

I Revues générales

Nouvelle approche du traitement des myéloméningocèles par chirurgie in utero

RÉSUMÉ : La myéloméningocèle (MMC) est une malformation du rachis et de la moelle épinière responsable d'un déficit des membres inférieurs et de troubles sphinctériens, et associée à des anomalies cérébrales pouvant entraîner une déficience intellectuelle. Il a été démontré que la chirurgie *in utero* des MMC permettait d'améliorer le pronostic des enfants.

Les bénéfices attendus sont une diminution du risque d'hydrocéphalie nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale et une amélioration du niveau fonctionnel moteur, d'un à deux niveaux. Deux techniques sont actuellement réalisées : la chirurgie à ciel ouvert et la chirurgie par fœtoscopie.



L. GUILBAUD

Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, DMU ORIGYNE, Service de Médecine fœtale; Centre de Référence Maladies Rares Malformations Vertébrales et Médullaires, Hôpital Trousseau; Biotechnologies des cellules souches, Unité Inserm 976 et Centre d'Investigation Clinique en Biothérapies CIC-BT CBT501, INSERM, PARIS.

■ Myéloméningocèles

1. Définition et caractéristiques phénotypiques

La myéloméningocèle (MMC), auparavant appelée *spina bifida*, est une malformation congénitale de la moelle épinière et du rachis, secondaire à un défaut de fermeture du tube neural qui survient à la quatrième semaine de gestation. La MMC correspond à l'une des anomalies de fermeture du tube neural la plus fréquemment diagnostiquée en anténatal, avec une prévalence totale en France de 6,2 pour 10 000 grossesses [1].

La MMC apparaît comme une lésion sacculaire correspondant à une protrusion des structures nerveuses et méningées au travers un défaut du rachis lié à l'absence des arcs vertébraux postérieurs (**fig. 1**). La lésion sacculaire est constituée de liquide cérébro-spinal (LCS). Elle est recouverte d'une fine membrane arachnoïdienne. La moelle est bas attachée et se prolonge dans le sac jusqu'à sa paroi où elle est exposée sous la forme d'une plaque neurale ou placode. Dans certains cas de MMC, la placode n'est pas recou-

verte d'un feuillet méningé et la lésion n'est pas kystique. On parle alors plutôt de myéloschisis ou myélocèle (**fig. 1**).

Les MMC sont associées à des anomalies cérébrales qui sont en partie responsables de la gravité de cette malformation. Une malformation de Chiari de type 2 est présente chez tous les enfants porteurs d'une MMC. Elle correspond à un défaut de développement de la fosse postérieure. Elle est caractérisée par une fosse postérieure de petite taille, une hernie du vermis et des amygdales cérébelleuses au travers du *foramen magnum*, un allongement du tronc cérébral et une déformation du quatrième ventricule. Une hydrocéphalie est également fréquente chez les enfants présentant une MMC. Elle est rarement présente à la naissance mais apparaît chez plus de 80 % des enfants n'ayant pas eu d'intervention en anténatal au cours de la première année de vie.

Les MMC sont également souvent associées à des malformations des pieds et des anomalies vertébrales qui peuvent être congénitales ou secondaires au déficit neurologique, par le biais de déséquilibres

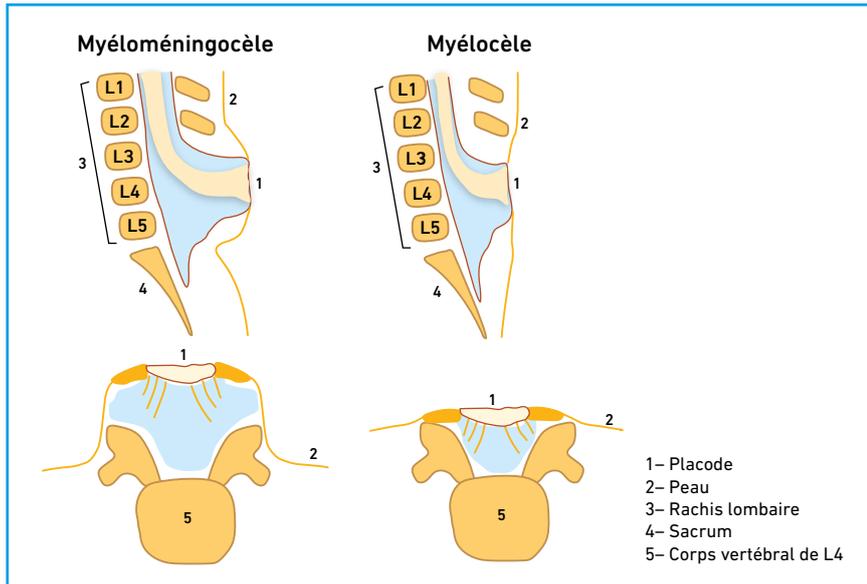


Fig. 1 : Schémas d'une myéloméningocèle et d'une myélocèle lombaires en coupes sagittales et axiales (adaptation depuis des illustrations du Dr C. Garel).

musculaires et de troubles morphostatiques. Des anomalies des hanches et des genoux sont également fréquemment observées en cas de MMC et généralement secondaires au déficit neurologique.

2. Conséquences des MMC

La MMC est une malformation responsable d'un handicap complexe, associant des troubles moteurs et sensitifs des membres inférieurs, des troubles urinaires, des troubles intestinaux, des troubles des fonctions sexuelles, des complications orthopédiques et, parfois, des troubles cognitifs.

Les troubles moteurs et sensitifs observés en cas de MMC dépendent du niveau métamérique de la lésion. Généralement, le déficit moteur se traduit par une paralysie flasque avec abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Les troubles des fonctions urinaires touchent 46 à 85 % des enfants présentant une MMC. Ils sont secondaires à une innervation anormale de la vessie et entraînent une rétention des urines, des mictions par regorgement et, parfois, un reflux urétéral. Les patients présen-

tant une MMC ont un risque augmenté d'infections urinaires. Les complications intestinales engendrées sont représentées par la constipation et l'incontinence anale. Les troubles de l'érection sont fréquents chez les hommes et sont corrélés au niveau de la lésion.

La prévalence des déficits intellectuels avec un quotient intellectuel inférieur à 70 est de 15 à 25 % chez les patients. Cependant, l'entité MMC regroupe une grande variété de phénotypes différents et divers troubles des capacités cognitives sont décrits, tels que des difficultés de l'intégration visuo-motrice, des troubles de l'attention, de la mémoire de travail, des apprentissages et des fonctions exécutives.

3. Prise en charge thérapeutique postnatale

Jusqu'au début des années 2010, le traitement de référence des MMC était représenté par une chirurgie de réparation à la naissance, réalisée dans les 24 premières heures de vie. Elle consiste à disséquer la placode, replacer la moelle dans le canal vertébral et à créer artificiellement une neurulation avant de suturer

les méninges, le fascia, le plan musculaire et le plan cutané. Cette chirurgie postnatale ne permet pas d'améliorer le pronostic moteur des enfants, mais simplement d'éviter des complications supplémentaires liées à l'exposition de la moelle épinière.

En plus du traitement neurochirurgical de réparation de la MMC, environ la moitié des enfants n'ayant pas eu de chirurgie *in utero* présentent une hydrocéphalie sévère qui nécessite une dérivation ventriculaire dans la première année de vie. Étant donné la complexité des handicaps engendrés par la MMC, ces patients requièrent un suivi pluridisciplinaire à vie pouvant impliquer des orthopédistes, des médecins de médecine physique et de réadaptation (MPR), des urologues, des sexologues, des gastroentérologues, des stomathérapeutes, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes, des orthoprothésistes, des dermatologues et des neuropsychologues.

Diagnostic prénatal des myéloméningocèles

Le taux de dépistage prénatal des MMC en France est de 90 % [2]. Bien que le diagnostic prénatal soit réalisable dès le premier trimestre de la grossesse, ce dernier est plus souvent fait lors de l'échographie de dépistage du deuxième trimestre.

À l'échographie du deuxième trimestre, la MMC apparaît comme une masse liquidienne postérieure, anéchogène, recouverte d'une fine paroi échogène. Les signes indirects des MMC correspondent aux anomalies cérébrales et aux anomalies des membres inférieurs associées aux dysraphismes ouverts. Au niveau de la fosse postérieure, le cervelet a une forme anormale et paraît de petite taille, plaqué sur la paroi postérieure avec un effacement de la grande citerne et les amygdales cérébelleuses se situant en dessous du niveau du *foramen magnum*. Le crâne fœtal a une forme

I Revues générales

inhabituelle avec un aplatissement des os frontaux. Une ventriculomégalie est fréquemment rapportée et il peut exister une microcéphalie.

D'autres anomalies cérébrales fœtales associées aux MMC ont récemment été décrites : des anomalies du corps calleux, des hétérotopies nodulaires périventriculaires et des anomalies de la giration [3]. Certaines de ces anomalies, telles que les hétérotopies nodulaires, peuvent être particulièrement difficiles à objectiver à l'échographie et une IRM fœtale peut être proposée pour les rechercher. Au niveau des membres inférieurs, il est possible d'observer des malformations des pieds tels qu'un varus équin et une amyotrophie des mollets.

En cas de diagnostic prénatal de MMC fœtale, trois possibilités sont offertes aux couples : la réalisation d'une chirurgie de réparation de la MMC à la naissance, la réalisation d'une chirurgie *in utero* de la MMC et l'interruption médicale de la grossesse (IMG) [4].

Les MMC sont des affections d'une particulière gravité, reconnues comme incurables au moment du diagnostic. Ainsi, cette malformation fœtale fait partie de celles pour lesquelles une demande d'IMG par le couple est jugée recevable. En France, les données EUROCAT de 2015 à 2019 rapportent un taux d'IMG pour MMC compris entre 78 et 91 % selon les régions [1]. On estime à environ 110-130 le nombre de nouveau-nés avec MMC par an en France. Parmi les couples qui souhaitent poursuivre la grossesse, 76,5 % choisissent la chirurgie *in utero* et 13,5 % la chirurgie à la naissance [5].

Chirurgie fœtale des myéloméningocèles

1. Rationnel de la chirurgie fœtale

Plusieurs études menées sur des modèles animaux ont permis de démontrer que la MMC est une malformation évolutive

au cours de la grossesse et que le déficit neurologique observé à la naissance est lié à l'anomalie de fermeture du tube neural en début de grossesse, mais également aux lésions induites par l'exposition de la moelle à l'environnement intra-utérin au cours de la grossesse [6, 7]. Ces travaux ont également permis de montrer que la hernie cérébelleuse de la malformation de Chiari de type 2 était secondaire à un écoulement de LCS au travers de la lésion de MMC pendant la durée de la grossesse. Cette hernie cérébelleuse bloque la circulation normale du LCS et peut entraîner l'apparition d'une hydrocéphalie.

Le rationnel de la chirurgie fœtale est d'enrayer la physiopathologie de cette malformation de deux façons. D'une part, la réparation *in utero* de la MMC permet de protéger la moelle épinière de l'environnement intra-utérin afin de limiter les lésions induites au cours de la grossesse. D'autre part, la réparation permet de bloquer l'écoulement de LCS au travers la lésion, afin de favoriser une correction de la hernie cérébelleuse et une circulation normale du LCS, et de limiter le risque d'hydrocéphalie.

De nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés sur des modèles animaux divers et ont permis de vérifier l'hypothèse selon laquelle la réparation de la lésion de MMC au cours de la gestation permet une diminution des lésions médullaires et une correction de la hernie cérébelleuse [6, 7].

2. Chirurgie fœtale à ciel ouvert

Suite aux résultats obtenus chez l'animal, un grand essai randomisé multicentrique – la *Management Of Myelomeningocele Study* (MOM study) – a été mené aux États-Unis pour comparer la chirurgie fœtale avant 26 semaines d'aménorrhée (SA) à la chirurgie postnatale [8, 9].

La chirurgie fœtale à ciel ouvert de réparation des MMC est réalisée sous anesthésie générale, après la pose d'une analgésie péridurale qui sera utilisée

dans la gestion de l'analgésie maternelle postopératoire. Elle consiste en la réalisation d'une laparotomie selon Pfannenstiel qui permet une extériorisation de l'utérus. Une hystérotomie d'environ 6 cm permet d'exposer le dos fœtal (fig. 2). La réparation de la MMC se fait selon la même technique qu'en postnatal sous microscope chirurgical et après anesthésie fœtale complémentaire par voie intramusculaire. Une fois la chirurgie de réparation de la MMC réalisée, une instillation intra-utérine de Ringer lactate à 37 °C est pratiquée avant fermeture de l'hystérotomie et suture plan par plan de l'abdomen maternel. Pendant tout le temps de la chirurgie, un monitoring cardiaque fœtal est réalisé par échographie. Cette intervention nécessite une équipe pluridisciplinaire constituée de gynécologues-obstétriciens, de neurochirurgiens pédiatriques et d'anesthésistes.

Dans le cadre de la MOM study, après avoir inclus 78 patientes dans le groupe chirurgie fœtale et 80 dans le groupe contrôle, les comités d'éthique ont pris la décision de mettre fin à l'essai prématurément devant le bénéfice apporté par chirurgie fœtale [8]. Elle permettait en effet de réduire de moitié la nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale dans la première année de vie (40 vs 82 % ; $p < 0,001$) et deux fois plus d'enfants étaient capables de marcher de manière indépendante à l'âge de 30 mois, comparés à ceux opérés à la naissance (44,8 vs 23,9 % ; $p = 0,004$).



Fig. 2 : Exposition de la lésion de myéloméningocèle à travers de l'hystérotomie dans le cadre d'une chirurgie fœtale à ciel ouvert (Hôpital Trousseau, Paris).

POINTS FORTS

- Les bénéfices attendus de la chirurgie *in utero* des myéломéningocèles sont :
 - cérébraux : correction de la malformation de Chiari de type 2 et diminution du risque d'hydrocéphalie ;
 - moteurs : amélioration du niveau moteur de 1 à 2 niveaux chez 42 % des enfants.
- Elle peut être réalisée à ciel ouvert ou par fœtoscopie.
- La complication la plus fréquente de la chirurgie *in utero* est l'accouchement prématuré. Ce risque semble diminuer en cas de chirurgie par fœtoscopie.

Ces résultats en termes de bénéfices pour l'enfant à naître ont été confirmés par d'autres équipes, notamment brésilienne et suisse [10-12]. Dans notre centre, la chirurgie à ciel ouvert est proposée depuis 2014 (programme PRIUM 1) avec des résultats similaires à ceux des autres équipes [5]. Toutes ces études ont montré que la chirurgie fœtale à ciel ouvert des MMC permet de réduire le risque d'une indication de dérivation ventriculo-péritonéale de 50 % et d'améliorer le niveau fonctionnel moteur d'un ou deux niveaux, en particulier pour les enfants présentant une MMC de niveau L2 ou plus basse, avec un bénéfice moteur qui persiste à l'âge de 7 ans [13]. En revanche, la chirurgie *in utero* semble ne pas avoir de bénéfice sur les troubles sphinctériens [14, 15].

Les bénéfices de la chirurgie fœtale à ciel ouvert sont à mettre en balance avec les risques liés à la réalisation d'une hystérotomie au cours de la grossesse. Dans la MOM study, le risque de rupture prématurée des membranes était six fois plus élevé dans le groupe chirurgie prénatale (OR = 6,1 [2,7-13,8]), avec 13 % de naissances avant 30 SA [8]. Par ailleurs, la réalisation d'une cicatrice utérine au cours de la grossesse implique obligatoirement d'organiser un accouchement par césarienne, à la fois pour la grossesse en cours, mais également pour les gros-

ses suivantes, du fait des deux cicatrices utérines réalisées.

Enfin, les données récentes, issues d'un registre de 52 patientes ayant eu une nouvelle grossesse après une grossesse marquée par une chirurgie à ciel ouvert pour MMC fœtale, rapportent un taux de ruptures utérines lors de la grossesse suivante de 9,6 % [16]. Suite à cette problématique liée à la voie d'abord par hystérotomie, plusieurs équipes, dont la nôtre, ont mis en place des projets de recherche expérimentale pour développer une technique chirurgicale moins invasive, par fœtoscopie.

3. Chirurgie par fœtoscopie

Après de nombreuses études expérimentales réalisées chez le modèle ovin, plusieurs équipes dans le monde ont ouvert des programmes de chirurgie *in utero* par fœtoscopie [17-19]. Les équipes proposant la réparation fœtoscopique ont choisi les mêmes critères d'éligibilité que la MOM study dans leurs études, n'incluant que des fœtus présentant des MMC de niveau supérieur compris entre la première vertèbre thoracique et la première vertèbre sacrée et présentant une malformation de Chiari de type 2.

La chirurgie par fœtoscopie est toujours réalisée sous anesthésie générale, après

pose d'une analgésie péridurale, comme pour la chirurgie à ciel ouvert. Deux techniques de fœtoscopie sont actuellement mises en œuvre : une technique incluant la réalisation d'une laparotomie et une extériorisation de l'utérus avec utilisation de deux à trois trocarts (fig. 3), et une technique exclusivement réalisée par voie percutanée avec utilisation de trois à quatre trocarts. Les trocarts utilisés correspondent à des introducteurs vasculaires de 10 Fr et 12 Fr.

Une fois les trocarts mis en place, un amniodrainage partiel est réalisé puis du CO₂ chauffé et humidifié est insufflé dans la cavité amniotique afin de visualiser le champ opératoire de manière satisfaisante. Après un complément d'anesthésie fœtale par voie intramusculaire, la chirurgie de réparation de la MMC est pratiquée par différents intervenants selon les équipes (chirurgien pédiatrique, neurochirurgien pédiatrique, gynécologue-obstétricien). L'activité cardiaque fœtale est surveillée en continu à l'aide d'une échographie. Une fois la MMC opérée, le gaz est exsufflé puis du Ringer lactate à 37 °C est instillé dans la cavité afin de retrouver un volume normal de liquide amniotique. En cas de fœtoscopie sur utérus extériorisé, les orifices de trocarts sont suturés et la paroi abdominale maternelle fermée plan par plan. En cas de technique

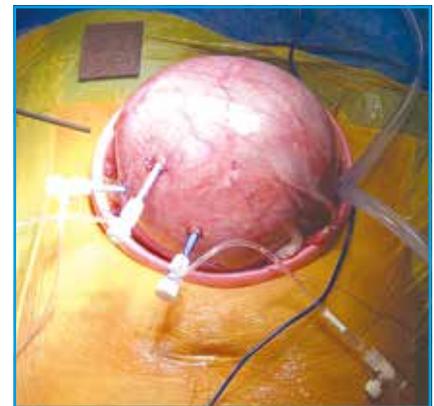


Fig. 3 : Trocarts utilisés lors d'une chirurgie de réparation d'une myéломéningocèle fœtale par fœtoscopie après extériorisation de l'utérus au travers une laparotomie (Hôpital Trousseau, Paris).

I Revues générales

percutanée, seuls les orifices cutanés des trocars sont fermés.

Les résultats des 300 premiers cas de réparation d'une MMC par fœtoscopie, regroupant plusieurs équipes et les deux techniques (percutanée et utérus extériorisé), ont été récemment publiés [19]. En termes de bénéfice pour les enfants, les résultats semblent similaires à ceux de la chirurgie à ciel ouvert avec une amélioration d'un ou deux niveaux à la naissance pour 62,6 % des enfants et un taux d'hydrocéphalie nécessitant un traitement de 43,8 % à 12 mois de vie. Ces résultats restent à interpréter avec prudence étant donné l'absence d'évaluation de ces enfants à un âge plus avancé.

En termes de conséquences maternelles, les résultats montrent que 31,4 % des patientes ayant eu une fœtoscopie ont accouché par voie basse et qu'aucune patiente césariée ne présentait de déhiscence au niveau des cicatrices utérines des trocars. L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 34 SA et 2 jours. L'âge gestationnel à la naissance semble plus avancé en cas de fœtoscopie sur utérus extériorisé puisque l'équipe la plus expérimentée avec cette technique rapporte un âge gestationnel à la naissance moyen de 37 SA et 5 jours [18]. Dans notre centre, la technique de fœtoscopie sur utérus extériorisé est proposée depuis mars 2021 dans le cadre d'un protocole de recherche clinique appelé PRIUM 2.

Perspectives : la thérapie cellulaire

Malgré les bénéfices certains de la chirurgie fœtale des MMC, cette dernière ne permet pas d'assurer l'indépendance de la marche pour tous les enfants et semble ne pas voir de bénéfices sur les fonctions sphinctériennes [13-15].

Afin d'améliorer encore le pronostic des enfants opérés en prénatal, quelques équipes s'intéressent à l'utilisation de

la thérapie cellulaire comme traitement adjuvant de la chirurgie *in utero* des MMC [20]. Les premiers résultats obtenus chez les modèles animaux sont très encourageants en termes de bénéfice clinique et de préservation de la moelle épinière, et laissent envisager une application chez le fœtus humain à moyen terme [20, 21].

BIBLIOGRAPHIE

1. Données Eurocat 2013-2019: eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en (consulté le 07/01/22)
2. DE VIGAN C, KHOSHNOOD B, LHOMME A *et al.* [Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2005;34:8-16.
3. MAURICE P, GAREL J, GAREL C *et al.* New insights in cerebral findings associated with fetal myelomeningocele: a retrospective cohort study in a single tertiary centre. *BJOG*, 2021;128:376-383.
4. JOUANNIC JM, GUILBAUD L, MAURICE P *et al.* [The ethics of fetal myelomeningocele surgery]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2022;50:189-193.
5. GUILBAUD L, MAURICE P, LALLEMANT P *et al.* Open fetal surgery for myelomeningocele repair in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021;50:102155.
6. PAEK BW, FARMER DL, WILKINSON CC *et al.* Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183:1119-1123.
7. BOUCHARD S, DAVEY MG, RINTOUL NE *et al.* Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after *in utero* repair of myelomeningocele in sheep. *J Pediatr Surg*, 2003;38:451-458.
8. ADZICK NS, THOM EA, SPONG CY *et al.* A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*, 2011;364:993-1004.
9. FARMER DL, THOM EA, BROCK JW 3RD *et al.*; Management of Myelomeningocele Study Investigators. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2018;218:256.e1-256.e13.
10. MOLDENHAUER JS, SONI S, RINTOUL NE *et al.* Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther*, 2015;37:235-240.
11. MORON AF, BARBOSA MM, MILANI H *et al.* Perinatal outcomes after open fetal surgery for myelomeningocele repair: a retrospective cohort study. *BJOG*, 2018;125:1280-1286.
12. MÖHRLÉN U, OCHSENBEIN-KÖLBLE N, MAZZONE L *et al.* Benchmarking against the MOMS Trial: Zurich results of open fetal surgery for Spina Bifida. *Fetal Diagn Ther*, 2020;47:91-97.
13. HOUTROW AJ, THOM EA, FLETCHER JM *et al.* Prenatal repair of myelomeningocele and school-age functional outcomes. *Pediatrics*, 2020;145:e20191544.
14. MACEDO A, OTTONI SL, GARRONE G *et al.* In utero myelomeningocele repair and urological outcomes: the first 100 cases of a prospective analysis. Is there an improvement in bladder function? *BJU Int*, 2019;123:676-681.
15. CLAYTON DB, THOMAS JC, BROCK JW. Fetal repair of myelomeningocele: current status and urologic implications. *J Pediatr Urol*, 2020;16:3-9.
16. GOODNIGHT WH, BAHTIYAR O, BENNETT KA *et al.* Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol*, 2019;220:494.e1-494.e7.
17. GUILBAUD L, ROUX N, FRISZER S *et al.* Two-port fetoscopic repair of myelomeningocele in fetal lambs. *Fetal Diagn Ther*, 2019;45:36-41.
18. BELFORT MA, WHITEHEAD WE, SHAMSHIRSAZ AA *et al.* Fetoscopic open neural tube defect repair: development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol*, 2017;129:734-743.
19. SANZ CORTES M, CHMAIT RH, LAPA DA *et al.* Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol*, 2021;225:678.e1-678.e11.
20. DUGAS A, LARGHERO J, ZÉRAH M *et al.* Cell therapy for prenatal repair of myelomeningocele: A systematic review. *Curr Res Transl Med*, 2020;68:183-189.
21. GUILBAUD L, DUGAS A, WEBER M *et al.* *In utero* treatment of myelomeningocele with allogenic umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in an ovine model. *Curr Res Transl Med*, 2021;70:103314.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.