

LA CHIRURGIE MATERNO FOETALE DU SPINA BIFIDA À UTÉRUS OUVERT



- 1) Qu'est ce que la dysraphie spinale ?
- 2) Prévalence et facteurs de risques des défauts de tube neural
- 3) Evolution et pronostic de myéloméningocèle
- 4) Comment diagnostiquer un spina bifida ?
- 5) Le traitement foetal
- 6) Conclusions





Dr Luc JOYEUX
Chef de clinique
Assistant de chirurgie pédiatrique



Pr Emmanuel SAPIN
Directeur de thèse
Chef de service de
chirurgie pédiatrique
Hôpital d'enfants
CHU Dijon

INTRODUCTION

La prise en charge des anomalies congénitales en anténatal du patient "foetus" n'a pu se concevoir qu'après des preuves irréfutables de sa meilleure faisabilité materno-foetale, de l'efficacité foetale et de la sécurité maternelle par rapport à la prise en charge postnatale, néonatale précoce. En 2011, cette prise en charge anténatale regroupe deux champs distincts mais indissociables : la prévention concernant toutes les grossesses en cours ou futures, et le traitement pour des couples mère-foetus concernés. Faute d'une compréhension claire de l'étiopathogénie de ces anomalies, la prévention est pratiquement inexistante. Grâce aux progrès du diagnostic anténatal et de l'imagerie en particulier, le foetus est devenu un patient à part entière. L'idée de soigner le foetus dans l'utérus maternel, médicalement ou chirurgicalement, est devenue naturelle. Ainsi un traitement peut être proposé dans certaines indications à différents moments de la grossesse, en fonction de l'histoire naturelle de la maladie. Les traitements curatifs diffèrent, allant du non invasif avec prise médicamenteuse maternelle, à la chirurgie foetale mini-invasive puis invasive par hystérotomie.

Dans certaines indications longuement réfléchies et pesées au sein d'une équipe multidisciplinaire aidée d'un comité d'éthique, une intervention de chirurgie foetale est souhaitable. Toute indication de chirurgie foetale implique de mettre en balance les risques maternel et foetal et les bénéfices foetal et maternel attendus avec amélioration du pronostic de cet enfant à naître[130]. Ce chapitre revient sur les importantes étapes historiques en France, en Europe et dans le monde, du développement de la chirurgie foetale.

En 1963 eut lieu la première intervention foetale invasive par transfusion sanguine intrautérine.

Il fallut 20 ans de plus pour comprendre la physiopathologie d'autres pathologies foetales et développer des techniques anesthésiques et chirurgicales sécurisées. Ainsi l'équipe de San Francisco du professeur Michael Harrison réalisa la première chirurgie foetale ouverte par hystérotomie pour une dérivation urinaire. Cette procédure fut un échec et fut rapidement remplacée par une technique, moins invasive et aussi efficace sur les fonctions urinaire et respiratoire, le shunt vésical intra-amniotique par guidage échographique.

La foetoscopie fit dès 1976 son apparition permettant un accès direct à l'unité foetoplacentaire. Elle fut initialement utilisée pour une exploration foetale à visée diagnostique ou pour guider les biopsies, mais fut rapidement remplacée par l'introduction de l'échographie à haute résolution. Dans les années 1990, la miniaturisation du foetoscope permit de raviver l'intérêt de la foetoscopie diagnostique puis thérapeutique sur le placenta et le cordon ombilical.

Aujourd'hui la foetoscopie est devenue la méthode de choix pour traiter certains jumeaux homozygotes atteints d'un syndrome transfuseur-transfusé par coagulation des anastomoses vasculaires placentaires au laser, ainsi que pour certains foetus atteints de hernie diaphragmatique sévère congénitale par occlusion foetale trachéale. En décembre 2010, une étude randomisée américaine a révolutionné le traitement par chirurgie foetale ouverture, en prouvant son indication dans le spina bifida le plus fréquent qu'est le myéloméningocèle.

Même si de nombreuses autres interventions foetales restent du domaine de la recherche, la chirurgie foetale est aujourd'hui une réalité clinique dans plusieurs centres américains et européens ayant un programme de thérapie foetale.

I. BASES RATIONNELLES DES THÉRAPIES FOETALES INVASIVES

Anténatal ou néonatal ?

Le diagnostic prénatal d'une maladie anomalie congénitale qui met en jeu le pronostic vital du fœtus et ne peut attendre une thérapie postnatale, incite à la possibilité d'une thérapie foetale, in utero. Dans l'ensemble de la pathologie chirurgicale anténatale, certaines anomalies gardent, malgré la réanimation et la chirurgie néonatales, un mauvais pronostic à court, moyen et long terme. La plupart des thérapies foetales nécessitent un accès direct et invasif à l'unité foetoplacentaire du couple mère-enfant. Elles exigent des compétences techniques avancées et sont associées à des complications peropératoires [3].

Avec l'apparition du diagnostic prénatal, les gynécobstétriciens, les chirurgiens pédiatres et les néonatalogistes ont été défiés par une nouvelle population de malades : des fœtus atteints de malformations mettant leur vie en danger, qui n'auraient pas survécu dans le passé sans diagnostic prénatal, transport maternel et accouchement planifié.

Bien que le diagnostic anténatal ait amélioré les soins périnataux, la morbidité et la mortalité infantile n'ont pas été changées. En effet de nombreux fœtus malformés détectés par diagnostic prénatal étaient déjà trop malades pour être traités avec succès après la naissance.

Cette situation frustrante a mené au développement de la chirurgie foetale dans les années 1980 [4].

L'histoire naturelle de plusieurs malformations potentiellement curables en anténatal a été déterminée par de nombreuses observations de fœtus humains par échographie et par suivi postnatal. Ensuite des critères de sélection cliniques et paracliniques ont été retenus pour poser une indication de chirurgie foetale.

Puis la physiopathologie de ces malformations a été approfondie chez l'animal. Enfin l'anesthésie maternofoetale, la tocolyse et les techniques chirurgicales d'hystérotomie et de chirurgie foetale ont été développées. Ces thérapeutiques foetales ont un but soit curatif par correction anatomique de la malformation, soit de stabilisation, ou par arrêt de la progression de la maladie, en laissant la réparation définitive pour la période néonatale.

5 critères de chirurgie foetale furent récapitulés dans un document consensus rédigé par l'International Fetal Medicine and Surgery Society (IFMSS) [131].

CRITÈRES NÉCESSAIRES D'INDICATION DE CHIRURGIE FŒTALE

1. Diagnostic précis et classification possible, avec exclusion d'anomalies associées.
2. Histoire naturelle de la maladie documentée et pronostic établi.
3. Actuellement aucune thérapie postnatale efficace.
4. Chirurgie in utero prouvée faisable dans les modèles animaux, diminuant les effets délétères de la maladie.
5. Interventions réalisées dans des centres spécialisés et pluridisciplinaires de thérapie foetale, comprises dans des protocoles stricts après l'approbation du Comité d'Éthique local, avec le consentement éclairé de la mère ou des parents.

Table 19 – 5 critères pour la chirurgie foetale par IFMSS [3, 131]

II. INDICATIONS DE LA CHIRURGIE MATERNO-FOETALE

Basée sur ces expériences en recherche fondamentale et clinique, la chirurgie foetale ouverte est maintenant offerte aux foetus malformés de couples informés, dans des circonstances dûment sélectionnées, quand le pronostic foetal est extrêmement mauvais, si les parents le souhaitent.

La chirurgie foetale concerne 2 personnes : la mère et le foetus ou enfant à naître, c'est-à-dire le couple mère-foetus. Elle suppose d'opérer la mère pour pouvoir opérer le foetus.

L'indication est donc maternelle et foetale.

✓ pour la mère

Aucune intervention médicale ou chirurgicale anténatale ne peut se concevoir sans l'accord des 2 parents, la mère en particulier, après une information claire, loyale et appropriée.

Indirectement, les enfants du couple, la famille élargie et les amis influent sur la décision.

L'indication se situe à 3 niveaux :

- médical : opérabilité de la mère, dépendant de son terrain, de ses différents antécédents ;
- psychologique : stabilité et équilibre émotionnel chronique de la mère ;
- social : support de cette femme par son compagnon, sa famille, et son entourage.

✓ pour le foetus

Les anomalies congénitales à traiter sont résumées dans le tableau suivant, avec les bases rationnelles de leurs indications.

CHIRURGIE FŒTALE / IN UTERO	BASES RATIONNELLES DE LA THÉRAPIE FŒTALE
CHIRURGIE SUR LE FŒTUS	
Hernie diaphragmatique congénitale (HDC)	Régression de l'hypoplasie pulmonaire et prévention de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
Tératome sacrococcygien (TSC)	Arrêt du phénomène de vol vasculaire, régression de l'insuffisance cardiaque, et prévention du polyhydramnios
Lésions thoraciques occupant l'espace Syndrome de masse : malformation adénomatoïde kystique pulmonaire (MAKP) et séquestration bronchopulmonaire (SBP)	Prévention de l'hypoplasie pulmonaire et/ou régression de l'insuffisance cardiaque
Obstruction du tractus urinaire inférieur (LUTO = Lower urinary tract obstruction) ou valves de l'urètre postérieur	Prévention de l'insuffisance rénale et de l'hypoplasie pulmonaire
Malformations cardiaques complexes	Prévention de l'hypoplasie ou arrêt des lésions progressives sur le cœur en développement
Myeloméningocèle (MMC) ou spina bifida cystica	Couverture de la moëlle épinière exposée . Arrêt des fuites de LCR pour prévenir/faire régresser l'hydrocéphalie et l'engagement cérébral amygdalien

III) DÉFINITION : DÉFAUT DE FERMETURE DU TUBE NEURAL, DYSRAPHIE SPINALE, SPINA BIFIDA

Le myeloméningocèle ou spina bifida cystica est une des plus communes et plus graves malformations structurelles humaines. C'est une anomalie congénitale qui provient d'un échec ponctuel de la neurulation primaire entre 3 et 4 semaines de grossesse, entraînant un défaut de fermeture du tube neural au niveau du neuropore postérieur.

Elle varie en fonction des lieux et époques. Ses causes sont mal connues, plutôt multifactorielles, les causes génétiques pures étant identifiées dans une faible proportion d'individus. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés et doivent être recherchés.

Cette malformation est le plus fréquent défaut de fermeture du tube neural et est définie par l'exposition extérieure, au niveau du dos à travers les vertèbres, d'une portion de moelle épinière et de méninges associées à des déficits neurologiques. Des fouilles archéologiques ont permis de retrouver des squelettes humains de myeloméningocèle vieux de plus de 3000 ans.

Dans la Grèce antique cette anomalie a été décrite par Hippocrate et Aristote, ce dernier recommandant un infanticide, les enfants mourant habituellement abandonnés et sans soin.

Les premières tentatives de traitement reposèrent sur la ligature du sac et l'application locale de solution sclérosante iodée. Les 2 derniers siècles ont vu apparaître des améliorations thérapeutiques progressives, avec les techniques chirurgicales néonatales de réparation du myeloméningocèle et de traitement efficace de l'hydrocéphalie. Depuis les années 1950, les progrès thérapeutiques ont été particulièrement rapides avec le développement de la prévention par l'acide folique et des traitements de la lésion et de ses complications : les valves de dérivation du liquide céphalorachidien, le diagnostic et le traitement efficace des malformations symptomatiques de Chiari et des syndromes de moelle attachée, le cathétérisme vésical propre intermittent et les techniques orthopédiques pour améliorer la mobilité et la marche des patients. Malgré ces nombreuses avancées, les preuves scientifiques sur lesquelles sont basés ces traitements sont souvent faibles, et beaucoup reste à

découvrir pour mieux traiter ces malformations.

- **DEFAUTS DE FERMETURE DU TUBE NEURAL** : malformations congénitales du système nerveux central (SNC) et des structures adjacentes, liées à une fermeture défectueuse de tube neural pendant le premier trimestre de grossesse, se développent généralement entre 18 et 29 jours de gestation. Des malformations ectodermiques et mésodermiques (impliquant principalement le crâne et les vertèbres) peuvent arriver suite aux défauts de fermeture du tube neural.

- **DYSRAPHIE SPINALE** : anomalies congénitales de fermeture d'un ou plusieurs arcs vertébraux, qui peuvent être associés à des malformations de la moelle épinière, des racines nerveuses, des brides congénitales, des lipomes et des kystes congénitaux. La dysraphie spinale inclut toutes les formes de spina bifida SB : la forme ouverte appelée spina bifida cystica (SBC) et la forme fermée appelée spina bifida occulta (SBO). Ces malformations varient de peu sévère (SBO) à sévère (SBC), y compris le rachischisis. Ce dernier est lié à un échec complet de fermeture du tube neural et de la moelle épinière, aboutissant à l'exposition de la moelle épinière à la surface cutanée.

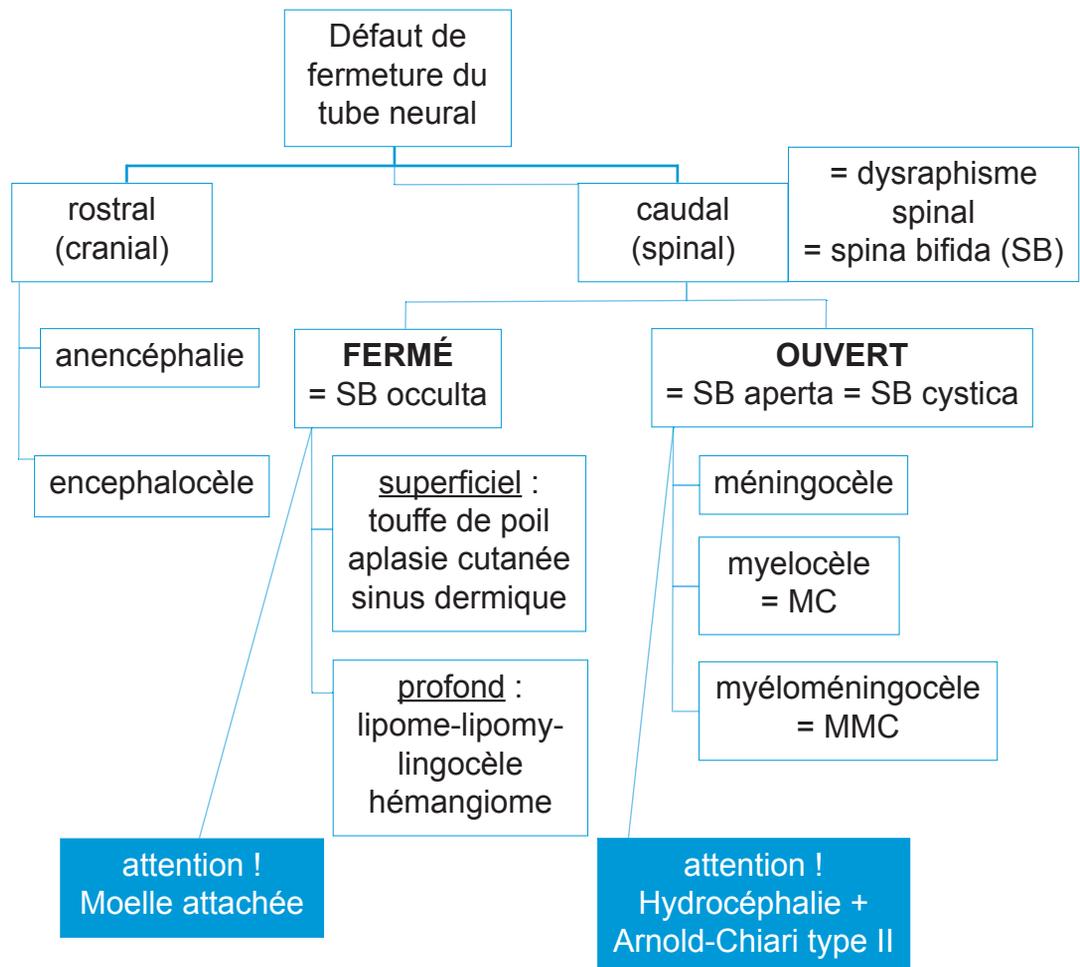
- **SPINA BIFIDA OCCULTA (SBO)** : défaut commun congénital médian de fusion de l'arc vertébral sans saillie de la moelle épinière ou des méninges. La lésion est recouverte par la peau. L5 et S1 sont les vertèbres les plus impliquées. Cette anomalie peut être associée à une surface couvrante de peau hyperpigmentée, un sinus dermique, ou un patch anormal de cheveux. La majorité des individus avec cette malformation est asymptomatique bien qu'il y ait une incidence accrue de syndrome de moelle attachée et de lombarthrose.

- **SPINA BIFIDA CYSTICA (SBC)** : forme de dysraphie spinale ouverte associée à un kyste saillant composé de méninges (MÉNINGOCÈLE) ou de méninges en association avec du tissu de moelle épinière (MYÉMÉNINGOLOCÈLE). Ces lésions sont fréquemment associées à un dysfonctionnement de la moelle épinière, l'HYDROCÉPHALIE et la SYRINGOMYÉLIE.

- **MYELOMENIGOCELE** : Hernie congénitale de méninges et de tissu nerveux de moelle épinière à travers un défaut osseux de la colonne vertébrale cervicale, thoracique, lombaire ou sacrée. La majorité

de ces défauts est localisée dans la région lombosacrée. La MMC représente environ 75% des SB. Les particularités cliniques du myéломéningocèle incluent la paraplégie, la perte de sensibilité de la partie inférieure du corps et l'incontinence. Cette anomalie peut être associée à une malformation d'ARNOLD-CHIARI et une hydrocéphalie.

Tableau des défauts de fermeture du tube neural (DFTN)



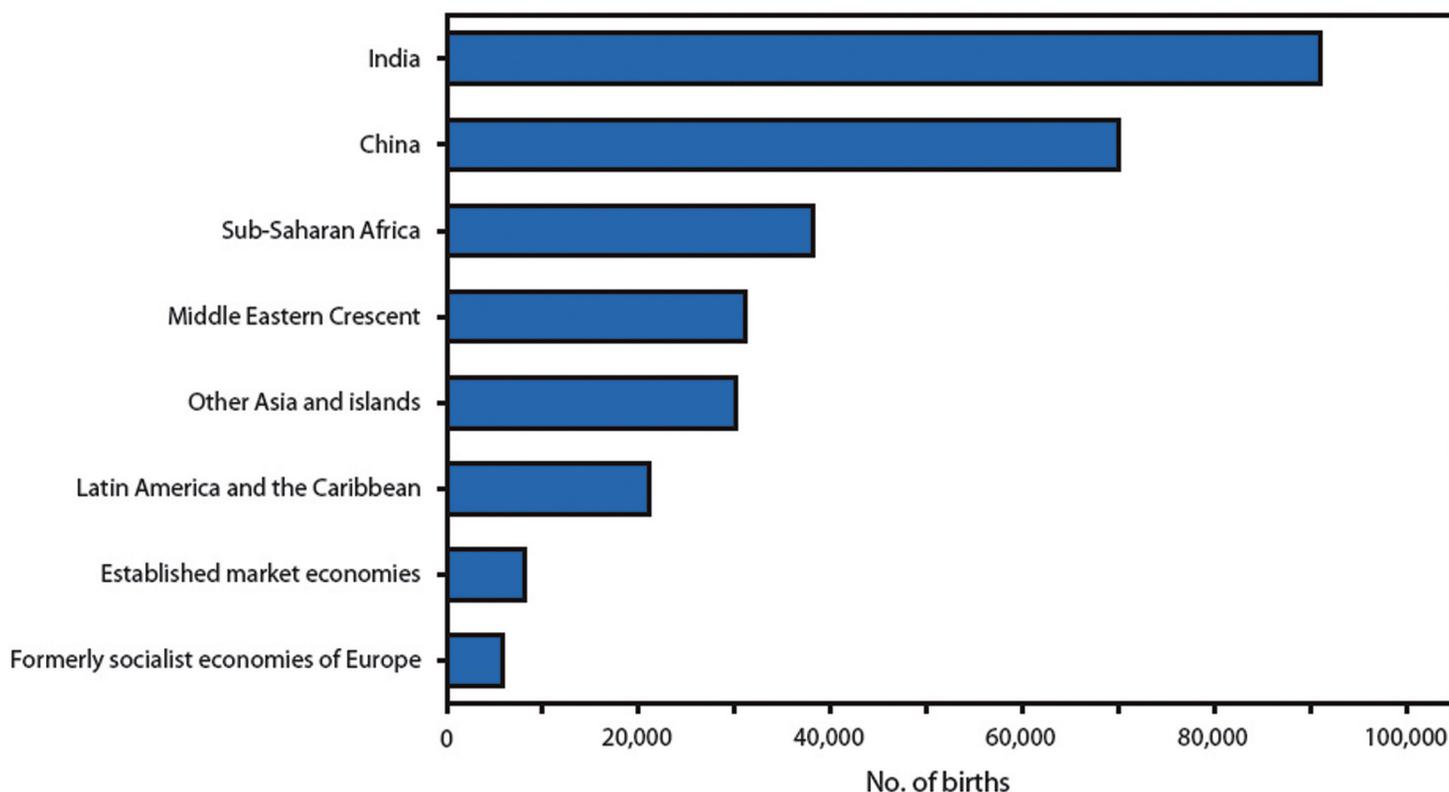
IV) ÉPIDÉMIOLOGIE : PRÉVALENCE ET FACTEURS DE RISQUES DES DÉFAUTS DE FERMETURE DU TUBE NEURAL

Depuis le début des années 1980, l'évaluation de la prévalence des spina bifida, dans beaucoup de pays industrialisés, a été compliquée par la disponibilité du diagnostic prénatal et l'interruption élective secondaire de certains foetus atteints. La prévalence des spina bifida varie en fonction des régions géographiques, des époques, des populations et de l'appartenance culturelle/ethnique (table 1). Aux USA, cette prévalence varie en fonction de plusieurs facteurs des zones géographiques (diminution d'est en ouest aux Etats-Unis et du nord au sud en Grande-Bretagne) et des ethnies (par ordre croissant : asiatiques, noirs, et blancs).

1. Prévalence

✓ Naissances (vivantes et mort-nés) : mondialement en 1998, environ 300 000 nouveaux-nés étaient atteints de défauts de fermeture du tube neural. Aux Etats-Unis, de 1995–1996, approximativement 4000 grossesses étaient affectées par un défaut de fermeture du tube neural. Ce chiffre a diminué à 3000 grossesses en 1999–2000 après supplémentation obligatoire en acide folique des graines céréalieres enrichies.

FIGURE 1. Number of births affected by a neural tube defect — worldwide, 1998



Source: Shibuya K, Murray CJ. Congenital anomalies. In: Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, HIV, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies. Murray CJ, Lopez AD, eds. Boston, Massachusetts: the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1998:455-512.

Figure 68 - prévalence totale des défauts de fermeture du tube neural en 1998

✓ Prévalence totale (TPR, Total Prevalence Rate) : 22 pour 10 000 pour les malformations neurologiques; 9/10 000 pour les défauts de fermeture du tube neural (DFTN); et 5/10 000 pour les spina bifida [9].
En Suède, en 1973 il y avait 5,5 DTN pour 10000 naissances. Ce taux a diminué de moitié en 2003, passant à 2,9/10000, du fait du diagnostic prénatal suivi d'interruption de grossesse.

Aux USA, dans les années 1990, était dénombré 1 SB pour 2000 nouveaux nés vivants [292, 293] sans compter les 23% de fœtus interrompus pour MMC [17, 294-297].

En Irlande, dans les années 1965, la prévalence des SB était très élevée à 40/10000 [295].

✓ Prévalence à la naissance (PRB, Prevalence Rate at Birth) : 3,3/10 000 pour les DFTN et 2,3/10 000 pour les SB [9].

✓ Prévalence parmi les naissances vivantes (LBPR, Livebirth Prevalence Rate) : 3/10 000 pour les DFTN et 2/10 000 pour les SB [9].

	Time period	Prevalence (per 1000)
Variation across countries⁶		
England and Wales	1996	0.31
Finland	1996	0.41
Norway	1996	0.57
Northern Netherlands	1996	0.63
Regional variation⁷		
Northern China	1992-93	2.92
Southern China	1992-93	0.26
Temporal variation⁸		
Eastern Ireland	1980	2.7
Eastern Ireland	1994	0.6
Ethnic and racial variation (California)⁹		
Non-Hispanic White	1990-94	0.47
Hispanic	1990-94	0.42
African-American	1990-94	0.33
Asian	1990-94	0.20
Variation as a result of prenatal diagnosis and elective termination (England and Wales)⁶		
Live and stillbirths only	1996	0.09
Live and stillbirths, plus terminations	1996	0.31

Table 1: Variation in spina bifida prevalence

Figure 69 - variation de la prévalence pour 1000 cas, des spina bifida par pays, ethnies, diagnostic prénatal, et année [298]

Concernant le sex ratio, la myeloméningocèle est à la naissance plus fréquent chez les filles que les garçons [38].

2. Facteurs de risque

■ Facteurs prédisposants [42] :

Les antécédents familiaux de SB ou d'anencéphalie sont le plus important facteur de risque.

■ Facteurs favorisants :

Les 3 principaux sont :

- l'acide folique : un apport inadéquat de folates naturels ou de synthèse (acide folique) avant et pendant la grossesse, augmente le risque relatif (RR) de SB de 2 à 8.
- le diabète maternel augmente le RR de 2 à 10.
- les médicaments antiépileptiques (Acide Valproïque et Carbamazépine) augmentent le RR de 1 à 10.

FDR établis, certains	Risque relatif (RR)
Couple ayant un enfant atteint de SB	30
Acide Valproïque et Carbamazépine	10-20
Diabète maternel prégestationnel	2-10
Supplémentation maternelle en acide folique inappropriée	2-8
Exposition Paternelle à la dioxine de l'Agent Orange [42]	2
FDR suspectés	Risque relatif
Statut maternel en vitamine B12	3
Diarrhée maternelle	3-4
Obésité maternelle	1,5-3,5
Hyperthermie maternelle (environ 2 degrés Celsius ou 3 à 4 degrés Fahrenheit au dessus de la normale au 1 ^{er} trimestre)	2

FDR non établis (NE) mais associations épidémiologiques	Pas de RR établi
Diabète gestationnel	NE
Pesticides = phytosanitaires	NE
Herbicides (phenoxy)	NE
Fumonisines	NE
Désinfection par chloration des sous produits de l'eau potable (chloroforme, TetraHaloMethane, TTHM > 40 ppb)	NE
Métaux lourds : plomb	NE
Solvants organiques	NE
PVC et chlorure de vinyl (dérivés des plastiques)	NE
Sites de déchets toxiques	NE
Champs électromagnétiques	NE
Excès en acide rétinolique (vitamine A) [90,91]	Modèle de Rat

Table 32 – facteurs de risque (FDR) établis et suspectés de spina bifida chez l'homme [7, 38, 42]

3. Malformations associées

Les anomalies chromosomiques sont rares chez les nourrissons atteints de défaut de fermeture du tube neural, concernant moins de 10% de ceux diagnostiqués en anténatal et encore moins de ceux à la naissance. Les trisomies 18 et les anomalies chromosomiques structurales (délétions/duplications) sont les plus fréquentes et doivent être accompagnées d'autres signes révélateurs. Ces anomalies regroupent ainsi des syndromes variés comme le syndrome de CHILd, la pentalogie de Cantrell, le syndrome de Waardenburg, décrits dans le tableau suivant [309] :

Syndrome	Other Clinical Findings	Etiology
Acrocallosal syndrome (Schinzel syndrome)	Postaxial polydactyly; duplicated great toe; macrocephaly; agenesis of corpus callosum; mental retardation (Anencephaly)	Autosomal recessive
Amniotic band syndrome (Amnion disruption sequence)	Secondary disruption of skull and facial structures; facial clefts; amputation type limb defects	Amnion disruption
CHILd syndrome	Unilatera limb defects ranging from absence of a limb to hypoplasia, webbing, or contractures; unilateral ichthyosiform skin lesions; cardiac defects (Myelomeningocele)	X-linked dominant NSDNL, Xq28
Chromosome anomalies, various	Multiple minor and major anomalies in various organ systems	Trisomies (esp. 18), triploidy, tetraploidy, deletions, duplications
Maternal diabetic embryopathy	Caudal regression, including sacral agenesis; congenital heart defects; cardiomyopathy; proximal focal femoral deficiency; holoprosencephaly	Abnormal maternal glucose metabolism
Pentalogy of Cantrell	Abdominal wall defect; sternal defect; deficient anterior diaphragm and diaphragmatic pericardium; heart defects; CNS anomalies	Unknown
Valproic acid embryopathy	Brachycephaly; dysmorphic facies; developmental delay (Myelomeningocele)	Valproic acid exposure in utero
Vitamin A embryopathy	Microtia/anotia; dysmorphic facies; heart defects; limb defects; multiple CNS malformations	Excess vitamin A exposure in utero
Waardenburg syndrome, type 1	White forelock; widely spaced eyes; heterochromia irides; hearing loss (Myelomeningocele)	Autosomal dominant PAX3, 2q25

Table 33 - syndromes associés aux défauts de fermeture du tube neural (spina bifida et anencéphalie)

Les nourrissons atteints de spina bifida qui n'ont pas d'anomalie chromosomique ont une autre malformation dans 18,8% des cas. Les anomalies les plus communément retrouvés sont listées dans le tableau suivant [309] :

Type d'anomalies congénitales	Fréquence
Anomalie cardiaque	3,7%
Atrésie anale	2,4%
Anomalies rénales	2,1%
Anomalie de la paroi abdominale	1,8%
Fentes faciales	1,4%
Anophtalmie/microophtalmie	1,2%
Réduction de membre	1,1%

Table 34 - anomalies congénitales associées chez un nouveau né avec spina bifida

V) EVOLUTION ET PRONOSTIC DU MYELOMÉNINGOCÈLE

1. Histoire naturelle

Le pronostic du myéloméningocèle dépend de la taille et de la localisation de la malformation et de la présence d'anomalies associées. Pour les malformations simples isolées, le risque de retard mental est de 10% [108].

La chirurgie moderne postnatale puis prénatale associée aux traitements médicaux pré et postnataux ont permis une amélioration du pronostic fonctionnel à long terme, qui reste perturbé par des problèmes de fonction urinaire et orthopédique.

a) MMC sans traitement prénatal

✓ L'atteinte médullaire directe

La myéloméningocèle est un défaut de fermeture du tube neural dont la pathogénèse hypothétique en "deux temps" ("two-hit")[299] est démontrée par les excellents et impressionnants résultats de la chirurgie foetale pour traiter les myéloméningocèles [6]. Cette embryofœtopathie correspond à une malformation primitive du tube neural par altération de la neurulation primaire à 3-4 semaines de grossesse, qui devient secondairement endommagée par le milieu intra-utérin avec l'agression chimique du liquide amniotique et le frottement direct sur les parois utérines. Cette hypothèse d'atteinte en deux temps a été établie d'après les constatations suivantes :

■ chez le rat, des anomalies médullaires semblables à celles de la myéloméningocèle sont reproduites par simple laminectomie anténatale, exposant la moelle au liquide amniotique [301] ;

■ chez des foetus de brebis, inversement, la réparation in utero de spina bifida stoppe la destruction de la moelle, et permet d'améliorer les fonctions neurologiques à la naissance[302] ;

■ chez l'homme, la fréquence des pieds bots et des ventriculomégalies augmente avec le terme[303] ;

■ chez l'homme, la gravité de la malformation d'Arnold-Chiari augmente avec le terme [304].

Les conséquences directes de cette malformation correspondent à un déficit neurologique central médullaire distal à niveau neurologique précis, cervical, thoracique, lombaire ou sacré : déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs ; troubles vésicosphinctériens ; déformations orthopédiques secondaires à l'atteinte neurologique.

✓ L'atteinte cérébrale indirecte

La MALFORMATION D'ARNOLD-CHIARI, appelée aussi CHIARI, est une malformation cérébrale primaire caractérisée par une disposition anormalement basse du bulbe et du cervelet. Les amygdales cérébelleuses sont abaissées et s'engagent au travers du foramen magnum lui-même malformé (cf. figure ci-après).

Le pathologiste autrichien Chiari a décrit au 19e siècle 4 types en fonction de leur gravité. La MALFORMATION D'ARNOLD-CHIARI DE TYPE II ou CHIARI II est classiquement associée à une myéloméningocèle et expliquée par la fuite de liquide céphalorachidien à l'extérieur. Ce phénomène semble évolutif, et potentiellement régressif apparaissant précocement, souvent visible dès 22 semaines d'aménorrhée, lors du diagnostic prénatal.

Cette malformation s'accroît avec le temps, d'après le suivi de spina bifida en cours de grossesse[305]. Par ailleurs des cas d'Arnold-Chiari secondaires 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 ces Arnold-Chiari acquis disparaissent après retrait de tels shunts.

L'HYDROCEPHALIE est non communicante secondaire en partie à la malformation d'Arnold-Chiari, par obstruction des foramina de Magendie et Lushka à la base du crâne.

Cette hydrocéphalie s'aggrave parallèlement au degré de l'Arnold-Chiari.

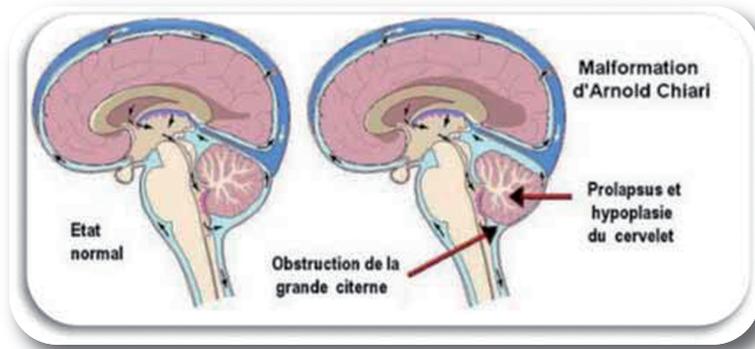


Figure 72 – mécanismes mécaniques responsables de la malformation d'Arnold-Chiari et de l'hydrocéphalie secondaire au myéloménigocèle [305].

b) MMC après traitement foetal, modification de l'histoire naturelle

Le but de la fermeture précoce d'une myéloménigocèle est d'empêcher les lésions neurologiques secondaires par le milieu intra-utérin. La fermeture foetale d'une myéloménigocèle stoppe le flux de liquide céphalo-rachidien, inverse les forces s'exerçant sur la hernie cérébelleuse, et ainsi favorise sa réintégration dans la fosse postérieure et fait régresser la malformation d'Arnold-Chiari.

Il est intéressant de noter que l'Arnold-Chiari ne régresse pas après le traitement chirurgical postnatal des spina bifidas. Cela pourrait s'expliquer par une modification de la consistance du cerveau et du crâne 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 [304]. La réduction des cas d'hydrocéphalie après chirurgie foetale parallèlement à celle des Arnold-Chiari n'est donc pas étonnante.

2. Pronostic après chirurgie postnatale précoce

La survie à court terme et à long terme d'enfants atteints de spina bifida opérés en postnatal a augmenté avec l'amélioration des traitements néonataux médico-chirurgicaux. Le coût était de 500 millions de dollars US par an en 1992 aux USA[17].

✓ Mortalité

● Postnatale

Les données les plus récentes indiquent que le taux de mortalité postnatal :

- à 1 an est d'environ 13%,
- à 5 ans de 15%,
- d'environ 22% à 17 ans.

Ainsi environ 78% de tous les individus nés avec spina bifida survivent à l'âge de 17 ans [38].

● Prénatale

Le spina bifida est une malformation NON LETALE en prénatal. En effet, la mortalité prénatale n'est pas secondaire à la malformation congénitale de défaut de fermeture du tube neural, mais aux interruptions médicales de grossesse. Au taux de mortalité postnatal doit ainsi être rajouté le taux de mortalité prénatal par interruption de grossesse : environ 25% des fœtus aux USA et plus de 80% en France.

✓ Morbidité

Malgré la chirurgie postnatale, les enfants atteints de MMC, même à l'âge adulte, ont un excès de morbidité et de mortalité. Ils gardent des séquelles neurologiques importantes mais pas catastrophiques. Les enfants atteints de spina bifida sont à risque :

● au niveau médullaire

Ils sont à risque de déficit sensitivomoteur des membres inférieur, de dysfonctionnement vésicosphinctérien et de déformations orthopédiques (pied-bot, disjonction coxo-fémorale, scoliose, cyphose).

En général, le niveau fonctionnel, syndrome lésionnel, du spina bifida correspond au niveau anatomique du défaut rachidien osseux déterminé par l'imagerie. Cependant, une étude rétrospective publiée en 2002, a noté que le niveau fonctionnel était plus haut, c'est-à-dire plus mauvais, que le niveau anatomique chez 48% d'individus avec spina bifida ; et plus bas que le niveau anatomique chez 14 % d'individus [306].

● au niveau cérébral

Ils sont à risque de malformation d'Arnold-Chiari type II et d'hydrocéphalie non communicante.

Pour les hydrocéphalies, presque tous les spinas bifidas de niveau thoracique nécessitent une dérivation de liquide céphalorachidien par shunt, tandis que ceux de niveau sacré n'ont besoin d'un shunt que dans moins de 70 % des cas[306].

Une preuve radiologique de malformation de Chiari II est présente dans la plupart des patients atteints de spina bifida (>75 %). Les malformations de Chiari II sont symptomatiques dans environ un tiers des patients : apnée, difficultés de déglutition et stridor chez le nouveau-né; céphalées, quadriparésie, scoliose, difficultés d'équilibre et de coordination chez l'enfant plus âgé.

La plupart des enfants avec spina bifida ont une intelligence normale, mais présentent des handicaps cognitifs spécifiques. Des difficultés de langage sont communes et peuvent perturber les réussites scolaires et professionnelles et la capacité à vivre en complète indépendance [307, 308].

50% des patients atteints restent dépendants.

3. Pronostic après chirurgie prénatale

Dans une étude randomisée regroupant les 3 grands centres américains de chirurgie foetale, Adzick et al. ont tout récemment montré que la chirurgie prénatale ouverte des MMC de T1 à S1 réalisée entre 19 et 26 semaines de gestation diminuait la morbidité foetale liée à la MMC[6]. A 12 mois le critère principal de l'étude, la mortalité ou la nécessité d'un shunt de LCR était diminuée par rapport à la chirurgie postnatale.

✓ Mortalité

- à la naissance : similaire à 2%
- à 12 mois : similaire à 2%

✓ Morbidité

Il est important de noter que le recul actuel est insuffisant pour connaître les séquelles urologiques, fécales, orthopédiques à long terme. Malgré tout, il est important de noter que le spina bifida type MMC est une malformation évolutive entraînant constamment des troubles vésico-ano-sphinctériens par lésions neurologiques des racines S2, S3, S4.

- à 12 mois :

Diminution du besoin de shunt de LCR : 40% en prénatale contre 82% en postnatal.

- à 30 mois :

Diminution du degré d'hernie de rhombencéphale associée à une malformation de Chiari II : 64% contre 96 %.

Amélioration des fonctions mentales évaluées par Bayley Mental Development Index.

Amélioration des fonctions motrices : gain de plus de 1 niveau de fonction neurologique par rapport au niveau anatomique (43% vs 21%) ; gain de plus de 2 niveaux (32% vs 12%) ; amélioration de la marche sans aide orthopédique (42% vs 21%).



Figure 73 – histoire naturelle du MMC modifiée par la chirurgie foetale et comparée à un fœtus normal (<http://www.chop.edu/service/fetal-diagnosis-and-treatment/fetal-diagnoses/spina-bifida.html> : document téléchargeable "About spina bifida and our approach to treatment").

VI) DIAGNOSTIC PRÉNATAL

1. 2 examens de dépistage prénatal

Les 2 examens de première intention pour diagnostiquer les fœtus atteints de spina bifida ou d'anencéphalie sont :

- alpha-fœtoprotéine (aFP) sérique maternelle au 1^{er} trimestre

A 16-18 semaines de grossesse, le dosage plasmatique d'aFP maternelle est élevé. L'aFP permet de détecter environ 80% des MMC, soit une valeur prédictive positive de 80% [108] ; 95% des anencéphalies ; et 80% des défauts de fermeture du tube neural [309].

- l'échographie foetale prénatale dès le 1^{er} trimestre, lors de la 1^{ère} échographie de grossesse

- signes directs

En coupe coronale, les vertèbres peuvent être examinées sur toute la longueur de la colonne vertébrale en utilisant comme point de repères les apophyses transverses.

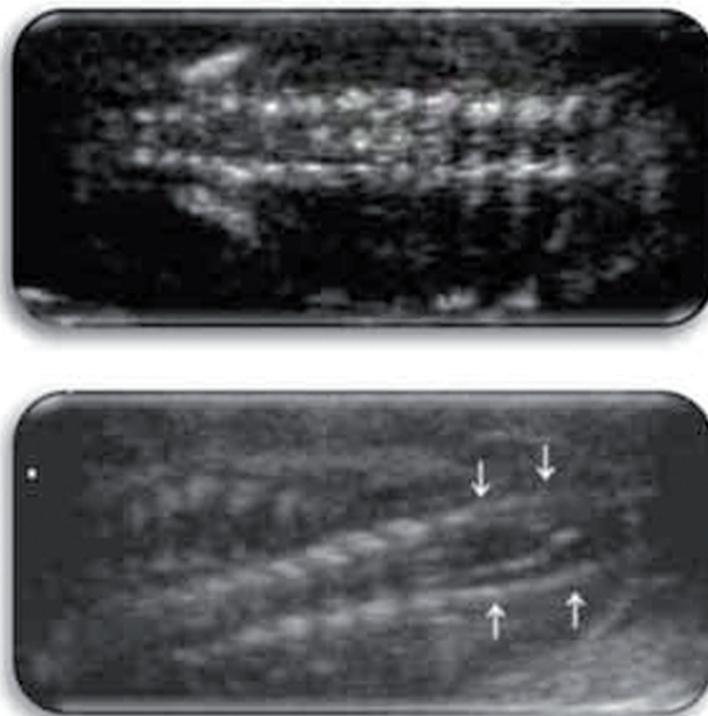


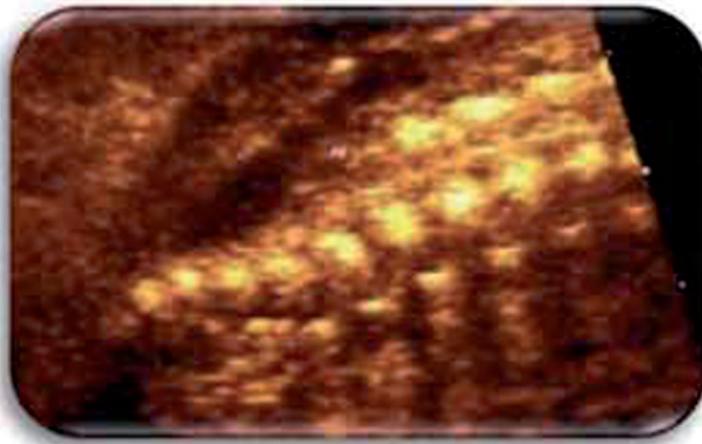
Figure 74 - coupe coronale : vertèbres normales en haut et pathologiques en bas avec spina bifida (<http://www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=229>).

En coupe transversale, il est observé une absence d'arc vertébral postérieur avec une absence de peau en regard voir un sac de LCR contenant la moelle et des racines nerveuses. Le sac de myéloméningocèle est vu la plupart du temps.



Figure 75 - MMC en coupe transversale avec le sac entre les apophyses transverses de la vertèbre (<http://www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=229>).

En coupe sagittale, l'extension en hauteur du defect peut être déterminée.



*Figure 76 – coupe sagittale d'un spina bifida lombosacré
(<http://www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=229>)*

▪ signes indirects

Deux signes échographiques indirects de spina bifida permettent de suspecter son diagnostic. Ce sont des conséquences de la malformation de Chiari II qui sont souvent aperçus avant que la lésion vertébrale ne soit visible :

- Présent dans 98% des cas, le signe du citron ou "lemon sign" concerne la déformation festonnée du crâne par dépression de la suture frontale ;
- Présent dans 69% des cas, le signe de la banane ou "banana sign" concerne le cervelet au niveau de la cisterna magna de LCR. Celui a un aspect de banane, correspondant à l'engagement du cervelet à travers le foramen magnum.

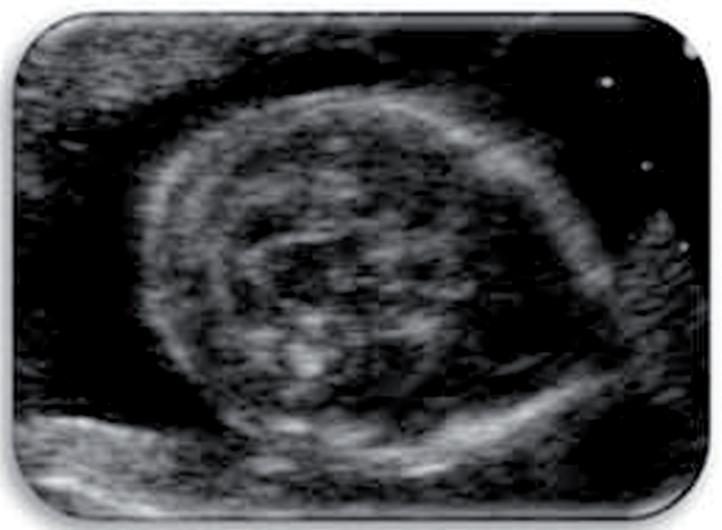
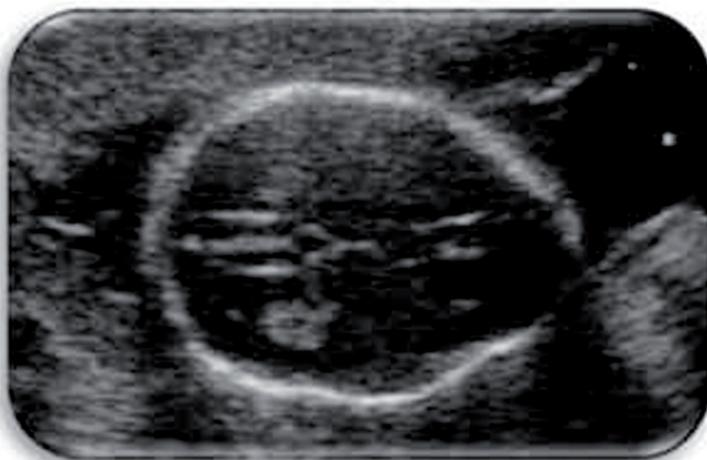


Figure 77 - Lemon sign à gauche et banana sign à droite [229]

2. 2 examens pour le diagnostic de certitude et différentiel

Lorsque les 2 tests précédents sont positifs, 2 nouveaux examens sont proposés aux parents, réalisés en général dans un centre de référence de diagnostic prénatal :

- L'amniocentèse

Dans le liquide amniotique sont dosés 2 marqueurs, L'ALPHA-FOETOPROTEINE et L'ACETYLCHOLINESTERASE. En l'absence de contamination par du sang foetal, leurs taux élevés confirment la présence d'un défaut de fermeture du tube neural de type ouvert et les différencient des malformations congénitales de la paroi abdominale ventrale (c'est-à-dire le gastroschisis et l'omphalocèle).

- L'échographie foetale structurale détaillée

Utilisée pour décrire la malformation mais aussi éliminer une malformation de paroi abdominale ventrale et identifier les malformations associées caractéristiques de foetus dans des anomalies chromosomiques.

3. Autres examens :

- Diagnostic étiologique : le caryotype

Le caryotype foetal, réalisé après un prélèvement de liquide amniotique, peut être examiné pour éliminer des anomalies chromosomiques associées.

- Diagnostic des complications
- Echographie foetale à haute résolution

Après confirmation diagnostique de SB, elle est utilisée, en des mains expertes, pour évaluer les mouvements spontanés des jambes et des pieds, les déformations de la colonne vertébrale, la présence cérébrale de malformation de Chiari II et d'autres anomalies [310].

- IRM foetale ultrarapide

L'IRM prénatale, en séquences pondérées T2 ultrafast, permet de caractériser la malformation de Chiari II et d'autres malformations. De telles études d'ima-

gerie prénatales pourraient aider à prévoir un déficit [311] neurologique et la potentielle déambulation [221].



Figure 78 – IRM foetale ultrafast d'un foetus de 21 semaines de grossesse avec un MMC [312]

- Echocardiographie

Détection d'une éventuelle anomalie cardiaque associée

- Scanner du squelette foetal complet
Bilan des anomalies du rachis et du crâne.

VII) TRAITEMENT FOETAL

1. Prévention primaire : les folates et la vitamine B12

- Historique

La supplémentation en folate est historique grâce aux premières expériences de SMITHELLS, pédiatre universitaire qui travaillait sur un registre de malforma-

tions congénitales et qui consultait de nombreux enfants atteints de spina bifida. Il publia en 1965 dans la section "Communications Préliminaires" du Lancet sur le "métabolisme de l'acide folique et embryopathie humaine". Cet article montrait que les femmes proches de l'accouchement, qui avaient des bébés avec des défauts de fermeture du tube neural ou d'autres malformations congénitales, avaient une augmentation quintuple d'un test d'excrétion de l'acide FormlminoGLUtamique (FIGLU test). Ceci pouvait indiquer une absorption ou un métabolisme défectueux ou une consommation déficiente de folates. Ce n'était que le début des études [313, 314].

Un des succès les plus remarquables de l'épidémiologie a été la démonstration, à la fin du 20ème siècle, que le spina bifida et l'anencéphalie - deux des malformations congénitales les plus communes et sévères - sont causées principalement par une carence en folates. Puis des études cliniques ont prouvé que l'ingestion d'acide folique empêchait le développement des spina bifida causés par une carence en folate. Il fut montré de manière significativement que les femmes consommant des multivitamines de 1 mois avant la grossesse jusqu'au 2ème retard de règles, avait un taux de récurrence de SB de 0,7%; alors que celles sans supplémentation avaient un taux de récurrence de 4,7% [314]. En 1991, l'étude clé MRC confirma qu'une supplémentation en folates des femmes enceintes réduisait significativement de 72% de taux de DTN [315].

Après de nombreux combats politiques, en 1992 les USA furent les premiers à recommander un programme national de supplémentation en acide folique par les instances fédérales des Public Health Service, FDA, et CDC [316]. En 1999 une étude chinoise montra une réduction de 85% de l'incidence du SB et de 40% dans les régions les plus à risque, et de 40% dans les régions à moindre risque [317]. De plus cette supplémentation a permis d'éliminer l'anémie par déficit en folates et de réduire les concentrations moyennes d'homocystéine dans la population.

● Supplémentation en Folates, la vitamine B9

En pratique, les femmes devraient consommer 400 µg soit 0,4 mg de folates par jour pour diminuer drastiquement le développement de SB et anencéphalie [318]. Ceci pourrait être facilement réalisé par supplémentation en acide folique des produits alimen-

taires de base, comme la farine. Étant donné le sérieux et la fréquence des malformations congénitales, et le bas prix et l'efficacité de la supplémentation alimentaire, on penserait que, au moins dans les pays développés, cette supplémentation aurait été une priorité supérieure de l'industrie agroalimentaire. Mais cela n'a pas été le cas. Bien que la supplémentation en acide folique des aliments soit requise dans 40 pays environ, 17 ans après la publication des études randomisées, aucun organisme de réglementation alimentaire n'a appliqué ces exigences rapidement et la majorité de pays n'a toujours pas de supplémentation obligatoire.

Malheureusement l'inaction ou les actions inappropriées d'organismes de réglementation alimentaire dans de nombreux de pays, n'ont permis d'éviter que seulement 10 % des spina bifida évitables par acide folique [220]. Cela reflète un échec grave des politiques de santé publique, lié à un manque de communication entre scientifiques et politiques [319].

2. Thérapie foetale

Après avoir été expérimentée chez l'animal au début des années 1990, la chirurgie foetale des myéloméningocèles 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 enfin prouvé et la plupart des foetus avec spina bifida qui ne subissent pas une IMG (25% aux USA) ont la possibilité d'être traités avant ou après la naissance. Plusieurs études ont examiné si la méthode d'accouchement influence le résultat pour des bébés atteints. ANTEBY et YAGEL [319] ont conclu que, en général, il n'y a aucune preuve formelle que la césarienne améliore le résultat de l'accouchement par voie vaginale des enfants avec SB. Cependant, la césarienne pourrait être justifiée pour de grandes lésions, réduire le risque du trauma, [320] et est réalisée après traitement in utero de SB parce que les forces du travail peuvent produire une déchirure voire une rupture utérine.

a) Médicaments

Aucun traitement n'existe à ce jour.

b) Chirurgie materno-foetale endoscopique

La première réparation prénatale humaine de spina bifida a été réalisée en endoscopie en 1994 par l'équipe de Vanderbilt aux USA sur 4 cas [321]. Insatisfaisant pour le fœtus et dangereux pour la mère et le fœtus, cette technique a été rapidement abandonnée. Elle a été récemment réutilisée avec amélioration de 2 fœtus atteints de myéломéningocèle lombaire en L5 âgés de 22 semaines par une équipe allemande de Bonn, mais cette technique n'est pas encore au point [322].

c) Chirurgie foetale ouverte (CFO) des MMC

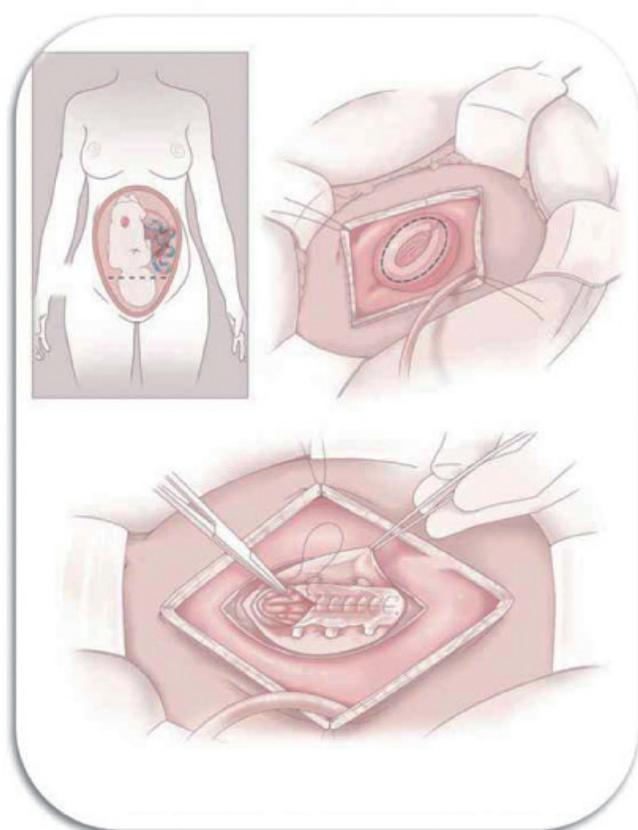


Figure 79 - chirurgie foetale ouverte de MMC[6]

01. JUSTIFICATION DE LA CHIRURGIE FOETALE OUVERTE

i. Pourquoi ?

L'indication chirurgicale dans la myéломéningocèle (MMC) est basée sur la pathogénèse hypothétique en "deux temps" ("two-hit") des défauts de fermeture de tube neural [299]. Cette embryofœtopathie cor-

respond à une anomalie congénitale primaire de la moelle épinière qui devient secondairement endommagée par le milieu intra-utérin. Par conséquent les trois principes chirurgicaux de réparation de MMC consistent en un timing précoce, une fermeture de la dure-mère sur la placode neurale et une couverture cutanée. D'efficacité prouvée, la chirurgie postnatale de MMC a pour but la couverture la moelle épinière exposée, la prévention d'infection, et le traitement de l'hydrocéphalie par un shunt ventriculaire [263]. Les techniques chirurgicales de MMC ont peu changé ces 30 dernières années, bien qu'elles aient été réalisées par des chirurgiens pédiatres de formation générale ou spécialisés en neurochirurgie. Les neurochirurgiens pédiatres n'ont toujours pas trouvé la technique parfaite pour rapprocher l'écart neural à travers la MMC ou empêcher la moelle attachée ultérieure [263, 324]. La technique de fermeture simple et directe de MMC est devenue le standard grâce à sa technique facile et reproductible, sa rapidité et son bas le taux de complications (6% chez le nouveau-né en postopératoire) [324].

Depuis 1993, les études expérimentales sur le fœtus de brebis ont permis de démontrer que la couverture prénatale d'une lésion semblable à un spina bifida préserve la fonction neurologique et réduit la hernie de rhombocéphale (hernie de cervelet et de bulbe) [302, 320, 325, 326].

La première réparation prénatale de MMC humaine a été exécutée par endoscopie en 1994 par Bruner sur 4 cas [321]. Insatisfaisant et dangereux, cette technique a été rapidement abandonnée. En 1997 ont été réalisées au Vanderbilt University Medical Center [327] et au Children's Hospital of Philadelphia [328], les premières fermetures de MMC par chirurgie foetale ouverte (CFO) avec hystérotomie.

Très récemment, Adzick et al. ont prouvé que la chirurgie foetale ouverte de MMC est plus efficace pour le bébé que la chirurgie postnatale [6]. Cette chirurgie permet en effet une plus grande réduction de la hernie du rhombocéphale (malformation de Chiari II), une diminution de l'hydrocéphalie shunt-dépendante et une amélioration des fonctions neurologiques des membres inférieurs [6, 17].

ii. Comment ?

Les buts principaux de la CFO sont la sécurité maternelle primordiale, la prévention du travail préma-

turé et de l'accouchement prématuré, et la fermeture chirurgicale foetale efficace pour préserver les fonctions neurologiques et prévenir les infections.

iii. Quand ?

Le timing de la chirurgie foetale de MMC est limité à un court intervalle de 12 semaines:

après 18 semaines de grossesse (SG), soit 20 semaines d'aménorrhée (SA), à cause des difficultés techniques associées à la petite taille du fœtus et la fragilité des tissus; et avant 30 SG, soit 32 SA, à cause du risque accru de travail prématuré [312].

BENEFICES POTENTIELS (FŒTUS)	RISQUES POTENTIELS (MÈRE ET FŒTUS)
- diminue les besoins de dérivation ventriculo-péritonéale néonatale	- complication infantiles : décès fœtal/néonatal et complications liées à la prématurité
- prévient les complications d'Arnold-Chiari (10-15% de risque de décès jusqu'à l'âge de 5 ans chez les enfants opérés en postnatal; mortalité totale de 15-20% à l'âge de 5 ans)	- complications obstétricales : décès maternel, travail prématuré & accouchement, séparation chorioamniotique, oligohydramnios, œdème pulmonaire, transfusion, infection
- augmente la croissance cérébrale in utero et améliore les fonctions neurodéveloppementales et motrice postnatales	- complications maternelles futures : fertilité & grossesse.

Table 35 – balance des bénéfices risques dans l'indication de chirurgie foetale ouverte pour MMC

Le tableau ci-dessus montre que l'indication de chirurgie foetale ouverte dans les MMC repose sur une balance des bénéfices et risques [17].

iv. Où ?

La CFO est recommandée dans des centres médicaux tertiaires comprenant une maternité de niveau 3, expérimentés dans cette technique chirurgicale et la gestion des complications postopératoires potentielles comme la fuite de liquide amniotique, la séparation des membranes foetales et le travail prématuré. Ces 3 complications peuvent entraîner un accouchement prématuré avec tous ses risques, ainsi que le décès du fœtus.

02. TECHNIQUE CHIRURGICALE FOETALE OUVERTE DES MMC

i. Gestion préopératoire

Le travail coordonné d'une équipe multidisciplinaire de spécialistes de chirurgie maternofoetale est nécessaire pour réaliser une évaluation prénatale complète du couple et de leur bébé-foetus. De plus une information claire et adaptée sur les bénéfices et risques pour le couple mère-foetus est requise [185]. Les préoccupations importantes concernent les problèmes sociaux à gérer avec la famille déstabilisée, le timing de la chirurgie et l'évaluation de malformations associées sévères ou mettant en danger la vie du fœtus.

L'évaluation materno-foetale inclut :

- (1) une échographie prénatale détaillée pour confirmer le diagnostic et détecter d'autres anomalies anatomiques;
- (2) une imagerie par résonance magnétique foetale ultrarapide (ultrafast-IRM) pour obtenir des informations anatomiques supplémentaires;
- (3) une échographie cardiaque foetale pour exclure des défauts cardiaques congénitaux et évaluer la fonction cardiaque foetale;

- (4) une amniocentèse ou une cordocentèse (échantillon de sang ombilical) pour un caryotype foetal [4]. De plus les couples reçoivent une évaluation obstétricale et un conseil génétique.

Dans les centres américains habilités, l'équipe opératoire foetale consiste en deux chirurgiens pédiatres (un général et un neurochirurgien), un périnatalogiste, un obstétricien échographiste et un instrumentiste [4].

ii. Gestion peropératoire

a. Contrôle du travail obstétrical

Les patients sont admis immédiatement avant l'opération pour une surveillance obstétricale rapprochée et l'initiation de la tocolyse. Avec l'expérience, les chirurgiens foetaux ont observé que plus l'hystérotomie est exécutée en fin de grossesse, avec une plus

grande l'incision et une plus longue durée, plus l'utérus devient réactif, augmentant le risque du travail prématuré [185]. L'utérus gestationnel peut être comparé à une véritable pile électrique, qui s'excite et se contracte dès qu'on la traumatise. Ainsi l'incision utérine doit être la plus petite possible et le régime tocolytique agressif pendant les 3 phases pré, per et postopératoires.

En préopératoire est donné l'antibiotique CEPHAZOLIN (1000 mg IV) et le tocolytique anti-inflammatoire Indométacine (50 mg intrarectal ou de per os). La tocolyse peropératoire consiste en une analgésie adéquate et une myorelaxation aux curares.

b. Anesthésie-analgésie

Une combinaison d'anesthésie maternelle générale et péridurale est utilisée pour obtenir une anesthésie du couple mère-foetus et assurer une bonne relaxation utérine. A l'induction la mère inhale un gaz halogéné (ISOFLURANE), puis elle est intubée. Un cathéter épidural est placé permettant l'administration d'analgésiques en continu en postopératoire.

Le maintien de l'anesthésie est accompli avec le gaz halogéné (0.5 % à 2 % d'ISOFLURANE expiré), 50 % de protoxyde d'azote et de l'oxygène. Pour éviter l'oedème pulmonaire maternel et l'hyperglycémie foetale, la tension artérielle systolique doit être maintenue à plus de 100 mmHg et les liquides intraveineux sont limités à du chlorure de sodium à 0.9 % (débit de 100mL/h). Le bloc neuromusculaire est assuré par le curare VECURONIUM.

Après l'hystérotomie le foetus reçoit une injection de morphinique FENTANYL par voie intramusculaire (20 mcg/kg) et de curare VECURONIUM (0.2mg/kg) [6].

c. Conditionnement materno-foetal et installation

Sous anesthésie, intubée et ventilée, la mère est placée en décubitus dorsal avec un billot sous le coté droit. Le but est de surélever l'utérus vers la gauche pour empêcher sa compression de la veine cave inférieure et éviter de compromettre le retour veineux cave.

La surveillance maternelle périopératoire utilise un cathéter central artériel radial, un brassard à tension, une bonne voie veineuse périphérique, une sonde

vésicale, un électrocardiogramme, des bas de contention et un oxymètre de pouls percutané.

Pendant l'intervention, la fonction cardiaque foetale est contrôlée en continu par échocardiographie par le cardiologue pédiatre de l'équipe.

d. Intervention chirurgicale

Elle est réalisée sous anesthésie générale du couple mère-foetus. La chirurgie foetale doit suivre les principes suivants : rapidité, absence de saignement, réparation simple similaire à la technique standard postnatale de fermeture de MMC, sous grossissement par microscope ou loupes [185]. Un échographe stérile en peropératoire est utilisé pour délimiter la position foetale et du placenta. En cas d'hydramnios sévère, il peut être utile d'évacuer à l'aiguille du liquide amniotique pour ne pas sous-estimer les limites du placenta.

i. Ouverture cutanée et utérine [4]

Une incision maternelle cutanée abdominale basse sus-pubienne transversale est d'abord réalisée. Si le placenta est postérieur, une hystérotomie antérieure est effectuée après une incision médiane verticale du fascia, parce que l'utérus peut rester dans l'abdomen. Si le placenta est antérieur, une hystérotomie postérieure est nécessaire après dissection latérale du muscle grand droit de l'abdomen afin d'empêcher la compression des vaisseaux utérins latéraux, parce que l'utérus est extériorisé hors de l'abdomen. Un grand écarteur abdominal en anneau est utilisé pour maintenir l'exposition.

Le bord du placenta est marqué au bistouri électrique sous contrôle échographique. L'hystérotomie, dans sa position et son orientation, est planifiée pour rester parallèle et à au moins 6 cm du bord placentaire et permettre toujours l'exposition de la région opératoire du foetus. Une hystérotomie standard hémostatique est réalisée, facilitée par deux fils tracteurs de taille 0, avec une agrafeuse automatique à agrafes résorbables en acide polyglycolique (COVIDIEN Auto Suture, Norwalk CT).

Cette technique réduit l'hémorragie au minimum, ancre les membranes ensemble et, à l'inverse des agrafes métalliques, n'altère pas la fertilité ultérieure [149, 190, 208]. Du liquide amniotique est prélevé pour analyse biochimique et bactériologique.

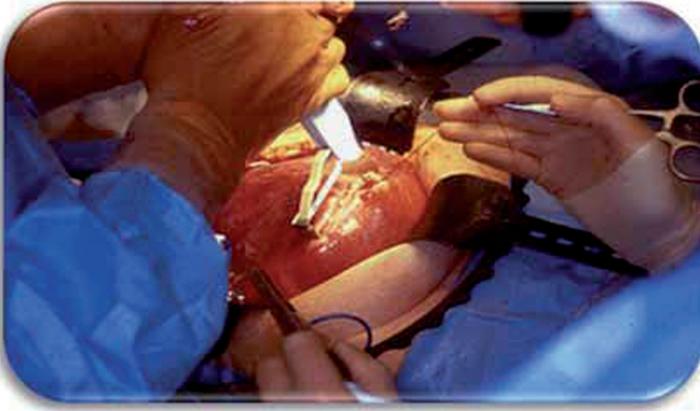


Figure 80 - hystérotomie standard hémostatique réalisée avec une agrafeuse automatique à agrafes résorbables en acide polyglycolique [229]

ii. Exposition et conditionnement foetal

Par guidage échographique, une version manuelle du foetus est indispensable pour exposer la MMC à travers l'incision utérine. Une échocardiographie foetale peropératoire est réalisée en continu pour contrôler le rythme cardiaque foetal et sa fonction ventriculaire. Un monitoring foetal est aussi requis grâce à un oxymètre de pouls miniaturisé, entourant la main ou le pied du bébé et protégé par une feuille d'aluminium recouverte de Tegaderm (3M Company, St Paul, MN, USA) pour limiter l'exposition lumineuse du foetus. Le foetus est réchauffé et laissé en flottaison dans l'utérus par l'administration de Ringer Lactate à 38–40°C avec un pousse-seringue électrique. Enfin une voie veineuse périphérique est placée sur la main du foetus pour injecter du sérum, du sang et/ou des médicaments [4].

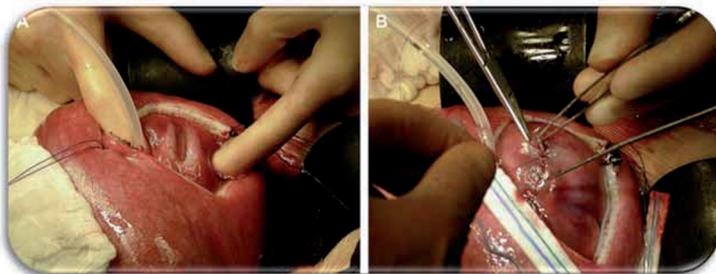


Figure 81 - A- exposition d'un foetus de 22 SG à travers l'hystérotomie révélant le MMC ; B- fermeture cutanée après fermeture durale et fasciomusculaire [48]

iii. Fermeture foetale standard de MMC en 4 étapes et 3 plans [6, 263, 312, 323, 324, 329]:

- Libération prudente de la placode neurale par rapport à toute l'épaisseur de peau et au sac dural de MMC, en préservant les vaisseaux et tous les éléments nerveux. Aucune tentative de fermeture de la placode (reneurulation) n'est faite, de peur de léser la moelle épinière foetale qui est extrêmement friable.
- Libération et fermeture de sac dural pour couvrir la placode par un fin surjet ou par un patch de Duragen® (Integra Life Sciences Corporation, Plainsboro, NJ) si la couche de dure-mère est insuffisante.
- Libération et fermeture des lambeaux paraspiniaux musculofasciaux.
- Fermeture cutanée par un fin surjet intradermique de fil monobrin ou par des points séparés ou par une greffe de derme humaine acellulaire Alloderm® (Life Cell, Branchburg, NJ) [6].

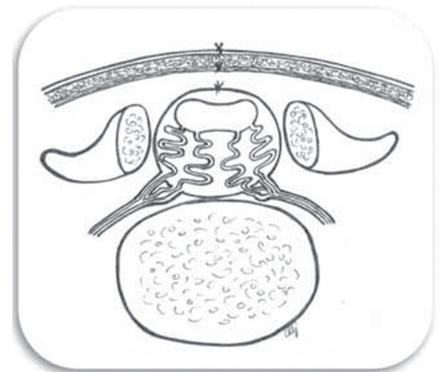
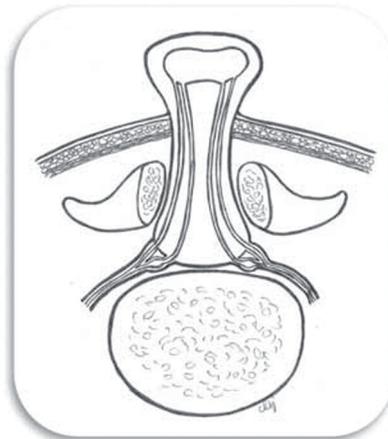


Figure 82 : myéloméningocèle avant (à gauche) et après (à droite) la fermeture chirurgicale en 3 plans

iv. Fermeture utérine et cutanée maternelle [4]

Une fermeture utérine double-couche imperméable est réalisée avec des points séparés de fil de PDS 0 doublement serti suivis d'un surjet de PDS 2-0. Environ 400 ml de Ringer Lactate réchauffé, contenant 500 mg D'OXACILLINE, est instillé dans la cavité amniotique, via un dispositif de réchauffement de liquide, juste avant d'achever le surjet et jusqu'à ce que l'échographie montre un volume de liquide amniotique adéquat.

Les points d'attente sont alors liés et un lambeau de grand omentum est mobilisé et fixé sur la zone d'hystérotomie. L'incision cutanée est fermée en plusieurs couches, de manière habituelle, en terminant par un surjet intradermique. La peau est enfin recouverte d'un pansement transparent de Tegaderm, afin de permettre en postopératoire le placement des dispositifs de surveillance materno-foetale sur la paroi maternelle.

iii. Gestion Postopératoire

a. Prévention postopératoire du travail prématuré [4, 184, 312]

Le régime de tocolyse est complexe et comprend en postopératoire des myorelaxants à modes d'action variés :

- une analgésie adéquate grâce à un cathéter épidural délivrant l'anesthésique Bupivacaine et l'antalgique Morphine ;
- un myorelaxant intraveineux, le Sulfate de Magnésium, débuté pendant la fermeture de l'hystérotomie pour 18-24 h (bolus de 6 g suivi d'une injection en continu de 2-4 g/h) ;
- un anti-inflammatoire intrarectal, l'Indométhacine, donné le soir de l'intervention, un suppositoire de 50 mg toutes les 6 h pendant 48 h ;
- un inhibiteur calcique per-os, la Nifédipine, débuté au 2^e jour postopératoire, un comprimé de 10-20 mg toutes les 6 h jusqu'à l'accouchement.

La surveillance des effets secondaires de ces médicaments est essentielle et repose :

- pour le Sulfate de Mg, sur l'observation de tout signe clinique de toxicité au Mg et sur le contrôle du taux de Mg sanguin ;

- pour l'Indométhacine, sur la recherche d'une fermeture du canal artériel pulmonaire du fœtus et de ses conséquences (insuffisance tricuspide, oligohydramnios) avec quotidiennement une échocardiographie foetale et une échographie foetale.

b. Monitoring materno-foetal [4]

Un tococardiogramme externe enregistre le rythme cardiaque foetal et l'activité utérine. Une échographie quotidienne est réalisée par un échographiste expérimenté pendant toute la durée de l'hospitalisation (en moyenne 4 jours) pour surveiller le bien-être foetal par le score de Manning (mouvements respiratoires, mouvements actifs foetaux globaux, tonus et réflexe foetal, réactivité du rythme cardiaque foetal, quantité de liquide amniotique), l'état des membranes amniotiques et l'évaluation anatomique. La résolution des anomalies échographiques est observée dans les 3 semaines suivantes.

c. Complications postopératoires

Les bénéfices potentiels de la chirurgie prénatale doivent être comparés aux risques de morbidité foetale par prématurité et de morbidité maternelle. Heureusement, jusqu'à ce jour, la chirurgie foetale n'a pas eu à déplorer de décès d'une mère et n'augmente pas le taux de mortalité foetale. Adzick et Co ont très récemment montré [6] que, par rapport à la chirurgie postnatale de MMC, la chirurgie foetale était associée à une augmentation du taux de morbidité :

- pour le foetus : par prématurité et bradycardie ;
- pour la mère : par transfusion, oedème pulmonaire interstitiel non cardiogénique, fuite de liquide amniotique avec oligohydramnios, séparation des membranes chorioamniotiques, rupture des membranes, abruption placentae, rupture utérine et travail prématuré.

Concernant la mère, la chirurgie foetale peut mettre en danger sa vie sans la possibilité d'un bénéfice direct, mais sans la tuer. Cette démarche admirable de la mère du couple peut être comparée aux donneurs vivants d'organe dans les transplantations rénales. La mère subit pendant cette grossesse à risque 2 laparotomies, une lors de la chirurgie foetale, et l'autre lors l'accouchement par césarienne. Ainsi elle est à risque de :

- complications précoces habituelles à toute chirurgie abdominale lourde : hémorragie pouvant nécessiter une transfusion, infection de paroi, éventration, infection utérine, traumatisme utérin irréversible obligeant une hystérectomie, oedème pulmonaire en postopératoire immédiat, réactions allergiques aux médicaments, décès (aucun jusqu'à ce jour).

- Complications tardives lors des prochaines grossesses avec un antécédent de chirurgie utérine : risque de rupture utérine (risque de 6%, identique à celui secondaire à une césarienne classique [188]), implantation anormale du placenta (placenta accreta, placenta percreta).

Concernant le foetus après l'accouchement et en postopératoire de cure de MMC, il est à risque de :

- complications précoces similaires à celles de la chirurgie postnatale : hémorragie, aggravation du niveau neurologique lésionnel médullaire, déhiscence de paroi, infection (de paroi, méningite, du shunt de LCR), fuite de LCR, et rarement iléus postopératoire, entérocolite ulcéronécrosante [6].

- Complications tardives moins fréquentes après chirurgie foetale et nécessitant de multiples interventions : syndrome de moelle attachée basse dans 15-20% des cas, kystes épidermoïde, syringomyélie, malformation de Chiari symptomatique [329-331].

d. Suivi postopératoire en consultation

Par prudence, la mère doit séjourner près du centre compétent médicochirurgical jusqu'à l'accouchement.

- Suivi à Court terme (1 semaine) : dans le service de chirurgie dans une maternité de niveau 3 : examen obstétrical, monitoring cardiotensionnel et tocographique maternel, foetocardiographie et échographie

quotidienne.

- Suivi à Moyen terme (1 mois) : Les 2 premières semaines après la sortie de l'hôpital, la mère doit garder un repos strict avec alitement modifié (autorisation de lever à l'heure du repas et pour utiliser la salle de bains). Par la suite une reprise progressive des activités est permise si l'utérus est au repos [4]. Deux fois par semaine sont réalisés un examen obstétrical et une échographie pour surveiller la mère et le foetus et évaluer le bien-être foetal, la ventriculomégalie et la fonction motrice des membres inférieurs (mouvements des jambes ou pied bot). Une IRM foetale à 3 semaines postopératoire évalue le développement cérébrospinal. À 36 SG soit 38 SA, une amniocentèse est requise pour confirmer la maturité de poumon. S'il est mature, le foetus est accouché par césarienne à 37 SG soit 39 SA, la tocolyse s'arrêtant à 36+6 SG. Parce que l'hystérotomie initiale "de chirurgie foetale" n'est pas faite dans le segment utérin inférieur, toutes les patientes nécessitent une césarienne pour les grossesses ultérieures, afin d'éviter une rupture utérine pendant le travail.

- Suivi à Long terme : en postnatal sont réalisés des examens physiques réguliers avec tests neurologiques, et IRM cérébrospinale.

iv. Résultats de la chirurgie foetale : cf tableau ci-après

Les résultats de la CFO à long terme sont révolutionnaires. Adzick et Co ont tout récemment prouvé que la chirurgie prénatale ouverte des MMC réalisée avant 26 semaines de gestation diminuait le risque de décès ou le besoin de shunt de LCR à l'âge de 12 mois; et à 30 mois, que cette chirurgie améliorait les fonctions mentales et motrices (la marche) et le degré d'hernie de rhombencéphale associée à une malformation de Chiari II [6].

RÉSULTATS CHEZ L'ENFANT (%)	CHIRURGIE FOETALE	CHIRURGIE POSTNATALE (GROUPE CONTRÔLE)	SIGNIFICATIVITÉ (P ≤ 0,05)
A 12 mois			
Shunt cérébral	40	82	< 0,01
Chiari 2 sévère	64	96	< 0,01
A 30 mois			
Développement mental (test psychomoteur de Bailey)	64	58,3	0,03
Fonction motrice & déambulation indépendante à l'examen clinique	42	21	0,03

Table 1 : résultats de janvier 2011 de l'étude américaine randomisée MOMS (Adzick, Thom et al. 2011)

6) CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

Après plus de 30 ans de recherche et grâce aux progrès du diagnostic prénatal très développé en France, la chirurgie foetale est devenue une option thérapeutique pour les enfants atteints d'anomalies congénitales graves.

Les anomalies congénitales toutes confondues sont fréquentes représentant 14% des naissances, sont la première cause de mortalité infantile soit 25% des cas, et sont responsables d'une morbidité lourde tant médicale, psychique que sociale.

Quatre d'entre elles, la hernie diaphragmatique, la malformation adénomatoïde kystique, la séquestration bronchopulmonaire, et le spina bifida représentent 10% des anomalies congénitales majeures, soit 3% des naissances.

Elles sont traitables in utero. C'est la raison pour laquelle nous les avons choisies pour sujet de thèse de doctorat de médecine, de la spécialité de chirurgie pédiatrique.

Après 30 ans de recherche expérimentale et clinique, la chirurgie foetale a progressé d'une thérapie expérimentale à un mode accepté de thérapie pour des maladies foetales choisies. La chirurgie foetale a su répondre à ses 3 principes essentiels : faisabilité maternofoetale, efficacité foetale (survie améliorée), et sécurité maternelle absolue. De plus des équipes pluridisciplinaires dans des centres spécialisés sont essentielles pour le succès d'un programme de thérapie foetale.

Actuellement la chirurgie foetale du spina bifida de type myéломéningocèle ne concerne que certains couples mère-foetus. Elle est réalisée uniquement par hystérotomie, appelée chirurgie foetale ouverte, entre 19 et 26 semaines de grossesse.

Le spina bifida est la première malformation non létale dont l'efficacité de la chirurgie foetale in utero ouverte est démontré depuis début 2011 par une étude randomisée multicentrique américaine [6].

Le talon d'Achille de la chirurgie foetale, qui est le travail et l'accouchement prématurés, reste non solutionné.

Aujourd'hui la prévention des anomalies congénitales est très peu développée tant au niveau politique que scientifique, et tant au niveau des populations que des individus. L'échec de la prévention du spina bifida dans les pays développés est uniquement lié à son absence de mise en application, malgré l'efficacité prouvée de la supplémentation en acide folique. Il devient fondamental de diffuser la supplémentation en folates et vitamines B12, de la mère comme du père avant toute grossesse.



BIBLIOGRAPHIE (résumé)

3. Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, et al: The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 30:653-667, 2010
4. Adzick NS: Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* 15:1-8, 2010
6. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med*, 2011
7. EUROCAT wg: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies, in EUROCAT ESoCA (ed). Newtownabbey, University of Ulster, Northern Ireland, EUROCAT, European surveillance of congenital anomalies, 2004
17. Adzick NS: Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 15:9-14, 2010
38. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al: Spina bifida. *Lancet* 364:1885-1895, 2004
42. Ngo AD, Taylor R, Roberts CL: Paternal exposure to Agent Orange and spina bifida: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 25:37-44, 2010
48. Banhidy F, Lowry RB, Czeizel AE: Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2:100-106, 2005
108. Sanders RC, Blackmon LR, Hogge WA, et al: Structural Fetal Abnormalities: the Total Picture, MOSBY, 2002
130. Bargy F, Sapin E: [Fetal surgery: for what purpose?]. *Pediatrie* 47:347-350, 1992
131. Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, et al: Fetal treatment 1982. *N Engl J Med* 307:1651-1652, 1982
149. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Fetal surgery in the primate. III. Maternal outcome after fetal surgery. *J Pediatr Surg* 21:477-480, 1986
184. Harrison MR, Evans ME, Adzick NS, et al: The unborn patient. Philadelphia, WB Saunders, 2001
185. Harrison M, Evans M, Adzick NS, et al: The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy, Saunders, 2001
188. Wilson RD, Johnson MP, Crombleholme TM, et al: Chorioamniotic membrane separation following open fetal surgery: pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 18:314-320, 2003
190. Farrell JA, Albanese CT, Jennings RW, et al: Maternal fertility is not affected by fetal surgery. *Fetal Diagn Ther* 14:190-192, 1999

208. Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP, et al: Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996-2007). *Am J Obstet Gynecol* 203:209 e201-206, 2010
220. Bell KN, Oakley GP, Jr.: Update on prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:102-107, 2009
221. Oakley GP, Jr.: The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology. *Ann Epidemiol* 19:226-230, 2009
229. Holcomb GW, Murphy JP: *Ashcraft's - Pediatric Surgery*. Philadelphia, PA, Saunders - Elsevier, 2010
263. Albright AL, Pollack I, Adelson P: *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New York, Thieme; 2nd edition, 2007
299. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, et al: The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 26:987-992, 1990
301. Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, et al: Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg* 27:190-193, 1997
302. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al: In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg* 31:397-402, 1996
303. Biggio JR, Jr., Wenstrom KD, Owen J: Fetal open spina bifida: a natural history of disease progression in utero. *Prenat Diagn* 24:287-289, 2004
304. Tulipan N, Hernanz-Schulman M, Bruner JP: Reduced hindbrain herniation after intrauterine myelomeningocele repair: A report of four cases. *Pediatr Neurosurg* 29:274-278, 1998
305. Cabaret AS: *Troubles de fermeture du tube neural : étiopathogénie et facteurs pronostiques, à partir de 83 cas du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de Rennes obstetrics and gynecology*. Rennes, Rennes, France, 2004
306. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, et al: A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 109:409-413, 2002
308. Vachha B, Adams R: Language differences in young children with myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 39:184-189, 2003
309. Kumar P, Burton BK: *Congenital malformations: evidence-based evaluation and management*, 2007
310. Cochrane DD, Wilson RD, Steinbok P, et al: Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counseling and outcome prediction. *Fetal Diagn Ther* 11:159-168, 1996
311. Biggio JR, Jr., Owen J, Wenstrom KD, et al: Can prenatal ultrasound findings predict ambulatory status in fetuses with open spina bifida? *Am J Obstet Gynecol* 185:1016-1020, 2001
312. Sutton LN: In utero surgery for Myelomeningocele and Hydrocephalus, in Albright AL (ed): *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New York, Thieme; 2nd edition, 2007, pp p.313 - 322
313. Oakley GP, Jr., Adams MJ, Jr., James LM: Vitamins and neural tube defects. *Lancet* 2:798-799, 1983
314. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et al: Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1:1027-1031, 1983
315. MRC VSRG: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338:131-137, 1991
316. CDC CfDCaP: Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:(RR-14):11-17, 1992

317. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al: Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 341:1485-1490, 1999
318. Erickson JD: Folic acid and prevention of spina bifida and anencephaly. 10 years after the U.S. Public Health Service recommendation. *MMWR Recomm Rep* 51:1-3, 2002
319. Anteby EY, Yagel S: Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106:5-9, 2003
320. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al: Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 30:1028-1032; discussion 1032-1023, 1995
321. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, et al: Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 180:153-158, 1999
322. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, et al: Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early post-natal neurosurgical intervention. *Surg Endosc* 23:890-895, 2009
323. Sutton LN, Adzick NS, Johnson MP: Fetal surgery for myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 19:587-591, 2003
324. Albright L, Pollack I, Adelson P: *Operative Techniques in Pediatric Neurosurgery*. New York, THIEME, 2001
325. 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* 38:451-458; discussion 451-458, 2003
326. Copeland ML, Bruner JP, Richards WO, et al: A model for in utero endoscopic treatment of myelomeningocele. *Neurosurgery* 33:542-544; discussion 545, 1993
327. Tulipan N, Bruner JP: Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatr Neurosurg* 28:177-180, 1998
328. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, et al: Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 352:1675-1676, 1998
329. Kim D, Betz R, Huhn S, et al: *Surgery of the Pediatric Spine*. New York, THIEME MEDICAL PUBLISHERS, 2008
331. Pang D: Surgical complications of open spinal dysraphism. *Neurosurg Clin N Am* 6:243-257, 1995

Copyright© tous droits réservés.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 16 20-36 38



A.S.B.H.

CS 9001 - 3 bis avenue Arduin - 94420 Le Plessis Tréville
Tél. : **0800.21.21.05** (*appel gratuit depuis un poste fixe*)
Fax : 01.45.93.07.32 - Email : spina-bifida@wanadoo.fr
Site : www.spina-bifida.org
N° d'agrément : 94 MT 187