

ENDOSPIN : Réparation prénatale endoscopique du spina bifida

Cette recherche est organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Département de la Recherche Clinique et du Développement
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

LETTRÉ D'INFORMATION

Madame,

Dans le cadre du suivi de votre grossesse, l'échographie prénatale a indiqué que l'enfant que vous attendez présente un spina bifida.

Le Pr Yves VILLE, médecin à la maternité de l'hôpital Necker-Enfants Malades vous propose de participer à une recherche, intitulée: «**ENDOSPIN: Réparation prénatale endoscopique du spina bifida**»

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Votre décision n'affectera en rien les soins prodigués par votre médecin.

Si vous décidez de participer à cette recherche et que vous avez choisi le traitement in utero, un consentement écrit vous sera demandé.

• Quel est le but de cette recherche?

Cette recherche porte sur une **technique mini-invasive de chirurgie fœtale endoscopique** pour une réparation prénatale du spina bifida, en comparaison avec la **prise en charge habituelle de cette anomalie** faite en France pour les couples qui ont souhaité une poursuite de la grossesse et **qui consiste en une réparation chirurgicale réalisée dans les premiers jours qui suivent la naissance.**

Afin d'évaluer le résultat de la chirurgie fœtale endoscopique, votre enfant sera suivi comme cela est fait habituellement, jusqu'à l'âge de 2,5 ans avec, en particulier, une évaluation neurologique. Pour ce faire, 5 consultations seront organisées entre la naissance et l'âge de 2,5 ans.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 15 femmes enceintes dont le fœtus est atteint d'un spina bifida, à l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris) et opérées en période prénatale. Selon la décision des parents et les caractéristiques prénatales de la grossesse et de la malformation, 3 groupes de patients seront réalisés :

- groupe des patientes opérées in utero par voie endoscopique
- groupe des patientes ayant refusé la chirurgie endoscopique prénatale ou inéligibles pour raison maternelle
- groupe des patientes inéligibles pour raison fœtale.

Ces trois groupes bénéficieront du même suivi postnatal.

• Qu'est-ce que le spina bifida ?

Le spina bifida est une malformation congénitale fréquente et sévère dont l'incidence est d'environ 1 à 2 cas pour 1000 naissances. Cette malformation embryologique est caractérisée par une ouverture anormale de plusieurs vertèbres au niveau du dos de votre bébé entre 22 et 28 jours. Il s'agit de la plus fréquente des malformations du système nerveux compatibles avec la vie.

La destruction de la moelle épinière est responsable de troubles moteurs pouvant aller jusqu'à une paraplégie et de troubles sphinctériens.

La très grande majorité de ces anomalies est diagnostiquée au deuxième trimestre de la grossesse, vers 22 semaines d'aménorrhée (SA), parfois plus tôt du fait d'un dépistage échographique réalisé au premier trimestre entre 11 et 14 SA. Cette anomalie est le plus souvent associée à une malformation de Chiari, fuite de liquide céphalo-rachidien qui peut entraîner des conséquences motrices et cognitives variables avec une dilatation des cavités cérébrales. Cette dilatation nécessite fréquemment la mise en place après la naissance d'une dérivation par un tube pour dériver le liquide

céphalo-rachidien en surpression, ce qui imposera une surveillance à vie du fait des complications fréquentes associées à ces dispositifs, comme la migration, l'occlusion et l'infection.

- **En quoi consiste le traitement in utero ?**

L'opération prénatale du spina bifida est possible par une technique de chirurgie fœtale, comparable à celle utilisée après la naissance de l'enfant. Elle consiste à recouvrir la moelle épinière extériorisée en la libérant de la peau du dos puis à la protéger en suturant les muscles et la peau du dos du bébé. Cette chirurgie dite à « utérus ouvert » a permis de réduire les anomalies, mais comporte des risques en terme d'accouchement prématuré et de complications maternelles.

Si la réparation de la moelle épinière est identique, l'intervention que nous vous proposons, réalisée par endoscopie ne nécessite pas une ouverture de l'utérus. L'intervention endoscopique est réalisée à travers deux petits canaux (trocar) mis en place dans l'utérus et permettant la chirurgie en utilisant des instruments miniaturisés. En effet, la fœtoscopie est une technique peu invasive qui pourrait permettre de réduire la morbidité maternelle et fœtale de la chirurgie à « utérus ouvert ». Quelques études réalisées chez l'animal mais aussi chez l'Humain ont montré la faisabilité d'une couverture par un patch mais aussi de la cure chirurgicale complète.

- **Comment se déroule la chirurgie fœtale?**

Cette opération nécessite une anesthésie générale chez la maman. Les médicaments utilisés pour cette anesthésie sont transmis au fœtus par le placenta, entraînant une anesthésie générale fœtale. Elle fait intervenir un médecin accoucheur spécialisé en médecine fœtale et un médecin neuro-chirurgien spécialisé dans les opérations des nouveau-nés présentant un spina bifida à la naissance. Cette intervention nécessite d'opérer la mère au niveau du ventre afin d'avoir accès à l'utérus (laparotomie). Un accès direct à l'utérus est nécessaire pour le mobiliser et optimiser la mise en place des instruments pour simplifier et réduire la durée de la chirurgie in utero. Une petite quantité de liquide amniotique est évacuée et remplacée par un gaz (CO2), exactement comme ce qui est réalisé en routine en endoscopie chirurgicale chez l'enfant et l'adulte. Une caméra de 2 mm et un instrument chirurgical très fin sont mis en place à travers deux canaux de 3 mm au niveau de l'utérus en regard du dos du bébé qui est repéré par une échographie. Le neuro-chirurgien réalise ensuite la réparation en ouvrant la poche contenant le spina bifida puis en recouvrant la moelle en suturant les muscles du dos et la peau du fœtus. Tout au long de cette opération, l'activité cardiaque du fœtus est surveillée par échographie. Après ce temps de chirurgie fœtale, le gaz est évacué et du liquide est remis dans la cavité utérine pour restaurer un volume de liquide amniotique normal. Si la chirurgie ne peut être réalisée dans les meilleures conditions par voie endoscopique, et après accord préalable de la patiente, l'intervention pourra être réalisée dans le même temps par chirurgie « ouverte » c'est à dire en réalisant une incision de l'utérus et en opérant le fœtus par une instrumentation conventionnelle selon la même technique que celle utilisée lors d'une réparation post-natale. Dans les suites de l'opération, la maman est hospitalisée 4 jours et reçoit un traitement contre la douleur, un traitement antibiotique et un traitement contre les contractions utérines.

- **Déroulement pratique de la recherche**

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer la faisabilité d'une technique mini-invasive de chirurgie fœtale endoscopique avant **26 SA**.

Lors de la consultation avec votre conjoint où le diagnostic prénatal vous a été communiqué, et exposées les conséquences de cette malformation, et si votre choix a été celui de poursuivre la grossesse, vous avez été informée de la possibilité de réaliser une opération fœtale pour cette malformation. Il vous a été proposé un délai de réflexion, si vous le souhaitez, avant de recueillir de votre consentement (accord de participation avec votre signature).

Si vous avez choisi l'endoscopie prénatale, une consultation d'anesthésie sera organisée à la maternité de l'hôpital Necker-Enfants Malades, et vous serez hospitalisée à la maternité la veille de l'intervention et pendant 4 jours après :

- Il sera nécessaire du fait de l'anesthésie générale que vous soyez à jeun depuis minuit la veille de l'intervention (sans boire, manger ou fumer). Si cela est jugé nécessaire et selon le protocole habituel du service, des médicaments vous seront prescrits contre la douleur ainsi que des antibiotiques et un traitement pour lutter contre les contractions utérines.
- Au cours de l'intervention, le recours à la chirurgie à « utérus ouvert » pourra être envisagé dans le cas où la suture complète par patch soit impossible, et si vous avez donné votre accord au préalable lors d'une discussion préopératoire avec les chirurgiens. Si vous ne

souhaitez pas avoir recours à la chirurgie à « utérus ouvert », une prise en charge postnatale sera réalisée selon le protocole habituel.

- Puis vous serez hospitalisée dans le service des grossesses pathologiques pour une durée d'environ 4 jours.

A la sortie d'hospitalisation, une surveillance par une visite médicale et une échographie hebdomadaire sera programmée. Une IRM sera systématiquement réalisée à 28-33 SA. Cet examen ne présente aucun risque ni pour vous ni pour votre enfant.

En cas de menace d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes, votre prise en charge sera celle habituellement pratiquée à l'hôpital Necker-Enfants Malades.

La naissance pourra être réalisée par voie naturelle ou par césarienne à terme, ce qui est un avantage de la chirurgie endoscopique, selon les pratiques habituelles de l'hôpital Necker-Enfants Malades.

Votre enfant sera pris en charge par l'équipe de Néonatalogie de l'hôpital Necker. Le suivi de l'enfant (comportant 5 visites) sera comparable à celui réalisé pour les enfants porteurs de spina bifida réparé à la naissance. Ce suivi sera assuré par une équipe pluridisciplinaire de neurochirurgiens et de neuropédiatres, et ce jusqu'à l'âge de 2,5 ans. Ce suivi ne comportera aucun examen invasif, ni de risque supplémentaire pour votre enfant.

A la naissance de votre enfant, nous vous demanderons votre accord pour recueillir les données de son suivi.

- **Quel est le calendrier de la recherche ?**

La recherche durera 5,5 ans, la participation de votre enfant sera de 30 mois et la vôtre de l'intervention in utero jusqu'à la naissance.

- **Quels sont les risques et les conséquences de cette intervention pour vous ou votre enfant ?**

La maternité de l'hôpital Necker-Enfants Malades a une grande expérience de la fœtoscopie et de la chirurgie prénatale. A ce titre, elle porte le label de «Centre Maladie Rare» pour la prise en charge des complications prénatales des grossesses monochoriales. **Environ 150 fœtoscopies opératoires sont réalisées dans notre maternité chaque année.** Les investigateurs principaux de ce projet sont des spécialistes en médecine materno-fœtale et expérimentés en fœtoscopie. Cette intervention sera réalisée avec l'aide des équipes de neurochirurgie, de chirurgie pédiatrique, de neurologie, d'anesthésie et de néonatalogie.

Les risques sont limités et correspondent aux complications de la chirurgie fœtoscopique. Les médecins accoucheurs connaissent bien ce type d'intervention.

Les risques principaux ajoutés par la chirurgie fœtale sont la rupture prématurée des membranes et l'accouchement prématuré. Le risque de prématurité est réduit par la petite taille des instruments utilisés et l'administration d'un traitement pour réduire les contractions utérines.

Les conséquences principales de la prématurité sont représentées par des problèmes respiratoires (pouvant nécessiter une aide temporaire) et des risques cérébraux. Celles-ci peuvent être en partie prévenues par un traitement prénatal par corticoïdes administrés à la mère avant la naissance.

Par ailleurs, il existe un risque d'environ 1%, commun à toutes les interventions prénatales, d'infection et de saignement qui peut nécessiter un traitement voire une interruption de la grossesse en fonction de la sévérité du problème.

- **Conditions de participation**

Votre participation à cette recherche biomédicale implique que vous soyez majeure et que vous maîtrisiez la langue française et être affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Votre participation n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire.

- **Promoteur :**

L'AP-HP a souscrit une assurance (N° d'adhésion :) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HGI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDICINSURE dont l'adresse est Parc d'Innovation Bretagne Sud C.P.142 56038 Vannes Cedex.

- **Comité de Protection de la Personne et ANSM :**

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Saint Germain en Laye Ile-de-France XI le 30/03/2015. ainsi que l'autorisation de mise en œuvre de l'autorité compétente de santé (ANSM). Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

- **Recueil et traitement des données:**

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l'Assistance publique - hôpitaux de Paris vous propose de participer, vos données individuelles nécessaires à l'étude rassemblées sous forme anonyme, sont transmises au promoteur pour être traitées par informatique afin d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté.

Elles peuvent aussi être transmises aux Autorités de Santé Françaises. D'autre part, le représentant du promoteur ou celui des Autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le fichier a reçu l'autorisation de la CNIL et vous disposez d'un droit d'accès et de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul connaît votre identité.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

- **Autres aspects réglementaires :**

Si vous le souhaitez, vous pourrez être informée par le médecin investigateur ou par la sage-femme des résultats globaux de cette recherche.

Votre participation à cette recherche est libre. De plus, vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait de cette recherche. Celui-ci qui n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge ou sur votre relation avec les équipes soignantes,

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant la sage-femme ou le médecin, il vous sera proposé, si vous êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



Je soussignée, M^{me} (nom, prénom).....

accepte librement de participer à la recherche intitulée : « ENDOSPIN : Réparation prénatale endoscopique du spina bifida »

Organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Professeur Yves VILLE médecin dans cette recherche, tel: 01 44 49 40 30/01 44 49 40 31

- j'ai pris connaissance de la note d'information m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- j'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- j'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- j'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et sans conséquence pour la qualité des soins qui me seront prodigués.
- je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin,
- avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- j'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

Je confirme que c'est le cas,

- j'ai bien été informée que ma participation à cette recherche durera 4 mois et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant mon accouchement sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- j'accepte le traitement informatisé des données me concernant, rassemblées sous une forme anonyme et transmise au Promoteur, sachant que le fichier de la recherche a reçu l'autorisation de la CNIL.

Signature de la personne participant à la recherche

Signature du médecin

Nom Prénom :

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, dont l'original doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.