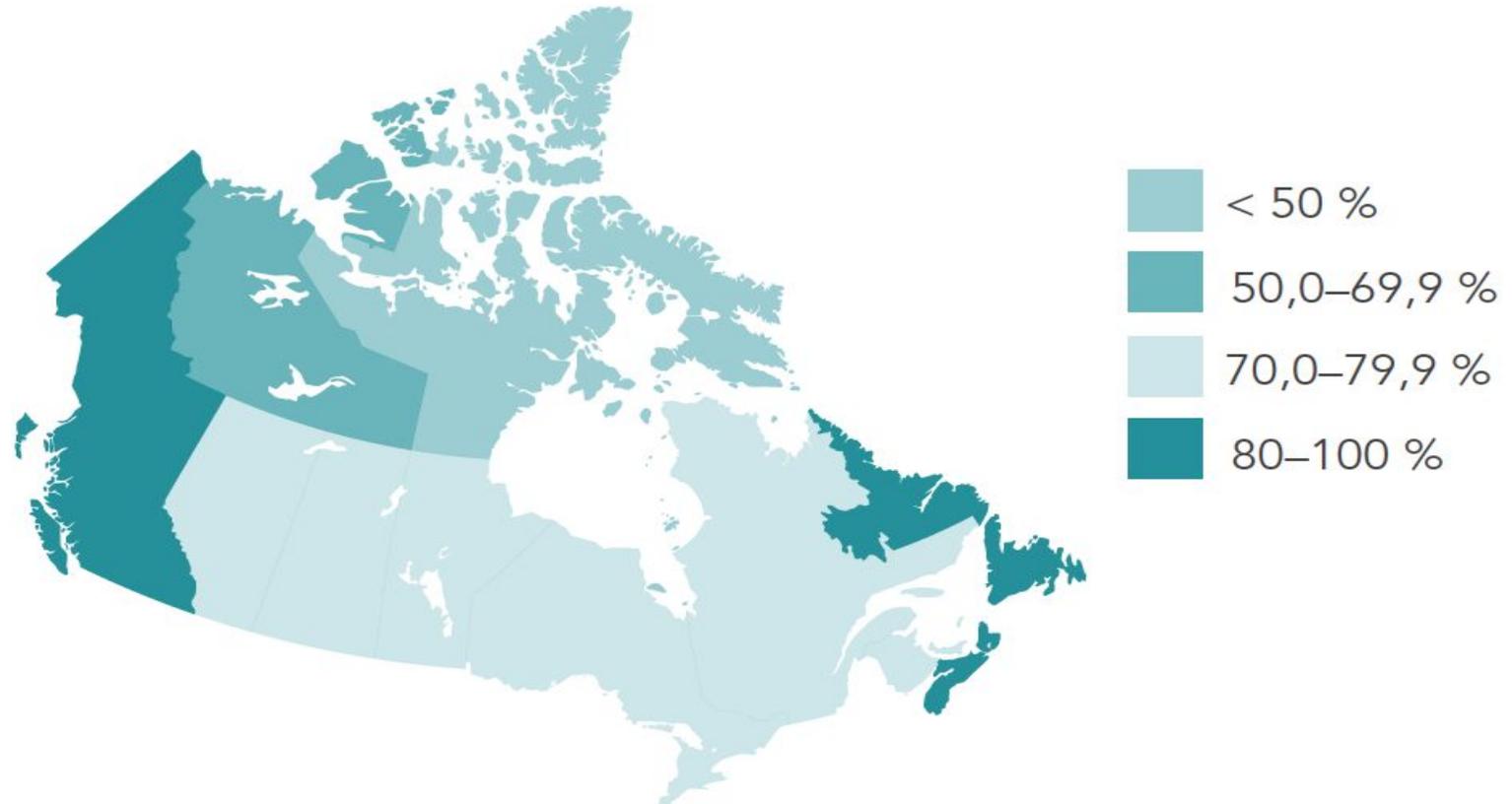
L'apport en acide folique doit être à la dose efficace la plus sécuritaire et la plus faible.

CONSOMMATION D'ACIDE FOLIQUE PAR LES FEMMES AU CANADA

RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE CANADIENNE SUR L'EXPÉRIENCE
DE LA MATERNITÉ

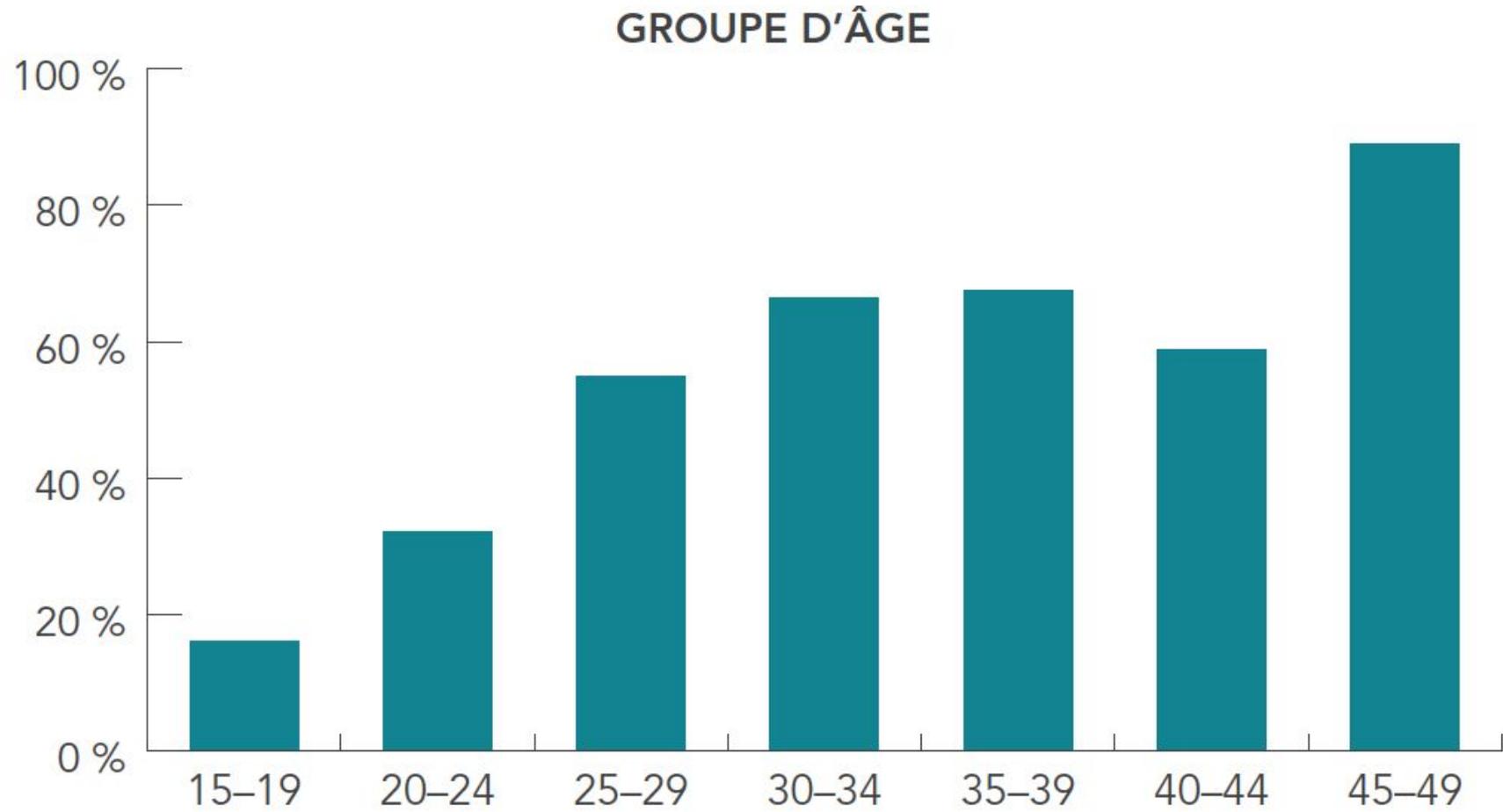
2006-2007

FIGURE 1 : Compréhension du besoin de prendre
de l'acide folique selon le lieu de résidence des femmes
au Canada



CONSOMMATION D'ACIDE FOLIQUE
PAR LES FEMMES AU CANADA
RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE CANADIENNE SUR L'EXPÉRIENCE
DE LA MATERNITÉ

2006-2007



Concordance between periconceptional folic acid supplementation and Canadian clinical guidelines

TABLE 1 Maternal characteristics of the study population, and according to the concordance status of folic acid supplementation

VARIABLES	n (%)	Folic acid supplementation status		p-value
		Concordant (n=97) n (%)	Non-concordant (n=264) n (%)	
<u>Prevention Strategies</u>				
Option A	223 (61.8)	80 (35.9)	143 (64.1)	< 0.0001*
Option B	45 (12.5)	8 (17.8)	37 (82.2)	
Option C	70 (19.4)	3 (4.3)	67 (95.7)	
Recurrence group	23 (6.4)	6 (26.1)	17 (73.9)	

Concordance entre le supplément d'acide folique périconceptionnel et les lignes directrices Canadiennes

27% (97/361) ont eu un apport en acide folique périconceptionnel qui était concordant avec les lignes directrices

Les femmes avec aucun historique d'ATN avaient le plus haut taux de concordance avec les lignes directrices (36 %)

Les femmes qui consommaient de l'alcool ou fumaient avaient la plus basse concordance avec les lignes directrices (4%).

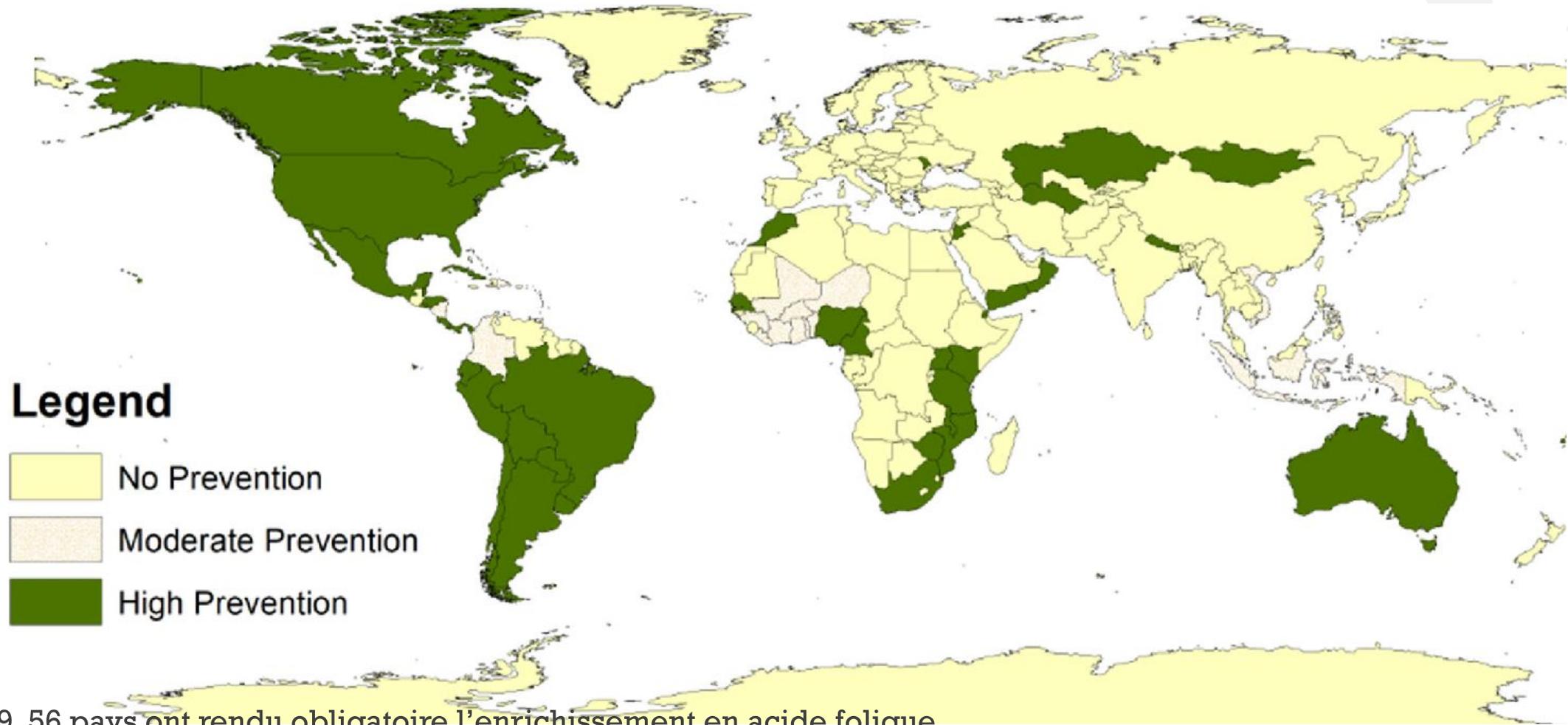
Les femmes ayant une grossesse planifiées et un revenu élevé étaient plus susceptibles d'être concordantes avec les lignes directrices.

Les consommatrices de tabac, d'alcool ou de drogues et les femmes ayant de facteurs de risque d'ATN étaient moins susceptibles de suivre les lignes directrices

Prévalence globale de spina bifida stratifiée selon les politiques de supplémentation des aliments en acide folique 1985-2010 : méta-analyse

Population de naissance	Supplément obligatoire		Supplément non-obligatoire	
	No. d'études	Prévalence (95%CI) Par 100 000 naissances	No. d'études	Prévalence (95%CI) Par 100 000 naissances
Naissances vivantes (NV)	14	33.86 (31.05, 36.92)	34	48.35 (41.07, 56.93)
NV & Mort-né (MN)	13	30.37 (27.42, 33.63)	37	47.74 (43.66, 52.20)
NV, MN, & interruption de grossesse (IDG)	14	35.22 (32.18, 38.56)	49	52.29 (46.28, 59.08)
	Amérique du Nord		Europe	
NV	29	36.87 (34.36, 39.55)	5	59.76 (39.19, 91.12)
MN	23	36.08 (33.50, 38.87)	2	59.54 (32.98, 107.49)
NV, MN, & IDG	29	38.70 (34.41, 43.53)	22	52.73 (45.43, 61.21)

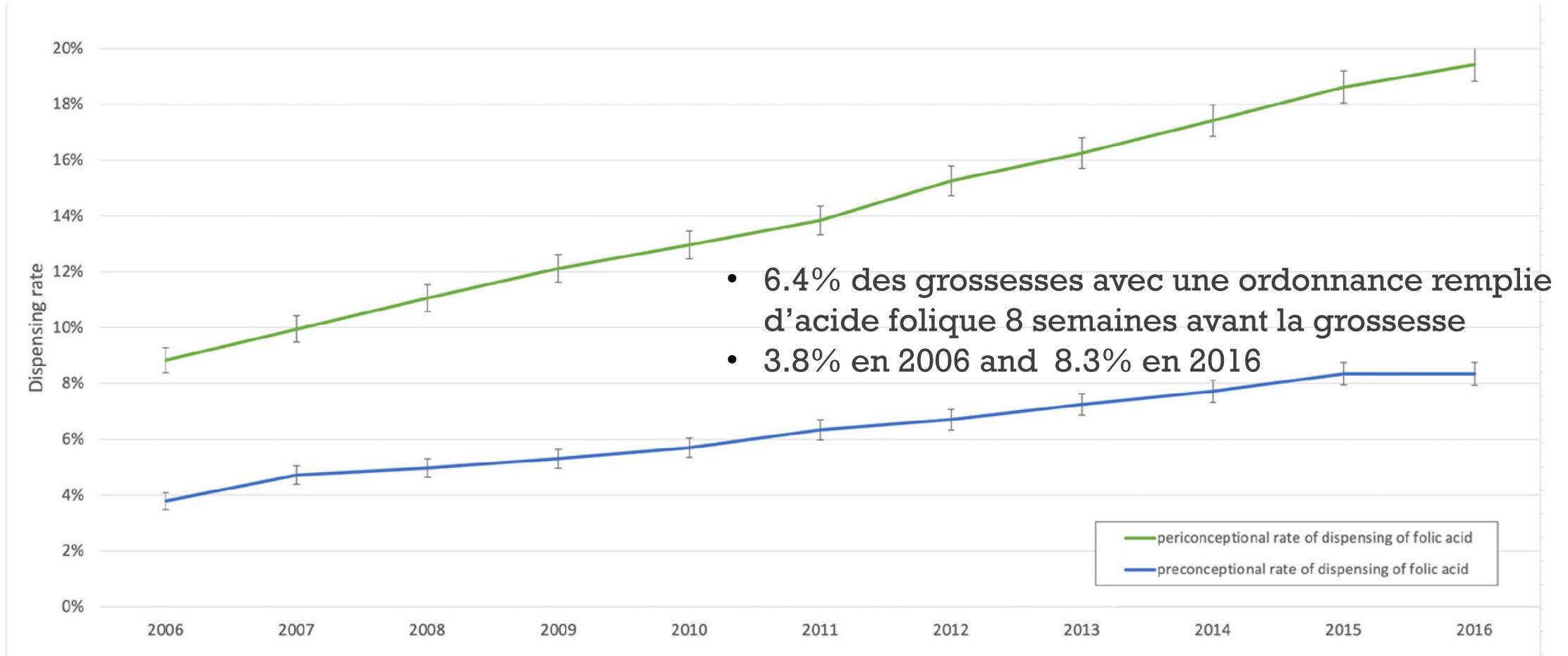
Mise à jour globale de 2019 sur le Spina Bifida et l'Anencéphalie évitables par l'acide folique



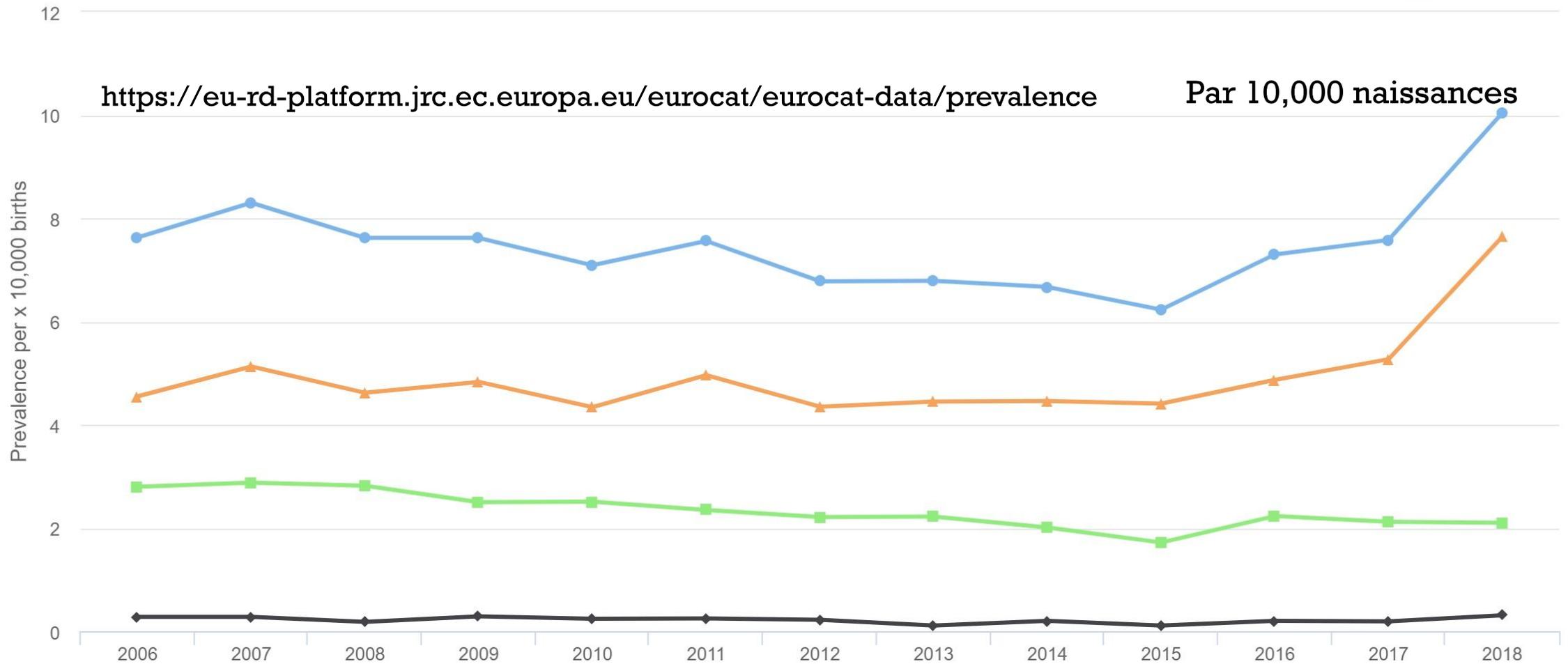
En 2019, 56 pays ont rendu obligatoire l'enrichissement en acide folique du blé et de la farine de maïs. Ils ont ensuite estimé que 65 380 cas d'ATNs avaient été évités la même année.

Distribution d'acide folique pré- et péri-conceptionnel

186 061 grossesses en France, 2006-2016



Prévalence des ATNs, Commission Européenne, 2006-2018, tous les registres



Legend

All cases

Fetal Deaths / Still Births from 20 weeks gestation

Live births

Termination of pregnancy for congenital anomaly (TOPFA)

Besoin urgent d'enrichissement en acide folique de la farine et des céréales en Europe?

L'ajout des vitamines aux aliments est autorisé dans l'union Européenne, aucun pays de l'union Européenne n'a introduit une obligation de l'enrichissement en acide folique de la farine.

Plusieurs pays européens, comme la France, recommandent un supplément journalier avec 0.4 mg d'acide folique au moins 4 semaines avant la conception et durant les premières 12 semaines de grossesse.

Depuis la mise en œuvre de ces recommandations, il n'y a pas eu de diminution dans la prévalence des ATN en Europe.

- Échec dans la prise des suppléments

- Manque de planification de grossesse

Selon la plus récente enquête nationale sur l'alimentation et la nutrition, 91% des femmes en âge de procréer (16 à 49 ans) dans l'ensemble du Royaume-Uni ont une concentration de folate de globules rouges en dessous du seuil (748 nmol/L), indiquant un risque élevé d'ATN.

Suppléments, aliments enrichis ou les deux?

Le folate est naturellement présent dans les aliments sous forme réduite, alors que les aliments enrichis et presque tous les compléments alimentaires contiennent une forme synthétique, oxydée du folate appelée acide folique.

Ne pas prendre plus d'une dose journalière de multivitamines.

Ne pas augmenter la dose d'acide folique à plus d'1 mg par jour sans en avoir parlé au médecin en premier.

L'enrichissement des aliments au niveau modeste actuel prévient la plupart des ATNs liées au folate.

Certains régimes populaires, tels que les régimes pauvres en glucides ou sans gluten, peuvent réduire l'exposition aux céréales, limitant l'apport en acide folique.

Merci

Anick Berard PhD 

(514) 345-4931 ext. 4363 

anick.berard@umontreal.ca 

<https://www.medicamentgrossesse.ca> 

Your Logo or Name Here

