



## La chirurgie fœtale du spina bifida: chimère ou espoir ?

Après avoir été expérimentée chez l'animal au début des années 1990, la chirurgie fœtale des myéломéningocèles est réalisée chez l'homme depuis 1994. Plus de 200 interventions ont été effectuées par les 4 équipes américaines qui se sont lancées dans cette voie. Le bénéfice réel de cette procédure est actuellement en évaluation, il reste à la mettre en balance avec ses risques, en particulier de prématurité.

### Principes

**L**e principe de la chirurgie fœtale du spina bifida repose sur l'hypothèse d'une atteinte tissulaire en deux temps : après la survenue de la malformation du tube neural, l'agression chimique par le liquide amniotique et le frottement direct sur les parois utérines aggraveraient secondairement la lésion. Le but de la fermeture précoce d'une myéломéningocèle est d'empêcher cette altération secondaire.

Cette hypothèse d'atteinte en deux temps a été établie d'après les constatations suivantes:

- la fréquence des pieds bots et des ventriculomégalies augmente avec le terme (Biggio, 2004 ), de même que la gravité des Arnold-Chiari (Tulipan, septembre 1999) (*les termes soulignés sont expliqués en encadré*)

- chez l'animal, des anomalies médullaires semblables à celles de la myéломéningocèle sont reproduites par simple laminectomie anténatale, exposant la moelle au liquide amniotique (Drewek, 1997)

- inversement la réparation in utero de spinas bifidas chez des embryons de brebis stoppe la destruction de la moelle, et permet d'améliorer les fonctions neurologiques à la naissance (Adzick 1998)

Théoriquement, un bénéfice pourrait aussi être obtenu si la lésion possède une certaine réversibilité, et les tissus nerveux une potentialité à se développer plus tardivement.



### Modalités

(protocole du centre de Philadelphie - Coleman, 2002)

Le bilan initial comporte une échographie et une IRM fœtales, visant à définir le niveau lésionnel, observer la mobilité des membres inférieurs, identifier des malpositions des pieds, évaluer la sévérité de l'hydrocéphalie et de la hernie cérébelleuse. Les critères de sélection sont les suivants : caryotype normal, absence d'anomalies associées, ventriculomégalie inférieure à 17 mm, présence d'une malformation d'Arnold-Chiari de type II, niveau lésionnel supérieur ou égal à S1, mobilité des membres inférieurs, absence de malposition des pieds. Un staff multidisciplinaire a lieu en présence des parents, afin de discuter des bénéfices attendus, des risques et des alternatives.

Le geste chirurgical a lieu entre 20 et 25 SA. Jusqu'à 19 SA, il est difficile d'intervenir sur les tissus fœtaux, qui sont gélatineux.

Pour mieux comprendre....

- *chirurgie fœtale* : chirurgie pratiquée sur le fœtus
- *atteinte tissulaire* : atteinte des tissus
- une ventriculomégalie cérébrale anténatale se définit comme une taille anormalement augmentée des ventricules cérébraux latéraux du fœtus
- *Arnold Chiari (malformation d')* : malformation caractérisée par une disposition anormale du cerveau postérieur (bulbe et cervelet)
- *médullaire* : qui a rapport à la moelle épinière
- *laminectomie* : résection d'une ou de plusieurs lames osseuses vertébrales pour aborder le canal rachidien
- *in utero* : dans l'utérus
- *hernie cérébelleuse* : hernie du cervelet
- *caryotype* : ensemble des chromosomes
- *S1* : première vertèbre sacrée
- *SA* : semaine d'aménorrhée (d'absence de règles)



La procédure se déroule de la façon suivante :

- mise en place d'une tocolyse (sulfate de magnésium intraveineux et indométhacine intrarectal)
- anesthésie générale et péridurale, assurant à la fois une anesthésie fœtale et une bonne relaxation utérine
- laparotomie par incision de Pfannenstiel, hystérotomie transverse
- exposition du dos fœtal et de la méninomyélocèle, tout en maintenant le fœtus dans l'utérus
- excision précautionneuse de la membrane recouvrant la lésion, libération des attaches méningées, laissant la moelle retomber dans le canal rachidien
- application d'un film composé d'acide hyaluronique (habituellement utilisé pour limiter les adhérences intra-abdominales) afin de limiter le risque de « moelle attachée »
- couverture avec de la dure-mère si possible, sinon un patch acellulaire de collagène peut être utilisé
- fermeture du plan aponévro-musculaire si possible -rapprochement et suture des berges cutanées
- remise en place du liquide amniotique avec une solution de Ringer chaude
- fermeture de l'hystérotomie en deux plans, et de la laparotomie

Suivi post-opératoire :

- poursuite de la tocolyse, avec relais à J2 par de la terbutaline en pompe sous-cutanée ou de la nifedipine per os
- échographie bi-hebdomadaire évaluant le bien-être fœtal
- IRM toutes les 3 semaines, étudiant l'évolution cérébrale et médullaire, la mobilité des membres inférieurs
- césarienne au plus tard à 36 semaines d'aménorrhée (après vérification de la maturité pulmonaire par amniocentèse), ou plus tôt si mise en travail
- évaluation post-natale : examen physique, échographie et IRM

Les spinas bifidas apertas posent des difficultés particulières de fermeture. Certains chirurgiens reconstituent un tube à partir de la plaque neurale, sans que l'on sache si cela est mieux pour le développement ultérieur de ces tissus déjà endom-

magés. D'autre part la fermeture cutanée n'est pas toujours possible. D'autres moyens ont été testés, sans réel succès : lambeaux musculaires, avec un risque hémorragique et une prolongation de l'intervention; greffe cutanée, avec des difficultés de cicatrisation; incisions latérales de décharge avec résultats esthétiques décevants malgré une fermeture médiane satisfaisante (Mangels, janvier 2000).

La fermeture in utero par voie endoscopique a été tentée sur quatre foetus, avec mise en place d'une greffe cutanée sur la lésion. Les résultats ont été nettement moins bons : intervention plus longue, avec plus de complications (chorioamniotite, décollement placentaire, rupture prolongée des membranes) ; et nécessité d'un geste chirurgical classique à la naissance. (Bruner. 2000)



- tocolyse : inhibition des contractions de l'utérus contenant le foetus
- laparotomie : incision de la paroi abdominale et du péritoine
- incision de de Pfannenstiel : variété de laparotomie sus-pubienne utilisée généralement dans un but esthétique
- hystérotomie : incision de l'utérus
- dure-mère : membrane fibreuse et résistante constituant la méninge externe
- acellulaire : dépourvu de cellules
- collagène : protéine présente dans le derme, servant de soutien à l'ensemble des tissus
- aponévro-musculaire : une aponévrose est une lame de tissu résistante qui agit tel un tendon pour assurer la fixation du muscle à l'os
- solution de Ringer : sérum physiologique
- J2 : deuxième jour après l'intervention
- terbutaline : la terbutaline est utilisée pour traiter l'asthme et le traitement des menaces d'accouchement prématuré.
- per os : par voie orale
- par voie endoscopique : à l'aide d'un tube optique muni d'un système d'éclairage, appelé endoscope
- chorioamniotite: processus inflammatoire impliquant le chorion (membrane externe de l'œuf), ses vaisseaux fœtaux, le cordon ombilical et aussi l'amnios (chorion et amnios protègent le fœtus)

## Résultats

La cicatrisation cutanée est bonne dans l'ensemble, sauf pour les incisions latérales, qui ne sont pas totalement cicatrisées à la naissance. Un cas de déhiscence est rapporté, avec fuite de liquide céphalorachidien, nécessitant une reprise postnatale (Tulipan, 1999).

**Le bénéfice inattendu de cette chirurgie est la régression de la malformation d'Arnold-Chiari et de l'hydrocéphalie, avec diminution des poses de dérivations ventriculo-péritonéales :**

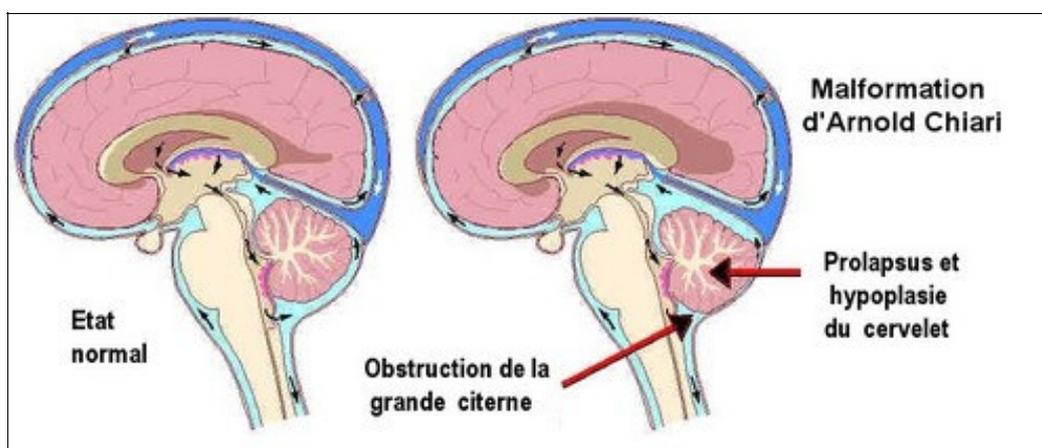
◆ À **Philadelphie**, sur 10 cas opérés entre 20 et 25 SA, évalués par IRM en préopératoire, à 3 et 6 semaines de l'intervention, et en post-natal: les 9 survivants avaient initialement des hernies cérébelleuses de grade 3, améliorées à 3 semaines (4 grades 2 et 5 grades 1), et réduites à des grades 1 en post-natal. Un seul shunt a été nécessaire, aucun enfant n'était symptomatique après 1 à 13 mois de suivi. (Tulipan, septembre 1999)

◆ À **Philadelphie**, sur 30 cas, opérés à 23 SA : la réduction moyenne de largeur des ventricules en cours de grossesse est de 5 mm, la largeur ventriculaire moyenne à la naissance est de 14,3 mm. En 6 semaines la hernie cérébelleuse a disparu dans 30 cas sur 30. Moins de shunts sont nécessaires, sans corrélation avec l'âge gestationnel lors de la chirurgie, le niveau lésionnel, et le degré de ventriculomégalie lors de l'intervention. La réduction des besoins en shunts est évaluée par comparaison aux prévisions selon le niveau lésionnel : 33% des lésions thoraciques contre 100%, 28,6% des lésions lombaires contre 88%, 33% des lésions sacrées S1 contre 68%. (Coleman, 2002)

◆ À **Nashville**, sur 29 cas opérés entre 24 et 30 SA, comparés à 23 contrôles (opérés à la naissance), appariés par niveau lésionnel, avec un recul moyen de 8 mois de vie : le taux de shunt est de 59 % contre 91 %, l'âge moyen lors de la pose du shunt est de 50 jours de vie 5 jours. La hernie cérébelleuse persiste dans 38 % contre 95% des cas. (Bruner, 1999)

La malformation d'Arnold-Chiari est classiquement expliquée par la fuite de liquide céphalorachidien dans la myéломéningocèle. Ce phénomène semble évolutif, et potentiellement régressif: apparaissant précocement (souvent visible dès 22 SA, lors du diagnostic), la malformation s'accroît avec le temps, d'après le suivi de spinas bifidas en cours de grossesse. Par ailleurs des cas d'Arnold-Chiari de type I apparaissent chez des enfants après pose de shunts lombo-péritonéaux, renforçant l'idée qu'une fuite continue du liquide céphalorachidien favorise la descente du cervelet; inversement des Arnold-Chiari acquis disparaissent après retrait de tels shunts. La fermeture d'une myéломéningocèle pourrait stopper le flux de liquide céphalorachidien, inverser les forces s'exerçant sur la hernie cérébelleuse, et ainsi favoriser leur réintégration dans la fosse postérieure.

Il est intéressant de noter que l'Arnold-Chiari ne régresse pas après le traitement chirurgical post-natal des spinas bifidas : cela pourrait s'expliquer par une modification de la consistance cérébrale et crânienne (qui deviennent moins malléables avec le temps), et la mise en jeu de forces gravitationnelles différentes avant et après la naissance (l'environnement liquidien in utero soustrayant le fœtus aux forces gravitationnelles). (Tulipan, 1999)



- déhiscence : ouverture naturelle d'un organe clos
- grade 3 : dans cette étude, les hernies cérébelleuses vont du grade 0 (absence d'anomalie) au grade 3 (hernie la plus grave)

On ne connaît pas encore le bénéfice réel de la correction de la hernie cérébelleuse : la disparition de la compression sur les éléments de la base du crâne est-elle suffisante pour réduire les symptômes de l' Arnold-Chiari ? Les désorganisations tissulaires associées à la hernie vont-elles continuer à s'exprimer ? Dans la série de Bruner, seuls 2 patients sur 42 nés après chirurgie prénatale présentaient des Arnold-Chiari symptomatiques, ce qui suggère un bénéfice non seulement anatomique, mais aussi clinique (Bruner, 1999).

L'hydrocéphalie est due au moins en partie à la malformation d'Arnold-Chiari, par obstruction des trous de Magendie et Lushka à la base du crâne. Cette hydrocéphalie s'aggrave parallèlement au degré de l' Arnold-Chiari. La réduction des cas d'hydrocéphalie parallèlement à celle des Arnold-Chiari n'est donc pas étonnante, cependant le bénéfice semble moindre (59% de shunts sont nécessaires à 8 mois d'évolution, alors que seules 38% de hernie cérébelleuse persistent d'après les résultats de Nashville). Cela soulève à nouveau la question des mécanismes de cette hydrocéphalie: existerait-il aussi une malabsorption du liquide céphalorachidien ? La maturation des granulations arachnoïdiennes serait-elle perturbée par l'interruption du flux de liquide céphalorachidien, pendant la période d'hydrocéphalie ?

**Le principal bénéfice initialement recherché était la réduction du déficit neurologique. Les résultats sur ce plan sont variables, et pour l'instant difficiles à évaluer. :**

♦ D'après les résultats de Philadelphie (Coleman, 2002), après chirurgie vers 23 SA, la fonction motrice à la naissance est meilleure que prévue pour la moitié des 30 enfants.

♦ L'équipe de Nashville a réalisé une évaluation post-natale de 26 cas opérés in utero, à un âge moyen de 8 mois, et l'a comparée à deux groupes contrôles (l'un regroupant des enfants traités classiquement à la naissance, l'autre des données d'un registre) : le niveau fonctionnel constaté à l'examen physique est proche du niveau anatomique sur l'IRM, pour les cas comme pour les contrôles (Tulipan, septembre 1999). Cependant la méthodologie est critiquable, car cette étude rétrospective compare des groupes très différents, et avec des moyens différents. En particulier les niveaux anatomiques ne sont pas comparables entre les groupes : les cas sont en moyenne plus bas situés (L5) que les contrôles (L2-L3), or un bénéfice est plus difficile à évaluer pour des lésions basses (périnée, conti-

nence). On retient en revanche que pour ces lésions basses opérés in utero, on n'observe pas d'amélioration fonctionnelle nette à 8 mois de vie.

**L'évaluation à plus long terme sera bien sûr plus informative.**

♦ Les *caractéristiques urodynamiques* des nouveaux-nés traités in utero ne semblent pas différentes des enfants traités en post-natal, d'après 2 études réalisées d'une part à Nashville (16 cas, évalués à un âge moyen de 6,5 mois, comparés à la littérature), d'autre part à San Francisco (6 cas, évalués à 1 mois de vie). A Nashville, il est constaté moins d'infections urinaires (1 sur 16) et de reflux (2 sur 16) que dans la littérature, mais cela peut être dû à une prise en charge plus agressive, étant donné que les facteurs prédisposants (instabilité, hypotonie, et compliance vésicales) ne sont pas modifiés (Holzbeierlein, 2000). A San Francisco, il n'est pas trouvé de corrélation entre les données urodynamiques et le niveau lésionnel (niveaux répartis entre L1 et S1) (Holmes, 2001). Sur ce plan aussi le suivi à long terme est nécessaire. en particulier pour évaluer la continence.

### Risques

♦ Le risque majeur de la chirurgie fœtale est la prématurité. L'âge gestationnel à la naissance est de 33,2 SA en moyenne pour les enfants traités in utero dans la série de Nashville (Bruner, 1999); il est de 33,5 SA dans la série de Philadelphie (Coleman, 2002). Des cas de grande prématurité sont décrits: 5 enfants de moins de 30 SA (27,3 SA pour le plus prématuré) à Nashville, 3 décès par grande prématurité à Philadelphie.

♦ Il existe un taux plus élevé d'oligoamnios après la chirurgie fœtale : 48% (dont certains transitoires) versus 4% parmi les cas contrôles opérés en post-natal. (Bruner, 1999)

- ♦ - *trous de Magendie et Lushka* : orifices de communication qui permettent l'écoulement du LCR des ventricules cérébraux vers l'espace sous arachnoïdien, et en particulier vers la grande citerne
- ♦ - *granulations arachnoïdiennes* : situées dans l'épaisseur des méninges crâniennes, elles sont considérées comme l'organe principal de la résorption du LCR
- ♦ - *hypotonie* : diminution de la tonicité musculaire
- ♦ - *compliance (vésicale)* : rapport entre le volume du réservoir élastique (vessie) et la pression du fluide qu'il contient. Les variations de la compliance permettent d'évaluer les possibilités de distension de la vessie
- ♦ - *oligoamnios* : insuffisance de liquide amniotique

◆ Un cas de rupture utérine a été décrit à 33 SA, après chirurgie à 28 SA : devant des douleurs abdominales, la rupture a été suspectée à l'échographie, avec protrusion d'un membre inférieur et d'un segment de cordon ombilical. Une césarienne immédiate a permis la naissance d'un enfant vivant, de développement satisfaisant à 8 mois de vie. On note qu'il s'agissait d'une hystérotomie transverse fundique postérieure en raison de la localisation placentaire, de 8 cm, fermée en deux plans. Par ailleurs un cas de déhiscence sur cicatrice d'hystérotomie est aussi rapporté, avec adhérences intestinales sur les berges utérines infectées, révélé par un syndrome obstructif cinq semaines après la chirurgie. Il ne faut pas non plus oublier le risque pour une grossesse ultérieure, de cette double cicatrice utérine ( dans la littérature, 2 cas de rupture utérine sont décrits après chirurgie in utero lors de la grossesse précédente ). (Ranzini 1999)

◆ Indépendamment du risque de rupture, il peut

aussi être difficile d'accéder à une zone utérine sans placenta à ce terme précoce.

Une étude prospective, randomisée et multicentrique, est actuellement en cours, depuis début 2003 (centres américains de Philadelphie, Nashville, et San Francisco) : elle prévoit d'inclure 2000 femmes enceintes. Ses résultats, associés au suivi des enfants déjà opérés in utero, seront certainement d'un grand intérêt pour évaluer les bénéfices de la chirurgie fœtale du spina bifida, et les mettre en balance avec ses risques non négligeables, à la fois pour l'enfant et pour la mère.

**Extrait de « Troubles de fermeture du tube neural : étiopathogénie et facteurs pronostiques, à partir de 83 cas du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Périnatal de Rennes », thèse soutenue à Rennes (France) en juin 2004 par Anne-Sophie Cabaret (gynécologue-obstétricienne) en vue du diplôme d'État de Docteur en Médecine (p. 41 à 45), reproduit avec l'autorisation de l'auteur.**

- *protrusion* : état anormal d'un organe (ou d'une partie d'un organe) poussé en avant à la suite d'un processus pathologique
- *hystérotomie transverse fundique* : incision transversale du fond de l'utérus
- *étude randomisée multicentrique* : étude aléatoire, réalisée dans plusieurs centres