

PRISE EN CHARGE ANTÉNATALE DU SPINA BIFIDA: UN NOUVEAU REGARD

Publié le 13/04/2015 sur le site [JIM.fr](http://www.jim.fr)

http://www.jim.fr/e-docs/prise_en_charge_antenatale_du_spina_bifida_un_nouveau_regard_151375/document_mise_point.phtml

Copyright © Len medical, Gynecologie pratique, octobre 2014



L. JOYEUX 1,2,3, M. ENDO 1,2, G. MACE 4, T. VAN MIEGHEM 1,2, F. VAN CALENBERGH 2, R. DEVLIEGER 1,2, P. DE COPPI 1,5, A. EGGINK 6, M. MEULI 7, J. DEPREST 1,2

1. Faculté de Médecine, KU Leuven, Belgique
2. Hôpital Universitaire Gasthuisberg, Leuven
3. Hôpital d'Enfants, CHU Dijon
4. CHU Dijon
5. Great Ormond Street Hospital, Londres, Royaume-Uni
6. Centre Médical Erasmus, Consortium Hollandais PROSPER, Rotterdam, Hollande
7. University Children's Hospital Zurich, Suisse

La myéломéningocèle, plus fréquent type de spina bifida (450 cas par an en France), est une malformation non létale associée à une importante morbidité malgré une prise en charge néonatale chirurgicale précoce. C'est une atteinte en 2 temps : malformation primaire de la moelle par absence de fermeture du tube neural, suivie de lésions secondaires liées à l'exposition prolongée au milieu intra-utérin. La MMC peut entraîner une malformation d'Arnold-Chiari (Chiari II) et une hydrocéphalie.

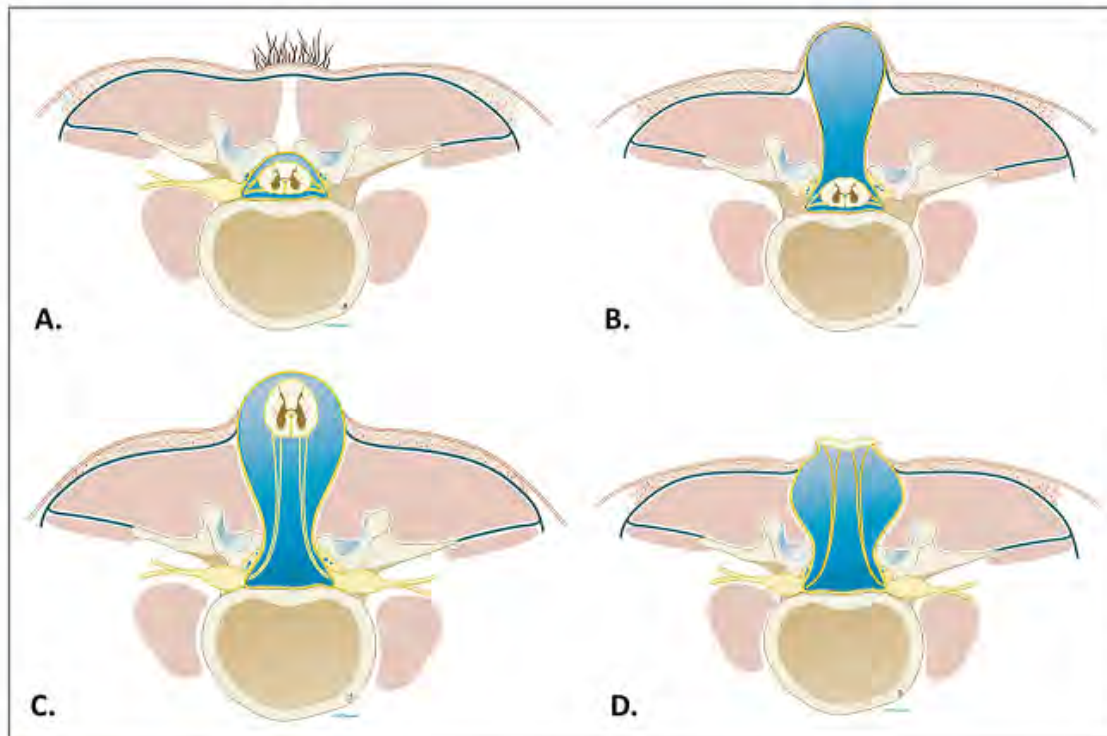
La chirurgie materno-foetale (CMF) ouverte de la MMC est devenue une option thérapeutique grâce à une étude randomisée la comparant à la chirurgie postnatale. Cette étude a démontré les bénéfices pour l'enfant à 2,5 ans: amélioration des fonctions neurologiques des membres inférieurs, réduction du Chiari II et diminution de l'hydrocéphalie shunt-dépendante.

À 5 ans, ces enfants opérés semblent avoir un meilleur pronostic neurocognitif, moteur et probablement vésico-sphinctérien, que ceux opérés en postnatal. Cependant, cette chirurgie n'est pas sans risque : pour le fœtus par la prématurité, et pour la mère par la double hystérotomie.

Il semble important d'informer les parents d'enfants atteints sur la CMF ouverte et de la proposer en Europe. La recherche future aura pour but d'améliorer notre compréhension de la MMC, d'évaluer l'impact à long terme de cette intervention et de développer des techniques moins invasives.

DÉFINITION

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) comprennent au niveau crânial, les anencéphalies et les encéphalocèles ; et au niveau caudal, les spina bifida (SB) ouverts (cystica ou aperta) ou fermés (occulta). Les plus fréquents sont les SB ouverts : méningocèle, myélocèle, myéломéningocèle(MMC) et myéloschisis (figure 1).



© : Myrthe Boymans (www.myrtheboymans.nl) pour UZ Leuven, Belgique.

Figure 1. Différents types de spina bifida (SB).

A. Dans le **SB occulta**, ou fermé, la moelle épinière et les méninges restent en place dans le canal médullaire et sont recouvertes par les tissus mous. Cependant, l'arc neural, couverture osseuse de la moelle, qui est normalement induit par le toit du tube neural, est absent. On suppose que des facteurs inductifs provenant du tube neural ou des méninges entraînent la pousse locale typique de cheveux ; la barrière des arcs neuraux empêcherait normalement ce phénomène. Le **SB aperta**, ou ouvert, est une lésion ouverte plus importante de sous-types variés (B, C, D).

B. Méningocèle : le sac méningé bombe sous la peau et contient parfois la dure-mère et toujours l'arachnoïde et le LCR. La moelle épinière reste en place bien qu'il puisse y avoir des anomalies de la moelle.

C. Myéломéningocèle (MMC) : la moelle épinière bombe par le défaut dans l'espace subarachnoïdien, avec une couverture de dure-mère mais sans couverture cutanée. Cela provoque plus de déplacement et de traction sur les racines spinales.

D. Myéloschisis : la moelle épinière est extériorisée non recouverte de méninges et de forme évasée en plaque non tubulisée.

Codes couleur : ligne jaune pour la dure-mère, ligne bleue pour l'arachnoïde, fond bleuté pour le LCR.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence des AFTN ne diminue pas en Europe

La prévalence totale (morts fœtales, interruptions médicales de grossesse [IMG] et naissances vivantes) en Europe est de 22/10 000 pour les anomalies congénitales neurologiques, 9/10 000 pour les AFTN, 3,5/10 000 pour les anencéphalies, 1/10 000 pour les encéphalocèles et 4,5-5/10 000 pour les SB (tableau 1).

En France, la prévalence totale du SB est en augmentation : 3,87/10 000 de 1991 à 2000 et 5,77/10 000 de 2001 à 2010 (plus de 450 cas par an) (2). Cette augmentation, associée à l'absence de diminution en Europe de cette prévalence, est liée à l'échec des mesures préventives individuelles et collectives (3-7) et une exposition probable plus importante aux différents facteurs de risque (cf. infra).

Tableau 1. Prévalence totale (pour 10 000 naissances) des AFTN et de leurs sous-types selon le registre européen EUROCAT (membres complets) sur les périodes 2003-2007⁽⁷⁾ 2005-2009⁽⁷⁰⁾. Ces chiffres de prévalence incluent les naissances vivantes, les interruptions thérapeutiques de grossesses et les morts fœtales.

Catégorie	Prévalence des AFTN et de leurs sous-types		Prévalence des AFTN et de leurs sous-types, après exclusion des anomalies chromosomiques	
	2003-2007	2005-2009	2003-2007	2005-2009
AFTN	9,4	9,74	9,0	9,35
Anencéphalie	3,2	3,59	3,1	3,51
Encéphalocèle	1,2	1,17	1,1	1,11
Spina bifida	5,1	4,98	4,8	4,74

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque (FDR) sont nombreux et concernent aussi bien la mère que le père (8).

■ FDR predisposants

Les antécédents familiaux de SB ou d'anencéphalie sont les plus importants FDR avec un risque relatif (RR) de SB de 30.

■ FDR favorisants

Les FDR certains augmentant le RR de SB sont :

– pour la mère : antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine) (RR, 10) ; diabète maternel (type 1 et 2) (RR, 2 à 10) ; carence en acide folique (RR, 2 à 8) ; opiaces (RR d'AFTN de 2,2 et RR de SB de 2,5) (9).

– pour le père : exposition à la dioxine de l'agent orange (le RR de SB de 2,5) (10).

■ Période de susceptibilité aux FDR

La période de susceptibilité du tube neural se situe entre les 3^e et 4^e semaines de gestation, période où l'exposition maternelle aux FDR favorisants, déclenchants et

aggravants peut avoir le plus de répercussions.

ÉTIOPATHOGÉNIE DES AFTN

Les causes exactes des AFTN sont mal connues (8, 10, 11). Elles sont principalement multifactorielles et épigénétiques. Il s'agirait d'un ensemble de FDR tératogènes exogènes qui modifient l'expression du génotype lors d'une exposition aigue ou chronique pendant le 1er trimestre de grossesse et entraînent le phénotype d'AFTN (figure 2).

La pathogenèse de la MMC correspond à une embryofetopathie neurologique en « deux temps » (12) :

■ **Anomalie congénitale primaire de la moelle épinière** : absence de fermeture du tube neural distal lors de la neurulation primaire (4e semaine de gestation) ;

■ **Lésions médullaires secondaires par l'exposition prolongée au milieu intra-utérin**(8) : des études échographiques de fœtus humains avec MMC ont montré que les mouvements des membres inférieurs diminuaient progressivement à partir de la 16e semaine d'aménorrhée (SA) puis disparaissaient, et que le Chiari II et l'hydrocéphalie pouvaient s'aggraver (13, 14).

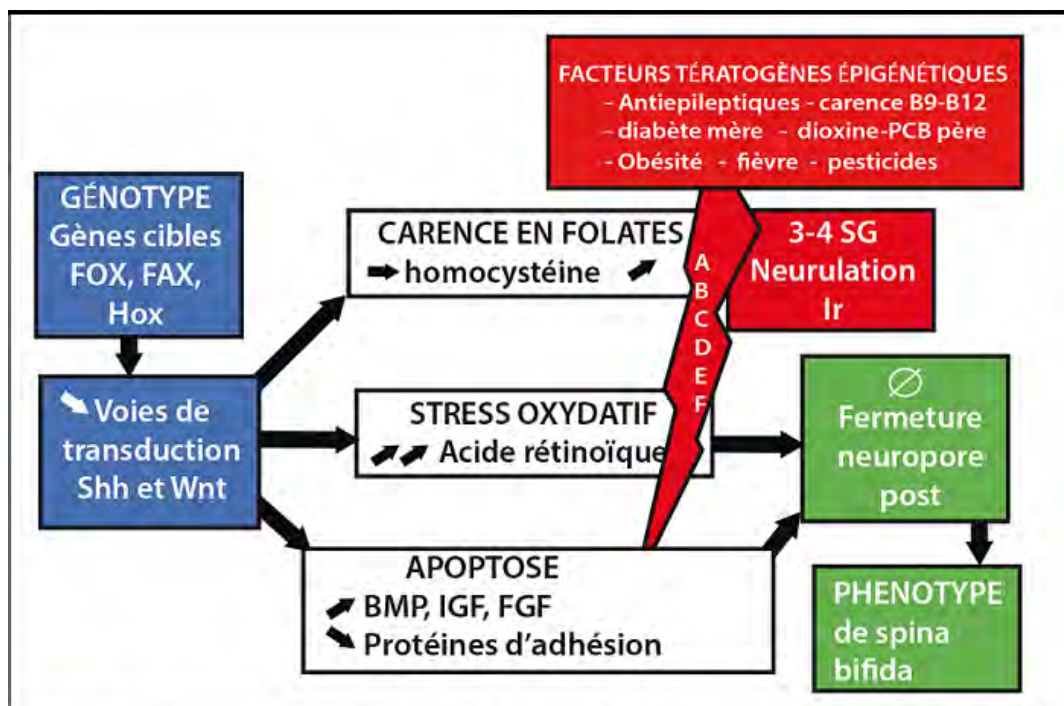


Figure 2. Étiopathogénie du spina bifida^(8, 83).

DIAGNOSTIC ANTÉNATAL

Dépistage

Des le 1er trimestre, selon les recommandations de 2010 de la HAS, le dépistage combine de la trisomie 21 permet de dépister 95 % des aneuploïdies majeures et de nombreuses anomalies structurelles dont le SB(15). Cette échographie peut aussi révéler un signe de spina bifida ouvert : une absence de clarté intracrânienne correspondant au 4e ventricule sur la coupe faciale sagittale médiane(16).

Diagnostic

Le diagnostic de SB est confirmé lors de l'échographie du 2e trimestre(17) par des signes :

■ **Directs spinaux** : ouverture des lames postérieures rachidiennes (SB ouvert), kyste méninge extra-rachidien (18) ;

■ **Indirects : cérébraux** : ventriculomegalie, microcephalie, forme concave du calvarium frontal (signe du citron), oblitération de la grande citerne avec un cervelet apparemment absent ou une courbure antérieure anormale des hémisphères cérébelleux (signe de la banane) (*figure 3*); et **des membres inférieurs** : malposition (17, 19, 20).

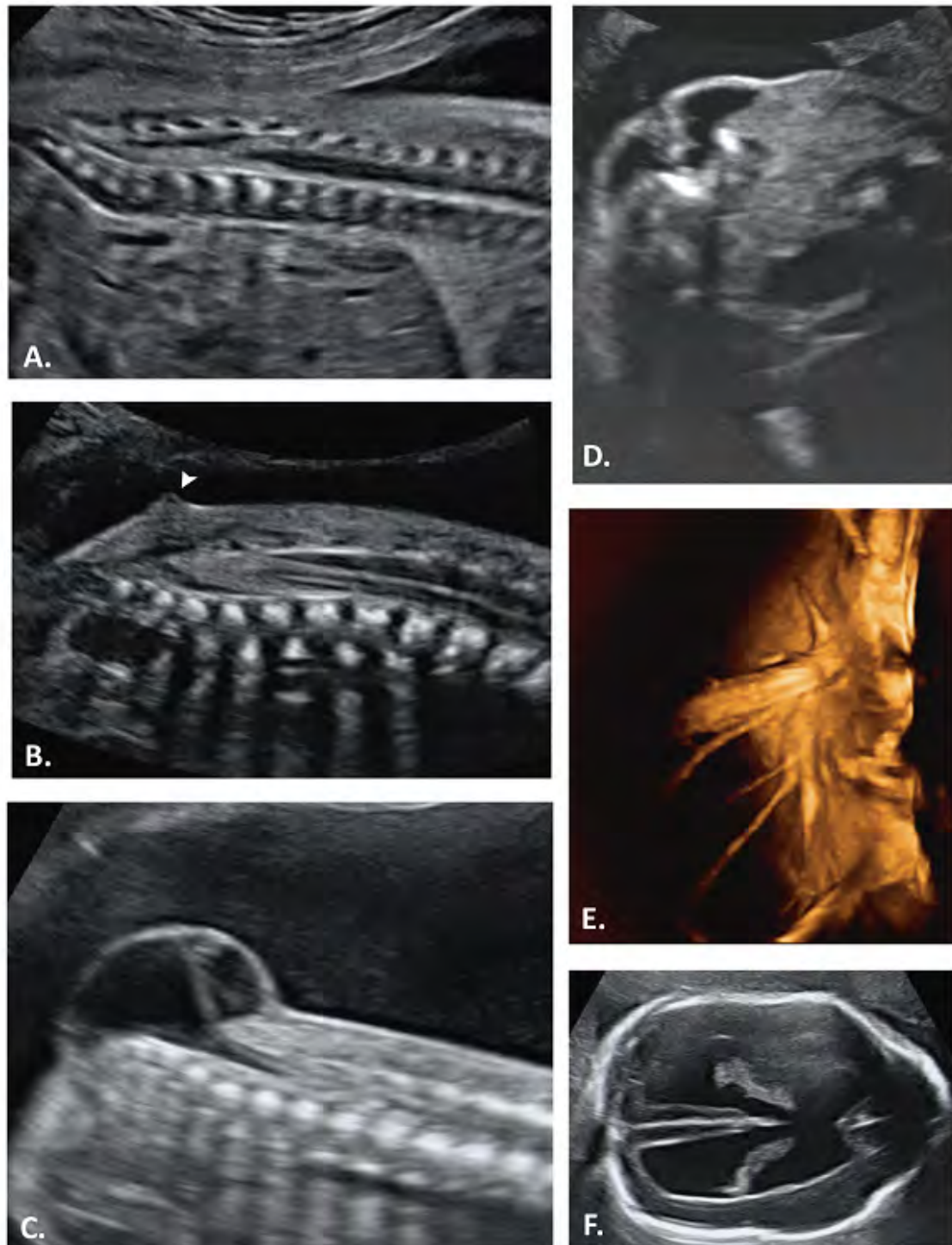


Figure 3. Images échographiques du 2^e trimestre.

A. Coupe parasagittale de la région lombosacrée, avec le cône médullaire se terminant en L2-3 dans une position plus ventrale.

B. Cas pathologique, avec méningolipome, corde attachée et cône médullaire en L4 dans une position dorsale. Noter aussi la région cutanée surélevée au-dessus du méningolipome (pointe de flèche).

C. Coupe parasagittale d'une masse kystique faisant saillie à travers les plateaux vertébraux lombosacrés.

D. Coupe transversale d'une vertèbre ouverte en U, le sac méningé bombant par le défaut et contenant du tissu nerveux.

E. Image de 3D surfacique de nombreuses bandes tissulaires nerveuses sortant du canal rachidien (flèches).

F. Signes secondaires crâniens de SB : ventriculomégalie et signe du citron.

Images tirées de l'article de Endo M. *et al. The prenatal management of neural tube defects: time for a re-appraisal* (2012), reproduites avec l'aimable autorisation de l'éditeur du journal *Fetal and Maternal Medicine Review*⁽¹⁵⁾.

Bilan préthérapeutique

Pour confirmer le diagnostic et réaliser le bilan complet, une consultation est nécessaire dans un CPDPN. Il sera systématiquement réalisé une échographie de référence (3D, 4D)(21), une IRM fœtale (*figure 4*), un caryotype standard, ou de préférence un caryotype moléculaire du liquide amniotique (cytogénétique par CGH-Array)(22, 23).

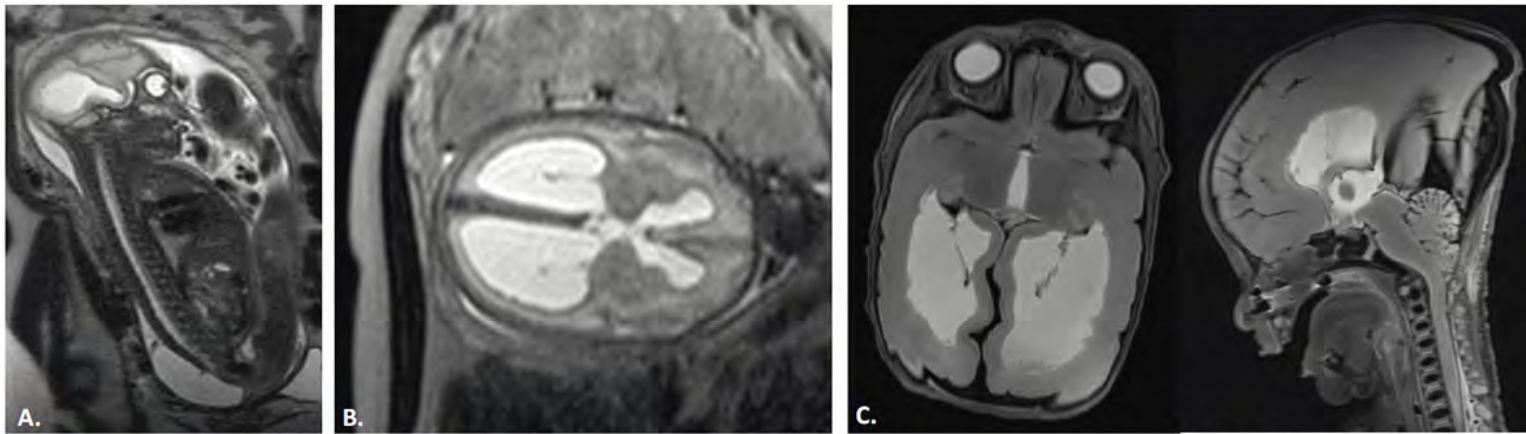


Figure 4. Images d'IRM anténatale. A. Fœtus de 30 SA avec une MMC sacrée. B. Même fœtus, ventriculomégalie. C. IRM utilisée pour l'autopsie d'un fœtus de 33 SA : ventriculomégalie avec foyer d'hétérotopie dans les parois ventriculaires et Chiari II. Autorisation du Pr F. Claus, département d'imagerie médicale, UZ Leuven.

PRONOSTIC DE LA MMC APRÈS CHIRURGIE POSTNATALE

La MMC est une maladie grave, chronique et évolutive mais non mortelle. Un enfant présentant une MMC à la naissance doit être opéré en urgence dans les 48 premières heures de vie. Les lésions neurologiques constatées en postnatal sont irréversibles.

Mortalité

Parmi les nouveau-nés avec MMC, le taux de mortalité est d'environ 10 % (surtout les cas syndromiques)(24-26). En 2010, une étude européenne sur les enfants atteints de SB ouvert opérés en postnatal a montré que le taux de survie à 1, 10 et 20 ans est respectivement de 71 %, 69 % et 66 %(27). En Europe en 2004, 88 % des AFTN ont été diagnostiquées en anténatal et 88 % de ces grossesses diagnostiquées ont été interrompues (*tableau 2*).

Tableau 2. Épidémiologie des AFTN en Europe dans les régions regroupant des pays¹ participant au registre EUROCAT : nombre d'échographies faites en routine pour chaque grossesse, pourcentage de diagnostic anténatal pour tous les cas d'AFTN, âge gestationnel médian au diagnostic en semaines d'aménorrhée (SA), législation sur les interruptions médicales de grossesse (IMG), pourcentage des IMG sur les cas diagnostiqués en anténatal². Deux échographies selon la législation mais 3 habituellement réalisées³ ; aucune politique de dépistage national n'existe, mais des échographies de routine sont proposées⁴ ; au moment de ce recensement, il n'y avait ni échographie de dépistage ni de routine (depuis, le dépistage a été introduit et a augmenté le taux de diagnostics et d'IMG). D'après le registre Eurocat et Boyd P et coll. 2008⁽⁷¹⁾.

Région de pays européens ¹	Nombre d'échographie en routine	Diagnostic anténatal (% du total)	Âge gestationnel médian au diagnostic (SA)	Âge limite légal d'IMG	IMG (% des diagnostiqués en anténatal)
Belgique (Antwerp & Hainaut)	3	83 %	16	Aucun	89 %
Croatie (Zagreb)	3 ²	80 %	12	Aucun	100 %
Danemark (Odense)	2	89 %	16	Aucun si létal	88 %
Angleterre – Pays de Galle (East Midlands & South Yorkshire)	2	94 %	17	Aucun	92 %
France (Paris & île de la Réunion)	3	94 %	14	Aucun	98 %
Allemagne (Saxony-Anhalt)	3	90 %	18	Aucun	44 %
Italie (Emilie-Romagne, Toscane)	3	87 %	18	< 28 SA	94 %
Suisse (Vaud)	2	83 %	13	< 28 SA	100 %
Irlande (Dublin)	1 ³	56 %	22	Illégal	0 %
Malte	2 ³	25 %	19	Illégal	0 %
Espagne	3 ³	94 %	16	< 28 SA	98 %
Hollande	Aucune ^{3,4}	78 %	31	< 24 SA	29 %
Total		88 %	17		88 %

Morbidité

Les survivants subissent une morbidité importante avec :

■ **Au niveau spinal**, une atteinte médullaire primaire : paraparésie, dysfonction sphinctérienne vésicale et anale, et déformations secondaires osseuses (scolioses et membres inférieurs) ;

■ **Au niveau crânien**, une atteinte cérébrale secondaire d'origine hydrostatique par fuite spinale de LCR (effet de succion⁽²⁸⁾), Chiari II des le 1er trimestre, hydrocéphalie secondaire non communicante. Après réparation postnatale, plus de 80 % des enfants nécessitent un shunt de dérivation de LCR. Ce shunt est, du fait de ses complications (dysfonctionnement, infection, reprise chirurgicale), la principale cause de dégradation neurocognitive^(29,30). 70 % des enfants avec MMC ont un QI

subnormal > 80 et la moitié sont indépendants socialement(31).

Qualité de vie

Les jeunes adultes SB ont une moins bonne perception de leur sante que les adultes normaux, en particulier dans les domaines physiques (continence et marche). Leur qualité de vie à long terme est principalement liée à leur indépendance motrice(32). Cependant, ils ont la même perception de leur santé mentale que les adultes normaux(33) et ils sont majoritairement satisfaits de leur qualité de vie globale (32, 34).

Facteur de mauvais pronostic

Ils sont au nombre de 4:

- **Au niveau spinal:** le niveau lésionnel neurologique supérieur ou égal a L2 (11, 35) associé a la diminution de la force des membres inférieurs (32) ;
- **Au niveau crânien :** le besoin de shunt dans les hydrocéphalies sévères et le degré de détérioration neurocognitive (32, 35-38).

CHIRURGIE MATERNO-FŒTALE DU SPINA BIFIDA

Selon les critères de l'IFMSS, la MMC est la première indication de CMF pour une anomalie congénitale non létale (*tableau 3*)(39,40).

Après un bilan diagnostique et préthérapeutique couple avec une information complète, la CMF est devenue une 3e option pour les couples. Actuellement dans le centre européen spécialisé de Leuven proposant la CMF, 1 % des patientes adressées pour spina bifida ouvert ont eu recours à cette chirurgie, 22 % ont choisi la chirurgie postnatale et 76 % ont opté pour une IMG(41).

Tableau 3. Cinq critères de l'IFMSS justifiant la chirurgie materno-fœtale d'une anomalie congénitale^(39, 40).

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

Justification

Depuis 1993, les études sur des modèles animaux (brebis)(42) ont permis de démontrer que la fermeture anténatale de MMC préserve les fonctions neuro-logiques et réduit le Chiari II(42-46).

Chez l'homme, les premières fermetures de MMC par chirurgie materno-foetale ouverte avec hystérotomie (CMFO) ont été réalisées des 1997 aux Etats-Unis et ont montré sa faisabilité, sa sécurité et sa probable efficacité (47, 48).

Concernant la technique endoscopique, les risques étant supérieurs aux bénéfices pour la mère et le fœtus, celle-ci n'est pas recommandée dans l'état actuel des connaissances (*figure 5*)(49, 50).

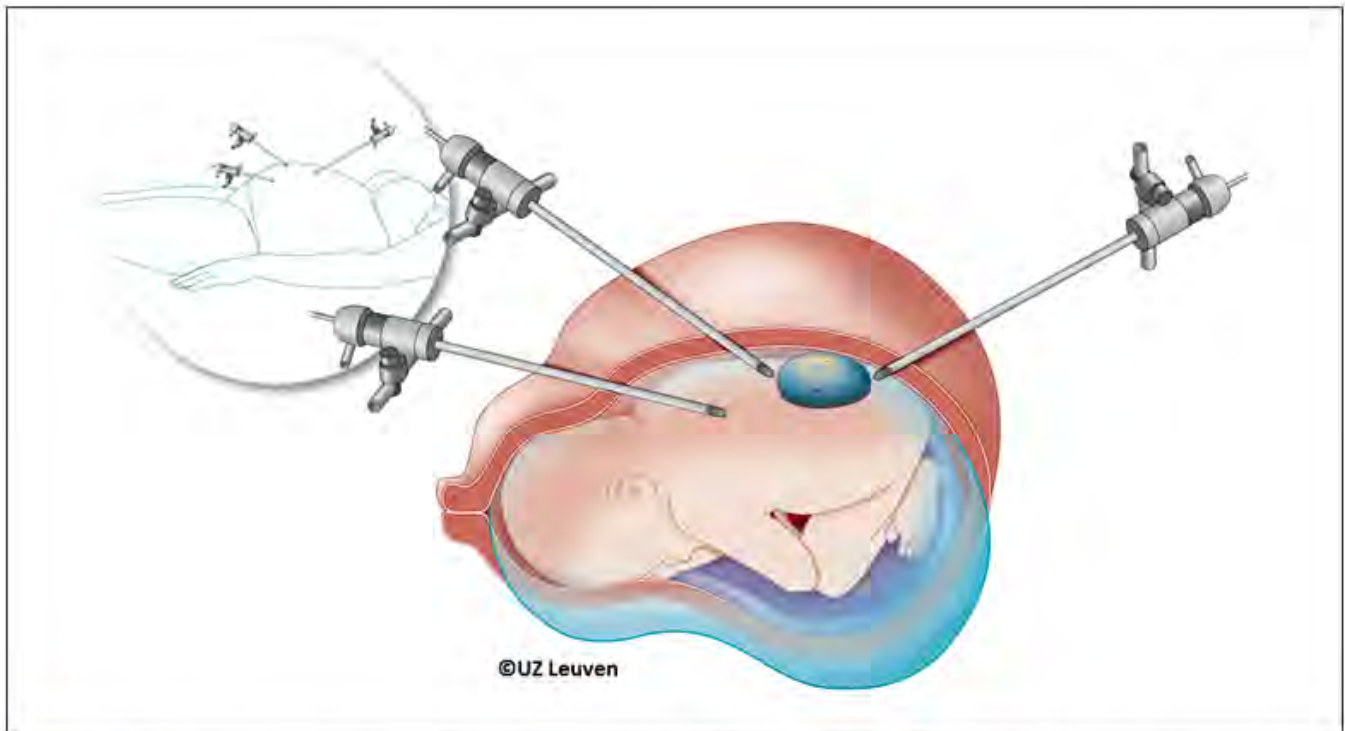


Figure 5. Dessin artistique de la réparation endoscopique d'une MMC utilisant plusieurs trocars par accès percutané. Après les travaux préliminaires en 1994 de l'équipe de Vanderbilt⁽⁸⁴⁾, l'équipe de San Francisco réalisa une 2^e tentative de 1998 à 2002 qui fut aussi un échec⁽⁸⁵⁾. Cette technique est abandonnée depuis, aux États-Unis. Seule l'équipe allemande de Giessen du Professeur T. Kohl utilise depuis les années 2000, une technique endoscopique modifiée à 3 trocars avec insufflation de CO₂ en suturant un patch recouvrant la MMC^(86, 87). Malgré son caractère mini-invasif et son efficacité foetale neurologique^(88, 89), cette chirurgie entraîne plus de complications obstétricales (hémorragie utérine, chorioamniotite, rupture prématurée de membranes, oligoamnios) et foetales (30 % de couverture incomplète, 25 % de décès par IMG suite à des hémorragies intarissables sur les orifices de trocars et prématurité à 28 SA en moyenne)⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾. Elle ne peut pas être recommandée aujourd'hui, les risques materno-foetaux étant supérieurs aux bénéfices. Dessins de Myrthe Boymans (www.myrtheboymans.nl) pour UZ Leuven, Belgique (copyright).

La CMFO de la MMC est sécurisée pour la mère et bénéfique pour l'enfant mais ne guérit pas

En février 2011, les 3 grandes équipes américaines expertes de Philadelphie, Vanderbilt et San Francisco ont prouvé dans **l'étude randomisée MOMS (tableau 4)**, que **la CMFO de la MMC entre 19 et 26 SA** est plus efficace que la chirurgie postnatale immédiate⁽⁵¹⁾.

Cette chirurgie permet à 30 mois une amélioration des fonctions neurologiques des membres inférieurs de l'enfant, une réduction du Chiari II, et une diminution du besoin de shunt pour hydrocéphalie (*tableau 5*) (51, 52).

Tableau 4. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients participant à l'étude randomisée MOMS publiée en février 2011⁽⁷²⁾.

De février 2003 à décembre 2010, 183 patientes ont été incluses, 91 dans le bras « CMFO de la MMC entre 19 et 26 SA » et 92 dans le bras « chirurgie postnatale immédiate ».

Critères d'inclusion

- Âge maternel ≥ 18 ans.
- Âge gestationnel en semaines d'aménorrhée (SA) à randomisation : 19 SA, 0 jour-25 SA, 6 jours.
- Caryotype normal.
- Lésion $\geq S1$.
- Chiari II confirmée sur l'imagerie prénatale (échographie et IRM).

Critères d'exclusion

- Grossesse multiple.
- Diabète insulino-dépendant prégestationnel.
- Anomalie congénitale foetale associée non liée à la MMC.
- Cyphose foetale ≥ 30 degrés.
- Antécédent d'incompétence du col et/ou de col court < 20 mm à l'échographie.
- Placenta prævia.
- Autres maladies maternelles graves.
- Obésité définie par un IMC ≥ 35 .
- Antécédent d'accouchement prématuré spontané < 37 SA pour une grossesse simple.
- Iso-immunisation materno-foetale Rh.
- Infection HIV ou HBV ou HCV.
- Anomalie utérine.
- Pas de personne support restant avec la femme enceinte au centre.
- Limitations psychosociales.
- Incapacité à respecter les protocoles de voyage et de suivi.

Tableau 5. Résultats de l'étude américaine randomisée comparant la chirurgie materno-fœtale ouverte à la chirurgie postnatale de la MMC.

	Chirurgie materno-fœtale ouverte (CMFO)	Chirurgie postnatale (groupe contrôle)	Significativité RR(CI) p ≤ 0,05
Nombre de grossesses/fœtus	N = 78	N = 80	
Profil fœtal de la MMC			
Âge gestationnel à randomisation	23,6 ± 1,4	23,9 ± 1,3	ns
Thoracique	4 (5 %)	3 (4 %)	
L1-L2	21 (27 %)	10 (12 %)	
L3-L4	30 (38 %)	45 (56 %)	
L5-S1	23 (29 %)	22 (28 %)	
Complications maternelles			
Œdème pulmonaire	5 (6 %)	0 (0 %)	p = 0,03
<i>Abruptio placentae</i>	5 (6 %)	0 (0 %)	p = 0,03
Chorioamniotite	2 (3 %)	0	NS
Déhiscence au site d'hystérotomie	8/76 (10 %)	0 (0 %)	
Transfusion pour hémorragie	7 (9 %)	1 (1 %)	7,18 (0,90-57,01) p = 0,03
Résultats fœtaux/néonataux			
Oligohydramnios	16/78 (21 %)	3/80 (4 %)	5,47 (1,66-18,04) p = 0,001
Séparation des membranes chorioamniotiques	20/78 (26 %)	0/80 (0 %)	p < 0,001
Âge gestationnel médian à la naissance (SA)	34,1 ± 3,1	37,3 ± 1,1	p < 0,001
Rupture prématurée des membranes avant terme	46 %	8 %	6,15 (2,75-13,78) p < 0,001
Accouchement < 30 SA	10/78 (13 %)	0/80 (0 %)	-
Accouchement > 30 SA	68/78 (87 %)	80/80 (100 %)	-
Poids de naissance (g)	2 383 ± 688	3 039 ± 469	p < 0,001
Déformation des pieds	39/78 (50 %)	36/80 (45 %)	1,11 (0,80-1,54) p = 0,53
Décès périnataux	2/78 (3 %)	2/80 (2 %)	1,03 (0,14-7,10) p = 1,00
Résultats chez les enfants à 12 mois : amélioration des structures du système nerveux central après CMFO			
Résultat principal (décès avant shunt et nécessité de shunt)	53 (68 %)	78 (98 %)	0,7 (0,58-0,84) p < 0,001
Besoin de shunt de LCR	31/78 (40 %)	66/80 (82 %)	0,48 (0,36-0,64) p < 0,001
Tout type de hernie de rhombencéphale (Chiari II)	45/70 (64 %)	66/69 (96 %)	0,67 (0,56-0,81) p < 0,001
Chirurgie de moelle attachée basse	6/77 (8)	1/80 (1)	6,15 (0,76-50,00) p = 0,06
Chirurgie de décompression du Chiari II	1/77 (1)	4/80 (5)	0,26 (0,03-2,24) p = 0,37
Résultats chez les enfants à 30 mois : amélioration des fonctions du système nerveux périphérique après CMFO			
	N = 64	N = 70	

Résultats chez les enfants à 30 mois : amélioration des fonctions du système nerveux périphérique après CMFO	N = 64	N = 70	
Score de résultat principal (indice de développement mental de Bayley et différence entre la fonction motrice et les niveaux anatomiques)	148,6 ± 57,5	122,6 ± 57,2	p = 0,007
Indice de développement mental de Bayley†	89,7 ± 14,0	87,3 ± 18,4	p = 0,53
Score dérivé de l'indice de développement mental de Bayley et de la différence entre le niveau lésionnel fonctionnel et anatomique	148,6 ± 57,5	122,6 ± 57,2	p = 0,007
Différence entre la fonction motrice et les niveaux anatomiques‡	0,58 ± 1,94	-0,69 ± 1,99	p = 0,001
Niveau fonctionnel moteur amélioré d'au moins 2 niveaux par rapport au niveau lésionnel anatomique	20/62 (32 %)	8/67 (12 %)	p = 0,005
Amélioration de 1 niveau	7/62 (11 %)	6/67 (11 %)	
Pas de différence	14/62 (23 %)	17/67 (25 %)	
Dégradation de 1 niveau	13/62 (21 %)	17/67 (25 %)	
Dégradation d'au moins 2 niveaux	8/62 (13 %)	19/67 (28 %)	
Dégradation d'au moins 2 niveaux	8/62 (13 %)	19/67 (28 %)	
Marche indépendante (sans orthèses ou dispositifs)	26/62 (42 %)	14/67 (21 %)	2,01 (1,16-3,48) p = 0,01
Marche avec orthèses ou dispositif	18/62 (29 %)	24/67 (36 %)	
Marche impossible	18/62 (29 %)	29/67 (43 %)	
Degré d'indépendance selon le score MIF-mômes (wee-FIM)¥			
Soins personnels	20,5 ± 4,2	19,0 ± 4,2	p = 0,02
Motricité	19,9 ± 6,4	16,5 ± 5,9	p = 0,003
Développement cognitif	23,9 ± 5,2	24,1 ± 5,9	P = 0,67

Résultats significatifs en gras. D'après Adzick et coll. 2011⁽⁷²⁾.

† Selon l'échelle de développement mental de Bayley II, l'indice de développement mental et l'indice de développement psychomoteur sont mesurés pour faire une population moyenne (\pm SD) de 100 ± 15 , avec un score minimal de 50 et un score maximal de 150. Les scores les plus élevés indiquent une meilleure performance.

‡ Pour la différence entre le niveau de fonction motrice et le niveau anatomique, des valeurs positives indiquent que la fonction est meilleure que prévu selon le niveau anatomique.

¥ Score MIF-mômes : Mesure d'indépendance fonctionnelle chez les « mômes », enfants de moins de 7 ans (*wee-FIM*, *wee Functional independent measure*) concernant les soins personnels, la motricité et le développement cognitif⁽⁵¹⁾.

MMC : myéloméningocèle ; SA : semaines d'aménorrhée.

Technique opératoire de la CMFO (22)

■ Gestion préopératoire

La technique a été standardisée par les 3 équipes américaines expertes(51,53). L'équipe opératoire materno-fœtale est multidisciplinaire, comprenant des spécialistes en anesthésie, obstétrique, médecine et chirurgie fœtale, échographie fœtale et neuro-chirurgie pédiatrique.

■ Gestion peropératoire

Elle nécessite un contrôle du travail obstétrical, une anesthésie générale-analgésie de la mère et du fœtus ainsi qu'un conditionnement materno-foetal (installation en décubitus dorsal, cote droit surélève). L'intervention de CMFO suit les principes suivants : rapidité, absence de saignement, réparation simple (similaire a la technique standard postnatale), surveillance échographique du rythme cardiaque fœtal et de la fonction ventriculaire(54).**La fermeture fœtale de MMC se fait en 4 étapes et 3 plans (figure 6)(51, 55-59).**

■ Gestion postopératoire

– Prévention postopératoire du travail prématuré (53, 58, 60)

Le régime de tocolyse est complexe et comprend, en postopératoire, des myorelaxants utérins a mode d'action varie : une analgésie péridurale ; un stabilisateur des membranes en intraveineux (sulfate de magnésium, MgSO₄) ; un anti-inflammatoire en suppositoire (indométacine) et un inhibiteur calcique par voie orale après arrêt du MgSO₄ (nifedipine). La surveillance des effets secondaires du MgSO₄ est essentielle.

– **Durée d'hospitalisation et monitoring materno-foetal**(53) Un tococardiogramme externe et une échographie sont réalisées quotidiennement pendant toute la durée de l'hospitalisation (4 jours en moyenne).

– Complications postopératoires précoces

La CMFO ne semble pas augmenter le risque de mortalité maternelle (aucun décès jusqu'a ce jour) ou fœtale. **Elle augmente le taux de morbidité pour la mère par la double césarienne et pour le fœtus par la prématurité éinduite (tableau 6)(51).**

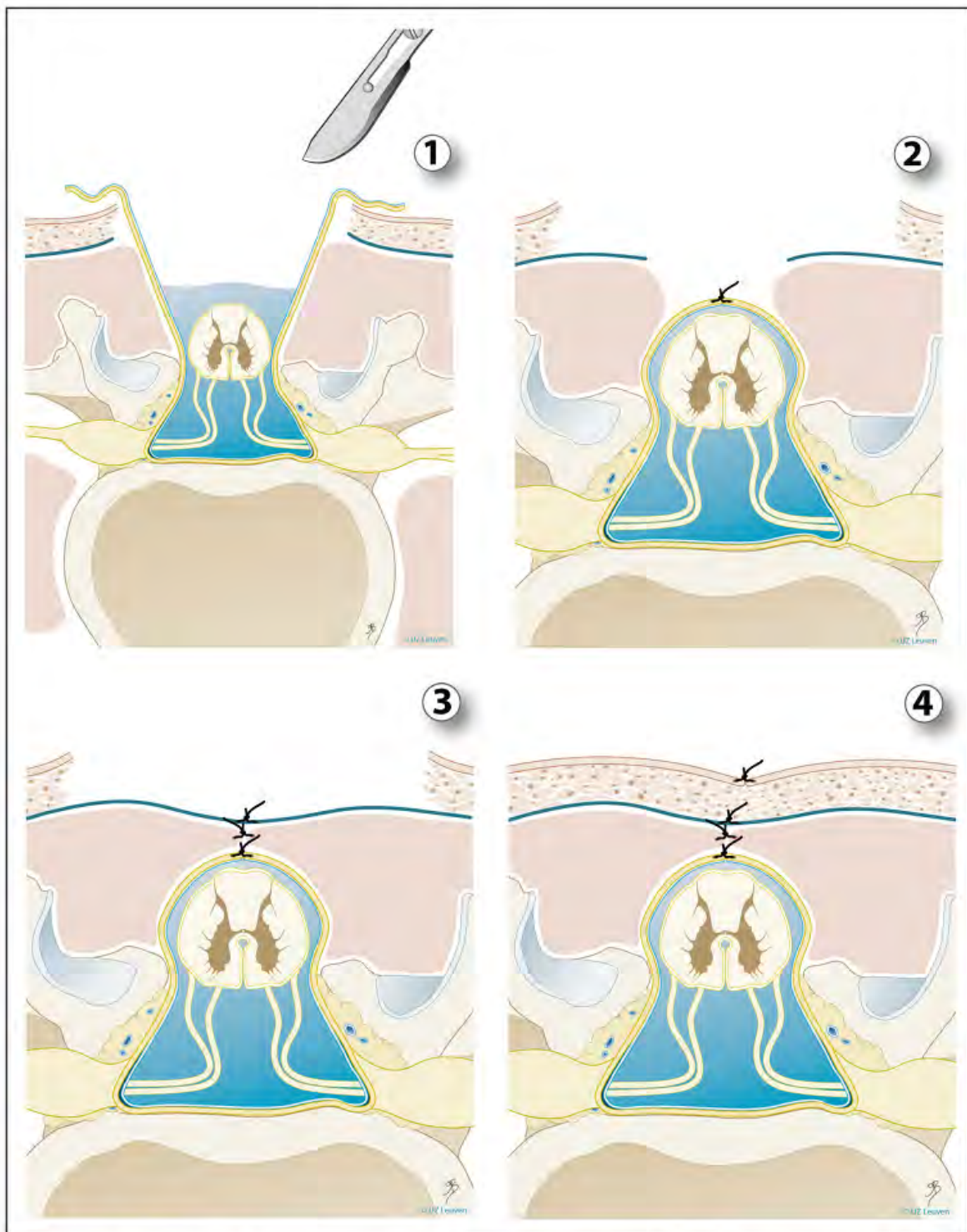
– Suivi

Pendant les 2 premières semaines, la mère garde un repos strict, puis a une reprise progressive des activités(53). Deux fois par semaine, sont réalisés un examen obstétrical et une échographie.

L'accouchement se fait par césarienne vers 36-37 SA(53). Du fait des cicatrices utérines de la CMFO, l'utérus est considéré comme bicatriciel « fragile » et la césarienne est obligatoire pour les grossesses futures afin de minimiser le risque de rupture utérine pendant le travail(61).

Résultat à long terme : une amélioration du pronostic neurologique

A long terme, les bénéfices de la CMFO de la MMC pour l'enfant sont supérieurs aux risques (*tableau 6*). Même si une mère ayant recours à une CMFO est à plus haut risque de complications obstétricales pour ses grossesses actuelle et futures(61), le choix d'un couple bien informé de faire opérer leur fœtus est actuellement justifié. Cette démarche admirable de la mère peut être comparée aux donneurs vivants d'organe dans les transplantations rénales(52).



© Myrthe Boymans (www.myrtheboymans.nl) pour UZ Leuven, Belgique

Figure 6. Dessins schématiques de la réparation par chirurgie materno-fœtale ouverte d'une MMC. Les 4 étapes sont :

1. Libération prudente de la placode neurale par rapport à toute l'épaisseur cutanée et au sac dural de MMC préalablement ouvert, en préservant les vaisseaux et tous les éléments nerveux, sans fermeture de la placode (reneurulation).
2. Libération et fermeture de sac dural pour couvrir la placode par un fin surjet ou par un patch de Duragen® (Integra Life Sciences Corporation, Plainsboro, NJ) si la couche de dure-mère est insuffisante.
3. Libération et fermeture des lambeaux paraspinaux musculo-fasciaux.
4. Fermeture cutanée par un fin surjet intradermique de fil monobrin ou par des points séparés ou par une greffe de derme humain acellulaire Alloderm® (Life Cell, Branchburg, NJ)⁽⁵¹⁾.

CONCLUSION

Après plus de 30 ans de recherche, la CMFO est une option thérapeutique pour les enfants atteints de MMC. Les avantages proués pour le devenir fœtal et postnatal doivent être mesurés par rapport aux risques de la prématurité fœtale et de la morbidité maternelle(51)(*tableau 6*).

En France, grâce à l'efficacité du diagnostic anténatal et au changement des mentalités, il devient légitime d'informer les parents dont le fœtus est porteur de MMC de cette possibilité thérapeutique. Seuls quelques centres spécialistes en Europe offrent cette technique de pointe :

Katowice en Pologne(62), Zurich en Suisse (42, 44, 49, 63) et Leuven en Belgique (15, 41). Afin de gagner en expérience, les 2 derniers centres travaillent ensemble et ont déjà opéré 10 cas en collaboration(41).

La recherche future améliorera notre compréhension de la physiopathologie de la MMC et évaluera l'impact à long terme de cette intervention. La CMF de demain sera basée sur une approche moins invasive et plus précoce. Avec l'évolution des techniques mini-invasives (endoscopie, robotique, bio-ingénierie), la chirurgie endoscopique intra-utérine avec fermeture ou couverture de la MMC pourrait permettre de réduire les risques associés de la CMFO et d'étendre les indications chirurgicales fœtales(64-66). Mais le travail et l'accouchement prématurés restent le talon d'Achille de ces thérapies fœtales (22, 60).

La prévention du SB reste aujourd'hui trop peu développée. Elle associe une supplémentation en folates et vitamine B12 des futures mères, et des futurs pères(10, 67-69).

Remerciements

N. Scott Adzick, A. Flake, M. Johnson et le Docteur H. Hedrick du Fetal Diagnosis and Treatment Center du Children's Hospital of Philadelphia pour leur collaboration en recherche et en clinique. Nous remercions l'éditeur du journal Fetal and Maternal Medicine Review, le Professeur Christoph Lees, pour son autorisation à reproduire les figures 3, 4 et 5 provenant de l'article de Endo M. et al, The prenatal management of neural tube defects: time for a re-appraisal (2012).

Références

1. EUROCAT wg. Surveillance of Congenital Anomalies in Europe, 1980-1999. Newtownabbey, University of Ulster, Northern Ireland: EUROCAT, European surveillance of congenital anomalies, 2002.
2. Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd PA. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. *Journal of medical screening* 2010 ; 17(2) : 97-8.
3. Abramsky L, Busby A, Dolk H. Promotion of periconceptional folic acid has had limited success. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2005 ; 125(5) : 206-9.
4. Boulet SL, Yang Q, Mai C et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008 ; 82(7) : 527-32.
5. CDC. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects--1983-1991. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 1991 Aug 2. Report No.: 0149-2195 (Print). 0149-2195 (Linking) Contract No.: 30.
6. CDC CfDcAP. Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. 2010.
7. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010 ; 686 : 349-64.
8. Joyeux L. Etiopathogenesis and treatment of 4 congenital malformations curable in utero. Dijon, France: Université de Bourgogne, Dijon; 2011.
9. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol* 2013 ; 122(4) : 838-44.
10. Ngo AD, Taylor R, Roberts CL. Paternal exposure to Agent Orange and spina bifida: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2010 ; 25(1) : 37-44.
11. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004 ; 364(9448) : 1885-95.
12. Heffez DDS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 1990 ; 26(6) : 987-92.
13. Korenromp MJ, van Gool JD, Bruinse HW, Kriek R. Early fetal leg movements in myelomeningocele. *Lancet* 1986 ; 1(8486) : 917-8.
14. Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niel JM, Beekhuis JR, Pechtl HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev* 1997 ; 50(1) : 27-37.
15. Endo M, Van Mieghem T, Eixarch E et al. The prenatal management of neural tube defects: time for a re-appraisal. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2012 ; 158-86.
16. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009 ; 34(3) : 249-52.
17. Ghi T, Pilu G, Falco P et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006 ; 28(7) : 899-903.
18. Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 1993 ; 13(9) : 863-71.
19. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986 ; 2(8498) : 72-4.
20. D'Addario V, Rossi AC, Pinto V, Pintucci A, Di Cagno L. Comparison of six sonographic signs in the prenatal diagnosis of spina bifida. *Journal of perinatal medicine* 2008 ; 36(4) : 330-4.
21. Bruner JP, Tulipan N, Dabrowiak ME et al. Upper level of the spina bifida defect: how good are we? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004 ; 24(6) : 612-7.
22. Joyeux L, Chalouhi GE, Ville Y, Sapin E. [Maternal-fetal surgery for spina bifida: Future perspectives.]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014. Epub 2014/03/04. La chirurgie maternofoetale du spina bifida : perspectives d'avenir.
23. Mace G, Aubry MC, Aubry JP, Dommergues M. Anomalies neurologiques foetales - Diagnostic prénatal échographique. In: SAS EM, editor. EMC - Encyclopédie MédicoChirurgicale: Masson; 2007.
24. Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000 ; 6(1) : 6-14.
25. 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 80-6.
26. Hunt GM. 'The median survival time in open spina bifida'. Dev Med Child Neurol 1997 ; 39(8) : 568.
27. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. Lancet 2010 ; 375(9715) : 649-56.
28. McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: cause and impact. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2003 ; 19(7-8) : 540-50.
29. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM et al. A new look at myelomeningocele: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. Pediatrics 2002 ; 109(3) : 409-13.
30. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. Childs Nerv Syst 1996 ; 12(12) : 748-54.
31. Hunt GM, Oakeshott P. Outcome in people with open spina bifida at age 35: prospective community based cohort study. BMJ 2003 ; 326(7403) : 1365-6.
32. Schoenmakers MA, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Gooskens RH, Helden PJ. Determinants of functional independence and quality of life in children with spina bifida. Clinical rehabilitation 2005 ; 19(6) : 677-85.
33. Verhoef M, Post MW, Barf HA, van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ. Perceived health in young adults with spina bifida. Dev Med Child Neurol 2007 ; 49(3) : 192-7.
34. Sawin KJ, Brei TJ, Buran CF, Fastenau PS. Factors associated with quality of life in adolescents with spina bifida. Journal of holistic nursing: official journal of the American Holistic Nurses' Association. 2002 ; 20(3) : 279-304.
35. Verhoef M, Barf HA, Post MW, van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ. Functional independence among young adults with spina bifida, in relation to hydrocephalus and level of lesion. Dev Med Child Neurol 2006 ; 48(2) : 114-9.
36. Buran CF, Sawin KJ, Brei TJ, Fastenau PS. Adolescents with myelomeningocele: activities, beliefs, expectations, and perceptions. Dev Med Child Neurol 2004 ; 46(4) : 244-52.
37. Tsai PY, Yang TF, Chan RC, Huang PH, Wong TT. Functional investigation in children with spina bifida -- measured by the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI). Childs Nerv Syst 2002 ; 18(1-2) : 48-53.
38. Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Koh J, Adzick SN, Johnson MP. Fetal myelomeningocele surgery: preschool functional status using the Functional Independence Measure for children (WeeFIM). Childs Nerv Syst 2011 ; 27(7) : 1083-8.
39. Harrison MR, Filly RA, Golbus MS et al. Fetal treatment 1982. N Engl J Med 1982 ; 307(26) : 1651-2.
40. Deprest JA, Flake AW, Gratacos E et al. The making of fetal surgery. Prenat Diagn 2010 ; 30(7) : 653-67.
41. Ovaere C, Eggink A, Richter J et al. Prenatal Diagnosis and Patient Preferences in Patients with Neural Tube Defects around the Advent of Fetal Surgery in Belgium and Holland. Fetal Diagn Ther 2014 (DOI: 10.1159/000365214).
42. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD et al. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. J Pediatr Surg 1995 ; 30(7) : 1028-32 ; discussion 32-3.
43. 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 ; 38(3) : 451-8; discussion -8.
44. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. J Pediatr Surg 1996 ; 31(3) : 397-402.
45. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. Neurosurgery 1993 ; 32(6) : 1005-10.
46. Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC et al. Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183(5) : 1119-23.
47. Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. Pediatr Neurosurg 1998 ; 28(4) : 177-80.
48. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. Lancet 1998 ; 352(9141) : 1675-6.
49. Meuli M, Moehrlen U. Fetal surgery for myelomeningocele: a critical appraisal. Eur J Pediatr Surg 2013 ; 23(2) : 103-9.
50. Danzer E, Johnson MP. Fetal surgery for neural tube defects. Semin Fetal Neonatal Med 2014 ; 19(1) : 2-8.

51. Adzick NS, Thom EA, Spong CY et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011.
52. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 ; 15(1) : 9-14.
53. Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 ; 15(1) : 1-8.
54. Harrison M, Evans M, Adzick NS, Holzgreve W. *The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy*. 3rd edition ed. Harrison M, editor: Saunders; 2001.
55. Albright AL, Pollack I, Adelson P. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. Albright AL, editor. New York: Thieme; 2nd edition; 2007.
56. Albright L, Pollack I, Adelson P. *Operative Techniques in Pediatric Neurosurgery*. Albright AL, editor. New York: THIEME; 2001 Dec. 15, 2000.
57. Kim D, Betz R, Huhn S, Newton P. *Surgery of the Pediatric Spine*. New York: THIEME MEDICAL PUBLISHERS; 2008.
58. Sutton LN. In utero surgery for Myelomeningocele and Hydrocephalus. In: Albright AL, editor. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New York: Thieme; 2nd edition; 2007. p 313-22.
59. Sutton LN, Adzick NS, Johnson MP. Fetal surgery for myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 2003 ; 19(7-8) : 587-91.
60. Harrison MR, Evans ME, Adzick NS, Holzgreve W. *The unborn patient*. 3rd ed ed. Harrison MR, editor. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
61. Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP et al. Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996-2007). *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203(3) : 209 e1-6.
62. Zamlynski J, Olejek A, Koszutski T et al. Comparison of prenatal and postnatal treatments of spina bifida in Poland - a non-randomized, single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 ; 27 : 1409-17.
63. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1997 ; 32(3) : 448-52.
64. Aaronson OS, Tulipan NB, Cywes R et al. Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study. *Pediatr Neurosurg* 2002 ; 36(2) : 85-9.
65. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180(1 Pt 1) : 153-8.
66. Watanabe M, Li H, Roybal J et al. A Tissue Engineering Approach for Prenatal Closure of Myelomeningocele: Comparison of Gelatin Sponge and Microsphere Scaffolds and Bioactive Protein Coatings. *Tissue Eng Part A*. 2011.
67. Hatch MC, Stein ZA. Agent Orange and risks to reproduction: the limits of epidemiology. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987 ; 7(4) : 423-4.
68. Giri AK. Mutagenic and genotoxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, a review. *Mutat Res* 1986 ; 168(3) : 241-8.
69. Halwachs S, Lakoma C, Gebhardt R, Schafer I, Seibel P, Honscha W. Dioxin mediates downregulation of the reduced folate carrier transport activity via the arylhydrocarbon receptor signalling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010 ; 246(1-2) : 100-6.
70. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> (prevalence rates of the last 5 years).
71. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008 ; 115(6) : 689-96.
72. Adzick NS, Thom EA, Spong CY et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011 ; 364(11) : 993-1004.
73. Danzer E, Johnson MP, Bebbington M et al. Fetal head biometry assessed by fetal magnetic resonance imaging following in utero myelomeningocele repair. *Fetal Diagn Ther* 2007 ; 22(1) : 1-6.
74. Danzer E, Johnson MP, Wilson RD et al. Fetal head biometry following in-utero repair of myelomeningocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 ; 24(6) : 606-11.
75. Wilson RD, Johnson MP, Flake AW et al. Reproductive outcomes after pregnancy complicated by maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191(4) : 1430-6.
76. Msall ME, DiGaudio K, Duffy LC, LaForest S, Braun S, Granger CV. WeeFIM. Normative sample of an instrument for tracking functional independence in children. *Clinical pediatrics* 1994 ; 33(7) : 431-8.

77. Wong V, Wong S, Chan K, Wong W. Functional Independence Measure (WeeFIM) for Chinese children: Hong Kong Cohort. *Pediatrics* 2002 ; 109(2) : E36.
78. Dennis M, Barnes MA. The cognitive phenotype of spina bifida meningomyelocele. *Dev Disabil Res Rev* 2010 ; 16(1) : 31-9.
79. Barnes MA, Wilkinson M, Khemani E, Boudesquie A, Dennis M, Fletcher JM. Arithmetic processing in children with spina bifida: Calculation accuracy, strategy use, and fact retrieval fluency. *Journal of learning disabilities* 2006 ; 39(2) : 174-87.
80. Norrlin S, Strinnholm M, Carlsson M, Dahl M. Factors of significance for mobility in children with myelomeningocele. *Acta Paediatr* 2003 ; 92(2) : 204-10.
81. Dahl M, Ahlsten G, Butler A, Norrlin S, Strinnholm M, Winberg A. Self-care skills in young children with myelomeningoceles. *Eur J Pediatr Surg* 2000 ; 10 Suppl 1 : 52-3.
82. Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Koh J, Adzick NS, Johnson MP. Preschool neurobehavioral outcome following fetal myelomeningocele surgery. *Fetal Diagn Ther* 2011 ; 30(3) : 174-9.
83. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and implications in neural tube defects. *Journal of pregnancy* 2012 ; 2012 : 295083.
84. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176(1 Pt 1) : 256-7.
85. Farmer DL, von Koch CS, Peacock WJ et al. In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes. *Arch Surg* 2003 ; 138(8) : 872-8.
86. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W et al. Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc* 2009 ; 23(4) : 890-5.
87. Kohl T, Tchatcheva K, Weinbach J et al. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans. *Surg Endosc* 2010 ; 24(2) : 432-44.
88. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM et al. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol* 2012 ; 54(1) : 15-22.
89. Degenhardt J, Schürg R, Kawecki A et al. Maternal outcome after minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta—the Giessen experience 2010 to 2012. In: *Gynecology UiO*, editor. *22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 9–12 September 2012* ; 7 sep 2012; Copenhagen, Denmark: John Wiley & Sons Ltd.; 2012. p. 1-310.