



HAL
open science

Réflexions éthiques concernant la chirurgie fœtale de réparation des myéloméningocèles

Jean-Marie Jouannic, Lucie Guilbaud, Paul Maurice, E. Maisonneuve, T. de Saint Denis, Célia Du Peuty, Michel Zerah

► **To cite this version:**

Jean-Marie Jouannic, Lucie Guilbaud, Paul Maurice, E. Maisonneuve, T. de Saint Denis, et al.. Réflexions éthiques concernant la chirurgie fœtale de réparation des myéloméningocèles. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (2), pp.189-193. 10.1016/j.gofs.2021.10.006 . hal-04536204

HAL Id: hal-04536204

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04536204>

Submitted on 8 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Réflexions éthiques concernant la chirurgie fœtale de réparation des myéломéningocèles

The ethics of fetal myelomeningocele surgery

Titre court : Ethique et chirurgie fœtale des myéломéningocèles

Jean-Marie Jouannic^{1,2}, Lucie Guilbaud^{1,2}, Paul Maurice^{1,2}, Émeline Maisonneuve^{1,2},
Timothée de Saint Denis^{2,3}, Célia du Peuty¹, Michel Zerah^{2,3}

¹Service de Médecine Fœtale, Sorbonne Université, APHP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, France

²Centre de Référence Maladies Rares C-MAVEM, Hôpital Armand Trousseau, APHP Sorbonne Université, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, France

³Service de Neurochirurgie Pédiatrique, Hôpital Necker, Université de Paris, 149 rue du Sèvres 75015 Paris

Auteur correspondant : Jean-Marie Jouannic, Service de Médecine Fœtale, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, France

jean-marie.jouannic@aphp.fr

Introduction

En 40 ans, l'échographie fœtale a connu des développements considérables et, désormais, la majorité des anomalies fœtales sévères sont accessibles à un diagnostic prénatal par échographie. L'un des premiers diagnostics d'anomalie fœtale correspond à un diagnostic d'anencéphalie par Stuart Campbell en 1972 (1), celui-là même qui rapportera le premier diagnostic prénatal de spina bifida, chez des patientes à risque accru pour les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), et pour lesquelles l'amniocentèse avait révélé un taux anormalement élevé d'alpha-fœtoprotéine (AFP) dans le liquide amniotique (2). Ces avancées, combinées aux progrès concernant la surveillance des grossesses, de l'anesthésie et le développement des techniques chirurgicales ont permis la mise en place de thérapie fœtales spécifiques pour certaines malformations fœtales.

Le but de ce travail est de décrire les évolutions du diagnostic et de la prise en charge prénatale des myéloméningocèles (MMC) fœtales et de discuter les enjeux éthiques associés à la chirurgie fœtale de réparation des MMC.

Les grandes étapes de l'évolution du diagnostic prénatal des myéloméningocèles

Les évolutions du dépistage et du diagnostic prénatal des anomalies de fermeture du tube neural ont accompagné la majorité des étapes du développement du diagnostic prénatal. Au début des années 70, il a été démontré une augmentation anormale de l'AFP dans le liquide amniotique chez des patientes à risque accru (avec enfant précédent ayant présenté une anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) (3). Les diagnostics commencent

à être confirmés par échographie, au départ avec l'aide d'explorations foétoscopiques (4,5). Rapidement, une augmentation anormale de l'AFP dans le sérum maternel a été démontrée pour les grossesses avec un fœtus présentant une AFTN (6) et ce dosage a été proposé comme test de dépistage d'AFTN fœtal entre 16 et 20 SA (7). Il s'agit là d'une des premières propositions de dépistage prénatal à grande échelle. Suivant les évolutions législatives en Angleterre concernant l'interruption médicale de la grossesse (IMG) (Abortion Act 1967), ce dépistage, et les enjeux éthiques qui l'accompagnent, ont généré de nombreux débats concernant son efficacité, le type de population devant bénéficier de ce dépistage, et le type de test de confirmation diagnostique devant être réalisé. Très rapidement, les enjeux éthiques concernant l'information des femmes ainsi que leur autonomie de choix ont émergé. Pour certains, cette réflexion a pu être « cachée » derrière des discussions concernant l'efficacité du dépistage, son coût, et la notion de bénéfice attendu, une des critiques étant que cette politique de dépistage a pour unique but de « prévenir » la naissance d'un enfant lourdement handicapé (8).

Le diagnostic échographique des AFTN et notamment des MMC s'est accru, notamment grâce à la diffusion de marqueurs échographiques cérébraux évocateurs (9) et devant inciter à un examen approfondi du rachis pour porter le diagnostic de MMC et conduisant à un taux de diagnostic prénatal de 88-96% des cas (10,11).

Le dépistage prénatal des MMC repose donc actuellement essentiellement sur l'échographie et les tests biochimiques sur liquide amniotique ne sont plus recommandés en dehors de la discussion de formes frontalières de dysraphismes (12). Même si les enjeux éthiques entourant ce dépistage demeurent inchangés, dans la majorité des pays le

dépistage des AFTN, et notamment des MMC, est proposé et justifié par la relative fréquence de ces anomalies, (9 / 10 000 grossesses) (11), la sévérité du tableau de handicap pour l'enfant à naître et la possibilité offerte aux patientes, dans un grand nombre de pays européens, d'opter pour l'interruption médicale de la grossesse. En France, le taux d'IMG suivant un diagnostic prénatal est supérieur à 80% (13).

Principes encadrant le développement des techniques de chirurgie fœtale

Plusieurs anomalies ou pathologies fœtales peuvent bénéficier une thérapie spécifique. Il existe des approches de thérapie médicale dans lesquelles un médicament administré à la mère passe la barrière placentaire, permettant de traiter le fœtus. C'est le cas par exemple des tachyarythmies fœtales (14). Les autres approches sont, dans la littérature, regroupées sous la dénomination de chirurgie fœtale ou materno-fœtale. Le but de cette chirurgie est alors, soit de corriger une anomalie (par exemple réaliser une transfusion in utero pour corriger une anémie fœtale sévère (15) ou procéder à la coagulation sélective d'anastomoses placentaires par fœtoscopie dans le cadre d'un syndrome transfuseur-transfusé (16)), soit de limiter les conséquences d'une malformation et d'assurer un devenir postnatal plus favorable (chirurgie fœtale de réparation des myéломéningocèles (17), mise en place sous fœtoscopie d'un ballonnet trachéal pour une hernie de coupole diaphragmatique (18)).

Le développement de ces techniques impose de respecter des consignes réglementaires et éthiques. Les innovations, qui correspondent à une technique exceptionnelle, appliquée à un cas particulier, pour le bénéfice de ce seul cas, doivent être soumises à un accord préalable du comité d'éthique local et après recueil du consentement

de la patiente sur les bénéfices attendus et les risques encourus, en informant clairement sur le caractère unique de la thérapie fœtale selon l'état actuel des connaissances. Les techniques de chirurgie fœtale nouvelles doivent, toutes les fois où cela est possible, bénéficier d'études préliminaires portant sur des modèles animaux en respectant les législations et les bonnes pratiques applicables à la recherche menée sur des animaux. Si ces travaux confirment les hypothèses de départ, les études préliminaires chez l'homme entrent dans le cadre d'un protocole de recherche clinique dont le but est de rassembler des données, notamment quant à l'efficacité et les complications potentielles, ces connaissances participant ensuite à la prise en charge de patients futurs.

Parmi l'ensemble des actes de chirurgie fœtale actuellement proposés dans le monde, seules trois ont pu bénéficier d'études à fort niveau de preuve qui ont permis de démontrer le bénéfice de la chirurgie fœtale : le traitement laser pour le syndrome transfuseur-transfusé **(16)**, la chirurgie à ciel ouvert de réparation des myéloméningocèles **(17)** et la mise en place sous fœtoscopie d'un ballonnet intra-trachéal pour certaines formes de hernie de coupole diaphragmatique **(18)**. Pour les autres malformations ou pathologies fœtales, les données sont issues, soit d'essais randomisés à résultat négatif (cas de la mise en place cathéter de dérivation vésico-amniotique pour les uropathies basses obstructives), ou de revues systématiques agrégeant des données de cohortes ou d'études de cohortes avec des effectifs importants (traitement de tachyarythmies fœtales, transfusion in utero pour les anémies fœtales allo-immunes) ou d'essais de type cas-témoins **(19-22)**. Les autres techniques de chirurgies fœtales appliquées au traitement des certaines formes de malformation ou anomalies : malformation adénomatoïde du poumon, tératome sacro-coccygien, de sténose valvulaire aortique ou chorioangiome placentaire, reposent sur des

publications à faible niveau de preuve correspondant à des séries avec un nombre faible de cas.

Les évolutions de la chirurgie foetale de réparation des myéloméningocèles

La chirurgie foetale des MMC est née de l'idée que la chirurgie postnatale ne permettait pas d'améliorer le pronostic moteur des enfants, mais simplement d'éviter des complications supplémentaires liées à l'exposition de la moelle épinière. Les années 90 ont été marquées par l'étude de plusieurs modèles animaux de MMC, dont le modèle ovin, dans le but de montrer une efficacité de la chirurgie foetale de cette malformation (**23-25**). Suite à cette mise au point du modèle, plusieurs équipes ont démontré le bénéfice de la réparation de la MMC en prénatal sur les anomalies cérébrales associées aux MMC (**24-28**). Ces travaux ont contribué à la validation de l'hypothèse physiopathologique dite « two-hit hypothesis », selon laquelle les conséquences des MMC sont liées, d'une part à l'anomalie de fermeture du tube neural, et d'autre part, à la destruction du neuroépithélium au cours de la gestation. La protection de la moelle au cours de la gestation permet de limiter les conséquences du « second hit ». Par ailleurs, l'étude du modèle ovin a montré que la hernie cérébelleuse de la malformation de Chiari était secondaire à l'écoulement de Liquide Cérébro-Spinal au travers la lésion de MMC et que l'arrêt de cet écoulement permettait de corriger cette malformation.

Suite aux résultats obtenus chez l'animal, un grand essai randomisé multicentrique, la « Management Of Myelomeningocele Study », a été mené aux États-Unis pour comparer la chirurgie foetale avant 26 SA à la chirurgie postnatale (**17,29**). Devant le bénéfice apporté par chirurgie foetale, les comités d'éthique ont pris la décision de mettre fin à l'essai

prématurément. La chirurgie fœtale permettait de réduire de moitié la nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale dans la première année de vie (40% vs 82%, $p < 0,001$) et deux fois plus d'enfants étaient capables de marcher de manière indépendante à l'âge de 30 mois, comparés à ceux opérés à la naissance (44,8% vs 23,9%, $p = 0,004$). Depuis la publication de cet essai, plusieurs équipes internationales ont publié leurs résultats qui confirment le bénéfice de la chirurgie fœtale à ciel ouvert des MMC **(31-34)**.

L'essai MOM a révolutionné la prise en charge des enfants présentant une MMC, en montrant un bénéfice, tant sur le plan cérébral que moteur. Cependant deux problématiques ont été soulevées suite à ces résultats. Premièrement, l'hystérotomie réalisée lors de la chirurgie à ciel ouvert induit un risque important d'accouchement prématuré, implique l'organisation de toutes les naissances suivantes par césarienne, et engendre un risque de rupture utérine pour les grossesses ultérieures qui pourrait être voisin de 9% selon l'étude de Goodnight et al. **(35)**. Deuxièmement, la chirurgie fœtale des MMC ne permet pas d'assurer l'indépendance de la marche pour tous les enfants et semble ne pas avoir de bénéfice sur les fonctions sphinctériennes **(36-38)**.

Afin de limiter les risques liés à la réalisation d'une hystérotomie au cours de la grossesse, plusieurs équipes se sont intéressées au développement d'une technique chirurgicale de réparation moins invasive, par fœtoscopie en phase gazeuse, après insufflation de CO₂ dans la cavité amniotique **(39-41)**. Après des études expérimentales réalisées chez le modèle ovin, six équipes ont publié leurs résultats chez l'Homme **(42-45)**. Les résultats obtenus jusqu'alors sont extrêmement encourageants, tant sur le plan de la morbidité obstétricale que sur le plan du bénéfice pour les enfants. Il reste néanmoins à confirmer que la technique fœtoscopique permet une efficacité au moins similaire à celle

obtenue par la chirurgie à ciel ouvert, tout en limitant les risques de complications materno-fœtales.

Afin d'améliorer encore le pronostic des enfants opérés en prénatal, quelques équipes s'intéressent à l'utilisation de la thérapie cellulaire comme traitement adjuvant de la chirurgie in utero des MMC (46). Les premiers résultats obtenus chez les modèles animaux sont très encourageants en termes de bénéfice clinique et de préservation de la moelle épinière (47,48).

Les enjeux éthiques de la chirurgie fœtale de réparation des myéloméningocèles

Autonomie de la femme enceinte

Ce principe suppose que la patiente soit à même de faire un choix et d'agir par elle-même, en fonction de ses propres valeurs et croyances. Bien qu'il s'agisse d'une action thérapeutique qui vise le fœtus, cette intervention, qu'elles qu'en soient les modalités, concerne également la patiente qui doit recevoir une information loyale et éclairée concernant les implications à la fois pour elle-même et pour le fœtus. Il existe un préalable indispensable, qui est celui d'un diagnostic prénatal qui soit aussi précis que possible, dès lors que l'on sait que certaines formes de dysraphismes sacculaires fermés peuvent représenter un diagnostic différentiel des myéloméningocèles sacculaires (avec un pronostic différent et pour lesquelles une chirurgie fœtale n'est pas indiquée) (13). Pour tous les cas où il existe un doute diagnostique, le recours à un centre de référence permet d'aider à la

fois à la précision du diagnostic mais également à l'élaboration d'une information loyale et éclairée.

L'information loyale et éclairée doit comprendre : 1) une explication claire et compréhensible de la lésion, de ses conséquences pour le développement ultérieur du fœtus et son devenir postnatal attendu en cas de poursuite de la grossesse, 2) une information sur les parcours de prise en charge possibles : poursuite de la grossesse sans intervention et prise en charge chirurgicale postnatale, interruption médicale de la grossesse à la demande de la patiente, poursuite de la grossesse avec réalisation d'une chirurgie. Cette information doit prendre en compte toutes les évolutions du psychisme des patientes qui suivent l'annonce d'une malformation. Passé un temps de sidération et de tristesse, celui-ci peut être influencé par un sentiment de culpabilité ou un espoir plus ou moins fondé. L'autonomie de choix des femmes est bien sûr soumise à l'influence de l'entourage, du conjoint (de la conjointe), du contexte socio-économique, de la structure familiale existante. Une aide à l'élaboration des souhaits de la patiente peut être apportée par l'intervention d'une psychologue disposant d'une expérience dans la prise en charge de femmes enceintes confrontées à un diagnostic prénatal.

L'information concernant la chirurgie fœtale doit être complète et détaillée sur le bénéfice attendu pour le fœtus et l'enfant à naître en cas de désir de poursuite de la grossesse, de même que sur les risques possibles associés à cette chirurgie. Les risques maternels en péri-opératoire (hémorragie, infection, hématome rétro-placentaire, transfusion, complications en lien avec une laparotomie ou l'insufflation de CO₂ selon la technique utilisée), pour la durée de la grossesse (notamment menace d'accouchement prématuré), lors de l'accouchement (voie d'accouchement avec nécessité de naissance par césarienne en cas de chirurgie fœtale à ciel ouvert) et concernant sa santé future (et

notamment le pronostic obstétrical des grossesses ultérieures) devront être discutés. De même, il conviendra d'expliquer les risques fœtaux, qui comprennent notamment la période péri-opératoire (mortalité fœtale peri-opératoire) et les risques associés à la prématurité. Dans chaque cas, il conviendra d'envisager avec la patiente les prises de décisions souhaitées par elle, en cas de mauvaise tolérance fœtale en cours d'intervention, et correspondant au souhait, ou non, d'une prise en charge active dans une situation où la tolérance fœtale pourrait faire discuter une naissance en urgence d'un très grand prématuré en per-opératoire.

Les limites des connaissances actuelles sur les effets à long terme de la chirurgie fœtale devront également être discutées.

Il est indispensable de respecter un délai de réflexion, quels que soient les premiers souhaits exprimés. A chaque étape du parcours de réflexion de la femme, le médecin délivrant l'information se doit d'évaluer la compréhension de la patiente, sa capacité d'apprécier la situation, de raisonner et d'exprimer son choix. L'approche multidisciplinaire, en lien avec les équipes de neurochirurgie, de pédiatrie, incluant les spécialistes de médecine physique et de rééducation, contribue souvent à une meilleure appréhension des enjeux.

La qualité de l'information étant un préalable indispensable au respect du principe d'autonomie, il est important que chacun des professionnels impliqués dans le conseil prénatal expose de manière neutre les options possibles. Ce point est d'autant plus important qu'il a été observé des jugements variables des professionnels impliqués, à la fois concernant la place de l'IMG dans le cadre du diagnostic prénatal des MMC, que celle de la chirurgie fœtale (49). Ces études devraient inciter à un accord des professionnels engagés sur les principaux piliers de l'information prénatale délivrée (50).

Concept du « Fœtus patient »

Le concept du fœtus patient (« fetus as a patient ») a été introduit et largement défendu à partir des années 90 par Chervenak et Mc Cullough aux USA (51). Ce concept est gouverné par l'âge de viabilité d'un fœtus (environ 24 SA au moment de cette publication princeps), même si celui-ci est apprécié de manière variable et surtout évolutive suivant les évolutions de la prise en charge des extrêmes prématurés (l'OMS fixe actuellement le terme de viabilité à 22 SA). Dans la période de pré viabilité, la décision de poursuivre ou d'interrompre une grossesse engage uniquement la femme enceinte. En revanche, il établit que le fœtus doit être considéré comme un patient lorsque la prise en charge d'une grossesse se situe au-delà du terme de viabilité, ou, pour les grossesses avant le terme de viabilité, lorsqu'une femme enceinte a pris la décision de poursuivre sa grossesse. Selon cette théorie, dans ces deux situations, le fœtus doit être considéré comme un patient ce qui implique que le principe de bienfaisance s'applique au fœtus. Cependant, ces « obligations » des médecins vis-à-vis du fœtus doivent être mis en balance avec leur obligation du respect de l'autonomie des femmes. Cette théorie est difficilement transposable à la France puisque dans notre pays, l'interruption médicale de la grossesse pour motif fœtal peut être réalisé « à tout moment de la grossesse » (donc sans limite de terme) et que, surtout, le fœtus n'a pas d'existence juridique. La théorie du fœtus comme un patient telle que proposée par Chervenak et coll., même si elle s'accompagne d'un rappel du respect de l'autonomie des patientes, expose néanmoins au risque de conflit entre le principe de bienfaisance appliquée au fœtus d'une part, et à la femme d'autre part.

L'approche américaine s'inscrit donc dans un contexte juridique, moral et sociétal très différent de la France. Néanmoins, les pionniers de la chirurgie souvent qualifiée de chirurgie materno-fœtale ont, dès les années 80, édicté des recommandations au sein du groupe de l'International Fetal Medicine and Surgery Society (IFMSS) (52) afin notamment de favoriser le partage de données entre les centres pionniers et de tenter de ménager une sorte d'équilibre entre les bénéfices attendus pour le fœtus et la nécessité de minimiser au maximum les risques pour la femme enceinte.

Principe de la bienfaisance et de la non-malfaisance

Les bénéfices et les risques aussi bien fœtaux que maternels associés à la chirurgie fœtale de réparation des MMC ont été discutés plus haut. Pour ce qui concerne les patientes, les risques péri-opératoires sont faibles dans notre expérience de la chirurgie à ciel ouvert (17,38). La morbidité principale pour les patientes est donc dominée par le risque de complications obstétricales pour les grossesses suivantes, avec notamment un risque de rupture utérine (39). Même si nous avons observé un taux plus faible de déhiscence de la zone d'hystérotomie dans le cadre de l'étude PRIUM 1 (13,34), cet élément impose un suivi attentif des grossesses ultérieures. Cette morbidité obstétricale justifie de poursuivre le développement et l'évaluation de nouvelles techniques de réparation et notamment par fœtoscopie, même si les données disponibles à ce jour sont trop récentes pour affirmer un bénéfice pour les enfants au moins égal à celui observé dans le cadre de la chirurgie à ciel ouvert. De même, dans le cadre de la réparation fœtoscopique, il sera important d'étudier la morbidité obstétricale à la fois pour la grossesse en cours et les grossesses suivantes, même si à ce jour les données concernant les grossesses ayant fait l'objet d'une chirurgie fœtale sont rassurantes. La discussion concernant le principe de non malfaisance, pour les

patientes, pourrait être enrichie par des études du vécu des patientes ayant opté pour la réparation prénatale.

Concernant le fœtus, les risques immédiats pour le fœtus paraissent acceptables avec une mortalité périnatale faible (**13,17,34**). Le terme de naissance, et notamment la proportion de grande prématurité, doivent être étudiés de manière attentive. Au-delà de ces risques, le but de la chirurgie fœtale n'est pas de guérir, mais de tenter d'amoinrir le handicap. Il sera par ailleurs indispensable de poursuivre l'évaluation du bénéfice de la chirurgie fœtale pour les enfants, et notamment à moyen et long terme.

Enfin, et contrairement à une idée reçue, la possibilité d'une chirurgie fœtale ne doit pas être considérée comme « une alternative à la l'IMG » mais bel et bien comme l'un des trois parcours de soins possibles, chacun devant être présenté et expliqué aux patientes.

Implications pour l'organisation des centres de chirurgie fœtale

Un certain nombre de conditions paraissent indispensable pour la structuration d'un centre de chirurgie fœtale des myéломéningocèles. Son organisation multidisciplinaire doit pouvoir assurer un diagnostic prénatal aussi précis que possible de la lésion, permettre un conseil prénatal délivré par des experts du domaine. La maîtrise des différentes techniques paraît importante, de même qu'une organisation assurant la prise en charge de l'ensemble des complications maternelles, fœtales et néonatales possibles. L'équipe pluridisciplinaire doit être composée, comme cela est recommandé par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) : de spécialistes de médecine materno-fœtale, de néonatalogistes, de chirurgiens obstétriciens, de neurochirurgiens spécialistes, d'infirmiers, de sages-femmes, de pédiatres, et de généticiens (**53**). Nous proposons d'ajouter à cette composition les Anesthésistes-Réanimateurs. Cette équipe doit établir des liens avec les

comités d'éthiques locaux (53). L'équipe ainsi constituée doit être en mesure de pouvoir conseiller de manière loyale les femmes et de pouvoir proposer et organiser chacun des parcours de soin possibles : poursuite de la grossesse avec intervention en période néonatale, interruption médicale de la grossesse ou chirurgie fœtale de réparation.

Le développement des différentes techniques de chirurgies fœtales pour les MMC a considérablement bouleversé les modalités d'information prénatale de cette malformation. Prenant en compte le principe de justice, il sera indispensable qu'une réflexion nationale soit menée en France, pour d'une part respecter le principe d'équité représenté notamment par un accès à l'ensemble des parcours de soins possibles pour l'ensemble des femmes enceintes confrontées à ce diagnostic prénatal, et d'autre part réfléchir à une répartition juste de moyens humains et financiers indispensable au fonctionnement de ces centres.

Références

- 1- Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, May P. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet* 1972;7789:1226-7.
- 2- Campbell S, Pryse-Davies J, Coltard TM, Sellerr MJ, Singer JD. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet* 1975; 7915:1065-8.
- 3- Borck DJH, Sutcliffe RG. Alpha-pryein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972;7770:198-9.
- 4- Campbell S, Grundy M, Singer JD. Early antenatal diagnosis of spina bifida in a twin fetus by ultrasonic examination and alpha-fetoprotein estimation. *Br Med J* 1976;6037:676.
- 5- Rodeck CH, Campbell S. Early prenatal diagnosis of neural-tube defects by ultrasound-guided fetoscopy. *Lancet* 1978;8074:1128-9.

- 6- Leighton PC, Kitau MJ, Chard T, Gordon YB, Leek AE. Levels of alpha-fetoprotein in maternal blood as a screening test for neural-tube defects. *Lancet* 1975;7943:1012-5.
- 7- UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 8026:1323-32.
- 8- Gagen WJ, Bishop JP. Ethics, justification and prevention of spina bifida. *J Med Ethics* 2007;33:501-7.
- 9- Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986;8498:72-4.
- 10- Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GR et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centers across Europe. *J Med Screen* 2000;7:169-74.
- 11- Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015;351:351:h5949.
- 12- Friszer S, Dhombres F, Morel B, Zerah M, Jouannic JM, Garel C. Limited dorsal myeloschisis: a diagnostic pitfall in the prenatal ultrasound of fetal dysraphism. *Fetal Diagn Ther* 2017;41:136-144.
- 13- Friszer S, Dhombres F, Di Rocco F, Rigouzzo A, Garel C, Guilbaud L et al. Preliminary results from the French study on prenatal repair for fetal myelomeningoceles (the PRIUM study). *J Gynecol Obstet Bio Reprod* 2016;45:738-44.
- 14- Jouannic JM, Rosenblatt J. [How... do I manage a fetal arrhythmia?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2010 Feb;38(2):151-3.
- 15- Guilbaud L, Maisonneuve E, Maurice P, Dhombres F, Lafon B, Mallet A, et al. [How I do...an intrauterine transfusion?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021 Mar;49(3):208-212.
- 16- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(2):136-44.
- 17- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.

- 18- Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A, Gratacos E, Ryan G, Persico N et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):107-118.
- 19- Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, Middleton LJ, Hemming K, Burke D, et al.; Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9903):1496-506.
- 20- Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Júnior E, Tonni G, Kilby MD et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):696-703.
- 21- Alsaied T, Baskar S, Fares M, Alahdab F, Czosek RJ, Murad MH, et al. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007164.
- 22- Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):337-344.
- 23- 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;30(7):1028–32; discussion 1032-1033.
- 24- 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;183(5):1119–23.
- 25- 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 451-458.
- 26- Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery.* 1993 Jun;32(6):1005–10.
- 27- Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Timmel GB, Harrison MR, et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg.* 1996 Mar;31(3):397–402.
- 28- Von Koch CS, Compagnone N, Hirose S, Yoder S, Harrison MR, Farmer DL. Myelomeningocele: characterization of a surgically induced sheep model and its central nervous system similarities and differences to the human disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Oct;193(4):1456–62.

- 29- Farmer DL, Thom EA, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, et al; Management of Myelomeningocele Study Investigators. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 ;218(2):256.e1-256.e13.
- 30- Zamłyński J, Olejek A, Koszutski T, Ziomek G, Horzelska E, Gajewska-Kucharek A, et al. Comparison of prenatal and postnatal treatments of spina bifida in Poland--a non-randomized, single-center study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2014 Sep;27(14):1409–17.
- 31- Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, Khalek N, Martinez-Poyer J, et al. Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):235–40.
- 32- Moron AF, Barbosa MM, Milani H, Sarmiento SG, Santana E, Suriano IC, et al. Perinatal outcomes after open fetal surgery for myelomeningocele repair: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2018 Sep;125(10):1280–6.
- 33- Möhrle U, Ochsenbein-Kölble N, Mazzone L, Kraehenmann F, Hüsler M, Casanova B, et al. Benchmarking against the MOMS Trial: Zurich Results of Open Fetal Surgery for Spina Bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(2):91–7.
- 34- 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 Biol Reprod (Paris)*. 2021 (*in press*)
- 35- 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;220(5):494.e1-494.e7.
- 36- 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;145(2):e20191544.
- 37- Macedo A, Ottoni SL, Garrone G, Liguori R, Cavalheiro S, Moron A, et al. In utero myelomeningocele repair and urological outcomes: the first 100 cases of a prospective analysis. Is there an improvement in bladder function? *BJU Int*. 2019;123(4):676–81.
- 38- Clayton DB, Thomas JC, Brock JW. Fetal repair of myelomeningocele: current status and urologic implications. *J Pediatr Urol*. 2020 Feb;16(1):3–9.
- 39- Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, et al. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156(2):171-6.

- 40- Guilbaud L, Roux N, Friszer S, Garabedian C, Dhombres F, Bessières B, et al. Fetoscopic patch coverage of experimental myelomeningocele using a two-port access in fetal sheep. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2017 Jul;33(7):1177–84.
- 41- Guilbaud L, Roux N, Friszer S, Dhombres F, Vialle R, Shah Z, et al. Two-Port Fetoscopic Repair of Myelomeningocele in Fetal Lambs. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(1):36–41.
- 42- Pedreira DAL, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sá RA, Acacio GL, Chmait RH, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):111.e1-111.e11.
- 43- Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, et al. Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):734–43.
- 44- Giné C, Arévalo S, Maíz N, Rodó C, Manrique S, Poca A, et al. Fetoscopic two-layer closure of open neural tube defects. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):452–7.
- 45- 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun;53(6):855–63.
- 46- Dugas A, Larghero J, Zérah M, Jouannic JM, Guilbaud L. Cell therapy for prenatal repair of myelomeningocele: A systematic review. *Curr Res Transl Med*. 2020 Nov;68(4):183-189. doi: 10.1016/j.retram.2020.04.004. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32624428.
- 47- 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.
- 48- Vanover M, Pivetti C, Lankford L, Kumar P, Galganski L, Kabagambe S, et al. High Density Placental Mesenchymal Stromal Cells Provide Neuronal Preservation and Improve Motor Function Following In Utero Treatment of Ovine Myelomeningocele. *J Pediatr Surg*. 2019 Jan;54(1):75–9.
- 49- Antiel RM, Collura CA, Flake AW, Johnson MP, Rintoul NE, Lantos JD, et al. Physician views regarding the benefits and burdens of prenatal surgery for myelomeningocele. *J Perinatol*. 2017 Sep;37(9):994-998.
- 50- Brown SD, Feudtner C, Truog RD. Prenatal Decision-Making for Myelomeningocele: Can We Minimize Bias and Variability? *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):409-11.
- 51- Chervenak FA, McCullough LB. Ethical issues in recommending and offering fetal therapy. *West J Med*. 1993 Sep;159(3):369-99.

52- Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, Berkowitz RL, Callen PW, Canty TG, et al. Fetal treatment 1982. N Engl J Med. 1982 Dec 23;307(26):1651-2.

53- Committee opinion no. 501: Maternal-fetal intervention and fetal carecenters.[No authors listed] Obstet Gynecol. 2011 Aug;118(2 Pt 1):405-410.