

**Centre de Référence des malformations vertébrales et  
médullaires (CRMR C-MAVEM Trousseau)**

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **Prise en charge des dysraphismes en période périnatale**

Argumentaire scientifique

**Septembre 2021**

# ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

## Table des matières

<b>PREAMBULE</b> .....	<b>4</b>
<b>OBJECTIFS DU PNDS</b> .....	<b>4</b>
<b>1. GENERALITES</b> .....	<b>5</b>
1.1. DEFINITION GLOBALE DES DYSRAPHISMES .....	5
1.2. CLASSIFICATION .....	5
1.2.1. <i>Dysraphismes ouverts</i> .....	6
1.2.2. <i>Dysraphismes fermés</i> .....	6
1.2.3. <i>Formes frontières</i> .....	6
1.3. ÉPIDEMIOLOGIE .....	7
1.4. FACTEURS DE RISQUE .....	11
1.5. DEFINITIONS ANATOMIQUES .....	13
1.6. CONSEQUENCES CLINIQUES DES DYSRAPHISMES .....	16
1.6.1. <i>Myéломéningocèles / myélocèles</i> .....	16
1.6.2. <i>Limited dorsal myeloschisis</i> .....	19
1.6.3. <i>Lipomyéломéningocèle</i> .....	19
1.6.4. <i>Mye-LDM</i> .....	19
<b>2. PREVENTION</b> .....	<b>20</b>
2.1. EFFICACITE DE L'ACIDE FOLIQUE .....	20
2.2. RECOMMANDATIONS .....	20
<b>3. PRISE EN CHARGE ANTENATALE</b> .....	<b>23</b>
3.1. DEPISTAGE .....	23
3.1.1. <i>Performances du dépistage échographique</i> .....	23
3.1.2. <i>Âge gestationnel au moment du diagnostic anténatal</i> .....	23
3.1.3. <i>Dysraphismes accessibles au diagnostic anténatal</i> .....	23
3.1.4. <i>Modalités du dépistage échographique</i> .....	23
3.2. SEMIOLOGIE ECHOGRAPHIQUE .....	24
3.2.1. <i>Dysraphismes ouverts</i> .....	24
3.2.2. <i>Dysraphismes fermés</i> .....	28
3.2.3. <i>Forme frontière : Myé-LDM</i> .....	29
3.3. DIAGNOSTIC .....	30
3.3.1. <i>Dosage de l'alphafoetoprotéine maternelle</i> .....	30
3.3.2. <i>Échographie de référence</i> .....	30
3.3.3. <i>Prélèvement invasif</i> .....	33
3.3.4. <i>IRM fœtale</i> .....	34
3.4. ORIENTATION / PARCOURS DE SOINS .....	35
3.5. INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE .....	37
3.5.1. <i>Indication</i> .....	37
3.5.2. <i>Prévalence</i> .....	37
3.5.3. <i>Examen foetopathologique en cas d'IMG</i> .....	37
3.6. CHIRURGIE FŒTALE .....	40
3.6.1. <i>Rationnel de la chirurgie fœtale</i> .....	40
3.6.2. <i>Expérimentations animales</i> .....	40
3.6.3. <i>Premières expérimentations chez l'Homme</i> .....	40
3.6.4. <i>Management of Myelomeningocele Study (MOMS)</i> .....	40

3.6.5. Grossesses ultérieures .....	43
3.6.6. Fœtoscopie.....	43
3.6.7. Comparaison fœtoscopie et chirurgie à ciel ouvert .....	44
3.6.8. Pratiques françaises .....	44
3.7. POURSUITE DE LA GROSSESSE SANS CHIRURGIE .....	47
3.8. INFORMATION PRENATALE .....	47
<b>4. PRISE EN CHARGE A LA NAISSANCE .....</b>	<b>49</b>
4.1. VOIE D'ACCOUCHEMENT.....	49
4.2. TERME D'ACCOUCHEMENT .....	50
4.3. LIEU D'ACCOUCHEMENT .....	50
4.4. ORGANISATION DE LA NAISSANCE : RESUME .....	51
4.5. PRISE EN CHARGE EN SALLE DE NAISSANCE ET PREMIERS JOURS DE VIE.....	51
<b>5. PRISE EN CHARGE POST-NATALE.....</b>	<b>52</b>
5.1. EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES EN PERIODE NEONATALE .....	52
5.2. PRISE EN CHARGE NEUROCHIRURGICALE A COURT ET MOYEN TERME.....	53
5.2.1. Chirurgie locale.....	53
5.2.2. Chirurgie de dérivation ventriculaire .....	54
5.3. PRISE EN CHARGE MPR ET ORTHOPEDIQUE .....	56
5.3.1. Place de la kinésithérapie dans les six premiers mois de vie .....	56
5.3.2. Prise en charge des anomalies orthopédiques (déformation des membres inférieurs) .....	56
5.3.3. Prise en charge des troubles urologiques vésico-sphinctériens .....	58
5.3.4. Prise en charge des troubles ano-rectaux .....	63
5.4. PRISE EN CHARGE PSYCHO-SOCIALE.....	64
5.5. ENVISAGER UNE FUTURE GROSSESSE .....	64

## Préambule

Ce PNDS s'intéresse à la prise en charge des dysraphismes spinaux (incluant la myéloméningocèle) en période anténatale et postnatale **jusqu'à 6 mois de vie**.

Le travail proposé inclus :

- le présent **argumentaire scientifique** (ou texte long) qui comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées
- le **PNDS** (ou texte court) qui comprend notamment la synthèse pour le médecin traitant.

Le PNDS sur les dysraphismes a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## Objectifs du PNDS

L'objectif de ce PNDS est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique des dysraphismes à partir des données de la littérature et des recommandations actuelles.

Il permettra :

- d'explicitier aux professionnels de santé le parcours de soins, en cours de grossesse, suivant un diagnostic prénatal (et concernant le fœtus) et pour la période post-natale chez les enfants atteints de dysraphismes.
- d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de ces fœtus et enfants au sein du territoire français.

Ce PNDS est destiné aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des dysraphismes : médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, radiologues, neurochirurgiens, chirurgiens orthopédiques, pédiatres, réanimateurs pédiatriques, médecins spécialisés en Médecine Physique et Réadaptation, urologues, gastroentérologues, kinésithérapeutes, infirmiers...

Il pourra aussi servir de support informatif pour les (futurs) parents dont le fœtus présente un dysraphisme.

Afin de couvrir la période périnatale, nous décrirons la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la conception à la naissance (période anténatale), la prise en charge au moment de la naissance et jusqu'à 6 mois de vie (période postnatale).

# 1. Généralités

## 1.1. Définition globale des dysraphismes

Les dysraphismes font partie des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) au sein desquelles on distingue :

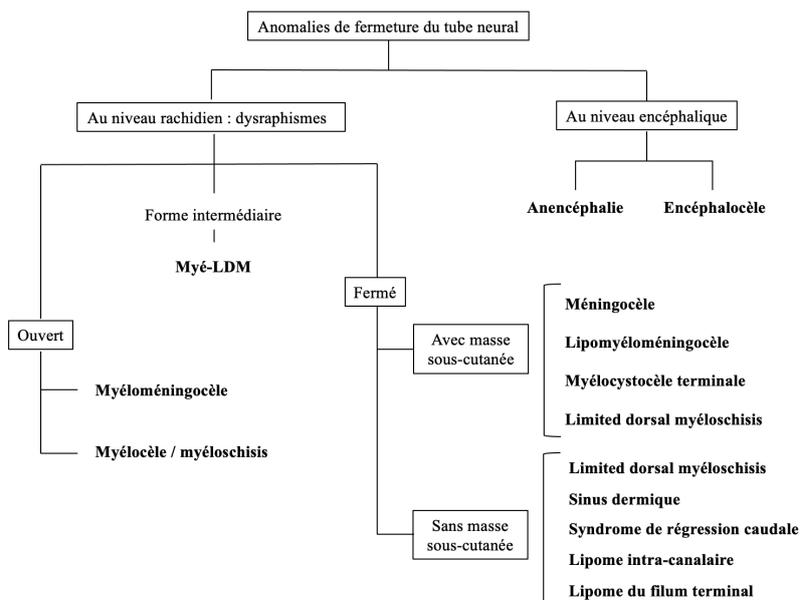
- Au niveau du pôle céphalique :
  - l'anencéphalie
  - la méningo-encéphalocèle
- Au niveau de la moelle et des vertèbres : les dysraphismes (ou dysraphies spinales)

Un dysraphisme spinal est donc une malformation résultant d'un défaut de fermeture des éléments constitutifs du rachis et de la moelle épinière. Ils sont secondaires à un défaut de fermeture du tube neural dans sa portion distale. Ils peuvent être liés à une anomalie au cours de la neurulation primaire, secondaire ou jonctionnelle qui a lieu dans les premières semaines de gestation. Le spectre de pathologies secondaires à cette absence de fermeture est très large, et atteint à des degrés variables : la moelle épinière, les vertèbres, les racines nerveuses et les téguments en regard.

## 1.2. Classification

La classification des dysraphismes repose sur une description anatomique. Les dysraphismes peuvent être divisés en dysraphismes ouverts et dysraphismes fermés, selon qu'il existe ou non une discontinuité du revêtement cutané de la lésion.

La **figure 1** résumé la classification des dysraphismes.



**Figure 1.** Classification des anomalies de fermeture du tube neural, comprenant les dysraphismes.

A noter que le terme « spina bifida » n'est plus utilisé car impropre pour parler des dysraphismes. En effet, il désigne en fait l'anomalie osseuse caractérisée par l'ouverture de l'arc postérieur avec le dédoublement de l'épineuse. Un spina bifida est donc présent en cas de dysraphisme mais peut aussi être présent alors que la moelle est normale.

### *1.2.1. Dysraphismes ouverts*

Au sein des dysraphismes ouverts, il existe une exposition des structures nerveuses et méningées, non recouvertes par du tissu cutané, en dehors du canal rachidien.

Le caractère ouvert du dysraphisme sous-entend donc :

- l'exposition de la moelle et des structures nerveuses à l'environnement intra-utérin
- la fuite du liquide céphalo-rachidien (LCR) à travers le défaut, ce qui est associé à la présence d'anomalies cérébrales.

Il existe deux entités de dysraphismes ouverts :

- La myéломéningocèle (MMC) qui représente la forme la plus fréquente de dysraphisme.
- La myélocèle, encore appelée myéloschisis, qui correspond à un défaut vertébral avec extériorisation de la moelle épinière sans sac, ni hernie des structures méningées.

### *1.2.2. Dysraphismes fermés*

Les dysraphismes fermés sont constitués, quant à eux, d'une malformation vertébro-médullaire épidermisée. Il n'y a donc pas de fuite de LCR ni d'exposition des structures nerveuses à l'environnement amniotique intra-utérin.

Du fait de l'absence d'écoulement de LCR, il n'existe pas de signes cérébraux dans les dysraphismes fermés.

Il existe plusieurs entités anatomiques qui peuvent être classées selon la présence ou non d'une masse sous-cutanée.

- Avec masse sous-cutanée (méningocèle et/ou lipome sous-cutané)
  - limited dorsal myeloschisis
  - lipomyéломéningocèle
  - myélocystocèle terminale
- Sans masse sous-cutanée (mais avec stigmate cutané)
  - limited dorsal myeloschisis (sans masse)
  - sinus dermique
  - lipome intra-dural
  - lipome du filum terminal
  - syndrome de régression caudale

### *1.2.3. Formes frontières*

Depuis quelques années, une nouvelle forme de dysraphisme a été décrite. Il s'agit d'une forme frontière, appelée Myé-LDM, qui présente à la fois des caractéristiques des dysraphismes fermés et des dysraphismes ouverts.

### 1.3. Épidémiologie

- Pour évaluer l'incidence des AFTN et des dysraphismes, il faut bien distinguer :
- la prévalence totale = fréquence de l'ensemble des cas (nés vivants, mort-nés ou interruption médicale de la grossesse) pour 10 000 grossesses
  - la prévalence parmi les naissances vivantes = fréquence des cas nés vivants pour 10 000 naissances vivantes.

Ceci est notamment important dans les pays à fort taux d'interruption médicale de grossesse (IMG).

La prévalence totale des AFTN se situe autour de 9,0 / 10 000 naissances en Europe tandis que celle des dysraphismes se situe autour de 5,0 / 10 000 naissances (1). Ces chiffres sont similaires en France (2,3).

Concernant la prévalence parmi les naissances vivantes, le taux de dysraphismes en France est moins élevé compte tenu du taux d'IMG.

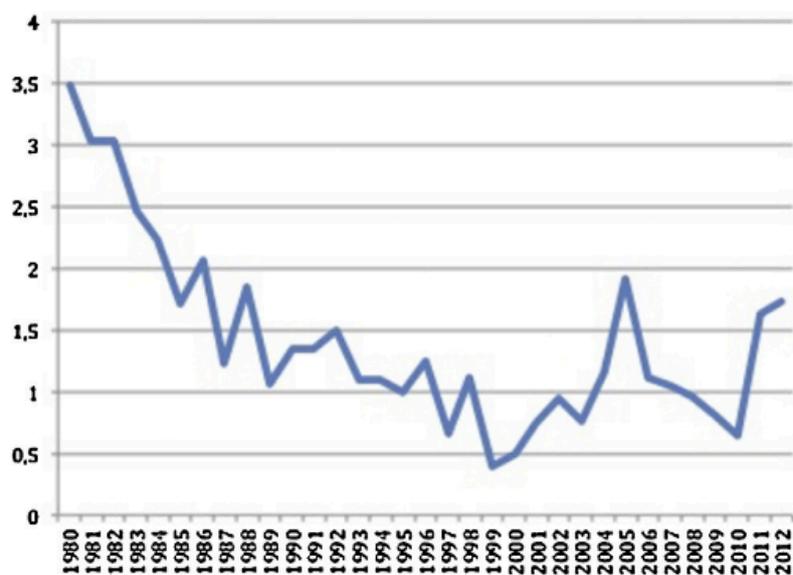
En France, 90,1% des dysraphismes ouverts sont diagnostiqués en anténatal avec 85,1% d'IMG (3). Ainsi, en 2012, la prévalence d'enfants né vivants présentant un dysraphisme était inférieure à 2 cas / 10 000 naissances vivantes (1).

Au sein des données épidémiologiques disponibles, le terme « spina bifida » est encore employé sans qu'il soit spécifié si cela englobe tous les dysraphismes ou uniquement les MMC. Il n'y a pas actuellement pas de données disponibles distinguant les différents types de dysraphismes. La myéломéningocèle est tout de même le dysraphisme le plus fréquent et le plus fréquemment diagnostiqué en anténatal.

Le tableau 1 reprend les chiffres de prévalence des dysraphismes et AFTN en France et en Europe.

**Tableau 1.** Chiffres de prévalence des dysraphismes et des AFTN en France et en Europe

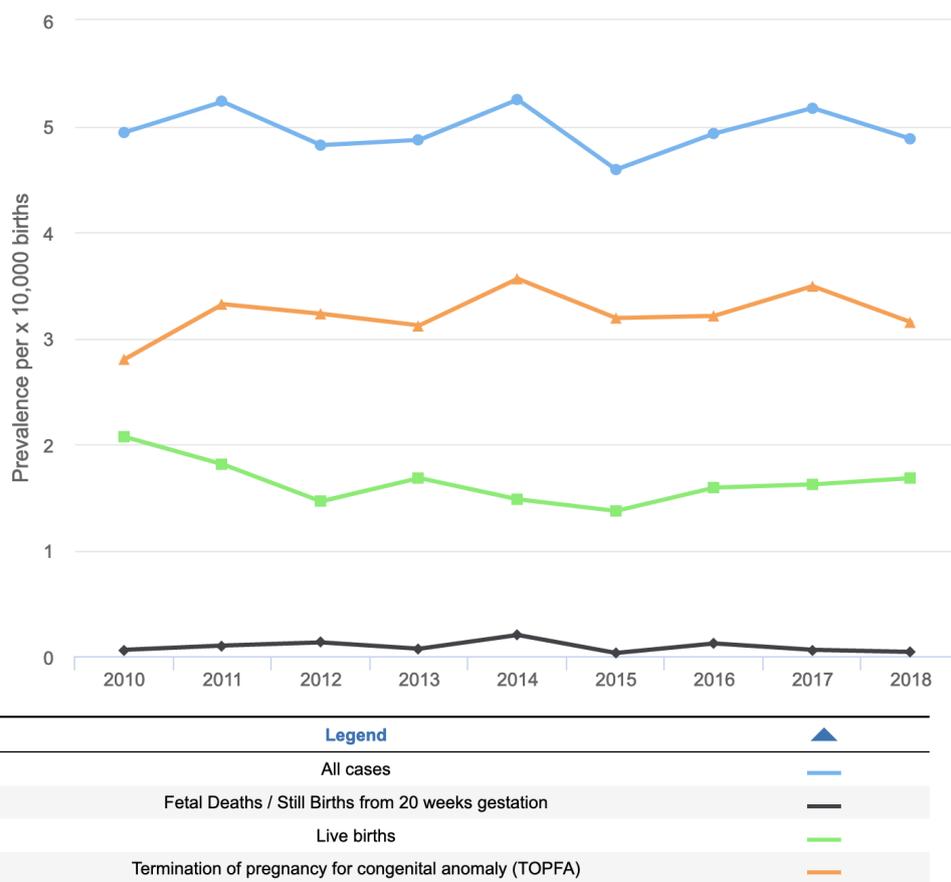
	Etude / source	Années	Pays	Prévalence totale (cas / 10 000 naissances)
AFTN	EUROCAT	1991-2011	Europe	9,1
	Zagangor and al. (4)	Revue de la littérature	Europe	9
	Registre des malformation congénitales d'Alsace (5)	1995-2009	France (Alsace)	14
Dysraphismes	EUROCAT	2002	France (Auvergne)	8,2
	EUROCAT	2003-2012	France (Ile de la Réunion)	18,4
	EUROCAT	2003-2012	France (Paris)	11,6
	EUROCAT	1991-2011	Europe	3-4
	De Vigan and al (3)	1981-2014	Paris	5,0
	EUROCAT	2000-2010	Europe	4,7
	EUROCAT	1991-2011	Europe	4,6
	Stoll and all. (2)	1979-2008	France (Bas-Rhin)	4,8
	EUROCAT	2002	France (Auvergne)	3,0
	EUROCAT	2003-2012	France (Ile de la Réunion)	9,1
	EUROCAT	2003-2012	France (Paris)	5,1
	EUROCAT	1991-2011	France (Paris)	4,9
	Registre des malformation congénitales d'Alsace (5)	1995-2009	France (Alsace)	6,4



**Figure 2.** Chiffres de prévalence des dysraphismes (enfants nés vivants) en France entre 1980 et 2012 pour 10 000 naissances vivantes.

**Tableau 2.** Chiffres de prévalence des dysraphismes selon EUROCAT en Europe, à Paris et en Irlande pour 10 000 grossesses.

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



**Figure 3.** Chiffres EUROCAT 2010-2018

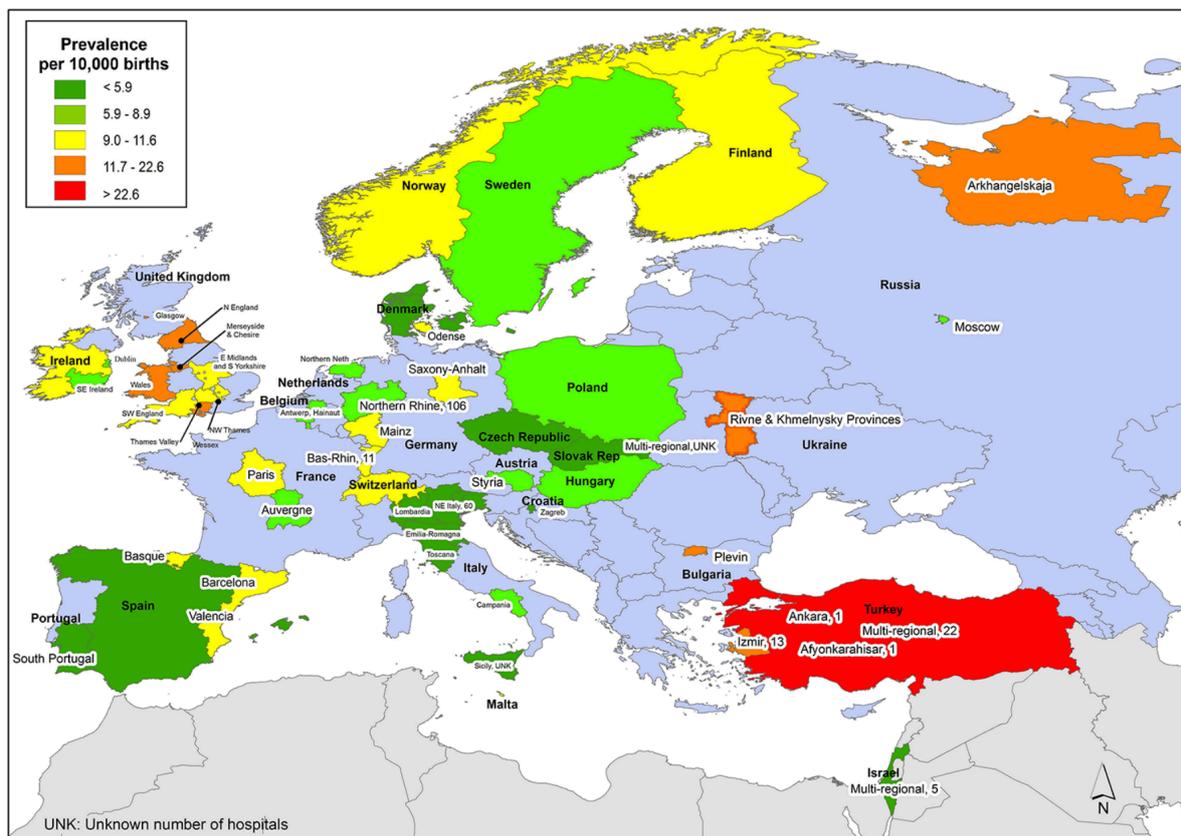
**Tableau 3.** Dernières données (2018) selon EUROCAT

**Prevalence per 10,000 births. 2018 to 2018 - All full registries - Include genetic anomalies**

Anomaly group	Cases	Live	Still	TOPFA
-- Spina Bifida	4.88 (4.27 - 5.54)	1.68 (1.34 - 2.09)	0.04 (0.00 - 0.15)	3.15 (2.67 - 3.70)

*Disparité géographique*

La prévalence des dysraphismes varie selon les pays et les zones géographiques (figure X). Certains pays rapportent des prévalences totales inférieures à 1 cas / 10 000 naissances. C'est le cas de certains pays d'Asie (Japon, Thaïlande, Vietnam), tandis que d'autres pays rapportent des prévalences totales à 19,7 cas pour 10 000 naissances (Turquie).



**Figure 4.** Prévalence totale des AFTN en Europe selon les pays ou régions (4)

### *Disparité ethnique*

Il existe également des variations de prévalence selon les origines ethniques. A titre d'exemple, aux États-Unis, il a été observé que les AFTN étaient plus fréquentes dans les populations hispanique et caucasienne que dans les populations afro-américaine et asiatique (6).

## 1.4. Facteurs de risque

Les dysraphismes ont une origine multifactorielle. Certains facteurs de risques sont rapportés comme étant associés avec un sur-risque de survenue d'un dysraphisme. Cependant, l'étiologie est souvent indéterminée. Dans une étude évaluant la part attribuable d'un ensemble de facteurs de risques connus chez une population de femmes avec un fœtus porteur d'un dysraphisme, seuls 28% des cas pouvaient être attribués à un de ces facteurs (7).

La connaissance de ces facteurs de risques permet de proposer une prise en charge préventive adaptée aux femmes ayant un risque élevé d'AFTN, notamment en ce qui concerne la supplémentation folique périconceptionnelle.

### Carence en folates

Le rôle de la carence en vitamine B9 a d'abord été suspecté par la constatation d'un taux plus élevé d'AFTN chez des femmes dénutries (8,9).

Cette hypothèse a ensuite été confirmée par la comparaison des taux plasmatiques de folates entre des femmes enceintes d'un fœtus présentant une AFTN et des femmes enceintes d'un fœtus sans malformation. Il a été montré qu'il existait une différence des taux plasmatiques médians d'environ 38% entre ces femmes (10).

Enfin, l'effet protecteur incontestable de la supplémentation périconceptionnelle en vitamine B9 sur la réduction du risque d'AFTN est venu confirmer ces hypothèses, notamment avec la réalisation du premier essai randomisé dans les années 1980 (11). La supplémentation périconceptionnelle en acide folique est abordée dans le chapitre « Prévention » du PNDS.

### Traitements antiépileptiques

Certains traitements antiépileptiques, par leur action probable sur le métabolisme des folates, sont tératogènes et entraînent des AFTN (12). Il s'agit notamment de l'acide valproïque et de la carbamazépine qui induisent un sur-risque d'AFTN (dont les dysraphismes) (13–15).

En cas de projet de grossesse, l'indication du traitement antiépileptique doit donc être revue avec le neurologue. La poursuite d'un traitement antiépileptique devra se faire à la dose minimale efficace et si possible en mono-thérapie. Un relai avec un traitement moins à risque doit être discuté en pré-conceptionnel, prenant en compte la sévérité de l'épilepsie. En effet, l'acide valproïque semble plus à risque que la carbamazépine. En cas de poursuite du traitement, il est recommandé une supplémentation périconceptionnelle renforcée en acide folique (16).

### Diabète

De nombreuses études observationnelles rétrospectives et prospectives ont montré qu'il existait un sur-risque de dysraphisme fœtal chez les mères présentant un diabète antérieur à la grossesse (17). Une étude cas-témoins réalisée aux Etats-Unis et au Canada entre 1976 et 2011 a comparé 1154 cas de dysraphisme à 9439 témoins. L'odds ratio (OR) ajusté pour le diabète préexistant était de 1,84 (18). Une autre étude cas-témoins finlandaise réalisée entre 2000 et

2014 a comparé 181 cas de dysraphisme à 876 672 témoins. Un diabète préexistant était présent dans 2,2% des cas de dysraphisme et 0,5% des témoins. L'OR était de 4,35 (19).

Le risque semble être corrélé à l'équilibre glycémique maternel au moment de l'organogénèse. Ainsi, il est important que toute patiente présentant un diabète soit informée de la nécessité d'une prise en charge préconceptionnelle afin d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant avant toute grossesse. En effet, la survenue de malformations fœtales (comme les AFTN) est plus fréquente lorsque le diabète est mal contrôlé dans les premières semaines de la vie embryonnaire mais ce risque rejoint celui de la population générale si l'équilibre est optimal.

Par ailleurs, il conviendra de prescrire une supplémentation périconceptionnelle renforcée en acide folique (5 mg/jour) chez les patientes diabétiques.

A noter que le syndrome de régression caudale, syndrome malformatif rare associant à des degrés variables une agénésie des vertèbres sacrées et coccygiennes avec un raccourcissement du fémur et des anomalies génito-urinaires et cardio-vasculaires, est associé au diabète maternelle (prévalence deux fois plus importante que dans la population générale).

### Obésité maternelle

De nombreuses études cliniques observationnelles ont montré qu'il existait un sur-risque de dysraphisme fœtal chez les mères présentant un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> (20,21).

Il n'existe pas de données sur l'intérêt d'une supplémentation renforcée en acide folique dans cette indication.

### Carence en vitamine B12

La carence en vitamine B12 est également rapportée comme étant un facteur de risque d'AFTN (22–25). Cependant, il n'existe pas de données évaluant l'intérêt d'un dosage systématique de la vitamine B12 en préconceptionnel en population générale.

Certaines situations cliniques sont à risque d'hypovitaminose B12 telles que la maladie cœliaque ou l'antécédent de chirurgie bariatrique (court-circuit gastrique). Il est recommandé de réaliser un dosage de la vitamine B12 dans ces situations et de procéder à une supplémentation préconceptionnelle si nécessaire.

### Histoire familiale

Il existe un risque augmenté d'AFTN dans la fratrie des enfants présentant eux-mêmes une AFTN (26,27).

### Facteurs génétiques et chromosomiques

#### *Anomalies chromosomiques*

Certains cas de dysraphismes sont associés à des anomalies chromosomiques ou aneuploïdies (trisomie 13 ou trisomie 18). Les dysraphismes sont alors généralement associés à d'autres malformations (syndromes polymalformatifs) (28–30).

### *Anomalies génétiques*

De nombreux gènes ont été suspectés comme étant associés aux dysraphismes et AFTN. Ils comprennent d'une part des gènes impliqués dans le développement mais aussi des gènes intervenant dans le métabolisme des folates. A ce jour, aucun gène majeur n'a été identifié chez l'Homme.

A l'heure actuelle, sur le plan génétique, seule une recherche d'anomalies chromosomiques est réalisée en anténatal dans le cadre d'un dysraphisme.

Certains syndromes, associés à des mutations connues, peuvent inclure certains dysraphismes. A titre d'exemple, le syndrome de Currarino (regroupant de manière variable des anomalies médullaires ou vertébrales, des anomalies ano-rectales, des anomalies rénales) est la conséquence d'une mutation du gène HLXB9.

## 1.5. Définitions anatomiques

Au sein de ce PNDS, nous nous intéresserons à 5 formes de dysraphismes :

- La myéломéningocèle (MMC)
- La myélocèle ou myéloschisis
- Le Limited Dorsal Myéloschisis (LDM)
- Le MyeLDM
- La lipomyéломéningocèle

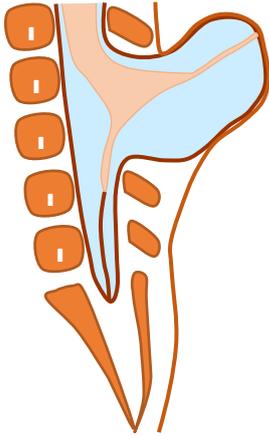
Nous avons choisi de traiter ces cinq malformations pour plusieurs raisons :

- elles sont accessibles à un diagnostic prénatal
- il s'agit des formes les plus fréquemment observées en prénatal
- bien qu'elles ne partagent pas le même pronostic, leur description anatomique et radiologique est similaire nécessitant parfois une expertise pouvant redresser le diagnostic
- d'autres PNDS sont en cours de rédaction (notamment sur le lipome intra-dural et le lipome du filum terminal).

Ces 5 entités anatomiques sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4.** Formes anatomiques de dysraphisme

	<p><b>La myéloméningocèle (MMC)</b></p> <p>Dysraphisme OUVERT</p> <p>Lésion SACCULAIRE</p> <p>Elle correspond à l'extériorisation, à travers un défaut osseux, d'une partie du contenu du canal rachidien sans revêtement cutané. Le défaut peut toucher n'importe quel niveau rachidien mais est majoritairement situé au niveau lombo-sacré.</p> <p>Description anatomique :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Défaut osseux</li><li>- Moelle bas attachée</li><li>- Présence d'un sac postérieur</li><li>- Hernie de la moelle épinière sous la forme d'une placode qui est visible au sommet du sac</li><li>- Hernie de la membrane arachnoïdienne autour de la moelle, formant la paroi du sac</li><li>- Présence de racines nerveuses dans le sac</li></ul>
	<p><b>La myélocèle ou myéloschisis</b></p> <p>Dysraphisme OUVERT</p> <p>Lésion NON SACCULAIRE</p> <p>Elle consiste en la protrusion postérieure et extériorisée de la moelle épinière à travers un défaut osseux sans hernie des méninges et sans sac, sous forme d'une placode visible sur la surface du défaut osseux.</p>



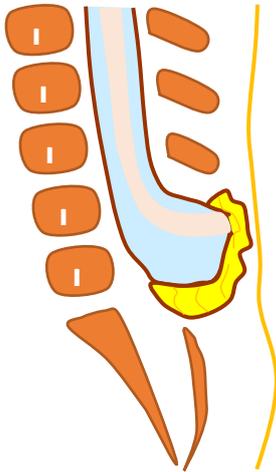
### Le Limited Dorsal Myeloschisis (LDM)

Dysraphisme FERMÉ

Formes SACCULAIRES ou NON SACCULAIRES

Description anatomique :

- Défect osseux
- Masse liquidienne postérieure
- Attraction postérieure de la moelle
- Revêtement cutané
- Tige fibroneurale reliant la moelle à la périphérie du sac
- Retour de la moelle dans le canal rachidien en aval du défaut sauf si celui-ci est très bas situé

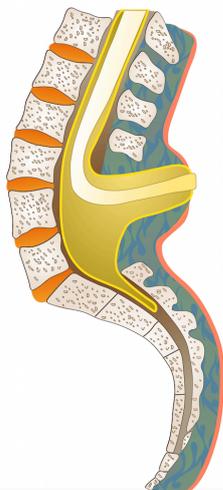


### La Lipomyéломéningocèle

Dysraphisme FERMÉ

Description anatomique :

- moelle bas attachée
- lipome intra et extra-canalair



### Le Myé-LDM

Forme FRONTIERE

Il s'agit d'une forme intermédiaire à mi-chemin entre le LDM et la MMC. Son individualisation au sein des dysraphismes est très récente (31,32).

La description de cette entité est difficile à résumer car toutes les formes intermédiaires peuvent se voir.

## 1.6. Conséquences cliniques des dysraphismes

Les signes cliniques et les conséquences des dysraphismes divergent selon :

- le type de dysraphisme
- le caractère ouvert ou fermé du dysraphisme
- le niveau d'atteinte

Le pronostic de l'atteinte neurologique varie des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques des LDM aux formes sévères de MMC responsables d'un handicap complexe.

### 1.6.1. Myéломéningocèles / myélocèles

#### Phénotype de la lésion

L'aspect d'une MMC correspond à une lésion kystique postérieure où la moelle apparaît sous la forme d'une placode en regard du sommet de la lésion kystique. En cas de myélocèle, la moelle apparaît tout de même au sein d'une lésion plane. Ces lésions peuvent être localisées à tous les niveaux du rachis (lombo-sacrée, thoraco-lombaire, sacrée, cervicale).

#### Troubles moteurs

La MMC et la myélocèle sont responsables de troubles moteurs quasiment constants dont la sévérité dépend du niveau métamérique de la lésion.

Le déficit moteur correspond à une paraplégie flasque (en cas de niveau lombaire haut).

Il existe une classification de l'International Myelodysplasia Study Group pour l'évaluation des enfants présentant une MMC (33) :

Niveau	Fonctions motrices
T10	Diminution de la force musculaire de la partie inférieure du tronc, aucun mouvement des membres inférieurs
T12	Possibilité de flexion latérale du tronc (muscle carré des lombes), aucun mouvement des membres inférieurs
L2	Flexion de la hanche, adduction de hanche
L3	Flexion de la hanche, extension du genou
L4	Extension du genou, dorsiflexion et inversion de la cheville
L5	Flexion du genou, dorsiflexion, flexion plantaire et inversion de la cheville
S1	Au moins deux parmi : muscle grand fessier fonctionnel (extension et rotation latérale de la cuisse, stabilité de la hanche), muscle moyen fessier fonctionnel (abduction de la cuisse, rotation de la jambe), flexion plantaire, stabilité de la hanche
S2/S3	Force musculaire normale de tous les groupes musculaires du tronc et des membres inférieurs ou maximum deux groupes musculaires avec une force ne permettant pas de mouvement contre résistance

La fonction des muscles atteints sera corrélée avec l'impact sur la déambulation du patient.

Concernant les MMC et myélocèles lombo-sacrés, la classification de Schurtleff sépare les patients en trois groupes (34) :

Niveau de la lésion	Atteinte musculaire	Impact sur la déambulation
L2 ou supérieur	- Quadriceps - Muscles fessiers	Les enfants ont besoin d'appareillages étendus ou de fauteuil roulant à l'âge adulte
L3-L4-L5	- Muscles moyen et grand fessier	Déambulation possible avec attelles courtes et cannes
S1 ou inférieur	- Muscle triceps sural	Déambulation possible avec attelles courtes suropédieuses sans canne

### **Troubles sensitifs**

Les MMC et myélocèles sont responsables d'un déficit sensitif dans le territoire lié à la lésion métamérique.

### **Atteinte cutanée**

Les patients présentant une MMC ou myélocèle peuvent présenter des complications cutanées à type d'escarres au niveau des zones d'appui. Ceci est dû aux troubles moteurs, sensitifs et orthopédiques liés à la pathologie mais aussi aux appareillages et chaussages dans le cadre de leur prise en charge.

La fréquence des escarres chez les patients atteints de dysraphismes est importante avec une prévalence supérieure à 30% (35–37).

### **Atteintes vertébrales et articulaires**

En raison du déficit neurologique induit, on peut aussi observer :

- des anomalies vertébrales à type de scoliose ou cyphose (38), à noter qu'il peut aussi s'agir de malformations rachidiennes initiales (cyphose angulaire)
- des anomalies articulaires au niveau des hanches ou des genoux (38)

### **Atteinte des membres inférieurs**

Les MMC et myélocèles sont associées à des malformations des membres inférieurs à type de malposition des pieds (pied varus équin, pied bot...). Elles concernent environ 75% des patients présentant une MMC ou myélocèle. Ces malformations peuvent être unilatérales ou bilatérales (39).

## **Troubles urinaires**

Selon les études publiées, environ 75% des patients présentant une MMC ou myélocèle auront des troubles des fonctions urinaires (40) mais il semblerait qu'ils soient présents dans la quasi-totalité des patients atteints de MMC et que les taux rapportés dans les études viennent du fait que la distinction entre les dysraphismes n'est pas parfaite. Il s'agit de dysfonctionnements vésico-sphinctériens liés à une innervation anormale du muscle détrusor de la vessie et du sphincter.

Le principal symptôme est représenté par l'incontinence urinaire par regorgement. Les mécanismes de cette incontinence sont multiples :

- soit la vessie est hypotonique, ce qui entraîne une vidange vésicale imparfaite. L'insuffisance sphinctérienne associée entraînera donc des mictions par regorgement.
- soit la vessie est hypertonique/spastique avec défaut de coordination entre la vessie et le sphincter, ce qui entraînera une rétention aiguë d'urine et donc des mictions par regorgement.

Les patients ont un risque augmenté d'infections urinaires en raison de la vidange vésicale imparfaite, du reflux urétéral possible et des traitements associés (sondages urinaires).

Les épisodes répétés d'infections urinaires ainsi que l'augmentation de la pression au niveau des voies urinaires peuvent retentir sur le haut appareil urinaire et entraîner une insuffisance rénale. Celle-ci concernerait jusqu'à 15% des patients ayant une myéломéningocèle lombaire après 20 ans d'évolution (41).

L'insuffisance rénale terminale représente une des premières causes de mortalité chez les patients atteints de myéломéningocèles (42).

## **Troubles intestinaux**

Les complications intestinales engendrées par les MMC sont représentées par la constipation et l'incontinence anale. Ces troubles sont fréquents puisqu'une étude nordique sur 527 enfants avec MMC de 4 à 18 ans a montré que 78% d'entre eux avaient des troubles intestinaux (43). Durant les six premiers mois de vie, la constipation représente la seule manifestation de ces troubles intestinaux et reste rare puisqu'elle apparaît plutôt après la diversification. Il n'est pas possible de différencier la constipation neurologique d'une constipation banale. Seule la sévérité guide les choix thérapeutiques. Elle peut nécessiter la prescription de laxatifs et/ou de lavements. Il n'existe pas de données sur la prévalence de la constipation chez les enfants de moins de 6 mois.

## **Autres symptômes en rapport avec l'hydrocéphalie et la malformation de Chiari de type 2**

Chez le nourrisson, l'hydrocéphalie est responsable d'une augmentation du périmètre crânien et de signes d'hypertension intracrânienne (bombement de la fontanelle antérieure, disjonction des sutures, regard en coucher de soleil). La malformation de Chiari de type 2 est une malformation spécifique des dysraphismes ouverts, malformation qui atteint le contenu de la fosse postérieure elle-même et du tronc cérébral. Le caractère malformatif et la compression mécanique peuvent induire, en cas de formes sévères, une compression des amygdales cérébelleuses et des paires crâniennes (risque d'apnées et insuffisance respiratoire, de paralysie laryngée, de troubles de la déglutition) (44). Même si ces formes sévères sont rares, 30% des

enfants atteints de MMC présentent des symptômes modérés tels que des difficultés d'alimentation ou un reflux gastro-œsophagien.

#### *1.6.2. Limited dorsal myéloschisis*

##### **Phénotype de la lésion**

Au niveau cutané, la lésion peut être sacculaire ou non sacculaire. Elle est toujours recouverte par le revêtement cutané. Ces lésions peuvent être localisées à tous les niveaux du rachis avec une prédilection pour les régions lombaire et sacrée.

##### **Symptômes**

Les symptômes cliniques sont représentés par le déficit moteur et/ou sensitif et les troubles sphinctériens. Cependant, le pronostic est bien meilleur que celui des dysraphismes ouverts. Beaucoup de formes sont asymptomatiques et en cas de symptômes, ceux-ci sont en général modérés. Le pronostic cognitif est normal. Il peut exister un syndrome lésionnel suspendu du fait de la traction de la tige neurogliale sur la partie postérieure de la moelle.

#### *1.6.3. Lipomyéломéningocèle*

##### **Phénotype de la lésion**

Au niveau cutané, on peut observer une masse lipomateuse recouverte de peau dans la région lombaire le plus fréquemment.

##### **Symptômes**

Deux tiers des lipomes sont asymptomatiques et le diagnostic peut être fortuit. A noter que ces chiffres sont ceux des lipomes en général et que les lipomyéломéningocèles sont une variété de lipome du cône de plutôt mauvais pronostic par rapport aux autres. En cas de symptômes, les troubles sphinctériens sont prédominants par rapport aux troubles sensitivo-moteurs. Ceux-ci restent modérés par rapport aux dysraphismes ouverts.

#### *1.6.4. Mye-LDM*

Le Myé-LDM est une entité d'individualisation récente, représentant un trait d'union entre les différents dysraphismes. La classification des dysraphismes pourrait en fait être décrite comme une continuité plus que comme une dualité et le myé-LDM partagerait des caractéristiques phénotypiques propres aux dysraphismes fermés et aux dysraphismes ouverts. Il n'existe actuellement pas de grandes séries sur des cas de myé-LDM. Il est donc difficile de décrire leurs caractéristiques cliniques mais celles-ci sont probablement variables allant de formes asymptomatiques proches des cas de LDM à des formes plus sévères proches des cas de MMC (45)

## 2. Prévention

### 2.1. Efficacité de l'acide folique

De nombreuses études ont montré que la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural était réduite par la supplémentation périconceptionnelle en acide folique.

#### Essais randomisés

Le premier essai randomisé publié en 1991 dans le *Lancet* a comparé la supplémentation en folates à une supplémentation avec d'autres vitamines (A, D, B1, B2, B6, C et nicotinamide) sur 33 centres, 17 pays et 1817 femmes. Il était observé une réduction de 72% des AFTN par la supplémentation périconceptionnelle à la dose de 4 mg/jour (11). Un second essai randomisé publié en 1992 dans le *New England Journal of Medicine* a comparé une supplémentation par de l'acide folique (à la dose de 0,8 mg/jour) à d'autres vitamines, nutriments et minéraux. Cet essai Hongrois, réalisé sur 4753 femmes, retrouvait aussi une différence significative entre les deux groupes.

#### Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont ensuite été réalisées. Celle de Lumley en 2001 regroupant 4 études randomisées et 6425 femmes, a montré que la supplémentation en folates diminuait la prévalence des AFTN, que la femme ait un antécédent d'enfant avec AFTN ou non (RR : 0,28 ; IC 95 % : 0,13 à 0,58) (46). Celle de Blencowe en 2010 a montré une réduction de 70% des AFTN en prévention secondaire (3 études) et une réduction de 62% des AFTN en prévention primaire (4 études) (47). La méta-analyse de la Cochrane de 2010 qui a porté sur 5 études (1 étude de prévention primaire et 4 études de prévention secondaire) et 6105 femmes, a montré un effet protecteur de l'acide folique sur les AFTN (RR=0,28) quelle que soit la dose utilisée (48).

### 2.2. Recommandations

Recommandations **internationales** de l'OMS en 2006 (49)

Supplémentation en acide folique pour toute femme qui a un projet de grossesse :

- **à démarrer au mieux 2 mois avant la grossesse**
- **jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée**
- **à la dose de 0,4 mg**
- **pour les femmes ayant un antécédent d'AFTN, de diabète ou de traitement antiépileptique : dose augmentée à 5 mg**

Recommandations **françaises** (HAS)

Trois documents abordent la supplémentation périconceptionnelle en acide folique :

- *Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé (Avril 2005) (50)*

Les femmes enceintes (et celles qui ont un projet de grossesse) doivent être informées que l'acide folique en complément nutritionnel, **28 jours avant la conception et jusqu'à 12 semaines de gestation**, réduit le risque de malformation du tube neural (anencéphalie, spina bifida). La dose recommandée est de 400 microgrammes par jour (grade A). La supplémentation systématique en folates pendant la suite de la grossesse n'a pas démontré son intérêt (grade B).

- *Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer (Septembre 2009) (51)*

**Prévenir les anomalies de fermeture du tube neural par un apport en folates (à partir du moment où la femme a un souhait de grossesse, prescrire les folates lors de la consultation préconceptionnelle et prolonger la prise jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée à la dose de 400 microgrammes par jour).**

- *Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées (MAJ 2016) (52)*

Complément nutritionnel : supplémentation en folates à raison de 0,4 mg/jour jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée

Résumé des situations associées au dosage de l'acide folique :

Situations	Posologie de l'acide folique
Population générale	0,4 mg
Antécédent d'AFTN	5 mg
Diabète préexistant	5 mg
Traitement antiépileptique	5 mg
Obésité maternelle	0,4 mg

### Impact des recommandations

Malgré les recommandations, il n'y a pas eu de réduction de la prévalence des AFTN en Europe (53). Plusieurs explications sont possibles : un défaut de prescription par les professionnels de santé, une mauvaise observance et adhérence du traitement mais aussi un manque de programmation concernant un projet de grossesse.

### Adhésion aux recommandations

En France, selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2016, seules 23% des femmes étaient supplémentées en acide folique avant la grossesse mais, la proportion de femmes ayant commencé à prendre de l'acide folique avant leur grossesse a très fortement augmenté entre 2010 et 2016, passant de 14,8 % à 23,2 % (54).

Une étude récente s'est intéressée au taux de dispensation pharmaceutique d'acide folique pour chaque grossesse de 2006 à 2016 sur un échantillon représentatif de la population française. La dispensation périconceptionnelle était de 14,3% et la dispensation préconceptionnelle était de 6,4% (55). Ces taux sont probablement légèrement sous-estimés car ne prenant pas en compte les achats en ventre libre (mais uniquement sur prescription médicale).

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Nationale Périnatale de 2011 a montré que même lorsque la grossesse était planifiée (c'est-à-dire ayant conduit à une consultation médicale préconceptionnelle), la supplémentation préconceptionnelle en acide folique était faiblement répandue témoignant potentiellement de la faible prescription de l'acide folique par les professionnels de santé.

## Enrichissement de l'alimentation dans la population générale

Selon une étude américaine, la moitié des grossesses ne seraient pas planifiées (56) ne permettant donc pas une supplémentation préconceptionnelle optimale. Ceci a été un argument pour l'enrichissement global de l'alimentation en acide folique.

La politique d'enrichissement de la farine en acide folique dans la population générale a permis une réduction de la prévention des AFTN dans de nombreux pays (57). Elle est actuellement obligatoire dans 59 pays à travers le monde (58). A titre d'exemple, elle aurait diminué le taux d'AFTN de 1,07 à 0,7 / 1000 naissances aux États-Unis (59) et de 1,58 à 0,86 / 1000 naissances au Canada (60). Cette politique n'est actuellement pas mise en place en France.

## 3. Prise en charge anténatale

### 3.1. Dépistage

Les dysraphismes peuvent être dépistés au cours du suivi échographique anténatal.

#### *3.1.1. Performances du dépistage échographique*

Selon les données du Registre des malformations congénitales d'Alsace (1995-2009), le taux de diagnostic prénatal des dysraphismes était de **81%** (5). On observe une augmentation de ce taux entre 1995-1999 (75%) et 2005-2009 (84%). Le Registre des malformations congénitales de Paris, qui inclut l'ensemble des MMC fœtales de 1992 à 2000, rapporte un taux de diagnostic prénatal de **90,1%** (3). A noter qu'il s'agit de dysraphismes ouverts dans la très grande majorité des cas. Selon les données de l'EUROCAT entre 2012 et 2016, le taux de dépistage prénatal des MMC en Europe était de **89,1%**.

#### *3.1.2. Âge gestationnel au moment du diagnostic anténatal*

Dans la majorité des cas, le diagnostic est porté lors de l'échographie du deuxième trimestre (20-25 SA suivant les recommandations de la Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale 2016).

Selon les données du Registre des malformations congénitales d'Alsace (5), le diagnostic était réalisé :

- au 1<sup>er</sup> trimestre (< 14 SA) dans 10% des cas
- au 2<sup>ème</sup> trimestre (15-28 SA) dans 91% des cas
- au 3<sup>ème</sup> trimestre (> 28 SA) dans 9% des cas

#### *3.1.3. Dysraphismes accessibles au diagnostic anténatal*

Parmi les cinq types de dysraphismes traités dans ce PNDS, tous sont accessibles à un dépistage prénatal par échographie hormis les formes non sacculaires de LDM.

#### *3.1.4. Modalités du dépistage échographique*

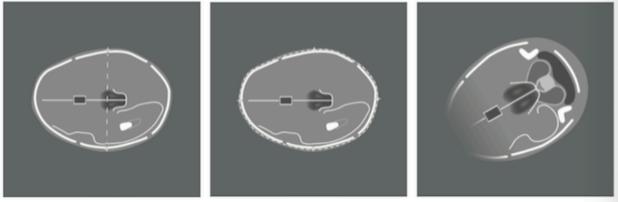
Selon le Rapport de la Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale de 2016, trois examens systématiques sont recommandés :

- l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre (entre 11 SA et 13 SA + 6 jours)
- l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre (entre 20 et 25 SA)
- l'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre (entre 30 et 35 SA)

Au cours de ces examens échographiques, certains éléments détaillés ci-après, pouvant permettre le diagnostic de dysraphisme, doivent figurer dans le compte-rendu de l'échographie.

L'échographie de seconde intention, dite « de diagnostic » est indiquée quand il existe un risque accru d'anomalie morphologique fœtale ou quand une anomalie est suspectée à l'échographie de dépistage.

Nous résumons dans le tableau suivant les éléments indispensables devant faire partie des examens échographiques de dépistage et pouvant permettre le dépistage d'un dysraphisme :

	<b>1<sup>er</sup> trimestre</b>	<b>2<sup>ème</sup> trimestre</b>	<b>3<sup>ème</sup> trimestre</b>
<b>Éléments recommandés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La mesure du diamètre bipariétal</li> <li>- L'aspect de la ligne médiane</li> <li>- L'aspect des contours de la boîte crânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'aspect du rachis</li> <li>- L'aspect du contour de la boîte crânienne</li> <li>- L'aspect des ventricules latéraux</li> <li>- L'aspect de la fosse postérieure et du cervelet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'aspect du rachis</li> <li>- L'aspect du contour de la boîte crânienne</li> <li>- L'aspect des ventricules latéraux</li> <li>- L'aspect de la fosse postérieure et du cervelet</li> </ul>
<b>Cliché(s) recommandé(s)</b>	 <p>Coupe sagittale médiane du pôle céphalique fœtal.</p>	 <p>Coupe sagittale médiane du rachis</p>  <p>Coupe transversale du pôle encéphalique Coupe de la fosse postérieure et du cervelet</p>	

## 3.2. Sémiologie échographique

### 3.2.1. Dysraphismes ouverts

#### *Myéloméningocèle*

#### **1<sup>er</sup> trimestre**

Plusieurs signes peuvent être mis en évidence dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : des signes directs et des signes indirects.

#### **Signes directs**

La mise en évidence des signes directs repose sur l'examen du rachis en coupe sagittale médiane ou en coupe transversale. Il n'est possible que lorsqu'une masse liquidienne postérieure caractérise le dysraphisme. L'utilisation de la sonde vaginale à haute fréquence permet une meilleure résolution et un meilleur examen du rachis.

Le taux de détection des MMC par visualisation directe du défaut au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse était de :

- 50 % des cas dans une revue de la littérature (61)
- 60% des cas dans une récente étude multicentrique allemande prospective portant sur 16 164 fœtus (62), cependant tous les cas détectés n'étaient visibles qu'à partir de la 13<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

Plus le défaut est bas situé et plus le sac est petit, plus le diagnostic est difficile. Ceci est dû entre autres au fait que la colonne vertébrale n'est pas encore totalement ossifiée (63).

### Signes indirects

Depuis quelques années, il a été montré que l'analyse précoce de la fosse cérébrale postérieure dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre permettrait un diagnostic précoce des dysraphismes. Ceci sous-entend bien sûr le caractère ouvert du dysraphisme avec une fuite du LCR (comme dans la myéloméningocèle).

Les signes indirects sont les suivants :

- la disparition de la clarté intracérébrale (4<sup>ème</sup> ventricule)
- la disparition de la grande citerne (cisterna magna)
- la bascule postérieure du tronc cérébral vers l'os occipital
- le déplacement caudal des structures cérébelleuses
- la mesure du diamètre bipariétal (BIP) inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile ou un ratio BIP/diamètre abdominal transverse inférieur ou égal à 1.

La majorité de ces signes sont visibles sur des coupes réalisées lors de l'examen de dépistage de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre (mesure de la clarté nucale dans le cadre du dépistage des aneuploïdies).

#### *Disparition de la clarté intracérébrale*

La première description de la clarté intracérébrale a été faite en 2009 par Chaoui et al. (64). Elle est visible sur la coupe sagittale médiane du fœtus, réalisée pour la mesure de la clarté nucale. L'étude consistait en la comparaison rétrospective de la présence ou de l'absence de la clarté intracérébrale (entre le tronc cérébral et le plexus choroïde) sur 204 fœtus. Sur les 200 fœtus normaux (sans dysraphisme), la clarté intracérébrale était visible mais chez les 4 fœtus atteints de spina bifida, elle n'était pas visible. Depuis cette première description, de nombreuses études se sont intéressées à la sensibilité, la spécificité et la faisabilité de cette technique. Il semblerait que la détection de la clarté intracérébrale soit très variable dans les données de la littérature (65).

Sensibilité de l'absence de visualisation de la clarté intracérébrale :

- Fong et al. (66) : 50%
- Chen et al. (62) : 20%
- Mangione et al. (67) : 28,8 à 48,1% (4 reviewers)

#### *Disparition de la grande citerne (cisterna magna)*

La non visualisation de la grande citerne (ou une mesure inférieure au 50<sup>ème</sup> percentile) aurait une sensibilité pour la MMC allant de 50 à 73% (61,62,65,67).

Dans une étude portant sur la détection des anomalies de la fosse cérébrale postérieure dans le diagnostic du spina bifida, la non visualisation de la grande citerne semblerait être l'anomalie la plus performante (67).

#### *Bascule postérieure du tronc cérébral vers l'os occipital*

Sensibilité : 23,8 à 83,9% (67).

La présence d'au moins un de ces 3 signes permettrait une détection dans 50- à 90% des cas (67).

#### *Mesure du diamètre bipariétal (BIP)*

La mesure du BIP au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est souvent réalisée. En l'absence de la cavité du septum pellucidum (non visible à ce stade), la mesure du BIP doit être effectuée sur la coupe axiale symétrique la plus large possible.

Dans une étude incluant 34951 grossesses consécutives, le BIP était inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile dans 22 des 44 cas de spina bifida (50%) (68).

Sur une cohorte de 20 551 échographies réalisées entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée et analysées rétrospectivement, un BIP inférieur ou égal au 5<sup>ème</sup> percentile permettait une détection de 46,2% des cas de spina bifida et un ratio BIP/diamètre abdominal transverse inférieur ou égal à 1 permettait une détection de 76,9% des cas de spina bifida (69).

Il n'est actuellement pas recommandé de rechercher ces signes en pratique courante.

### **Échographies du 2<sup>ème</sup> trimestre et 3<sup>ème</sup> trimestre**

Le diagnostic de dysraphisme est plus fréquemment porté au deuxième trimestre de la grossesse, notamment lors de l'échographie de dépistage réalisée entre 20 et 25 SA.

Des anomalies visualisées dès le 1<sup>er</sup> trimestre ou bien des antécédents familiaux peuvent poser l'indication d'une échographie morphologique précoce (vers 18 SA) où certains signes sont déjà bien visibles.

#### **Signes directs de la MMC**

Coupe sagittale médiane :

- masse liquidienne postérieure
- anéchogène
- recouverte d'une paroi échogène fine
- visualisation de la moelle jusqu'au défaut rachidien puis de la placode neurale à la face dorsale du sac
- racines nerveuses visibles sous la forme de travées échogènes à l'intérieur de la masse liquidienne qui se déploient de chaque côté de la placode

Coupe axiale :

- écartement des lames vertébrales avec parallélisme ou éversion (en U ou en V)

### Coupe coronale

- l'écartement des lames est responsable d'une perte du parallélisme des bords latéraux du rachis et d'un élargissement du canal rachidien. La placode est bien vue en coupe coronale sous la forme de deux bourrelets hyperéchogènes

### Signes indirects cérébraux

Les signes indirects associés témoignent du caractère ouvert du dysraphisme.

#### *Malformation de Chiari de type II*

Elle est présente dans 100% des cas de MMC (70).

- Coupe axiale :

- cervelet de forme anormale, à concavité antérieure
- diamètre transverse du cervelet (DTC) non mesurable
- cervelet plaqué sur la paroi postérieure
- effacement de la grande citerne

- Coupe sagittale :

- Absence d'individualisation du vermis qui est engagé dans le foramen magnum. La partie basse du vermis est responsable d'une hyperéchogénicité en arrière de l'extrémité supérieure de la moelle cervicale.

#### *Ventriculomégalie*

Une ventriculomégalie est définie par une mesure des ventricules latéraux supérieure à 10 mm sur une coupe axiale et selon des critères stricts. Une ventriculomégalie est rapportée dans 46 à 90% des cas de MMC (70,71). En cas de ventriculomégalie importante, il est possible d'observer une rupture septale et un prolapsus du plexus choroïde dans le ventricule controlatéral. Un aspect particulier des ventricules est également observé en cas de ventriculomégalie chez les fœtus MMC, caractérisé par une forme triangulaire des cornes frontales visible principalement sur les coupes coronales (72,73).

#### *Microcéphalie*

Elle est définie par un périmètre céphalique inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile. Elle est observée chez 46 à 70% des fœtus porteur d'une MMC (70,71).

#### *Aplatissement des os frontaux*

En cas de MMC, le crâne fœtal peut avoir une forme particulière avec un aplatissement des os frontaux, communément appelé le « signe du citron ».

Ces signes indirects, plus faciles à identifier dans le cadre d'un examen échographique de dépistage des malformations représentent souvent un signal d'alerte pour l'opérateur et conduisent à un examen plus minutieux du rachis fœtal.

#### *Autres*

Il existe d'autres anomalies cérébrales fœtales associées aux MMC que la malformation de Chiari de type 2 ou la dilatation ventriculaire. Sur une cohorte de 70 fœtus atteints de MMC, étaient retrouvés (70) :

- des anomalies du corps calleux (60% des cas) à type de corps calleux trop court et/ou incomplet et/ou épais
- des hétérotopies nodulaires périventriculaires (11% des cas)
- des anomalies de la giration (3% des cas)

Certaines de ces anomalies, telles que les hétérotopies nodulaires, peuvent être particulièrement difficiles à objectiver à l'échographie et ne seront visibles qu'en IRM.

### Signes indirects extra-cérébraux

Au niveau des membres inférieurs, il est possible d'observer des malformations des pieds tels qu'un varus équin unilatéral ou bilatéral et une amyotrophie des mollets. Ces anomalies sont visibles sur les coupes sagittales et axiales des membres inférieurs.

### *Myéloschisis*

#### **1<sup>er</sup> trimestre**

Les signes directs sont encore plus difficiles à distinguer au 1<sup>er</sup> trimestre compte tenu de l'absence de sac. Les signes indirects, quant à eux, sont identiques à ceux de la MMC.

#### **2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre**

En cas de myéloschisis, les signes directs sont plus discrets compte tenu de l'absence de sac. On observe tout de même :

- la perte de continuité du revêtement cutané
- l'écartement des lames peut également être visualisé sur les coupes axiales et coronales
- l'élargissement du canal rachidien
- la moelle bas attachée, visible jusqu'au défaut rachidien

Dans ces formes non sacculaires, c'est le plus souvent la présence des signes indirects crânio-cérébraux qui orientera l'échographiste vers un examen plus détaillé du rachis fœtal.

Les signes indirects, quant à eux, sont identiques à ceux de la MMC.

### *3.2.2. Dysraphismes fermés*

#### *Limited dorsal myéloschisis (LDM)*

#### **1<sup>er</sup> trimestre**

Aucune donnée dans la littérature n'est disponible concernant le diagnostic des LDM au cours de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre. Par définition, il n'existe pas de signe indirect. En revanche, les formes sacculaires de LDM pourraient être visibles dès le 1<sup>er</sup> trimestre mais la description anatomique précise et la distinction avec une MMC semble difficile aussi précocement.

#### **2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres**

Il s'agit d'un dysraphisme fermé ne présentant donc essentiellement que des signes directs au niveau du rachis. Il existe des formes sacculaires ou non sacculaires. Seules les formes sacculaires sont décrites en anténatal.

Les caractéristiques échographiques spécifiques du LDM sont les suivantes (74) :

- Défect rachidien avec conservation de la convergence des lames qui sont écartées
- présence d'une lésion sacculaire au niveau du rachis recouverte d'un revêtement épais en continuité avec la peau adjacente
- moelle bas attachée visible jusqu'au défect
- au sein du sac, visibilité de la moelle épinière et d'une ou plusieurs tiges plus fines, tendues entre cette structure et le revêtement périphérique
- selon la hauteur du défect, la moelle pénètre dans le sac puis réintègre plus bas le canal rachidien (formes cervico-thoraco-lombaires) ou bien ébauche une réintégration dans le canal rachidien mais reste dans le sac (formes sacrées).
- absence de placode visible
- absence de racines nerveuses visibles au sein du sac

Il n'y a pas de signes crânio-cérébraux associés mais la grande citerne est souvent de petite taille. Toutefois, les hémisphères cérébraux et le vermis sont bien identifiés.

Il n'existe pas de signes indirects extra-cérébraux notamment au niveau des membres inférieurs.

Certains dysraphismes (tels que les LDM non sacculaires) peuvent être évoqués uniquement sur une situation de moelle bas attachée.

### *Lipomyéломéningocèle*

La lipomyéломéningocèle se caractérise par la présence d'un lipome intra et/ou extra-dural.

Par définition, il n'existe pas de signe indirect en cas de lipomyéломéningocèle.

A l'échographie, on peut observer (75–77) :

- un défect rachidien avec conservation de la convergence des lames
- une masse endo-canalair hyperéchogène, au contact de la moelle, débordant plus ou moins en arrière du rachis et recouverte d'une paroi épaisse en continuité avec les téguments adjacents
- une moelle bas attachée visible jusqu'au défect rachidien

La masse sous-cutanée est composée d'une extériorisation extra-canalair d'une moelle au cône indéfini (MYELO) en contact avec une masse lipomateuse (LIPO) entourée d'une poche liquidienne (LCR : MENINGOCELE).

### *3.2.3. Forme frontière : Myé-LDM*

L'émergence d'une forme frontière de dysraphisme, appelée MyeLDM, est très récente (31,32). Cette forme qui partagerait à la fois des caractéristiques des dysraphismes fermés et des dysraphismes ouverts est peu connue. Sa description échographie est très peu connue et n'a fait l'objet que d'une publication récente (45).

### **1<sup>er</sup> trimestre**

Aucune donnée dans la littérature n'est disponible concernant le diagnostic des myé-LDM au cours de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre.

## 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

Sur les 20 fœtus identifiés comme porteur d'un myé-LDM dans la série anténatale publiée par Vande Perre (45), les données échographiques prénatales étaient les suivantes :

- signes cérébraux : grande citerne diminuée de taille (95%), aplatissement des os frontaux (50%), malformation de Chiari II (40%), corps calleux court (37%), ventriculomégalie modérée (50%, moyenne de la dilatation : 13 mm)
- signes directs : présence d'un sac dans 90% des cas, anomalie des lames postérieures dans 60% des cas, anomalies du cône médullaire
- signes indirects extra-cérébraux non présents (pas d'anomalie des membres inférieurs)

Il faut surtout insister pour dire que les fœtus présentent à la fois des caractéristiques de dysraphisme ouvert et fermé dans des proportions variables et que tous les intermédiaires entre MMC et LDM sont possibles.

Trois notions sont à prendre en compte dans la description d'un MyeLDM :

- le degré d'ouverture de la malformation essentiellement sur les signes indirects cérébraux
- le degré malformatif de la terminaison médullaire (cône normal/moelle effilée avec attache sous forme de bouton neural/cône inobservable)
- le degré de sollicitation mécanique par traction

### 3.3. Diagnostic

#### *3.3.1. Dosage de l'alphafoetoprotéine maternelle*

Historiquement, le dosage de l'alphafoetoprotéine dans le sérum maternel était décrit comme permettant le dépistage prénatal de plus de 90% des dysraphismes ouverts (78). Suivant les recommandations nationales concernant le dépistage de la trisomie 21 foetale au 1<sup>er</sup> trimestre, le dosage de l'alphafoetoprotéine n'est plus utilisé. L'échographie a néanmoins, une valeur diagnostique supérieure à celle du dosage de l'alphafoetoprotéine (79,80).

#### *3.3.2. Échographie de référence*

En cas de suspicion de dysraphisme au cours d'une échographie de dépistage, il conviendra d'adresser la patiente en échographie de référence ou échographie de diagnostic et d'assurer une prise en charge au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Compte tenu de la difficulté possible de distinguer les différents dysraphismes et du pronostic très variable entre les différentes formes, il est donc préférable de ne pas porter trop précocement de diagnostic « arrêté » lors de l'échange avec le couple en leur disant qu'il existe une anomalie au niveau du rachis du fœtus mais que celle-ci doit être explorée plus précisément afin de la caractériser pour aboutir à un pronostic plus précis.

En effet, le diagnostic entre les différentes formes peut parfois être difficile. Ainsi, dans le cadre d'un programme de réparation anténatale des MMC, Guilbaud et al. ont montré que parmi les 126 fœtus adressés pour MMC, le diagnostic était redressé en LDM dans 11 cas et en Mye-LDM dans 20 cas (81).

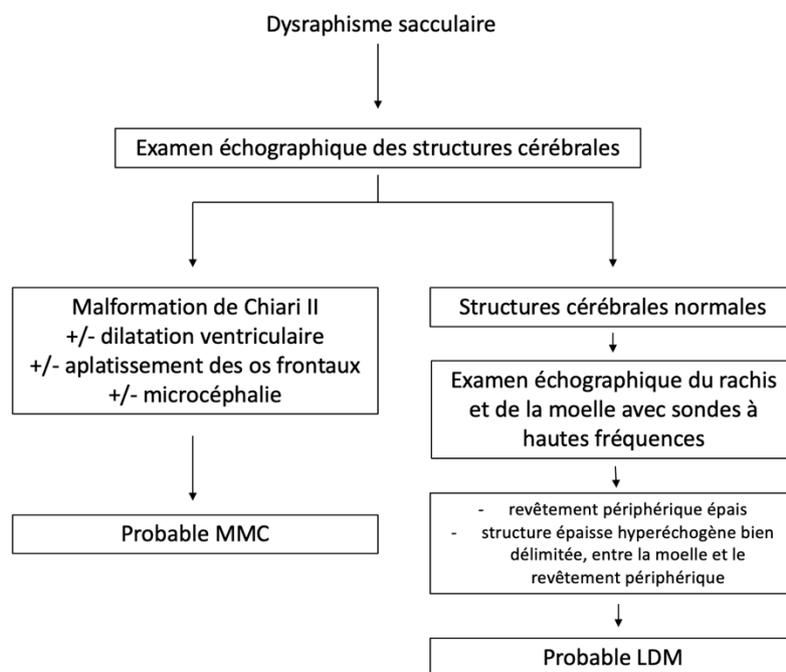
Lorsqu'un dysraphisme est identifié, une échographie de seconde intention, dite « de diagnostic » est indiquée (CNEOF, 2016). L'échographie de diagnostic doit être la plus fiable possible, réalisée par un opérateur très entraîné, possédant des connaissances sur les dysraphismes notamment sur les formes moins connues que la MMC.

L'objectif attendu de l'échographie de diagnostic est de préciser le caractère ouvert ou fermé du dysraphisme et la forme anatomique précise suspectée. Cela permettra d'affiner le pronostic du dysraphisme et donc l'information donnée aux parents.

Les éléments suivants doivent particulièrement être recherchés :

- La présence ou non d'un revêtement cutané
- Le niveau supérieur de la lésion
- La présence ou non d'anomalies cérébrales associées
- La présence ou non d'anomalies extra-cérébrales
- La présence ou non d'autres anomalies signant l'existence d'un dysraphisme syndromique

L'enjeu majeur sera de distinguer les dysraphismes ouverts et fermés. Friszer et al. ont proposé un algorithme pour différencier les MMC des LDM (figure 5) (74).



**Figure 5.** Algorithme décisionnel permettant la distinction entre MMC et LDM tiré de l'article de Friszer et al. (74).

Plus récemment, ont été décrit des critères majeurs et mineurs pour les dysraphismes ouverts et fermés (45). Cette approche étant plus appropriée au continuum existant entre MMC et LDM. Ceux-ci sont rapportés dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Critères majeurs et mineurs pour les dysraphismes ouverts et fermés.

	Ouvert	Fermé
Critères majeurs	Malformation de Chiari II	Absence de malformation de Chiari II et d'aplatissement des os frontaux
	Aplatissement des os frontaux	
	Placode neurale	Absence de placode neurale
	Lames vertébrales parallèles ou éversées	Cône médullaire dans le canal médullaire
	Acétylcholinestérase présente dans le liquide amniotique	Acétylcholinestérase absente dans le liquide amniotique
Critères mineurs	Dysgénésie du corps calleux	Absence d'atrophie musculaire des membres inférieurs
	Hétérotopies sous-épendymaires	
	Dilatation ventriculaire bilatérale modérée (>15 mm)	Orientation anormale du cône médullaire dans le canal médullaire
	Microcéphalie	
	Racines nerveuses visibles dans le sac	
	Position anormale des membres inférieurs et des pieds	
	Atrophie musculaire des membres inférieurs	

Il conviendra aussi de déterminer le niveau du dysraphisme car l'information pronostique en dépend. En effet, Sherrod et al. ont démontré que le niveau anatomique prénatal de la MMC était corrélé à la fonction motrice postnatale dans les premiers jours de vie, à un niveau près (33).

Il n'est actuellement pas recommandé de réaliser un examen fonctionnel des membres inférieurs au cours des échographies morphologiques. En effet, même si l'analyse prénatale échographique des mouvements des membres inférieurs pourrait être corrélée avec l'examen clinique postnatal, celui-ci n'est pas standardisé et la pertinence en termes d'information pronostique n'est pas établie.

Un examen échographique fœtal complet est de rigueur à la recherche de malformations associées pouvant évoquer un syndrome malformatif. Il conviendra notamment de rechercher une anomalie ano-rectale (pouvant faire évoquer le syndrome de Currarino).

Au terme de l'échographie de référence, il est indispensable que la prise en charge soit organisée au sein d'un CPDPN pour l'organisation du bilan prénatal, la discussion multidisciplinaire du dossier et pour assurer une information pronostique loyale et éclairée aux femmes enceintes et aux couples.

### *3.3.3. Prélèvement invasif*

#### Intérêt de l'amniocentèse en cas de dysraphisme

Il est recommandé de proposer une amniocentèse en cas de diagnostic de dysraphisme.

Celle-ci permettra :

- d'éliminer une anomalie chromosomique associée
- de préciser le caractère ouvert ou fermé du dysraphisme

#### *Recherche d'anomalie chromosomique*

Examens à prescrire :

- caryotype standard
- ACPA (Analyse Chromosomique par Puces à ADN)

La réalisation d'une ACPA chez le fœtus peut s'accompagner de la réalisation d'une ACPA chez les parents (analyse faite en trio).

En cas d'IMG, l'amniocentèse peut être réalisée au moment du geste d'arrêt de vie fœtale (si > 20-22 semaines d'aménorrhée).

#### *Précision du caractère ouvert du dysraphisme*

L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme spécifique du tissu nerveux. Elle est absente du liquide amniotique en situation physiologique contrairement à la butyrylcholinestérase. Si le fœtus présente un dysraphisme ouvert, l'AChE du liquide céphalo-rachidien s'écoulera dans le LA.

L'analyse consiste en une étude qualitative des cholinestérases du liquide amniotique par électrophorèse : la bande correspondant à la butyrylcholinestérase doit être présente, celle de l'AChE n'est présente que dans les cas pathologiques. Cette analyse sera réalisée par un laboratoire disposant d'un agrément pour le diagnostic prénatal.

La présence d'acétylcholinestérase confirme le caractère ouvert du dysraphisme (82). Cela peut être informatif en cas de doute entre un dysraphisme ouvert et fermé à l'imagerie prénatale (MMC, LDM, myé-LDM).

En cas de LDM, l'AChE est normalement absente du liquide amniotique (74). En cas de myé-LDM, une étude récente a montré que l'AChE était présente dans 80% des cas dans le liquide amniotique (ref article de Saskia).

### 3.3.4. IRM fœtale

L'intérêt de l'IRM fœtale peut se discuter dans la prise en charge diagnostique et pré-thérapeutique des dysraphismes. Il s'agit d'un examen non invasif et sans danger pour le fœtus mais celui-ci présente plusieurs inconvénients :

- manque de disponibilité
- nécessité de radiologues pédiatriques compétents pour l'interprétation
- risque de mouvements fœtaux altérant la qualité de l'examen et conduisant certaines équipes à proposer une sédation maternelle (et fœtale) pour obtenir des images de qualité

L'IRM anténatale peut permettre l'examen :

- du rachis fœtal
- de l'encéphale fœtal

#### *A visée diagnostique*

L'IRM fœtale a une moins bonne résolution spatiale que l'échographie et ne supplante pas cette technique en ce qui concerne le diagnostic de dysraphisme (83). Compte tenu des difficultés possibles pour distinguer LDM, MMC et myé-LDM dont les pronostics sont différents, l'intérêt d'une IRM pourrait se discuter dans cette optique mais celle-ci n'est pas meilleure que l'échographie dans l'examen du rachis fœtal et est en général moins bonne. La pratique d'une IRM systématique ne permettrait pas de redresser des diagnostics erronés.

#### *A visée pronostique*

### **Détermination du niveau lésionnel**

Il convient de distinguer les termes de « niveau anatomique » et « niveau lésionnel ». Le niveau anatomique correspond au niveau osseux vertébral, c'est-à-dire à la 1<sup>ère</sup> vertèbre « ouverte » ou « bifide ». Le niveau lésionnel ou fonctionnel est quant à lui déterminé en post-natal par un examen clinique des mouvements volontaires et réflexes des membres inférieurs et donc par le niveau radiculaire de l'atteinte.

Le pronostic sensitivo-moteur et le pronostic sphinctérien observés en cas de dysraphisme dépendent du niveau métamérique de la lésion. L'évaluation prénatale de ce niveau permet d'apporter des informations pronostiques importantes pour le conseil aux parents. Il semblerait que l'IRM ne soit pas plus performante que l'échographie pour la détermination du niveau lésionnel. Dans une étude rétrospective comparant le niveau anatomique issu de l'échographie prénatale et de l'IRM fœtale au niveau lésionnel postnatal, l'échographie était corrélée à un niveau près dans 65% des cas et l'IRM dans 59% des cas (33). Dans une étude rétrospective comparant l'échographie prénatale et l'IRM fœtale à l'IRM post-natale, le niveau anatomique était concordant dans 33% et 48% pour l'échographie et l'IRM respectivement (84). Ces données ont été récemment confirmées dans une méta-analyse publiée en février 2021 analysant 14 études et 655 fœtus. L'échographie et l'IRM étaient équivalentes concernant l'évaluation prénatale du niveau anatomique de la lésion (85).

## **Anomalies cérébrales associées**

Parmi les signes cérébraux associés aux myéломéningocèles, les plus fréquemment décrits sont la malformation de Chiari de type II, la ventriculomégalie et la microcéphalie. Ces signes sont accessibles à l'échographie. D'autres signes ont plus récemment été décrits comme associés aux MMC : anomalies du corps calleux, hétérotopies nodulaires périventriculaires et anomalies de la giration (86). L'IRM est plus performante que l'échographie pour distinguer une petite fosse postérieure sans malformation de Chiari d'une réelle malformation de Chiari II et pour détecter des hétérotopies sous-épendymaires. Elle analyse le corps calleux moins précisément que l'échographie.

Il n'existe pas de données dans la littérature évaluant l'impact de la présence de ces signes cérébraux associés aux MMC sur le pronostic neuro-développemental et cognitif des enfants et adultes atteints de MMC. En d'autres termes, il n'a pas été démontré que la présence de ces signes changerait le pronostic des enfants atteints de MMC.

Dans l'étude de Maurice et al., sur les 70 cas de MMC, 67% présentaient d'autres anomalies cérébrales que la malformation de Chiari de type II ou la ventriculomégalie. On notait 60% d'anomalies calleuses, 11% d'hétérotopies nodulaires périventriculaires et 3% d'anomalies de la giration. Ces anomalies étaient visibles à l'échographie. Dans les cas où une IRM a été réalisée (12 cas sur 70), celle-ci a apporté des données complémentaires à l'échographie dans 2 cas (hétérotopies périnodulaires) (86).

### *Résumé des indications*

Au total, il n'est pas recommandé de réaliser une IRM fœtale pour tout dysraphisme. Cependant, en cas de poursuite de la grossesse, avec ou sans traitement in utero, l'IRM fœtale doit être proposée afin d'apporter des éléments supplémentaires permettant d'affiner le pronostic neuro-développemental de l'enfant à naître notamment concernant les anomalies cérébrales associées. Cependant, la signification de celles-ci doit faire l'objet d'études complémentaires. Par ailleurs, en cas de présentation fœtale défavorable et/ou de mauvaises conditions techniques, l'IRM peut être indiquée.

## **3.4. Orientation / parcours de soins**

Comme précisé récemment, toute femme enceinte dont le fœtus présente une suspicion de dysraphisme à l'échographie de dépistage doit être adressée en échographie de diagnostic et un avis doit être pris auprès d'un CPDPN.

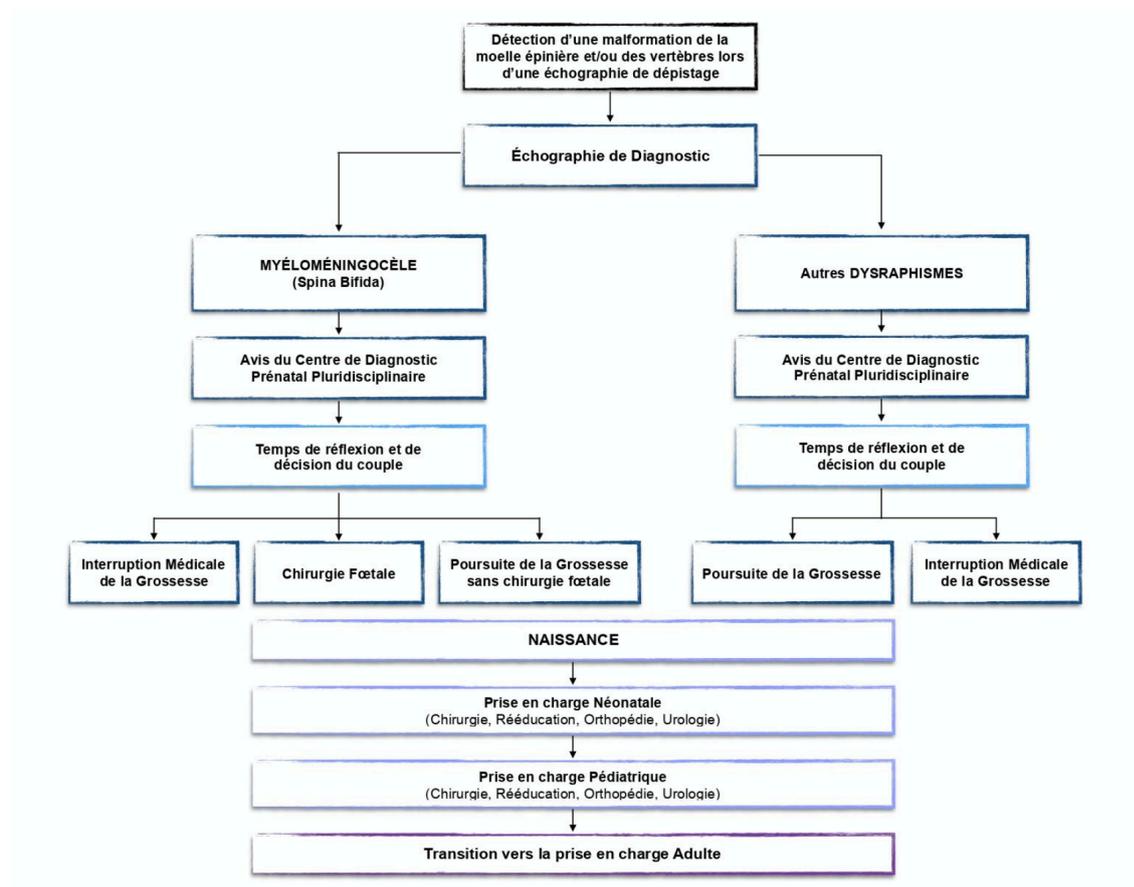
L'information claire de la femme ou du couple, permettra d'expliquer les 2 parcours de soins possibles :

- une poursuite de la grossesse sans chirurgie fœtale
- une chirurgie fœtale

Enfin, une interruption médicale de la grossesse peut être réalisée, sur demande de la patiente (du couple), dans certaines formes de dysraphisme.

Ces 3 possibilités de prise en charge sont détaillées ci-dessous.  
Les modalités d'information prénatale sont abordées ci-après.

**Figure 6.** Organigramme résumant le parcours de soins d'un couple dont le fœtus est suspect de dysraphisme.



## 3.5. Interruption médicale de grossesse

### 3.5.1. Indication

L'Interruption Médicale de Grossesse peut être réalisée s'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic (87).

Cette demande doit être traitée par un CPDPN qui fournira une attestation de particulière gravité rendant possible l'organisation d'une IMG pour motif fœtal.

En France, c'est la femme enceinte qui formule la demande d'IMG et celle-ci est autorisée tout au long de la grossesse, après que 2 médecins experts au sein d'un CPDPN ont établi l'attestation de gravité.

*Extrait de l'article du code de santé publique :*

*L'article L2213-1 du code de la santé publique précise que « l'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe a rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. »*

Cette définition s'applique à la myéломéningocèle dont le pronostic répond au critère de particulière gravité, même en cas de chirurgie in utero. Il n'existe pas de données ni de recommandations concernant la place de l'IMG dans les autres types de dysraphisme tels que le LDM et le myé-LDM.

### 3.5.2. Prévalence

Selon les dernières données de l'EUROCAT (2018), le taux d'IMG en France pour dysraphisme était de 78% (6,39 cas pour 10 000 naissances vivantes dont 4,98 cas d'IMG) (1). A partir du registre des malformations congénitales d'Alsace, sur l'ensemble des MMC dépistées en prénatal entre 1995 et 2004, il était rapporté 97% d'IMG (5). Enfin ces données ne distinguent pas les différents types de dysraphisme.

### 3.5.3. Examen foetopathologique en cas d'IMG

#### *Indication*

En cas de dysraphisme, l'examen foetopathologique doit être systématiquement proposé au couple formulant une demande d'IMG. Son organisation impose le recueil du consentement de la femme enceinte.

## *Intérêts*

Apport de l'examen foetopathologique :

- Confirmation du diagnostic de dysraphisme et son niveau
- Confirmation du caractère ouvert ou fermé du dysraphisme
- Évaluation du retentissement cérébral et extra-cérébral du dysraphisme
- Recherche d'anomalies associées (syndrome polymalformatif)
- Réalisation des prélèvements fœtaux tissulaires à visée génétique si nécessaire

## *Performance/apport de l'examen foetopathologique en comparaison aux examens d'imagerie anténatale*

Il existe très peu d'études dans la littérature évaluant la corrélation entre les constatations prénatales et les données post-mortem.

Une étude française (Nancy) s'est intéressée à la corrélation entre données prénatales et données postnatales (incluant l'examen pédiatrique en cas de naissance vivante et l'examen foetopathologique en cas d'IMG) (88). Entre 2004 et 2014, 60 fœtus ont été référés au CPDPN pour dysraphisme et il a été réalisé une IMG pour 46 (77%) d'entre eux. Sur les 51 cas suspects de myéloméningocèle, 3 étaient en fait des méningocèles ou des myéloschisis. Un diagnostic de diastématomyélie a été redressé en lipome intra-dural, un diagnostic de myélocèle redressé en méningocèle et un diagnostic de méningocèle redressé en myéloméningocèle. L'étude rapportait seulement 42% de corrélation prénatale et postnatale sur le niveau vertébral déterminé par l'échographie. Enfin, pour les 17 fœtus présentant des anomalies associées au dysraphisme à l'examen foetopathologique, le taux de détection échographique était de 58,8%. A noter que seuls 18,3% des fœtus avaient bénéficié d'une IRM anténatale.

Malgré les progrès permanents de l'imagerie anténatale, l'examen foetopathologie peut permettre parfois de redresser un diagnostic erroné ou d'apporter des informations complémentaires.

## *Déroulé et compte-rendu minimal type*

L'examen foetopathologique comprendra :

- une analyse macroscopique du fœtus et de ses viscères, notamment l'encéphale
- une analyse microscopique des viscères et de l'encéphale
- des prélèvements fœtaux tissulaires à visée génétique si nécessaire
- des radiographies standards, de face et de profil

Il n'existe pas de recommandations rapportant les items essentiels devant figurer dans un compte-rendu d'examen foetopathologique en cas de dysraphisme. Dans ce cadre et pour compléter les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS (89), il semble nécessaire qu'il y figure au minimum les éléments suivants :

- Analyse macroscopique :
  - Au niveau de la lésion :
    - Dysraphisme ouvert / fermé
    - Type de dysraphisme
    - Niveau
    - Taille / dimensions
    - Présence/Aspect de la placode neurale
  - Anomalies de segmentation vertébrale associées
  - Au niveau cérébral :
    - Etude de la fosse postérieure
    - Dilatation ventriculaire
    - Recherche d'anomalies de la migration / hétérotopies périventriculaires / anomalies de giration
  - Au niveau extra-cérébral :
    - Dymorphie faciale
    - Retentissement sur les membres inférieurs
    - Recherche de malformations associées
- Analyse microscopique :
  - Aspect de la placode neurale
  - Aspect de la moelle au-dessus de la lésion
  - Encéphale : recherche d'anomalies de migration
- Aspect radiologique :
  - Niveau de l'anomalie théoriquement visualisé par l'augmentation de la distance inter-pédiculaire. En pratique, il est souvent très difficile de situer le niveau du défaut postérieur sur une radiographie standard.
  - Segmentation vertébrale

Il conviendra de ne plus parler de « spina bifida » mais de dysraphisme ouvert / fermé

### *Impact*

#### **Conseil génétique**

L'examen foetopathologique peut permettre la mise en évidence d'un syndrome polymalformatif non diagnostiqué en anténatal.

Pour rappel :

- En cas de dysraphisme isolé, l'étiologie est le plus souvent sporadique. Le risque de récurrence pour une future grossesse est très faible en l'absence de facteur tératogène.
- En cas de dysraphisme associé, dans le cadre d'un potentiel syndrome polymalformatif, des anomalies géniques ou chromosomiques peuvent en être la cause. Le conseil génétique sera donc différent. A ce stade des connaissances, il est impossible de dire si les anomalies cérébrales parfois associées (anomalies calleuses, hétérotopies, anomalie focalisée de la giration) correspondent à des anomalies associées ou bien si au contraire elles appartiennent au spectre malformatif.

#### **Prévention secondaire des AFTN**

L'unique action de prévention secondaire possible pour une future grossesse est la supplémentation périconceptionnelle renforcée en acide folique, c'est-à-dire à la posologie de 5 mg/jour. Celle-ci ne diffère pas selon le type de dysraphisme et concerne l'ensemble des anomalies de fermeture du tube neural.

## 3.6. Chirurgie fœtale

### 3.6.1. Rationnel de la chirurgie fœtale

L'intérêt de la chirurgie fœtale repose sur l'hypothèse physiopathologique « two-hit hypothesis ». En effet, comme nous l'avons précédemment exposé, les dysraphismes ouverts sont des pathologies évolutives au cours de la grossesse. Les conséquences cliniques à la naissance et plus tardivement reposeraient donc sur l'absence de fermeture du tube neural (cause embryologique) mais aussi sur l'exposition des structures nerveuses à l'environnement intra-utérin pendant la grossesse pouvant altérer leurs fonctions. Par ailleurs, la fuite du LCR est continue au cours de la grossesse, ainsi les conséquences cérébrales telles que la malformation de Chiari II sont évolutives avant la naissance.

Ainsi, la chirurgie fœtale, consistant à recouvrir le défaut situé au niveau du dysraphisme pourrait contribuer à :

- protéger les structures nerveuses situées au niveau de la moelle exposée et empêcher leur altération progressive
- empêcher l'écoulement du LCR et ainsi limiter la malformation de Chiari II, la désorganisation cérébrale et le risque d'hydrocéphalie

La chirurgie fœtale repose donc actuellement sur le caractère ouvert du dysraphisme et concerne donc principalement la myéломéningocèle.

### 3.6.2. Expérimentations animales

Les premières expérimentations chirurgicales de MMC sur l'animal datent des années 1990. Le modèle ovin s'est avéré être le modèle animal de référence compte tenu des différents avantages qu'il présente : taille adaptée à la pathologie (création et réparation), durée de gestation compatible à l'évaluation du caractère évolutif de la MMC et facilité d'obtention.

Plusieurs équipes ont montré la faisabilité de création de la MMC en montrant notamment que les agneaux présentaient un déficit neurologique à la naissance mais surtout une hernie cérébelleuse mimant la malformation de Chiari II chez l'humain (90,91).

Ces mêmes équipes, après avoir développé ce modèle ovin de MMC, ont montré l'efficacité de la réparation anténatale de la MMC créée, en comparaison à l'absence de chirurgie. On observait une correction de la hernie cérébelleuse et une amélioration des fonctions motrices à la naissance chez les agneaux opérés in utero (90,92-94).

### 3.6.3. Premières expérimentations chez l'Homme

Plusieurs chirurgies fœtales de MMC ont ensuite été réalisées chez l'humain dès 1997. Les données de ces différentes études confirment l'amélioration de la hernie cérébelleuse constatée chez l'animal. Cependant, il était rapporté une augmentation des risques maternels et fœtaux tels que les déchirures utérines, la prématurité ou le décès néonatal (95,96).

### 3.6.4. Management of Myelomeningocele Study (MOMS)

De 2003 à 2012, un grand essai randomisé a donc été mené aux États-Unis afin de comparer la chirurgie anténatale et la chirurgie postnatale (97).

Critères d'inclusion :

- MMC T1-S1
- avec malformation de Chiari de type II
- 19-26 SA
- caryotype normal
- âge maternel supérieur ou égal à 18 ans

Critères d'exclusion :

- anomalie fœtale sans lien avec la MMC
- cyphose sévère
- risque d'accouchement prématuré (col court ou antécédent d'accouchement prématuré)
- décollement placentaire
- IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>
- contre-indications à la chirurgie

Critères de jugements principaux (CJP) :

CJP à 12 mois : critère composite de MFIU ou décès néonatal ou recours à une dérivation ventriculo-péritonéale.

CJP à 30 mois : score composite de développement mental, détermination du niveau de la lésion selon l'examen clinique, à comparer avec le niveau anatomique

Il était prévu de recruter 200 enfants atteints de MMC et dépistés en anténatal mais l'essai a été stoppé après l'inclusion de 183 femmes compte tenu de l'efficacité de la chirurgie prénatale (analyse intermédiaire).

Un premier article a été publié sans prendre en compte la cohorte totale pour l'évaluation à 30 mois (97) puis un second article a confirmé les résultats en tenant compte de la cohorte complète (98).

Résultats néonataux à 12 et 30 mois de vie (cohorte complète)

- nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale dans la 1<sup>ère</sup> année de vie : 40% dans le groupe chirurgie prénatale contre 82% dans le groupe chirurgie postnatale ( $p < 0,001$ )
- hernie des amygdales cérébelleuses : 64% dans le groupe chirurgie prénatale contre 96% dans le groupe chirurgie postnatale ( $p < 0,001$ )
- marche autonome à 30 mois : 44,8% dans le groupe chirurgie prénatale versus 23,9% dans le groupe chirurgie postnatale ( $p = 0,004$ )
- score composite de développement mental + comparaison lésion anatomique et lésion fonctionnelle : 199,4 dans le groupe chirurgie prénatale et 166,6 dans le groupe chirurgie postnatale ( $p = 0,004$ ).

La même équipe a évalué le bénéfice à long terme sur les enfants en période de scolarité (99). L'âge moyen des enfants était de 8 ans. L'analyse a porté sur 161 enfants sur les 183 de la cohorte initiale. Les résultats principaux sont en faveur d'un bénéfice à long terme de la chirurgie anténatale par rapport à la chirurgie post-natale :

- marche autonome : 29% vs 11% ( $p=0,06$ )
- hernie cérébelleuse : 60% vs 87% ( $p<0,001$ )
- dérivation ventriculaire : 47% vs 70% ( $p=0,02$ )

Concernant la morbidité maternelle, fœtale et obstétricale, la chirurgie anténatale n'est pas dénuée de complications, liées notamment à la laparotomie et l'hystérotomie.

Les premières analyses sur la cohorte partielle objectivaient une augmentation du risque de prématurité et de rupture prématurée des membranes en comparaison à la chirurgie postnatale ainsi qu'un taux important de déhiscence utérine (97). Cela a ensuite été confirmé par l'analyse secondaire sur la totalité de la cohorte. La chirurgie anténatale présente un sur-risque de décollement des membranes, d'oligohydramnios, de rupture prématurée des membranes, de prématurité et de déhiscences utérines en comparaison à la chirurgie post-natale (100).

Les résultats principaux de l'étude MOM sont résumés dans le tableau 6.

**Tableau 6.** Principaux résultats de l'étude MOM.

			Chirurgie prénatale	Chirurgie postnatale	p
Enfant	Résultats de l'étude princeps (incluant la cohorte complète)	Hernie cérébelleuse à 12 mois	64%	96%	<0,001
		Nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie	40%	82%	<0,001
		Marche autonome à 30 mois	44,8%	23,9%	0,004
		Score composite de développement mental et fonction motrice	199,4	166,6	0,004
	Résultats secondaires (âge scolaire)	Marche autonome	29%	11%	0,06
		Hernie cérébelleuse	60%	87%	<0,001
		Dérivation ventriculo-péritonéale	49%	85%	<0,001
		Qualité de vie	0,15	0,11	0,008
Mère	Résultats de l'étude princeps	Séparation des membranes	26%	0%	<0,001
		Déhiscence utérine	35%	/	/
		Rupture prématurée des membranes	46%	9%	<0,001
	Résultats secondaires incluant la cohorte complète)	Séparation des membranes	33%	0%	<0,0001
		Oligohydramnios	20%	3,3%	<0,001
		Déhiscence utérine	35,3%	/	/
		Age gestationnel à la naissance	34,0 SA	37,3	<0,0001
Rupture prématurée des membranes	44,0%	7,6%	<0,0001		

**Compte tenu du bénéfice à court et moyen terme sur le plan cérébral et moteur, l'essai MOM a confirmé l'intérêt de la réparation anténatale des myéloméningocèles en comparaison à la chirurgie post-natale. Plusieurs équipes à travers le monde proposent donc cette prise en charge aux couples dont le souhait est la poursuite de la grossesse.**

### 3.6.5. Grossesses ultérieures

La réalisation d'une chirurgie ouverte pour la réparation anténatale de la MMC génère une cicatrice utérine corporéale (utérus cicatriciel) imposant la réalisation d'un accouchement par césarienne pour la grossesse actuelle et les grossesses suivantes.

Une étude récente a évalué le pronostic obstétrical et néonatal des grossesses suivantes. Sur une cohorte de 693 femmes chez lesquelles une chirurgie in utero à ciel ouvert a été réalisée, 60 ont eu une ou plusieurs grossesses au décours (77 grossesses au total). Le taux de naissances vivantes était de 96,2% soit 52 grossesses ayant dépassé 20 SA. L'âge gestationnel moyen de naissance était de 37 SA. Cinq ruptures utérines ont eu lieu soit dans 9,6% des cas avec 2 morts néonatales (101).

### 3.6.6. Fœtoscopie

La fœtoscopie consiste à opérer les fœtus sans hystérotomie. Les gestes chirurgicaux sont effectués à l'aide de trocarts opérateurs introduits au travers d'incisions utérines infra-centimétriques. Cette technique a été introduite dans l'objectif de réduire les complications et risques maternels et fœtaux associés à la réparation à ciel ouvert tout en préservant les bénéfices moteurs et neurologiques chez l'enfant (102–104).

A l'heure actuelle, six équipes internationales ont publié des résultats concernant l'utilisation d'une technique chirurgicale par foetoscopie pour traiter in utero les MMC chez l'Homme, avec un nombre de cas opérés allant de 5 à 80. Ces interventions sont réalisées en milieu gazeux après insufflation de CO<sub>2</sub> dans la cavité amniotique. Deux techniques de foetoscopie sont actuellement mises en œuvre, une technique incluant la réalisation d'une laparotomie et une extériorisation de l'utérus avec utilisation de trois à quatre trocarts, et une technique exclusivement réalisée par voie percutanée avec utilisation de trois à quatre trocarts. Cette dernière technique est principalement réalisée par l'équipe du Dr Lapa Pedreira au Brésil, avec 80 cas opérés (105). Les cinq autres équipes réalisent la technique avec extériorisation utérine (106). Il ne s'agit à ce stade que de données obstétricales et néonatales observationnelles et il n'existe aucun essai contrôlé randomisé, évaluant notamment le devenir moteur de l'enfant à l'âge d'acquisition de la marche.

Un consortium regroupant l'ensemble des équipes proposant la foetoscopie à l'échelle mondiale s'est réuni en 2019 (106). Il a recensé et comparé les résultats selon les différentes techniques rapportées. Quelle que soit la technique fœtoscopique utilisée, un accouchement par les voies naturelles était possible dans 22% à 70% des cas selon les équipes, sans rupture utérine observée chez 190 patientes. Le taux de rupture prématurée des membranes restait cependant élevé, allant de 25% à 67%, sans précision concernant les indications. Par ailleurs, la technique avec extériorisation de l'utérus maternel semble être associée à un risque moins important de rupture prématurée des membranes, avec un risque de prématurité moindre. Concernant l'efficacité de ces techniques fœtoscopiques, pour quatre équipes sur les six, 100% des enfants présentaient une cicatrisation complète à la naissance avec une absence d'écoulement de liquide céphalo-rachidien et une absence de nécessité de reprise chirurgicale à la naissance. Le taux de correction de la malformation de Chiari II à la naissance était très élevé, de 80 à 90% pour toutes les équipes. Concernant le risque pour les grossesses suivantes, il n'existe pas de données disponibles sur le devenir obstétrical à moyen et long terme actuellement. Les auteurs ne se prononcent pas sur la technique la plus appropriée entre la foetoscopie percutanée et la foetoscopie à utérus extériorisé.

Plusieurs types de réparation sont possibles : simple recouvrement (suture cutanée simple), double recouvrement (patch dural + suture cutanée) ou réparation en 3 plans (patch dural + suture du fascia dural ou musculaire + suture cutanée). L'équipe de Belfort a publié une étude prospective comparant 32 cas de réparation fœtoscopique avec fermeture en une couche à 18 cas de fermeture en 3 couches (107). Le taux de fuite de LCR à la naissance était significativement plus élevé dans le groupe de fermeture simple en comparaison à la fermeture en 3 couches : 25% versus 0% respectivement.

L'équipe de Kohl (Allemagne) a récemment publié des données à 30 mois de vie de 72 enfants ayant bénéficié d'une chirurgie anténatale par fœtoscopie. Sur les 50 enfants vivants à 30 mois, 46% d'entre eux marchaient sans orthèses et 48,1% avaient eu recours à une dérivation ventriculo-péritonéale (108). Ces chiffres, bien que difficilement comparables entre études, semblent similaires à ceux de la MOM study.

### *3.6.7. Comparaison fœtoscopie et chirurgie à ciel ouvert*

Il n'existe pas d'essai randomisé ayant comparé les deux techniques ni d'études au sein d'une même équipe.

Une méta-analyse publiée en 2017 a comparé les résultats obtenus par la chirurgie à ciel ouvert et par fœtoscopie (109). Sur les 11 études analysées, il n'existait pas de différence sur la mortalité ou le taux de dérivation ventriculaire postnatale pour hydrocéphalie. La technique fœtoscopique percutanée était associée à des taux plus importants de rupture prématurée des membranes (91 versus 36%) et d'accouchement prématuré (96 versus 81%) en comparaison à la chirurgie à ciel ouvert. Cependant, cette différence n'était plus significative quand les résultats de l'équipe de Belfort utilisant la technique de fœtoscopie après laparotomie maternelle étaient aussi analysés. Le taux de déhiscence au niveau du défaut et de fuite de LCR était plus important après la fœtoscopie (30% versus 7%). Le taux de déhiscence utérine était plus important après chirurgie à ciel ouvert (11 versus 0%).

**Au total, les données actuelles ne permettent pas d'affirmer qu'une technique soit supérieure à l'autre, chacune des techniques présentant des bénéfices et des inconvénients. Cependant, l'amélioration des techniques de fœtoscopie, en ce qui concerne le pronostic fœtal (amélioration de la réparation par la technique de fermeture en 3 plans) et le pronostic obstétrical (voie d'abord après laparotomie maternelle moins à risque d'accouchement prématuré) en fait une voie d'abord prometteuse.**

### *3.6.8. Pratiques françaises*

En France, deux équipes ont publié leurs résultats sur la chirurgie in utero des myéloméningocèles : l'équipe du service de médecine fœtale de l'hôpital Armand Trousseau (Professeur Jean-Marie Jouannic) et l'équipe du service de médecine fœtale de l'hôpital Necker-Enfants-Malades (Professeur Yves Ville).

#### *Equipe du Professeur Jouannic*

Le Service de Médecine fœtale de l'Hôpital Trousseau, en collaboration étroite avec le service de Neurochirurgie Pédiatrique de l'Hôpital Necker (Pr Michel Zérah), a été pionnier en France en ce qui concerne la mise en place de la chirurgie fœtale des myéloméningocèles. Le

programme PRIUM 1 (Programme de Réparation In Utero des Myéломéningocèles) a débuté en 2014. Ce programme a débuté dans le cadre d'un PHRC et permet de proposer aux couples qui le souhaitent une chirurgie fœtale « à ciel ouvert » de la myéломéningocèle fœtale. Après avoir opéré 10 fœtus in utero avec des résultats similaires à ceux de l'essai américain, cette chirurgie fait désormais partie des soins courants du centre depuis 2018. À ce jour, 18 enfants ont été opérés in utero, avec des résultats similaires à ceux de la MOM study (*ref papier Guilbaud 2021*).

Le service a obtenu en 2017 la labellisation du centre constitutif MAVEM (Malformations Vertébrales et Médullaires) au sein du CRMR C-MAVEM (Filière Neuro-Sphinx) (coordination Pr JM Jouannic).

Les critères d'inclusion et d'exclusion du programme PRIUM 1 étaient les suivants :

Critères d'inclusion :

- patiente majeure
- inclusion avant 25 SA + 6 jours
- grossesse unique
- MMC de niveau supérieur compris entre T1 et S1
- placenta non bas inséré
- anomalie isolée à l'échographie (ne sont pas considérées comme des malformations associées celles habituellement observées en cas de MMC : VM, pieds, HN, corps calleux, Giration)

Critères d'exclusion :

- patiente mineure
- patiente ne comprenant pas le français
- grossesse multiple
- placenta bas inséré ou recouvrant
- malformation fœtale associée sans rapport avec la MMC
- risque accru d'accouchement prématuré (ATCD d'accouchement prématuré avant 37 SA et longueur du col < 26 mm avant 26 SA)
- métrorragies actives entre 20 et 26 SA
- IMC > 35
- antécédent de chirurgie utérine intéressant la face antérieure de l'utérus
- contre-indication maternelle à la chirurgie ou à l'anesthésie générale

L'équipe de médecine fœtale de l'hôpital Trousseau a obtenu le financement d'un programme hospitalier de recherche clinique pour proposer une chirurgie foetoscopique des MMC sacrées et des myé-LDM. Ce programme intitulé PRIUM 2 a débuté en Mars 2021. L'objectif de la foetoscopie est de proposer une réparation prénatale de certains types de dysraphisme et de diminuer le caractère invasif de la chirurgie fœtale pour limiter le risque d'accouchement prématuré et permettre aux patientes un accouchement par les voies naturelles.

Critères d'inclusion :

- Age maternel  $\geq$  18 ans,
- Grossesse mono-fœtale avant 26 semaines d'aménorrhée,
- MMC sacrée de niveau inférieur ou égal à la première vertèbre sacrée ou Myé-LDM diagnostiquée à l'échographie et l'IRM, correspondant à un dysraphisme ouvert associé à des signes cérébraux (effacement de la grande citerne postérieure ou malformation de Chiari II),
- Absence de malformation associée en dehors du spectre habituel des dysraphismes ouverts

(malposition des pieds, signes cérébraux associés) ou d'anomalie chromosomique si la vérification du caryotype a été souhaitée par le couple (caryotype ou FISH normale),

- Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale avec compréhension correcte du français,
- Consentement écrit de la patiente pour la chirurgie et des représentants de l'autorité parentale pour le suivi postnatal de l'enfant

Critères d'exclusion :

- Angulation anormale du rachis foetal,
- Facteurs de risque accru de prématurité : longueur du col inférieure à 15mm, antécédent de fausse-couche tardive avant 22 SA, rupture des membranes préexistante à l'inclusion,
- Placenta bas-inséré ou recouvrant,
- IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>,
- Anomalie de l'utérus : volumineux fibrome, malformation utérine, antécédent de chirurgie du corps utérin
- Infection maternelle à risque de transmission materno-fœtale : HIV, VHB, VHC,
- Contre-indication chirurgicale ou anesthésique.
- Participation à un autre protocole de recherche interventionnelle,
- Patientes sous protection juridique (tutelle, curatelle).
- Allergies aux médicaments utilisés dans le cadre de la recherche

#### *Equipe du Professeur Ville*

Cette équipe propose la réparation foetoscopique des MMC après laparotomie maternelle, selon la technique de Belfort. Deux premiers cas de chirurgie ont été rapportés dans le consortium international sur la foetoscopie dans le cadre des MMC (106). Une étude rétrospective évaluant le parcours prénatal dans le cadre de la chirurgie in utero et réalisée dans le service, rapportait un total de 6 cas opérés (110). Les données publiées ne comprenaient pas d'information sur les résultats en termes d'efficacité de la technique chez l'enfant et les risques materno-fœtaux.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient similaires à ceux de la MOM study (110) :

Critères d'inclusion :

- terme : 19-26 SA
- MMC entre T1 et S1
- malformation de Chiari II

Critères d'exclusion :

- cyphoscoliose sévère
- contre-indication chirurgicale maternelle
- grossesse gémellaire
- association malformative

### 3.7. Poursuite de la grossesse sans chirurgie

En cas de dysraphisme et de poursuite de la grossesse sans chirurgie fœtale, le suivi obstétrical de la patiente reste habituel.

Le suivi échographique sera renforcé afin de rechercher des signes pouvant faire modifier le diagnostic et le pronostic.

L'organisation de la naissance et de la prise en charge post-natale sera adaptée au dysraphisme et à la nécessité ou non d'une chirurgie postnatale.

### 3.8. Information prénatale

L'information est adaptée au type de dysraphisme puisque le pronostic et la prise en charge diffèrent. Celle-ci doit être délivrée par un ou plusieurs spécialistes en médecine fœtale, au mieux par une équipe pluridisciplinaire. Le couple doit pouvoir rencontrer un neurochirurgien pédiatrique s'ils le souhaitent.

L'information claire de la femme ou du couple, permettra d'expliquer les 2 parcours de soins possibles :

- une poursuite de la grossesse sans chirurgie fœtale
- une chirurgie fœtale

Ainsi que la possibilité de réaliser une interruption médicale de la grossesse pour motif fœtal et sur demande de la patiente.

De manière générale, si les parents le souhaitent, ils doivent pouvoir échanger avec une équipe pluridisciplinaire (neurochirurgien, MPR, psychologue, rééducateur) pour discuter de l'avenir fonctionnel de l'enfant (informations sur les modalités de scolarité, l'appareillage, l'avenir des enfants...).

#### Informations à donner en cas de poursuite de la grossesse sans chirurgie fœtale

Une rencontre avec un membre de l'équipe de néonatalogie qui prendra en charge le nouveau-né peut être organisée afin de préparer les couples aux premières semaines de prise en charge. Dans les cas des formes sévères de myéloméningocèle (formes thoraciques, retentissement cérébral sévère) une discussion sur les éventuelles limitations de soins peut être abordée.

#### Information à donner au couple sur la chirurgie anténatale en cas de MMC

Au total, tout couple dont le fœtus est atteint d'une MMC doit avoir une information sur la chirurgie in utero et les bénéfices attendus de celle-ci.

L'information doit faire comprendre au couple que le traitement in utero ne permet pas une guérison de la pathologie mais une amélioration du pronostic en comparaison avec une chirurgie postnatale.

Compte tenu des incertitudes encore actuelles sur les modalités de la chirurgie in utero (voie d'abord, techniques chirurgicales), il est possible que le conseil prénatal ne soit pas homogène au sein des CPDPN. L'influence des professionnels pourrait interférer dans la décision des parents (110,111). Il serait important dans l'avenir d'homogénéiser l'information prénatale au sein du territoire français.

Dans une étude internationale publiée en 2018 et évaluant le vécu des parents ayant un enfant atteint d'une MMC, un tiers de ces couples souhaitant poursuivre la grossesse n'avait pas été informé de la possibilité d'une chirurgie in utero. Parmi ceux dont l'enfant a bénéficié d'une chirurgie prénatale, la majorité prendrait la même décision si cela était à refaire (112).

Dans une étude monocentrique évaluant le parcours prénatal devant une malformation pour laquelle un traitement in utero est disponible, sur les 28 MMC adressées en centre de référence et éligibles à une chirurgie in utero, 21 couples n'ont pas souhaité la chirurgie in utero et se sont orientés vers une IMG (110).

## 4. Prise en charge à la naissance

### 4.1. Voie d'accouchement

L'indication d'une césarienne programmée peut se discuter dans un contexte de dysraphisme.

La discussion doit prendre en compte :

- les bénéfices pour l'enfant : la césarienne prévient-elle l'aggravation des lésions au niveau de la placode ? la césarienne améliore-t-elle le pronostic moteur ?
- les risques pour l'enfant : risque de détresse respiratoire associé à la césarienne, risque d'aggravation des lésions au niveau du dysraphisme
- les risques maternels de la césarienne : complications thromboemboliques, hémorragiques, plaies chirurgicales, utérus cicatriciel et ses conséquences (anomalies d'insertion placentaire)

La discussion de la voie d'accouchement est différente selon les situations suivantes :

- absence de chirurgie fœtale
- chirurgie fœtale à ciel ouvert
- chirurgie fœtale par fœtoscopie

#### Absence de chirurgie fœtale

##### *Pronostic moteur*

La majorité des études se sont intéressées aux MMC et c'est le pronostic moteur qui était évalué. Dans les années 1980-1990, il a été démontré que le pronostic moteur était amélioré chez les enfants nés par césarienne (113). Plusieurs hypothèses ont été émises :

- la traction induite par l'accouchement voie basse et le passage de la filière génitale, sur la placode neurale pourraient aggraver le pronostic moteur (114)
- le travail et les contractions utérines répétées pourraient aussi induire des lésions de la placode et donc des séquelles motrices pour les enfants nés par voie basse (115–118)

Cependant, les études des 20 dernières années laissent à penser qu'il n'y aurait pas de bénéfice à l'accouchement par césarienne (119–125).

##### *Pronostic infectieux*

Il n'existe pas de données dans la littérature évaluant l'intérêt de la césarienne dans la prévention d'une infection néonatale ayant comme point de départ le dysraphisme ouvert. Cependant, il n'a pas été rapporté de sur-risque infectieux lié à l'accouchement par voie vaginale.

Au total, en cas de MMC sans chirurgie anténatale, il n'est pas recommandé de réaliser une césarienne dont les objectifs seraient d'améliorer le pronostic moteur du nouveau-né à naître ou de réduire le risque infectieux. Cette recommandation s'applique également aux dysraphismes fermés.

#### Chirurgie fœtale à ciel ouvert

En raison de l'hystérotomie réalisée au cours de l'intervention, il existe un risque de rupture utérine en fin de grossesse. Ce risque est déjà présent en dehors du travail mais est d'autant plus

marqué en présence de contractions utérines régulières et répétées. Ainsi, une épreuve du travail et un accouchement par voie vaginale sont contre-indiqués en cas de chirurgie anténatale à ciel ouvert. Il est recommandé de programmer un accouchement par césarienne.

### Chirurgie fœtale par fœtoscopie

Il n'a pas été retrouvé de risque augmenté de rupture utérine à la suite des fœtoscopies réalisées dans d'autres indications avec des patientes pouvant accoucher par voie vaginale.

Depuis l'essor de la technique fœtoscopique, aucune rupture utérine n'a été observée même en cas d'accouchement par voie basse. Un accouchement par les voies naturelles était d'ailleurs possible dans 22 à 70% des cas selon les équipes.

Au total, il n'est pas recommandé de réaliser une césarienne prophylactique en cas de chirurgie fœtale par fœtoscopie.

## 4.2. Terme d'accouchement

En cas de dysraphisme non opéré et en l'absence d'autres indication, il n'est pas recommandé de prévoir un déclenchement du travail. Cependant, celui-ci peut se discuter pour organiser la prise en charge chirurgicale.

En cas de dysraphisme avec réparation anténatale à ciel ouvert et en l'absence de mise en travail préalable, le choix du terme de la césarienne programmée doit prendre en compte :

- les risques liés à la prématurité induite
- les risques de rupture utérine en cas de mise en travail spontanée

Une césarienne programmée à 37 semaines d'aménorrhée semble être une option raisonnable.

En cas de dysraphisme opéré par fœtoscopie, il n'est pas recommandé de prévoir un déclenchement du travail.

## 4.3. Lieu d'accouchement

Le lieu d'accouchement doit être décidé collégialement en lien avec le CPDPN.

En cas de chirurgie fœtale, la patiente doit accoucher dans le centre ayant réalisé la chirurgie ou dans un centre périnatal de type 3.

Pour les autres situations, il faudra discuter l'accouchement dans une maternité adossée à un service de réanimation néonatale ainsi qu'à un service de neurochirurgie pédiatrique pour les dysraphismes ouverts. Le bénéfice du lieu de cette naissance est organisationnel (pas de nécessité de transfert hospitalier) et relationnel (permettre l'hospitalisation de l'enfant et de la mère dans le même centre hospitalier).

#### 4.4. Organisation de la naissance : résumé

	Dysraphisme sans chirurgie fœtale	Dysraphisme avec chirurgie à ciel ouvert	Dysraphisme avec chirurgie par fœtoscopie
Voie d'accouchement	Accouchement voie basse possible	Césarienne programmée	Accouchement voie basse possible
Terme d'accouchement	Terme usuel Discuter déclenchement (organisationnel)	37 SA	Terme usuel
Lieu d'accouchement	Centre hospitaliser disposant d'un service de néonatalogie et d'un service de chirurgie neuro-pédiatrique (pour les dysraphismes ouverts)		

#### 4.5. Prise en charge en salle de naissance et premiers jours de vie

La prise en charge néonatale d'un nouveau-né porteur d'un dysraphisme est complexe et nécessite une coordination entre les différentes spécialités.

La prise en charge en salle de naissance devra être supervisée par un pédiatre néonatalogiste / réanimateur néonatal.

En cas de dysraphisme ouvert non opéré, plusieurs points sont essentiels :

- préparation d'un matériel spécifique : sérum physiologique tiède, compresses stériles, pansement imperméable, matelas en « donuts », gants stériles sans latex
- l'enfant doit être placé dès la naissance sur une table chauffante, sur un champ stérile, sur le côté pour l'aspiration et séchage
- 'il doit être placé sur le dos, un matelas en mousse doit être utilisé avec prédécoupe en regard de la lésion pour éviter toute pression sur la lésion
- la lésion doit être couverte par des compresses humidifiées avec du sérum physiologique tiède

Entre la naissance et la chirurgie de fermeture de la MMC, la prévention du risque infectieux reposera sur :

- la couverture par les compresses humides
- une antibioprofylaxie uniquement en cas de rupture du sac de la MMC

L'hospitalisation dans un service de néonatalogie est recommandée en cas de dysraphisme ouvert car les enfants sont à risque de complications aiguës, graves et multi-systémiques nécessitant une surveillance renforcée. Le transfert dans le service de néonatalogie se fera en incubateur.

En cas de dysraphisme fermé ou dysraphisme ouvert avec réparation anténatale, le lieu de l'hospitalisation sera à discuter en fonction de la situation. Une hospitalisation conventionnelle en maternité pourra être envisagée en l'absence d'atteinte cérébrale

A noter qu'il a été retrouvé que les enfants présentant une MMC ont une sensibilité accrue au latex avec un risque plus important d'allergie que dans la population générale. L'utilisation de gants en latex est donc à proscrire pour les soins de ces enfants (126).

## 5. Prise en charge post-natale

### 5.1. Explorations radiologiques en période néonatale

Il n'existe pas de recommandations sur les examens radiologiques à réaliser en période néonatale.

Nous distinguerons les situations suivantes :

- En cas de dysraphisme ouvert connu, opéré en anténatal ou non, ou découvert à la naissance, seule une échographie cérébrale transfontanellaire est recommandée en première intention pour mesurer la taille des ventricules et permettre le suivi de l'hydrocéphalie potentielle. Il n'est pas recommandé de réaliser une échographie médullaire. Celle-ci peut cependant guider le geste de fermeture et peut être réalisée au bloc opératoire au début du geste chirurgical. La réalisation rapide d'une IRM cérébrale et médullaire est primordiale. Elle permettra d'explorer les malformations associées.
- En cas de dysraphisme fermé de découverte anté ou post-natale, une échographie médullaire est indiquée et doit être réalisée avant l'âge d'un mois. Une IRM médullaire sera réalisée ultérieurement vers l'âge de 2-3 mois. L'IRM cérébrale n'est pas nécessaire en cas de dysraphisme fermé et d'absence de signes suspects de caractère syndromique.

#### *Échographie transfontanellaire (127–130)*

L'échographie transfontanellaire (ETF) permet l'exploration du contenu intracrânien du nourrisson au travers de la fontanelle antérieure. Elle est fiable pour le diagnostic et le suivi des dilatations ventriculaires et hydrocéphalie. Une sonde de fréquence intermédiaire va permettre la réalisation de plusieurs coupes comprenant au minimum :

- une coupe frontale médiane passant par les trous de Monro et le 3<sup>ème</sup> ventricule permettant de mesurer le diamètre transversal des ventricules latéraux en cas de dilatation
- une coupe frontale postérieure passant par les carrefours ventriculaires et permettant une mesure de ceux-ci
- une coupe sagittale médiane permettant l'étude du corps calleux, du 3<sup>ème</sup> et du 4<sup>ème</sup> ventricule
- des coupes sagittales paramédianes droite et gauche passant par les ventricules latéraux (au niveau des cornes occipitales)

La mesure des diamètres ventriculaires pourra servir à apprécier l'évolutivité de l'hydrocéphalie et le Doppler de l'artère cérébrale antérieure permettra d'apprécier le retentissement de l'hydrocéphalie sur la circulation cérébrale.

Il n'existe pas de recommandation sur les modalités de surveillance échographique de la dilatation ventriculaire.

## *IRM*

- L'IRM cérébrale doit comprendre des séquences dans les trois plans de l'espace et inclure au moins une pondération T2 afin d'analyser le système ventriculaire et la fosse postérieure
- L'IRM médullaire doit comporter au moins des coupes sagittales en T2 de l'ensemble de la moelle et des coupes axiales en T1 allant de la partie basse de la moelle à la partie basse du sacrum afin de rechercher une composante graisseuse éventuelle. Des coupes axiales en T2 sont réalisées s'il existe une cavité hydro-syringomyélique.

### **5.2. Prise en charge neurochirurgicale à court et moyen terme**

La prise en charge neurochirurgicale dans les 6 premiers mois de vie va dépendre :

- du type de dysraphisme
- des complications associées au dysraphisme
- de l'éventuelle réalisation d'une chirurgie anténatale

Nous distinguerons deux types axes de chirurgie :

- la chirurgie « locale » au niveau du dysraphisme
- la chirurgie de dérivation ventriculaire

#### *5.2.1. Chirurgie locale*

##### **Dysraphisme ouvert**

Historiquement, avant le développement de la chirurgie in utero, le seul traitement de référence de la MMC était la chirurgie de réparation à la naissance. Cette prise en charge reste d'actualité pour :

- les cas de dysraphismes ouverts non diagnostiqués en anténatal
- les couples n'ayant pas souhaité de chirurgie in utero
- les cas où la chirurgie in utero était contre-indiquée

Cette chirurgie de réparation à la naissance n'a pas un objectif thérapeutique d'amélioration du pronostic moteur ou sphinctérien mais permet d'essayer de prévenir une aggravation neurologique selon les modalités suivantes :

- de prévenir le risque infectieux
- d'empêcher l'écoulement du liquide céphalo-spinal et potentiellement permettre une réversibilité de la malformation de Chiari de type II (131)
- de libérer le plus possible l'attache médullaire superficielle qui pourrait dans les suites aggraver le pronostic fonctionnel par sollicitation mécanique (« syndrome de moelle attachée », « réattache médullaire »)

La chirurgie consiste en une dissection de la placode, en sa fermeture sur elle-même (neurulation mécanique) avant de la réintégrer dans le canal rachidien. Ensuite une fermeture la plus étanche et résistante est réalisée en plusieurs couches : méninge (dure-mère), fascia musculaire, plan sous cutané puis plan cutané. (132).

### *Délai de réalisation de la chirurgie*

Il n'existe pas de consensus sur le délai de réalisation de la chirurgie de fermeture de la MMC mais celle-ci doit être réalisée dans les premiers jours de vie afin de prévenir le risque infectieux (méningite) et les risques de détérioration de la placode neurale (133).

La chirurgie retardée expose en effet aux risques d'exposition prolongée de la moelle, des complications hydroélectrolytiques liées à la perte du LCR et de rupture du sac de la MMC (134).

Concernant le risque infectieux, plusieurs études rapportent des infections plus fréquentes en cas de réparation différée. Dans une étude prospective, Bulbul et al. ont montré que les enfants opérés après 3 jours de vie avaient un taux d'infection du système nerveux central (SNC) plus important (135). Rodrigues et al. reportent un taux d'infection du SNC cinq fois supérieur pour les enfants opérés après 48 heures de vie en comparaison à ceux opérés dans les 48 heures de vie (134).

Concernant le pronostic neurologique, les études sont discordantes. Pinto et al. suggèrent que le développement neurodéveloppemental serait meilleur dans la 1<sup>ère</sup> année de vie en cas de réparation précoce (136) tandis que d'autres équipes ne rapportent pas d'amélioration du pronostic neurologique et moteur en cas de chirurgie précoce (134,137).

En cas de dysraphisme ouvert ayant bénéficié d'une réparation anténatale, il n'y a pas lieu de prévoir de chirurgie néonatale sauf en cas de réparation incomplète du défaut avec fuite de LCR.

### **Dysraphisme fermé**

La prise en charge chirurgicale des dysraphismes fermés ne fait pas consensus dans tous les cas. Il y a après un premier temps descriptif et diagnostique un choix thérapeutique selon deux axes principaux : une chirurgie systématique préventive (généralement la première année de vie) ou une chirurgie seulement si apparition de symptômes. Ces prises en charges spécifiques et adaptées font l'objet d'un PNDS (Prise en charge post natale des dysraphismes fermés)

#### *5.2.2. Chirurgie de dérivation ventriculaire*

En cas de dysraphisme ouvert, l'hydrocéphalie peut être responsable de complications sévères (mais rarement précoces) nécessitant une prise en charge par dérivation ventriculaire. Le taux d'hydrocéphalie rapportée à la naissance est d'environ 80 à 90% mais tous les cas ne nécessitent pas un traitement chirurgical. Le taux de dérivation ventriculaire est très hétérogène entre les équipes et varie de 51 à 91% (138).

### **Indications**

Il n'existe pas de critères consensuels sur les indications de dérivation ventriculaire, expliquant les disparités entre les différentes équipes.

Les critères les plus retrouvés dans les différentes publications et pratiques sont :

- hydrocéphalie sévère (mesure échographique des ventricules)
- hydrocéphalie progressive (mesure échographique des ventricules)

- signe d'hypertension intracrânienne (périmètre céphalique)

D'un point de vue pratique, en cas d'élargissement ventriculaire, une indication de traitement de l'hydrocéphalie est retenue si un ou des critères suivants sont associés :

- décrochage du périmètre crânien
- signes d'hypertension intracrânienne (fontanelle bombante, dysjonction des sutures, regard en coucher de soleil)
- évolutivité radiologique de la ventriculomégalie
- périmètre crânien au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile
- syringomyélie
- liquorrhée cérébrospinale ou méningocèle post opératoire sous tension

L'indication de la dérivation ventriculaire doit être discutée au cas par cas en prenant en compte la balance bénéfices-risques de la chirurgie. En effet, les complications liées au traitement chirurgical sont très fréquentes et peuvent aussi avoir de lourdes conséquences. Certaines équipes ont montré que les infections liées à la mise en place d'un shunt impactaient plus lourdement le développement cognitif des patients que l'hydrocéphalie en elle-même (139). De plus, le taux de révision du shunt rapporté dans certaines études peut aller jusqu'à 95% avec certains patients ayant jusqu'à 10 chirurgies de révision (140). Or la répétition des shunts ventriculaires est aussi associée à une aggravation du pronostic neurologique chez l'adulte (141).

## **Types de chirurgie**

Plusieurs traitements chirurgicaux existent :

- le shunt ventriculopéritonéal ou dérivation ventriculopéritonéale (DVP) : il s'agit du traitement historique de l'hydrocéphalie qui consiste à implanter chirurgicalement une dérivation interne - comprenant valve et cathéters - entre les ventricules cérébraux et la cavité péritonéale afin que le LCR s'écoule dans la cavité péritonéale. La valve est une prothèse qui permet de réguler la pression et/ou le débit du liquide intra-ventriculaire
- la ventriculocysternostomie (VCS) endoscopique du 3<sup>ème</sup> ventricule est une technique chirurgicale plus récente qui consiste à créer un orifice entre le 3<sup>ème</sup> ventricule et les espaces liquidiens de la citerne périmésencéphalique permettant le rétablissement de la circulation du LCR. Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter de mise en place de prothèse mais le geste endoscopique peut être rendu difficile par la modification des structures anatomiques liées à la pathologie

Les deux techniques chirurgicales peuvent ou non s'associer à une coagulation des plexus choroïdes.

Il n'existe pas de consensus sur la supériorité d'une technique par rapport à l'autre (142–144). La DVP semble être associée à d'avantages de complications tels que les dysfonctionnements de la valve ou les infections. En revanche, la ventriculostomie endoscopique semble être associée à un risque d'échec plus important, notamment liées aux difficultés chirurgicales (131).

Les caractéristiques de l'hydrocéphalie peuvent changer au cours du temps dans un contexte de myéloméningocèle et il arrive que l'hydrocéphalie nécessitant initialement une DVP puisse plus tardivement répondre à un traitement endoscopique seul (VCS).

## **Délai de réalisation de la chirurgie**

Il n'existe pas de consensus sur le délai de réalisation de la chirurgie de dérivation. En cas d'hydrocéphalie sévère ou de signe d'hypertension intracrânienne dès l'évaluation initiale, celle-ci peut être effectuée dans le même temps opératoire que la chirurgie de réparation du dysraphisme, le cas échéant (138)

En l'absence de signe de gravité initiale, c'est la surveillance clinico-radiologique et l'évolution de l'hydrocéphalie qui posera l'indication de la chirurgie.

D'autre part il existe un phénomène d'augmentation de la taille ventriculaire observé fréquemment après la fermeture d'un dysraphisme ouvert, ceci est associé à un décrochage transitoire du périmètre crânien avant évolution de nouveau harmonieuse. Cet effet, parfois transitoire, explique la tolérance qu'il existe dans les équipes neurochirurgicales à l'égard d'une dilatation ventriculaire sans évolutivité pérenne et sans signes de retentissement clinique.

## **Chirurgie anténatale**

Bien que la chirurgie anténatale entraîne diminuer le recours à la pose d'une dérivation ventriculaire, la prise en charge doit rester identique et les indications de dérivations sont similaires.

### **5.3. Prise en charge MPR et orthopédique**

#### *5.3.1. Place de la kinésithérapie dans les six premiers mois de vie*

La majorité des enfants et adultes atteints de dysraphismes nécessitera une prise en charge par un kinésithérapeute toute leur vie. Il n'y a pas de recommandation sur le délai pour commencer le suivi. Cependant, l'instauration précoce d'un suivi par un rééducateur spécialisé est probablement bénéfique pour le patient et son entourage.

En ce qui concerne les six premiers mois de vie, cette rééducation sera principalement axée sur les grandes étapes du développement neurologique usuel de l'enfant (« guidance motrice ») :

- 3 mois : viser la tenue de la tête
- 4 mois : début du retournement
- 6 mois : viser la position assise

L'objectif est d'aider et de guider l'enfant dans l'apprentissage des niveaux d'évolution motrice à un âge adapté. Des appareillages pourront être mis en place pour faciliter ses acquisitions à l'âge usuel de ces apprentissages.

#### *5.3.2. Prise en charge des anomalies orthopédiques (déformation des membres inférieurs)*

Les déformations des membres inférieures sont majoritairement représentées par les pieds bots varus équin, unilatéral ou bilatéral.

Tout pied bot varus équin doit être pris en charge précocement.

### Prise en charge chirurgicale

Historiquement, la prise en charge des déformations des membres inférieurs était plutôt chirurgicale avec la correction de la déformation avant l'âge de 1 an (soit la période d'apprentissage de la marche). Cette prise en charge chirurgicale est devenue rare actuellement et ne prend place qu'en cas d'échec de la prise en charge conservatrice (145).

Plusieurs types de chirurgie sont possibles, de la moins invasive (ténotomie du tendon d'Achille) aux chirurgies plus invasives (chirurgies dites libératrices).

### Traitement conservateur (non chirurgical)

Il repose sur l'association entre la masso-kinésithérapie et les moyens de contention.

#### *Moyens de rééducation*

Le kinésithérapeute ciblera sa rééducation sur l'articulation talo-naviculaire (146). Plusieurs techniques sont décrites dans la littérature associant des mobilisations passives et actives. Les séances de kinésithérapie doivent être régulières.

#### *Contention / appareillage*

La prise en charge des déformations des membres inférieurs repose sur un appareillage qui doit être réalisé de manière précoce. Plusieurs types de contention sont possibles : souples (contention adhésive ou attelle thermoformée) ou rigides (contention plâtrée). Même si la littérature n'est pas consensuelle sur le type de contention à prescrire, tous s'accordent pour dire que l'appareillage est un moyen de contention et non de correction, placé entre les séances de masso-kinésithérapie (145,147,148). Il doit donc être hypo-correcteur (contention de posture). L'objectif est de posturer les articulations dans une position physiologique. En effet, le déséquilibre musculaire péri-articulaire ne permet pas cette position physiologique et donc empêche la mécanomorphose. Ainsi il peut y avoir des déformations des surfaces articulaires entraînant des déformations définitives, ces attelles ont pour but d'empêcher des déformations structurelles définitives.

Il existe actuellement des attelles thermoformées qui présentent l'avantage d'être adaptées à la malformation et au nouveau-né.

En cas de contention par attelle, certaines équipes recommandent le port des attelles uniquement la nuit.

#### *Prise en charge des escarres*

Compte tenu des troubles sensitifs des enfants atteints de dysraphisme, les enfants ne manifesteront pas de symptomatologie douloureuse en rapport avec une contention non adaptée (points de compression par exemple). Le risque de complications cutanées (escarres) est donc majoré.

La prévention des escarres repose donc sur l'évaluation régulière du dispositif de contention et des points de compression et donc d'un matériel adapté. L'information des parents est essentielle car ils doivent être particulièrement attentifs à ces complications, tout comme les orthoprothésistes.

### *5.3.3. Prise en charge des troubles urologiques vésico-sphinctériens*

#### Contexte

L'atteinte urologique des enfants atteints de dysraphisme est très fréquente. L'analyse du registre national Américain des dysraphismes (National Spina Bifida Patient Registry) de 2009 à 2015 et portant sur 5250 patients, a montré que 92,6% des patients recevaient un traitement pour une vessie neurologique (149). Cette atteinte vésicale prédispose au risque d'insuffisance rénale chronique (150–153).

L'atteinte urologique des enfants atteints de dysraphisme varie selon le type de dysraphisme et le niveau métamérique de la lésion. Pour autant, l'atteinte peut concerner à la fois :

- le muscle vésical (détrusor) qui peut être hyperactif ou hypoactif
- le sphincter urinaire qui peut être hyperactif ou hypoactif.

Il existe donc 4 combinaisons basées sur les données urodynamiques (154–156) :

- Sphincter hyperactif / détrusor hyperactif
- Sphincter hyperactif / détrusor hypoactif
- Sphincter hypoactif / détrusor hyperactif
- Sphincter hypoactif / détrusor hypoactif

Cette classification pourra, en partie, guider la prise en charge et le suivi des enfants atteints de dysraphisme.

#### Objectifs

La prise en charge des troubles urologiques va avoir deux objectifs principaux :

- la préservation de la fonction rénale qui va reposer sur la prévention des infections urinaires et la diminution des pressions intra-vésicales
- l'obtention d'une continence urinaire adaptée à l'âge de l'enfant dans un objectif fonctionnel

En effet, sans traitement, entre 60 à 80% des patients atteints de MMC développeront des complications urologiques dans les 1ères années de vie et seulement moins de 5% deviendront continents (157–159).

#### Recommandations

Il n'existe pas de recommandations françaises sur les examens à réaliser chez l'enfant atteint de dysraphisme ni les délais dans lesquels ces examens doivent être effectués. Notre analyse s'est principalement portée sur les recommandations internationales récentes suivantes :

- européennes, publiées en 2019 (160,161)
- britanniques, publiées en 2016 (162)
- brésiliennes, publiées en 2021 (163)
- internationales (International Children's Continence Society), publiées en 2012 (164)

Ces recommandations sont basées sur des revues systématiques de la littérature.

La prise en charge nationale et internationale n'est pas consensuelle et il existe une grande variabilité des prises en charge diagnostique et thérapeutique des troubles urologiques des dysraphismes (165).

## Évaluation initiale

### *Cliniquement*

L'évaluation initiale d'un enfant atteint de dysraphisme doit comprendre :

- un examen clinique réalisé par un médecin travaillant en pédiatrie et ayant des connaissances de la pathologie
- une observation des mictions dès la naissance
- la recherche d'un résidu post-mictionnel

L'observation des mictions doit être réalisé dans les 1ers jours de vie.

L'observation des mictions pendant 4 heures avec manœuvres de provocation vésicale pourrait apporter des informations importantes pour la prise en charge des enfants atteints de dysraphisme (166).

### *Biologiquement*

En période néonatale, une évaluation biologique de la fonction rénale doit être réalisée par le dosage de la créatininémie. Celle-ci doit être réalisée après la 1<sup>ère</sup> semaine de vie car avant cette date, elle est le reflet de la créatininémie maternelle (164).

Un examen bactériologique des urines peut être réalisé par cathétérisme urinaire stérile afin de dépister une bactériurie asymptomatique.

### *Imagerie*

#### **Échographie rénale**

Sur une cohorte de 188 nouveau-nés ayant eu une échographie rénale dans les premiers jours de vie, les résultats étaient les suivants (167) :

- échographie rénale normale dans 55,9% des cas
- hydronéphrose de grade 1 ou 2 dans 40,4% des cas
- hydronéphrose de grade 3 ou 4 dans 3,7% des cas
- hydronéphrose bilatérale dans 21,8% des cas

Une échographie rénale doit être réalisée dans les premiers jours de vie, évaluant :

- la dilatation rénale
- la dilatation urétérale
- l'épaisseur de la paroi vésicale (qui n'a de valeur que si la vessie est pleine)
- le volume de la vessie

Compte tenu de la déshydratation physiologique du nouveau-né, qui minore la dilatation pyélocalicielle, il est préférable d'attendre une semaine de vie, surtout si des mictions sont bien constatées cliniquement.

La dilatation du tractus urinaire doit être reportée selon la classification de la Society of Fetal Urology (168).

L'épaisseur de la paroi vésicale, même si elle n'est pas prédictive de pressions vésicales élevées, doit être mentionné dans le compte-rendu (169).

### **Scintigraphie au DMSA (*<sup>99</sup>technetium dimercaptosuccinic acid renal*)**

Tandis que l'échographie est peu pertinente pour dépister les cicatrices rénales dues aux vessies neurologiques, le scanner au DMSA en est le gold standard (170–172). La présence d'une cicatrice rénale est d'ailleurs corrélée avec le risque d'hypertension chez l'adulte (172).

Un scanner au DMSA doit être réalisé dans la 1<sup>ère</sup> année de vie de l'enfant atteint d'un dysraphisme, permettant d'obtenir un examen rénal de référence (160).

### **Cystographie/cytouréthrographie mictionnelle**

La cyto-uréthrographie mictionnelle peut être indiquée pour objectiver un reflux vésico-urétéral et le classifier. Elle permet aussi d'identifier des signes de dyssynergie vésico-sphinctérienne. Alors que certaines équipes la réalisent de manière systématique (167), la International Children's Continence Society recommande de ne la réaliser que si des anomalies à l'échographie rénale (hydronéphrose) ou aux explorations urodynamiques sont observées (164).

#### *Explorations urodynamiques*

Les explorations urodynamiques sont recommandées chez le nouveau-né présentant un dysraphisme mais le délai de réalisation de celles-ci est variable selon la situation.

Selon les recommandations Européennes :

- en cas de MMC avec réparation postnatale, elles doivent être réalisées à distance de la chirurgie afin de limiter les effets liés à celle-ci (à 2/3 mois de vie) (164).
- en cas de MMC avec réparation anténatale, elles peuvent être réalisées dans les premiers jours de vie
- pour tous les autres types de dysraphisme, les explorations urodynamiques pourront être réalisées en cas de suspicion clinique ou radiologique de vessie neurologique.

Selon les recommandations Brésiliennes :

Le bilan urodynamique doit être réalisé dans les 6 premiers mois de vie.

Les données suivantes doivent être déterminées :

- pression du point de fuite du détrusor
- pression de début et fin de remplissage
- capacité vésicale

En cas d'explorations urodynamiques normales, celles-ci pourront être répétées à 1 an de vie.

## Prise en charge

Il existe deux types de prises en charges actuellement décrites :

- une prise en charge *proactive*, réalisée de manière systématique et préventive dès les premiers mois de vie et sans prendre en compte les résultats du bilan ou de la clinique
- une prise en charge *réactive* dont les traitements ne sont introduits qu'en cas d'anomalies du bilan ou de complications

## **Sondages vésicaux intermittents**

### *Objectifs*

L'objectif des sondages vésicaux intermittents est d'assurer une vidange complète et régulière de la vessie avec une faible pression intradétrusorienne et donc de diminuer les risques de complications rénales associées.

### *Quand débiter les sondages vésicaux intermittents ?*

Même s'il a été montré que l'instauration précoce des sondages vésicaux intermittents permettait de diminuer les complications rénales et la nécessité d'une chirurgie d'augmentation vésicale (173,174) tandis que des interventions retardées augmenteraient le taux de chirurgie vésicale (175), il existe actuellement une controverse entre une prise en charge proactive et une prise en charge réactive. Les différentes études ayant comparé les deux approches présentent plusieurs biais en rapport avec des populations hétérogènes.

Il convient de noter que l'approche proactive n'a été décrite et évaluée que pour les MMC.

Délai d'instauration des sondages urinaires intermittents selon les recommandations :

- Recommandations Européennes (160) : systématique, dès les premiers jours de vie
- Recommandations Brésiliennes (163) : systématiques, dès les premiers jours de vie
- Recommandations Britanniques (162) : les experts ne se prononcent pas entre attitude expectative avec instauration retardée ou attitude proactive avec instauration immédiate
- Recommandations de l'International Children's Continence Society (164) : à instaurer dès les premiers jours de vie si le nouveau-né ne vide pas spontanément sa vessie (au moins jusqu'aux explorations urodynamiques) ou s'il existe un reflux vésico-urétéral de haut grade

Ils sont à répéter 5 à 7 fois / jour (163).

L'instauration des sondages vésicaux intermittent au cours de l'hospitalisation initiale permettra l'éducation des parents qui doivent quitter l'hôpital en étant autonomes.

Au total, il est difficile de conclure sur la supériorité d'une approche par rapport à l'autre. Nous retiendrons tout de même qu'en cas de prise en charge « réactive », il conviendra d'effectuer une surveillance rapprochée de l'enfant.

## **Antibioprophylaxie**

Les infections des voies urinaires sont fréquentes chez les enfants et adultes atteints de dysraphisme avec un risque d'atteinte rénale à long terme. Une prophylaxie antibiotique pourrait se discuter pour prévenir les infections urinaires.

Une étude Américaine rétrospective récente portant sur 299 nouveau-nés de 2015 à 2019 a montré que seuls 16,1% des nouveau-nés présentaient une infection des voies urinaires. Les enfants avec hydronéphrose sévère ou chez qui des sondages urinaires intermittents étaient réalisés, avaient un risque accru d'infections urinaires. Les auteurs suggèrent que l'antibioprophylaxie systématique n'est peut-être pas nécessaire pour la plupart des nouveau-nés atteints de dysraphisme (176).

Bien que le sondage urinaire intermittent fasse partie intégrante de la prévention des complications urologiques, il semble être associé à un risque accru d'infections urinaires. Dans une étude rétrospective comparant des enfants pris en charge avec mictions spontanées et des enfants ayant des sondages vésicaux intermittents, ces derniers présentaient plus d'infections urinaires (177).

Plus de la moitié des enfants bénéficiant de sondages vésicaux intermittents auraient une bactériurie asymptomatique mais en l'absence de symptômes, un traitement antibiotique n'est pas indiqué (178-180).

Pour autant, l'absence d'antibioprophylaxie des enfants ayant des sondages vésicaux intermittents n'augmenterait pas le risque d'infections urinaires par rapport à une antibioprophylaxie continue (181).

La prophylaxie antibiotique continue ne protège pas des infections urinaires symptomatiques (et des cicatrices rénales) mais augmente le risque de développer des résistances bactériennes (182,183).

L'International Children's Continence Society propose tout de même une couverture antibiotique temporaire lors de l'instauration des sondages vésicaux intermittents le temps de l'éducation parentale (164).

En cas d'infections urinaires répétées, notamment s'il existe un reflux vésico-urétéral, une prophylaxie antibiotique devra être débutée (184,185).

### **Traitement anticholinergique**

L'hyperactivité détroisurienne est à l'origine du régime de haute pression vésicale. Les traitements anticholinergiques peuvent prévenir ou réduire l'hyperactivité détroisurienne (186,187). Une instauration précoce des traitements anticholinergiques a montré une réduction des complications rénales de la nécessité d'une chirurgie d'augmentation vésicale (173,174,188).

Le traitement anticholinergique doit être débuté après réalisation des explorations urodynamiques, en cas d'hyperactivité détroisurienne objectivée (160,164).

L'oxybutynine est le traitement anticholinergique le plus utilisé en première intention avec un taux de succès supérieur à 93% (189,190).

#### *5.3.4. Prise en charge des troubles ano-rectaux*

Durant les six premiers mois de vie, la prise en charge des troubles ano-rectaux des enfants atteints de dysraphisme repose sur la prise en charge de la constipation. En effet, l'incontinence fécale/anale n'a pas lieu d'être prise en charge avant l'âge de trois ans : âge de la continence sociale.

Le diagnostic de constipation est clinique (échelle de Bristol et critères de Rome 5). Aucun examen n'est recommandé dans les premiers mois de vie. Il conviendra de réaliser un temps de transit intestinal vers l'âge de trois ans.

La littérature est très pauvre concernant la prise en charge de la constipation de l'enfant de moins de 6 mois atteints de dysraphismes. Néanmoins la constipation des jeunes enfants dans la population générale est fréquente et les traitements connus.

La prise en charge repose majoritairement sur la prescription de laxatifs en cas de constipation avérée.

##### *Type de laxatifs*

Il existe plusieurs types de laxatifs :

- laxatifs osmotiques : rétention d'eau dans les selles
- laxatifs de lest : augmentent le volume des selles
- laxatifs lubrifiants : facilitent le transit et l'élimination des selles
- laxatifs par voie rectale : stimulation du rectum

Les laxatifs osmotiques sont recommandés en première intention, comme le Macrogol ou le Lactulose.

La durée du traitement n'est pas consensuelle et doit être adaptée à chaque enfant.

##### *Lavement rétrograde*

En cas d'aggravation aiguë d'une constipation, la réalisation d'un lavement rétrograde peut être nécessaire. Celui-ci peut être réalisé :

- à l'eau
- au Normacol Enfant

##### *Dispositif d'irrigation*

L'irrigation transanale consiste à introduire de l'eau dans le rectum à l'aide d'une sonde rectale. Plusieurs dispositifs d'irrigation intestinale sont disponibles mais sont déconseillés aux enfants de moins de trois ans.

## 5.4. Prise en charge psycho-sociale

L'arrivée d'un enfant atteint d'un dysraphisme avec un potentiel handicap nécessite souvent un accompagnement psychologique de l'entourage. Celui-ci doit être systématiquement proposé dès le diagnostic (en anténatal le cas échéant) et réalisé par des professionnels ayant connaissance de la pathologie.

Il conviendra de renseigner les parents sur les différentes associations de patients existantes :

- l'Association Nationale Spina Bifida et Handicaps Associés (ASHB)
- l'eNorme qui est une plateforme gratuite qui met en relation les parents d'enfants malades et porteurs de handicap pour faciliter l'échange, l'entraide et le partage d'information.

Enfin, une prise en charge sociale est nécessaire afin de guider les parents dans les démarches administratives concernant :

- la reconnaissance du handicap et la déclaration auprès d'une maison départementale des personnes handicapées (MDPH)
- les aides financières possibles :
  - l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)
  - le complément d'AEEH ou complément de compensation du handicap si l'enfant présente un certain taux d'incapacité
  - l'allocation journalière de présence parentale si la gravité du handicap contraint le parent à suspendre ou réduire son activité professionnelle
- le mode de garde de l'enfant : des structures spécialisées existent si l'enfant est dans l'impossibilité d'intégrer une crèche ordinaire

## 5.5. Envisager une future grossesse

En cas de souhait d'une future grossesse, plusieurs éléments sont à prendre en considération. Il faudra prévenir les parents qu'une consultation préconceptionnelle est de rigueur en cas de projet de grossesse.

Plusieurs points importants sont à prendre en compte, quelle que soit l'issue de la précédente grossesse :

- le risque de récurrence : un conseil génétique permettra d'évaluer le risque de récurrence
- la prévention : quel que soit le dysraphisme, il conviendra de prescrire une supplémentation adaptée en acide folique à la posologie de 5 mg / jour.
- la surveillance : la réalisation de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre par un échographiste référent est recommandée. Une échographie intermédiaire à 18 SA peut être indiquée.
- le délai avant la grossesse : en cas de dysraphisme opéré, il conviendra d'attendre le délai minimum d'un an avant le début d'une grossesse

## REFERENCES

1. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Prevalence Tables; 2012. Available: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. 62.
2. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated malformations among infants with neural tube defects. *Am J Med Genet A*. 2011 Mar;155A(3):565–8.
3. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. *J Gynécologie Obs Biol la Reprod*. 2005;34(1):8–16.
4. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: A systematic literature review. *PLoS One*. 2016;11(4).
5. Timbolschi D, Schaefer E, Monga B, Fattori D, Dott B, Favre R, et al. Neural tube defects: the experience of the registry of congenital malformations of Alsace, France, 1995-2009. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(1):6–17.
6. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr*. 30(10):313–32.
7. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE, National Birth Defects Prevention Study. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Jan;97(1):42–6.
8. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child*. 1976 Dec;51(12):944–50.
9. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet (London, England)*. 1980 Feb 16;1(8164):339–40.
10. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Apr;103(4):319–24.
11. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet (London, England)*. 1991 Jul 20;338(8760):131–7.
12. Kondo A, Matsuo T, Morota N, Kondo AS, Okai I, Fukuda H. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 Sep;57(5):150–6.
13. Koren G, Kennedy D. Safe use of valproic acid during pregnancy. *Can Fam Physician*. 1999 Jun;45:1451–3.
14. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 16(1):9–17.
15. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during

- pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1608–14.
16. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:117–24.
  17. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):644–50.
  18. Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):239.e1-8.
  19. Mowla S, Gissler M, Räisänen S, Kancherla V. Association between maternal pregestational diabetes mellitus and spina bifida: A population-based case-control study, Finland, 2000-2014. *Birth defects Res*. 2020;112(2):186–95.
  20. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Aug;161(8):745–50.
  21. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 2):1152–8.
  22. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *QJM*. 2003 Apr;96(4):289–95.
  23. Groenen PMW, van Rooij IALM, Peer PGM, Gooskens RH, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):11–7.
  24. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*. 1993 Nov;86(11):703–8.
  25. Molloy AM. Should vitamin B12 status be considered in assessing risk of neural tube defects? *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1414(1):109–25.
  26. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet (London, England)*. 364(9448):1885–95.
  27. Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):799–810.
  28. Greene NDE, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet*. 2009 Oct 15;18(R2):R113-29.
  29. Dtrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 27(3):515–24.
  30. Chen C-P. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial

- aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Dec;46(4):336–51.
31. Zerah M, de Saint Denis T, Garel C, Jouannic J-M, Di Rocco F. An intermediate form of dysraphism: the MyeLDM. *Childs Nerv Syst.* 2020 Jul;36(7):1333–4.
  32. T. de Saint-Denis, C. Garel, F. Di Rocco, L. Guibaud, A. Ligouzzo, P. Lallemand, V. Forin, S. Friszer, J.M. Jouannic MZ. MyeLDM, le trait d'union des dyraphismes. *Neurosurgery.* 2018;64(3):229.
  33. Sherrod BA, Ho WS, Hedlund A, Kennedy A, Ostrander B, Bollo RJ. A comparison of the accuracy of fetal MRI and prenatal ultrasonography at predicting lesion level and perinatal motor outcome in patients with myelomeningocele. *Neurosurg Focus.* 2019;47(4):E4.
  34. Shurtleff DB, Hayden PW, Chapman WH, Broy AB, Hill ML. Myelodysplasia. Problems of long-term survival and social function. *West J Med.* 1975 Mar;122(3):199–205.
  35. Díaz Llopis I, Bea Muñoz M, Martínez Agulló E, López Martínez A, García Aymerich V, Forner Valero J V. Ambulation in patients with myelomeningocele: a study of 1500 patients. *Paraplegia.* 1993 Jan;31(1):28–32.
  36. Okamoto GA, Lamers J V, Shurtleff DB. Skin breakdown in patients with myelomeningocele. *Arch Phys Med Rehabil.* 1983 Jan;64(1):20–3.
  37. Plaum P-E, Riemer G, Frøslie KF. Risk factors for pressure sores in adult patients with myelomeningocele--a questionnaire-based study. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2006 Dec 29;3:14.
  38. Kumar R, Mehrotra A, Banerjee S. Neuro-orthopaedic conditions in spina bifida: natural course and their management and long-term outcomes. *Childs Nerv Syst.* 2013 Sep;29(9):1581–7.
  39. Gunay H, Sozbilen MC, Gurbuz Y, Altinisik M, Buyukata B. Incidence and type of foot deformities in patients with spina bifida according to level of lesion. *Childs Nerv Syst.* 2016 Feb;32(2):315–9.
  40. Oakeshott P, Poulton A, Hunt GM. Re: Cross-Sectional Study of Determinants of Upper and Lower Urinary Tract Outcomes in Adults with Spinal Dysraphism--New Recommendations for Urodynamic Followup Guidelines?: P. W. Veenboer, J. L. Bosch, P. F. Rosier, P. Dik, F. W. van Asbeck, T. P. de Jo. *J Urol.* 2015 Dec;194(6):1827–8.
  41. Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JHH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol.* 2012 Jun;44(3):817–27.
  42. J. Hascoet , F. Gao, C. Brochard, E. Oger, J. Kerdraon, N. Senal, X. Gamé, L. Spiroudhis, A. Manunta, B. Peyronnet. Les pathologies urologiques restent la première cause de décès chez les patients spina bifida. *Progrès en urologie.* 2017 Nov.

43. Lie HR, Lagergren J, Rasmussen F, Lagerkvist B, Hagelsteen J, Börjeson MC, et al. Bowel and bladder control of children with myelomeningocele: a Nordic study. *Dev Med Child Neurol*. 1991 Dec;33(12):1053–61.
44. Sandler AD. Children with spina bifida: key clinical issues. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Aug;57(4):879–92.
45. Vande Perre S, Guilbaud L, De Saint-Denis T, Maurice P, Maisonneuve E, Blondiaux E, Ducou Le Point H, Zerah M, Jouannic JM GC. The Myelic limited dorsal malformation (MyeLDM): prenatal ultrasonographic characteristics of an intermediate form of dysraphism. *Fetal Diagn Ther*. 2021;
46. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane database Syst Rev*. 2001;(3):CD001056.
47. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39 Suppl 1:i110-21.
48. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007950.
49. World Health Organization, Department of Making Pregnancy Safer. Prevention of neural tube defects. *Stand Matern Neonatal Care*; WHO Geneva, Switzerland, 2006. (Chapter 1.6).
50. HAS. Haute Autorité de Santé. Comment mieux informer les femmes enceintes? *Rev Sage - Femme*. 2005;4(5):226–36.
51. HAS. Haute Autorité de Santé. *Projet de Grossesse Informations, Messages de Prévention, Examens à Proposer, Recommandations*. 2009;
52. HAS. Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *La Rev Sage-Femme*. 2007;6(4):216–8.
53. European Commission. EU Science Hub, European Platform on Rare disease Restriction, EUROCAT DATA, EUROCAT, Prevalence per 10,000 Births. *Neural Tube Defects, 2006 to 2016. All Full Registries*.
54. Blondel B, Gonzalez L, Raynaud P. *Enquête nationale périnatale. Rapport 2016*. 2017;1–317.
55. de la Fournière B, Dhombres F, Maurice P, de Foucaud S, Lallemand P, Zerah M, et al. Prevention of Neural Tube Defects by Folic Acid Supplementation: A National Population-Based Study. *Nutrients*. 2020 Oct 16;12(10).
56. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*. 2011 Nov;84(5):478–85.

57. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2013 May;16(5):901–11.
58. Kancherla V, Wagh K, Johnson Q, Oakley GP. A 2017 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth defects Res.* 2018;110(14):1139–47.
59. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(2):183–9.
60. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S-H, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007 Jul 12;357(2):135–42.
61. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, De Catte L, Baud D, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016 Mar;36(3):266–73.
62. Chen FC-K, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med.* 2017 Apr;38(2):151–7.
63. Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2017 Jul;33(7):1101–6.
64. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):249–52.
65. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2363–7.
66. Fong KW, Toi A, Okun N, Al-Shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec;38(6):630–4.
67. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):416–20.
68. Bernard J-P, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):306.e1-5.
69. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio  $\leq 1$ : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):267–72.

70. Maurice P, Garel J, Garel C, Dhombres F, Friszer S, Guilbaud L, et al. New insights in cerebral findings associated with fetal myelomeningocele: a retrospective cohort study in a single tertiary centre. *BJOG*. 2021;128(2):376–83.
71. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of spina bifida: the role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):179–96.
72. Callen AL, Filly RA. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, I: the ventricular “point”. *J Ultrasound Med*. 2008 Jan;27(1):33–8.
73. Fujisawa H, Kitawaki J, Iwasa K, Honjo H. New ultrasonographic criteria for the prenatal diagnosis of Chiari type 2 malformation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1426–9.
74. Friszer S, Dhombres F, Morel B, Zerah M, Jouannic J-M, Garel C. Limited Dorsal Myeloschisis: A Diagnostic Pitfall in the Prenatal Ultrasound of Fetal Dysraphism. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(2):136–44.
75. Sarmiento-Gonçalves I, Cunha M, Loureiro T, Pinto PS, Ramalho C. Fetal lipomyelomeningocele: A closed neural tube defect diagnosed at second-trimester ultrasound examination. *J Clin Ultrasound*. 2019 Mar;47(3):169–71.
76. Felekis T, Korkontzelos I, Akrivis C, Tsirkas P, Zagaliki A. Prenatal diagnosis of lipomyelomeningocele by ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(5):711–3.
77. Schwartz ES, Rossi A. Congenital spine anomalies: the closed spinal dysraphisms. *Pediatr Radiol*. 2015 Sep;45 Suppl 3:S413-9.
78. Driscoll DA, Gross SJ, Professional Practice Guidelines Committee. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):818–21.
79. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec;195(6):1623–8.
80. Roman AS, Gupta S, Fox NS, Saltzman D, Klauser CK, Rebarber A. Is MSAFP still a useful test for detecting open neural tube defects and ventral wall defects in the era of first-trimester and early second-trimester fetal anatomical ultrasounds? *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):206–10.
81. Guilbaud L, Maurice P, Lallemand P, De Saint-Denis T, Maisonneuve E, Dhombres F, et al. Open fetal surgery for myelomeningocele repair in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Apr 26;50(9):102155.
82. Dulard E, Boue C, Muller F, Boue J. [Electrophoresis of cholinesterases of the amniotic fluid in the prenatal diagnosis of closure defects of the neural tube]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1988;17(1):45–50.

83. Munoz JL, Bishop E, Reider M, Radeva M, Singh K. Antenatal ultrasound compared to MRI evaluation of fetal myelomeningocele: a prenatal and postnatal evaluation. *J Perinat Med.* 2019 Sep 25;47(7):771–4.
84. Vonzun L, Kahr MK, Wille D, Kottke R, Moehrlen U, Meuli M, et al. Determination of Anatomical Levels in Spina Bifida Fetuses with Ultrasound and MRI. *Ultraschall Med.* 2020 Oct 2;
85. Di Mascio D, Greco F, Rizzo G, Khalil A, Buca D, Sorrentino F, et al. Diagnostic accuracy of prenatal ultrasound in identifying the level of the lesion in fetuses with open spina bifida: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(2):210–9.
86. Maurice P, Garel J, Garel C, Dhombres F, Friszer S, Guilbaud L, et al. New insights in cerebral findings associated with fetal myelomeningocele: a retrospective cohort study in a single tertiary centre. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2021 Jan 17;128(2):376–83.
87. Article L2213-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024325480/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024325480/).
88. Matuszewski L, Perdriolle-Galet E, Clerc-Urmès I, Bach-Segura P, Klein O, Masutti JP, et al. Prenatal diagnosis of neural tube defects: Correlation between prenatal and postnatal data. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(3):291–6.
89. HAS. Haute Autorité de Santé. Protocole type d'examen autopsique foetal ou néonatal. Rapp d'évaluation.
90. Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC, Albanese CT, Peacock W, Harrison MR, et al. Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1119–23.
91. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Hoffman KM, Harrison MR, et al. Creation of myelomeningocele in utero: A model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995 Jul;30(7):1028–33.
92. Bouchard S, Davey MG, Rintoul NE, Walsh DS, Rorke LB, Adzick NS. Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. *J Pediatr Surg.* 2003 Mar;38(3):451–8.
93. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* 1995 Apr;1(4):342–7.
94. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NAC, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine Repair of Experimental Surgically Created Dysraphism. *Neurosurgery.* 1993 Jun 1;32(6):1005–10.
95. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Walsh WF, Nickolaus D, et al.

- Effect of Intrauterine Myelomeningocele Repair on Central Nervous System Structure and Function. *Pediatr Neurosurg.* 1999;31(4):183–8.
96. Sutton LN. Improvement in Hindbrain Herniation Demonstrated by Serial Fetal Magnetic Resonance Imaging Following Fetal Surgery for Myelomeningocele. *JAMA.* 1999 Nov 17;282(19):1826.
  97. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):993–1004.
  98. Farmer DL, Thom EA, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):256.e1-256.e13.
  99. Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, Burrows PK, Adzick NS, Thomas NH, et al. Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. *Pediatrics.* 2020 Feb 24;145(2):e20191544.
  100. Johnson MP, Bennett KA, Rand L, Burrows PK, Thom EA, Howell LJ, et al. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):778.e1-778.e9.
  101. Goodnight WH, Bahtiyar O, Bennett KA, Emery SP, Lillegard JB, Fisher A, et al. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 May;220(5):494.e1-494.e7.
  102. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, Wartenberg HC, Heep A, Müller A, et al. Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc.* 2009 Apr;23(4):890–5.
  103. Kohl T, Tchatcheva K, Weinbach J, Hering R, Kozłowski P, Stressig R, et al. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans. *Surg Endosc.* 2010 Feb;24(2):432–44.
  104. Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov;44(5):515–24.
  105. Lapa Pedreira DA, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, Brandt RA, Chmait RH, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):458–66.
  106. Sanz Cortes M, Lapa DA, Acacio GL, Belfort M, Carreras E, Maiz N, et al. Proceedings of the First Annual Meeting of the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):855–63.

107. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Espinoza J, Nassr AA, Lee TC, et al. Comparison of two fetoscopic open neural tube defect repair techniques: single- vs three-layer closure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Oct;56(4):532–40.
108. Diehl D, Belke F, Kohl T, Axt-Fliedner R, Degenhardt J, Khaleeva A, et al. Fully percutaneous fetoscopic repair of myelomeningocele: 30-month follow-up data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):113–8.
109. Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, Farmer DL. Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(3):161–74.
110. Hautier S, Kermorvant E, Khen-Dunlop N, de Wailly D, Beauquier B, Corroenne R, et al. [Prenatal path of care following the diagnosis of a malformation for which a novel prenatal therapy is available]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020 Nov 6;
111. Brown SD, Feudtner C, Truog RD. Prenatal Decision-Making for Myelomeningocele: Can We Minimize Bias and Variability? *Pediatrics.* 2015 Sep;136(3):409–11.
112. Antiel RM, Janvier A, Feudtner C, Blaine K, Fry J, Howell LJ, et al. The experience of parents with children with myelomeningocele who underwent prenatal surgery. *J Pediatr Rehabil Med.* 11(4):217–25.
113. Shurtleff DB, Luthy DA, Nyberg DA, Benedetti TJ, Mack LA. Meningomyelocele: management in utero and post natum. *Ciba Found Symp.* 1994;181:270–80; discussion 280-6.
114. Stark G, Drummond M. Spina bifida as an obstetric problem. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 1970;22:Suppl 22:157+.
115. Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, Hollenbach KA, Hickok DE, Nyberg DA, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med.* 1991 Mar 7;324(10):662–6.
116. Shurtleff DB, Hayden PW, Loeser JD, Kronmal RA. Myelodysplasia: decision for death or disability. *N Engl J Med.* 1974 Nov 7;291(19):1005–11.
117. Shurtleff DB, Luthy DA, Benedetti TJ, Hickok DE, Stuntz T, Kropp RJ. The outcome of pregnancies diagnosed as having a fetus with meningomyelocele. *Z Kinderchir.* 1987 Dec;42 Suppl 1:50–2.
118. Shurtleff DB, Lemire RJ. Epidemiology, etiologic factors, and prenatal diagnosis of open spinal dysraphism. *Neurosurg Clin N Am.* 1995 Apr;6(2):183–93.
119. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics.* 2002 Mar;109(3):409–13.
120. Cochrane D, Aronyk K, Sawatzky B, Wilson D, Steinbok P. The effects of labor and

- delivery on spinal cord function and ambulation in patients with meningocele. *Childs Nerv Syst.* 1991 Oct;7(6):312–5.
121. Merrill DC, Goodwin P, Burson JM, Sato Y, Williamson R, Weiner CP. The optimal route of delivery for fetal meningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):235–40.
  122. Hill AE, Beattie F. Does caesarean section delivery improve neurological outcome in open spina bifida? *Eur J Pediatr Surg.* 1994 Dec;4 Suppl 1:32–4.
  123. Lewis D, Tolosa JE, Kaufmann M, Goodman M, Farrell C, Berghella V. Elective cesarean delivery and long-term motor function or ambulation status in infants with meningocele. *Obstet Gynecol.* 2004 Mar;103(3):469–73.
  124. Cuppen I, Eggink AJ, Lotgering FK, Rotteveel JJ, Mullaart RA, Roeleveld N. Influence of birth mode on early neurological outcome in infants with myelomeningocele. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 May;156(1):18–22.
  125. Greene S, Lee PS, Deibert CP, Tempel ZJ, Zwagerman NT, Florio K, et al. The impact of mode of delivery on infant neurologic outcomes in myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):495.e1-495.e11.
  126. Majed M, Nejat F, Khashab M El, Tajik P, Gharagozloo M, Baghban M, et al. Risk factors for latex sensitization in young children with myelomeningocele. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Sep;4(3):285–8.
  127. Couture A, Veyrac C. *Transfontanellar Doppler Imaging in Neonates.* Berlin: Springer; 2001.
  128. André C, Adamsbaum C, Kalifa G. Échographie transfontanellaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Radiodiagnostic I-II - Squelette normal - Neuroradiologie-Appareil locomoteur,* Paris: Elsevier [31-621-A-30].
  129. Girard N, Chaumoitre K, Millet V, Gire C, Boubred F, Lacroze V, et al. Imagerie des désordres neurologiques néonataux. *J Radiol.* 2003 May;84(5):547-78.
  130. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging.* 4 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
  131. Beuriat P-A, Szathmari A, Rousselle C, Sabatier I, Di Rocco F, Mottolese C. Complete Reversibility of the Chiari Type II Malformation After Postnatal Repair of Myelomeningocele. *World Neurosurg.* 2017 Dec;108:62–8.
  132. Bowman RM, McLone DG. Neurosurgical management of spina bifida: Research issues. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):82–7.
  133. Watson JC, Tye G, Ward JD. Delayed repair of myelomeningoceles. *World Neurosurg.* 2014 Feb;81(2):428–30.
  134. Rodrigues ABD, Krebs VLJ, Matushita H, de Carvalho WB. Short-term prognostic

- factors in myelomeningocele patients. *Childs Nerv Syst.* 2016 Apr;32(4):675–80.
135. Bulbul A, Can E, Bulbul LG, Cömert S, Nuhoglu A. Clinical characteristics of neonatal meningomyelocele cases and effect of operation time on mortality and morbidity. *Pediatr Neurosurg.* 2010;46(3):199–204.
  136. Pinto FCG, Matushita H, Furlan ALB, Alho EJ, Goldenberg DC, Bunduki V, et al. Surgical treatment of myelomeningocele carried out at “time zero” immediately after birth. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45(2):114–8.
  137. Taşkapılıoğlu MÖ, Türedi B, Altunyuva O, Utanğaç MM, Balkan ME, Kılıç N. Retrospective analysis of early- and late-operated meningomyelocele patients. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(2):539–43.
  138. Chakraborty A, Crimmins D, Hayward R, Thompson D. Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 May;1(5):361–5.
  139. McLone DG, Czyzewski D, Raimondi AJ, Sommers RC: Centralnervous system infections as a limiting factor in the intelligence of children with myelomeningocele. *Pediatrics* 70:338–342, 1982.
  140. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg.* 2001 Mar;34(3):114–20.
  141. Barf HA, Verhoef M, Jennekens-Schinkel A, Post MWM, Gooskens RHJM, Prevo AJH. Cognitive status of young adults with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 2003 Dec;45(12):813–20.
  142. Beuriat P-A, Szathmari A, Grassiot B, Plaisant F, Rousselle C, Mottolèse C. Role of Endoscopic Third Ventriculostomy in the Management of Myelomeningocele-Related Hydrocephalus: A Retrospective Study in a Single French Institution. *World Neurosurg.* 2016 Mar;87:484–93.
  143. Elbabaa SK, Gildehaus AM, Pierson MJ, Albers JA, Vlastos EJ. First 60 fetal in-utero myelomeningocele repairs at Saint Louis Fetal Care Institute in the post-MOMS trial era: hydrocephalus treatment outcomes (endoscopic third ventriculostomy versus ventriculo-peritoneal shunt). *Childs Nerv Syst.* 2017 Jul;33(7):1157–68.
  144. Marlin AE. Management of hydrocephalus in the patient with myelomeningocele: an argument against third ventriculostomy. *Neurosurg Focus.* 2004 Feb 15;16(2):E4.
  145. Diméglio A, Bonnet F. Rééducation du pied bot varus équin. *EMC - Kinésithérapie-Médecine Phys.* 1997;26(428).
  146. Thémar-Noël C, Bensahel H. L’articulation astragalo-scaphoïdienne dans les malpositions du nouveau-né et du nourrisson. *Méd Chir Pied* 1988;4(3):131-4.
  147. Bienaimé B, Briard A, Delaby J, Bensahel H. A propos du traitement conservateur du

- ped-bot varus équin : de l'atelle de Denys Browne à la contention souple ou de la kinésithérapie à la méthode fonctionnelle. *Kinesither Sci.* 2004;441:5- 8.
148. Delaby J. L' appareillage du pied de l'enfant dans le traitement fonctionnel du pied bot varus équin. *Kinesither Sci.* 2000;401:17- 25.
  149. Liu T, Ouyang L, Thibadeau J, Wiener JS, Routh JC, Castillo H, et al. Longitudinal Study of Bladder Continence in Patients with Spina Bifida in the National Spina Bifida Patient Registry. *J Urol.* 2018;199(3):837–43.
  150. Bauer SB, Joseph DB. Management of the obstructed urinary tract associated with neurogenic bladder dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1990 May;17(2):395–406.
  151. Sager C, Burek C, Corbetta JP, Weller S, Ruiz J, Perea R, et al. Initial urological evaluation and management of children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Pediatr Urol.* 2017 Jun;13(3):271.e1-271.e5.
  152. Wang H-HS, Lloyd JC, Wiener JS, Routh JC. Nationwide Trends and Variations in Urological Surgical Interventions and Renal Outcome in Patients with Spina Bifida. *J Urol.* 2016 Apr;195(4 Pt 2):1189–94.
  153. Ouyang L, Bolen J, Valdez R, Joseph D, Baum MA, Thibadeau J. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. *J Urol.* 2015 Feb;193(2):558–64.
  154. Drzewiecki BA, Bauer SB. Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *J Urol.* 2011 Oct;186(4):1190–7.
  155. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.* 1984 Aug 3;252(5):650–2.
  156. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia.* 1990 May;28(4):217–29.
  157. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol.* 1983 Apr;129(4):823–6.
  158. Hopps C V, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):305–8.
  159. Sillén U, Hansson E, Hermansson G, Hjälhmås K, Jacobsson B, Jodal U. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol.* 1996 Oct;78(4):596–601.
  160. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I

- diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(1):45–57.
161. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(2):498–506.
  162. Lee B, Featherstone N, Nagappan P, McCarthy L, O’Toole S. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. *J Pediatr Urol.* 2016;12(2):76–87.
  163. Sager C, Barroso U, Bastos JM, Retamal G, Ormaechea E. Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol.* 2021 Feb 28;47.
  164. Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, et al. International Children’s Continence Society’s recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2012 Jun;31(5):610–4.
  165. Lodwick D, Asti L, Deans K, Minneci P, McLeod D. Variation in Practice Patterns for the Management of Newborn Spina Bifida in the United States. *Urology.* 2017 Feb;100:207–12.
  166. Wide P, Duchén K, Mattsson S, Glad Mattsson G. Four-hour voiding observation with provocation test reveals significant abnormalities of bladder function in newborns with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol.* 2020 Aug;16(4):491.e1-491.e7.
  167. Tanaka ST, Paramsothy P, Thibadeau J, Wiener JS, Joseph DB, Cheng EY, et al. Baseline Urinary Tract Imaging in Infants Enrolled in the UMPIRE Protocol for Children with Spina Bifida. *J Urol.* 2019;201(6):1193–8.
  168. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478–80.
  169. Kim WJ, Shiroyanagi Y, Yamazaki Y. Can Bladder Wall Thickness Predict Videourodynamic Findings in Children with Spina Bifida? *J Urol.* 2015 Jul;194(1):180–3.
  170. Leonardo CR, Filgueiras MFT, Vasconcelos MM, Vasconcelos R, Marino VP, Pires C, et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2007 Nov;22(11):1891–6.
  171. Shiroyanagi Y, Suzuki M, Matsuno D, Yamazaki Y. The significance of 99mtechnetium dimercapto-succinic acid renal scan in children with spina bifida during long-term followup. *J Urol.* 2009 May;181(5):2262–6; discussion 2266.
  172. Veenboer PW, Hobbelink MGG, Ruud Bosch JLH, Dik P, van Asbeck FWA, Beek FJA, et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for

- detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn*. 2015 Aug;34(6):513–8.
173. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1068–71.
  174. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CCE, de Jong TPVM. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol*. 2006 May;49(5):908–13.
  175. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol*. 2015 Aug;194(2):288–96.
  176. Wallis MC, Paramsothy P, Newsome K, Williams T, Routh JC, Joseph DB, et al. Incidence of Urinary Tract Infections in Newborns with Spina Bifida-Is Antibiotic Prophylaxis Necessary? *J Urol*. 2021 Mar 8;101097JU0000000000001690.
  177. Kaye IY, Payan M, Vemulakonda VM. Association between clean intermittent catheterization and urinary tract infection in infants and toddlers with spina bifida. *J Pediatr Urol*. 2016 Oct;12(5):284.e1-284.e6.
  178. Hansson S, Jodal U, Norén L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*. 1989 Dec;84(6):964–8.
  179. Hansson S, Caugant D, Jodal U, Svanborg-Edén C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. *BMJ*. 1989 Apr 1;298(6677):853–5.
  180. Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Edén C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ*. 1989 Apr 1;298(6677):856–9.
  181. Zegers B, Uiterwaal C, Kimpen J, van Gool J, de Jong T, Winkler-Seinstra P, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization. *J Urol*. 2011 Dec;186(6):2365–70.
  182. Zegers SHJ, Dieleman J, van der Bruggen T, Kimpen J, de Jong-de Vos van Steenwijk C. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):63.
  183. Akil İ, Özen Ç, Cengiz B. Do patients with neurogenic bladder treated with clean intermittent catheterization need antibacterial prophylaxis? *Turkish J Med Sci*. 2016 Jun 23;46(4):1151–4.
  184. Johnson HW, Anderson JD, Chambers GK, Arnold WJ, Irwin BJ, Brinton JR. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics*. 1994 May;93(5):752–5.
  185. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Nitrofurantoin prophylaxis for

- bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr.* 1998 Apr;132(4):704–8.
186. Andersson K-E, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009 Jul;19(4):380–94.
  187. Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, Bauer SB, Franco I, de Jong TP, et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2012 Jun;31(5):615–20.
  188. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2295–7.
  189. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology.* 1998 Jan;51(1):94–8.
  190. Lee JH, Kim KR, Lee YS, Han SW, Kim KS, Song SH, et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multicenter, observational study. *Korean J Urol.* 2014 Dec;55(12):828–33.