



## ENDOSPIN : Réparation Périnatale Endoscopique du Spina Bifida

Version n°1 du 19/01/2015

<b>Promoteur</b>	<b>Assistance Publique des Hôpitaux de Paris</b> Délégation régionale à la recherche clinique Carré Historique – Hôpital Saint-Louis  1, avenue Claude Vellefaux  75010 Paris
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Pr Yves VILLE, MD (PU-PH) Maternité Necker-Enfants Malades EA 7328, Université Paris Descartes Dect : +33 1 71 39 6513 Fax : +33 1 44 49 40 18 Email : <a href="mailto:ville.yves@gmail.com">ville.yves@gmail.com</a>
<b>Responsable scientifique</b>	Dr Julien STIRNEMANN, MD PhD (MCU-PH) Maternité Necker-Enfants Malades EA 7328, Université Paris Descartes Email : <a href="mailto:julien.stirnemann@nck.aphp.fr">julien.stirnemann@nck.aphp.fr</a>
<b>Biostatisticien</b>	Dr Julien STIRNEMANN, MD PhD (MCU-PH) Maternité Necker-Enfants Malades EA 7328, Université Paris Descartes Email : <a href="mailto:julien.stirnemann@nck.aphp.fr">julien.stirnemann@nck.aphp.fr</a>
<b>Chef de projet DRCD</b>	Shohreh AZIMI Adresse électronique : <a href="mailto:shohreh.azimi@sls.aphp.fr">shohreh.azimi@sls.aphp.fr</a> Tel : 01 44 84 17 79 Fax : 01 44 84 17 01
<b>URC Paris Necker Cochin</b>	Nelly Briand Dr Laurence Bussièrès PhD Unité de Recherche Clinique Paris Necker Cochin Hôpital Necker-Enfants Malades (Pr JM Tréluyer) 149, rue de Sèvres 75743 Paris cedex 1 5 Email : <a href="mailto:nelly.briand@nck.aphp.fr">nelly.briand@nck.aphp.fr</a> <a href="mailto:laurence.bussieres@nck.aphp.fr">laurence.bussieres@nck.aphp.fr</a>

## RESUME

Titre complet	REPARATION PRENATALE ENDOSCOPIQUE DU SPINA BIFIDA
Acronyme	ENDOSPIN
Investigateur coordonnateur	Pr Yves VILLE (PU-PH)
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Objectif et critère d'évaluation principal	<p><b>Objectif principal</b></p> <p>Démontrer la faisabilité d'une technique mini-invasive de chirurgie fœtale endoscopique associée à i) l'extériorisation de l'utérus pour un abord mini-invasif à utérus fermé sous insufflation de CO2 et ii) l'utilisation de 2 trocars opératoires.</p> <p><b>Critère d'évaluation principal :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Succès chirurgical défini par :             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Dissection de la placode</li> <li>b. Couverture cutanée ou par patch</li> <li>c. Par voie purement endoscopique à 2 trocars</li> </ol> </li> <li>2. Nécessité d'une intervention néonatale</li> <li>3. Disparition de la malformation de Chiari</li> <li>4. Nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale &lt; 6 mois</li> <li>5. Le niveau fonctionnel de la lésion et le bénéfice locomoteur</li> <li>6. Morbidités maternelle et fœtale : i) mort fœtale ; ii) rupture prématurée des membranes ; iii) prématurité ; iv) chorio-amniotite ; v) complications hémorragiques périopératoire ; vi) autres événements indésirables graves.</li> </ol>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<p><b>Objectif secondaire :</b></p> <p>Développement neurologique de l'enfant à 30 mois.</p> <p><b>Critères d'évaluation secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen clinique neurologique</li> <li>• Test de Brunet-Lézine</li> <li>• Echelle d'intelligence de Wechsler (WPPSI –III)</li> </ul>
Schéma expérimental	<p>Étude pilote, non-randomisée, de phase 1, visant à évaluer une technique chirurgicale innovante.</p> <p>Nous souhaitons évaluer une chirurgie prénatale endoscopique du spina bifida sous insufflation de CO2 et</p>

## ENDOSPIN

	<p>par deux trocars.</p> <p>Schéma opératoire : laparotomie transversale selon Pfannenstiel et exposition de l'utérus. Le fœtus est positionné par manœuvres externes et sous contrôle échographique afin d'exposer la myéломéningocèle (MMC). Un amniodrainage de 200 cc environ sera réalisé à l'aiguille 18G suivi d'une insufflation de CO2 à une pression &lt; 20mmHg. Un trocart de 10 Fr (COOK, Group Inc, Indiana, USA) sera introduit dans la cavité amniotique selon une technique de Seldinger et sous contrôle échographique, permettant l'introduction d'un foetoscope 2mm 0° (Karl Storz, Tuttlingen, Allemagne). Un deuxième trocart 6-10 Fr sera placé sous contrôle de la vue, permettant l'introduction d'instruments Storz pour la réalisation de la chirurgie. La MMC sera ouverte à son interface avec la peau et disséquée sur toute la circonférence. Les muscles paravertébraux et les berges cutanées seront suturées par un surjet auto-bloquant 4/0 (Covidien V-loc® ou Ethicon Stratfix®). Si la suture musculaire est impossible, une couverture par patch dural (Integra DuraGen®) sera réalisée soit par endoscopie soit après hystérotomie si l'endoscopie s'avère impossible et que cette modalité a été acceptée par la patiente lors de l'information pré-opératoire.</p>
Population concernée	Femmes enceintes, adressées à la consultation de diagnostic prénatal de l'hôpital Necker pour un spina bifida foetal souhaitant poursuivre la grossesse.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age maternel ≥ 18 ans affiliée à un régime de sécurité sociale et ayant une compréhension correcte du français</li> <li>- Grossesse monofoetale à un âge gestationnel avant 26 SA 0J</li> <li>- MMC dont la limite supérieure est &gt; S1 et &lt; T1</li> <li>- Malformation de Chiari</li> <li>- Absence de malformation associée ou d'anomalie chromosomique</li> <li>- Caryotype ou FISH normale</li> </ul> <p>Le recours possible à une interruption médicale de grossesse a été expliqué mais n'est pas souhaité à ce stade, tout en préservant cette possibilité au cours de l'évolution postopératoire</p>
Principaux critères de non inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. cypho-scoliose foetale sévère associée</li> <li>2. Facteurs de risque de prématurité : col &lt; 15mm, antécédents d'au moins deux fausses-couches tardives, rupture prématurée des membranes préexistante</li> <li>3. Anomalies d'insertion placentaire connue : placenta</li> </ol>

## ENDOSPIN

	<p>previa, accreta ou hématome/décollement.</p> <p>4. Index de masse corporelle &gt; 35</p> <p>5. Anomalies utérines : fibrome interstitiel volumineux, malformation utérine</p> <p>6. Infection maternelle à risque de transmission foetale : HIV, HCV, HBV</p> <p>7. Contre-indication chirurgicale ou anesthésique</p> <p>8. Milieu social précaire et/ou isolement extrême.</p> <p>9. Surveillance post-opératoire impossible</p> <p>10. Souhaite une interruption médicale de grossesse</p>
Autres actes ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie in utero avant 26 SA 0J</li> </ul>
Risques ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prématurité</li> <li>• Déhiscence de la cicatrice d'hystérotomie</li> </ul>
Nombre de sujets nécessaires	75 patientes incluses, dont 15 patientes opérées en période prénatale
Nombre de centres	1
Durée de la recherche	<p>- durée totale de l'étude: 70 mois.</p> <p>- durée d'inclusion: 36 mois</p> <p>- durée de participation : durée de la grossesse (4 mois) + 30 mois de suivi post-natal = 34 mois</p>
Source de financement	HAO2014
Comité de Surveillance Indépendant prévu	OUI, ce comité sera chargé de veiller au bon déroulement du protocole et de la validation des données cliniques et d'imagerie. Il pourra par ailleurs être réuni en cas d'événement imprévu lié à la recherche

## Table des matières

<b>RESUME .....</b>	<b>2</b>
<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>7</b>
<b>1 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>9</b>
1.1 Objectif principal .....	9
1.2 Objectif secondaire.....	9
1.3 Criteres d'evaluation .....	9
<b>2 PLAN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>9</b>
2.1 Constitution des groupes de patientes .....	9
2.2 Critères de sélection des patientes operees in utero (groupe 2):.....	10
2.2.1 Critères d'inclusion.....	10
2.2.2 Critères de non inclusion .....	11
2.3 <i>Critères de selection des patientes non operees in utero (Groupes 1 et 3)</i> .....	11
2.3.1 Critères d'inclusion.....	11
2.3.2 Critères de non inclusion : .....	11
2.4 Mode de recrutement et informations aux patientes .....	11
<b>3 INTERVENTION EVALUEE ET SUIVI ENVISAGE .....</b>	<b>12</b>
3.1 Description détaillée des modalités de la procédure évaluée et Conduite de la recherche pour chaque patiente : .....	12
3.2 Intervention avant 26 SA 0J .....	12
<b>4 EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE .....</b>	<b>14</b>
4.1 Critère de jugement principal .....	14
4.2 Critères de jugement secondaires .....	14
<b>5 ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>15</b>
5.1 Nombre de sujets nécessaire .....	15
5.2 Stratégie d'analyse des données.....	15
5.2.1 Données prénatales recueillies .....	15
5.2.2 Données postnatales recueillies.....	16
<b>6 IMPACT ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>17</b>
<b>7 CONTROLE DE LA QUALITE .....</b>	<b>17</b>
7.1 Qualification des intervenants .....	17
7.2 Qualité des données.....	17
<b>8 EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE .....</b>	<b>18</b>
8.1 Définitions .....	18
8.2 Rôles de l'investigateur .....	19
8.2.1 Evènements indésirables graves nécessitant une notification immédiate par l'investigateur au promoteur .....	19
8.2.2 Spécificité du protocole .....	20
8.2.3 Modalités et délais de notification au promoteur.....	21
8.3 Rôles du promoteur.....	21
8.3.1 Analyse et déclaration des évènements indésirables graves .....	21
8.3.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité .....	23

## ENDOSPIN

8.3.3	Rapport annuel de sécurité .....	24
8.4	Comité de surveillance independant.....	24
<b>9</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....</b>	<b>25</b>
9.1	Rôle du promoteur .....	25
9.2	Modalités d'information des sujets et le cas échéant, de consentement .....	25
9.3	Avis du Comité de Protection des Personnes.....	26
9.4	Traitement des données à caractère personnel – Déclaration CNIL.....	26
9.5	Responsabilités vis-à-vis du promoteur .....	26
9.6	Rapport final de la recherche .....	27
<b>10</b>	<b>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....</b>	<b>27</b>
<b>11</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>28</b>

## ENDOSPIN

### JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

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 non-fermeture du tube neural entre 22 et 28 jours. Il s'agit de la plus fréquente des malformations du système nerveux compatibles avec la vie.

La forme la plus fréquente est la myéломéningocèle (MMC), caractérisée par une ouverture complète du rachis entraînant une exposition du tissu médullaire à l'environnement intra-utérin et en particulier au liquide amniotique. La destruction médullaire dans la MMC est responsable de troubles moteurs pouvant aller jusqu'à une paraplégie et de troubles sphinctériens.

La très grande majorité des MMC est diagnostiquée au deuxième trimestre de la grossesse, vers 22 SA, parfois plus tôt du fait d'un dépistage échographique réalisé au premier trimestre entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (SA) (1). La MMC est le plus souvent associée à une malformation de Chiari, qui comporte de multiples anomalies dont l'engagement cérébelleux, un dysfonctionnement du tronc cérébral et un certain degré d'hydrocéphalie avec des conséquences motrices et cognitives variables. L'hydrocéphalie nécessite fréquemment la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale après la naissance, ce qui imposera une surveillance à vie du fait des complications fréquentes associées à ces dispositifs, comme la migration, l'occlusion et l'infection. L'utilisation d'un modèle animal a montré que la couverture prénatale de la lésion permet de réduire le déficit neurologique et de corriger l'engagement cérébelleux (2– 6). Ces résultats étayent l'hypothèse d'une double cause à la destruction médullaire : i) une moelle embryologiquement anormale liée à la non-fermeture du tube neural et ii) la destruction progressive de cette moelle par l'environnement intra-utérin. Un essai thérapeutique randomisé (MOMS) récent a clairement démontré le bénéfice d'une chirurgie correctrice prénatale entre 19 et 25<sup>+6</sup> SA (7) . Cet essai a comparé la chirurgie postnatale habituelle à une chirurgie prénatale à « utérus ouvert ». Les résultats ont montré une réduction de la morbidité neurologique en termes de réduction de la malformation de Chiari (RR=0.67, IC95%: 0.56-0.81]) et d'hydrocéphalie nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale (RR=0.48, IC95%: 0.36-0.64).

Cependant, cette chirurgie n'est pas dénuée de risques. L'essai MOMS a en particulier montré une augmentation du risque de décollement (46%; RR: 6.15; IC95%: 2.75-13.78) et de rupture prématurée des membranes (26% vs. 0%) mais aussi d'accouchement prématuré < 34 SA (46%; RR: 9.2; IC95%: 3.81-22.19). Les complications maternelles à type d'œdème aigu du poumon (6% vs. 0%), d'hémorragie nécessitant une transfusion maternelle (9%; RR: 7.18; IC95%: 0.90- 57.01). Cette augmentation de la morbidité est liée à la nature même de l'intervention nécessitant une laparotomie sous anesthésie générale profonde et une tocolyse intensive, afin de permettre la réalisation d'une hystérotomie avec ouverture des membranes amniotiques ainsi que des manipulations de l'utérus et la chirurgie du fœtus.

Les progrès rapides de la chirurgie fœtale endoscopique (foetoscopie) ont permis de réaliser de nombreuses interventions sur le fœtus. Ces interventions sont : la coagulation des anastomoses vasculaires placentaires pour le traitement du syndrome transfuseur-

## ENDOSPIN

transfusé (8,9); la pose d'un ballon trachéal occlusif pour le traitement des hernies de coupole diaphragmatique (10); la perforation des valves de l'urètre postérieur par cystoscopie fœtale (11,12) ainsi que la libération de brides amniotiques entre-autres.

La foetoscopie est une technique peu invasive qui pourrait permettre de réduire la morbidité maternelle et fœtale de la chirurgie « ouverte ». 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. Kohl et al. (13–16) en Allemagne ont montré la faisabilité d'une cure chirurgicale complète en milieu sec en utilisant 3 trocarts de 5 mm et en remplaçant le liquide amniotique par le dioxyde de carbone pendant l'intervention. La chirurgie est réalisée par une double couverture en utilisant un patch résorbable (Durasis, Cook, Allemagne) fixé par une suture. Cependant, la morbidité élevée rapportée par ce groupe à type de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré, supérieure même à la chirurgie « ouverte », a limité pour l'instant la diffusion de la chirurgie foetoscopique de la myéloméningocèle. Cette augmentation de la morbidité peut être attribuée à plusieurs facteurs : l'utilisation au minimum de 3 trocarts de gros diamètre et une durée opératoire particulièrement longue, en moyenne de 4 heures. Néanmoins, malgré la morbidité associée, en comparaison avec la chirurgie postnatale habituelle, la chirurgie foetoscopique prénatale telle qu'elle a été pratiquée par Kohl et al. a montré une amélioration significative du déficit neurologique avec une diminution du niveau lésionnel de 2 vertèbres et une préservation des réflexes anaux. Malgré ces résultats décevants, ces premiers essais ont stimulé de nombreuses équipes à développer des approches moins invasives pour la cure prénatale de la MMC. Les points remarquables de la procédure réalisée par Kohl et al. sont l'utilisation d'une insufflation de CO<sub>2</sub> sans toxicité maternelle ou fœtale, et la démonstration qu'une cure complète est possible par chirurgie endoscopique. Il est néanmoins indispensable de modifier cette technique afin de réduire la morbidité avant de pouvoir considérer la chirurgie foetoscopique comme une alternative thérapeutique.

Plus récemment, une technique développée au Baylor College of Medicine (Texas, USA) en collaboration avec une équipe de Barcelone et de Cincinnati (Peiro et al.) utilisant une instrumentation de 3 mm et une extériorisation de l'utérus après laparotomie pourrait permettre de limiter la morbidité en simplifiant l'abord et la manipulation fœtale et en réduisant le nombre de trocarts nécessaires. Cette technique à abdomen ouvert et utérus fermé, a été évaluée dans le modèle ovin puis réalisée chez 9 fœtus humains à Barcelone, au Mexique et en Iran montrant que cette technique est faisable avec plus de flexibilité que l'abord percutané proposé par Kohl et al. ce qui permet de réduire grandement la durée opératoire entre 1 et 4 heures. Parmi les 9 patients opérés à ce jour, il n'a pas été rapporté de rupture prématurée des membranes en dehors d'un cas à 35 SA. Une patiente a accouché spontanément à 28 SA, avec une mort néonatale liée à la prématurité. Les 7 autres patientes ont accouché par césarienne programmée > 37 SA avec une issue néonatale favorable.

Les innovations de cette technique sont : i) l'extériorisation de l'utérus pour un abord mini-invasif à utérus fermé sous insufflation de CO<sub>2</sub> et ii) l'utilisation de 2 trocarts opératoires, suffisant à la dissection et à la pose d'un patch ou à la suture des berges cutanées par surjet auto-bloquant.



## ENDOSPIN

C'est cette technique, modifiée, qui est présentée dans la partie 4 de ce document que nous souhaitons évaluer dans cette étude pilote.

### 1 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

#### 1.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Démontrer la faisabilité de cette technique mini-invasive de chirurgie fœtale endoscopique associée à i) l'extériorisation de l'utérus pour un abord mini-invasif à utérus fermé sous insufflation de CO<sub>2</sub> et ii) l'utilisation de 2 trocarts opératoires, suffisant à la dissection et à la pose d'un patch ou à la suture des berges cutanées par surjet auto-bloquant.

#### 1.2 OBJECTIF SECONDAIRE

Suivi pédiatrique neuro-développemental à 30 mois.

### 1.3 CRITERES D'EVALUATION

#### Principal:

- Succès chirurgical défini par :
  - Dissection de la placode
  - Couverture cutanée ou par patch
  - Par voie purement endoscopique à 2 trocarts
- Nécessité d'une intervention néonatale
- Disparition de la malformation de Chiari
- Nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale < 6 mois
- Le niveau fonctionnel de la lésion et le bénéfice locomoteur
- Morbidités maternelle et fœtale : i) mort fœtale ; ii) rupture prématurée des membranes ; iii) prématurité ; iv) chorio-amnionite ; v) complications hémorragiques périopératoire ; vi) autres événements indésirables graves.

#### Secondaire :

Statut neuro-développemental de l'enfant à 30 mois :

- Examen clinique neurologique
- Test de Brunet-Lézine
- Echelle d'intelligence de Wechsler (WPPSI –III)

## 2 PLAN EXPERIMENTAL

### 2.1 CONSTITUTION DES GROUPES DE PATIENTES

Selon l'éligibilité et le désir des patientes, 3 groupes seront constitués:

## ENDOSPIN

Groupe 1 : Patiente non-éligible pour raison maternelle ou patiente éligible mais refus de chirurgie prénatale : prise en charge par chirurgie post-natale et suivi pédiatrique habituel (voir section 4)

Groupe 2 : Patiente éligible et souhaite un traitement prénatal : endoscopie prénatale (voir section 4) et suivi post-natal pédiatrique habituel.

Groupe 3 : Patiente non-éligible pour raison fœtale: mêmes modalités que le groupe 1.

La constitution de ces groupes est décrite dans la Figure 1.

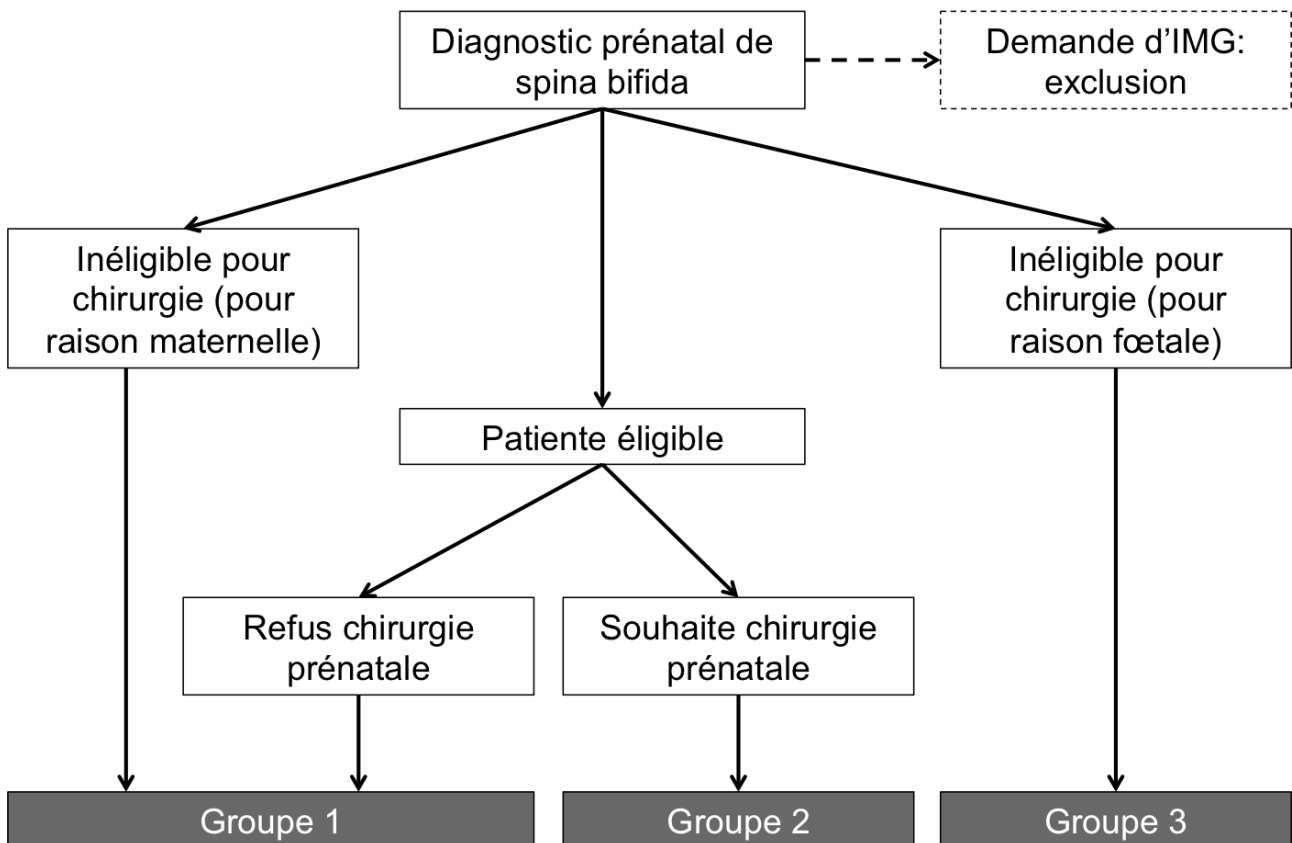


FIGURE 1 : CONSITUTION DES GROUPES DANS LA COHORTE DE PATIENTES AYANT UN DIAGNOSTIC DE SPINA BIFIDA FŒTAL.

### 2.2 CRITERES DE SELECTION DES PATIENTES OPEREES IN UTERO (GROUPE 2):

Les patientes répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion sont éligibles pour une intervention in utero.

#### 2.2.1 CRITERES D'INCLUSION

- Age maternel  $\geq 18$  ans affiliée à un régime de sécurité sociale et ayant une compréhension correcte du français
- Grossesse monofoetale à un âge gestationnel avant 26 SA 0J
- MMC dont la limite supérieure est  $> S1$  et  $< T1$
- Malformation de Chiari
- Absence de malformation associée ou d'anomalie chromosomique

## ENDOSPIN

- Caryotype ou FISH normale
- Le recours possible à une interruption médicale de grossesse a été expliqué mais n'est pas souhaité à ce stade, tout en préservant cette possibilité au cours de l'évolution postopératoire

### 2.2.2 CRITERES DE NON INCLUSION

- Cypho-scoliose fœtale sévère associée
- Facteurs de risque de prématurité: col < 15mm, antécédents d'au moins deux fausses-couches tardives, rupture prématurée des membranes préexistante
- Anomalies d'insertion placentaire connue: placenta previa, accreta ou hématome/décollement
- Index de masse corporelle > 35
- Anomalies utérines: fibrome interstitiel volumineux, malformation utérine
- Infection maternelle à risque de transmission fœtale : HIV, HCV, HBV
- Contre-indication chirurgicale ou anesthésique
- Milieu social précaire et/ou isolement extrême rendant la surveillance post-opératoire et post-natale impossible
- Demande d'interruption médicale de grossesse

## 2.3 CRITERES DE SELECTION DES PATIENTES NON OPEREES IN UTERO (GROUPES 1 ET 3)

### 2.3.1 CRITERES D'INCLUSION

- Age maternel  $\geq$  18 ans affiliée à un régime de sécurité sociale et ayant une compréhension correcte du français
- Patientes non incluables pour raisons maternelles ou fœtales
- Patientes refusant la chirurgie in utero
- Patientes ne s'opposant pas au recueil des données de leur grossesse et celles de leur enfant jusqu'à 30 mois de vie

### 2.3.2 CRITERES DE NON INCLUSION :

- Demande d'interruption médicale de grossesse

## 2.4 MODE DE RECRUTEMENT ET INFORMATIONS AUX PATIENTES

En moyenne, 25 patientes par an sont prises en charge à la maternité et par l'équipe de neurochirurgie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades.

Les informations détaillées seront celles habituellement données en consultation pluridisciplinaire obstétricale et neurochirurgicale :

## ENDOSPIN

- explications sur la malformation, sa localisation, son étendue
- explications sur le pronostic général
- informations sur la prise en charge postnatale présentée comme le « standard de soin actuel »
- une prise en charge psychologique sera systématiquement proposée

La cure prénatale foetoscopique sera présentée comme une alternative expérimentale, et seront données :

- des explications sur ses bénéfices potentiels attendus et ses risques
- l'information sur le recours soit à une chirurgie ouverte dans le même temps opératoire ou à une cure post-natale en cas d'échec technique. Les bénéfices et les risques de chacune de ces options seront expliqués à la patiente.

Les patientes éligibles qui désirent avoir recours à la chirurgie prénatale endoscopique (Groupe 2) auront, si elles le souhaitent, un délai de réflexion au cours duquel elles pourront à tout moment avoir un complément d'information. Le recueil du consentement de participation à la recherche sera réalisé lorsque la patiente considèrera avoir eu tous les éléments et tout le temps nécessaire à sa prise de décision.

Le recours à une chirurgie ouverte ne sera envisagé qu'en cas d'échec de la voie endoscopique et selon la décision de la patiente recueillie au préalable lors d'une discussion préopératoire sur les risques de cette procédure. En cas de refus de conversion en chirurgie ouverte, si la voie endoscopique s'avère impossible en cours d'opération, une prise en charge postnatale sera réalisée selon le protocole habituel. Un recours à l'interruption médicale de grossesse est également possible si la patiente en formule la demande.

Quelle que soit la décision des patientes (Groupes 1, 2 et 3), il leur sera demandé si elles ne s'opposent pas au recueil des données concernant l'évolution de leur grossesse et le développement de leur enfant jusqu'à 30 mois.

### 3 INTERVENTION EVALUEE ET SUIVI ENVISAGE

#### 3.1 DESCRIPTION DETAILLEE DES MODALITES DE LA PROCEDURE EVALUEE ET CONDUITE DE LA RECHERCHE POUR CHAQUE PATIENTE :

Une consultation d'anesthésie sera organisée à la maternité de l'hôpital Necker-Enfants Malades au moins 48H avant l'intervention. La patiente sera hospitalisée la veille de l'intervention à jeun à partir de minuit.

Si un traitement tocolytique est jugé nécessaire au cours de l'hospitalisation, il sera administré suivant le protocole habituel dans le service d'obstétrique.

#### 3.2 INTERVENTION AVANT 26 SA 0J

Les interventions seront réalisées au bloc opératoire de la maternité de l'hôpital Necker-Enfants Malades. L'équipe comprend un obstétricien (Pr Yves VILLE) et en double équipe avec un neurochirurgien (Pr Michel ZERAH, Dr Federico DI ROCCO) et l'équipe

## ENDOSPIN

d'anesthésie coordonnée par Pr Caroline TELION.

Intervention mini-invasive : laparotomie transversale selon Pfannenstiel et exposition de l'utérus. Le fœtus est positionné par manœuvres externes et sous contrôle échographique afin d'exposer la MMC. Un amniodrainage de 200 cc environ sera réalisé à l'aiguille 18G suivi d'une insufflation de CO<sub>2</sub> à une pression < 20mmHg. Un trocart de 10 Fr (COOK, Group Inc, Indiana, USA) sera introduit dans la cavité amniotique selon une technique de Seldinger et sous contrôle échographique, permettant l'introduction d'un foetoscope 2mm 0° (Karl Storz, Tuttlingen, Allemagne). Un deuxième trocart 6-10 Fr sera placé sous contrôle de la vue, permettant l'introduction d'instruments Storz pour la réalisation de la chirurgie. La MMC sera ouverte et libérée à son interface avec la peau au laser Diode libérant la placode sur toute la circonférence. La couverture sera réalisée par un premier plan musculaire en suturant les muscles para-vertébraux par un surjet auto-bloquant 4/0 (Covidien V-loc® ou Ethicon Stratfix®), puis les berges cutanées seront suturées par un surjet auto-bloquant 4/0. Si l'affrontement des muscles paravertébraux est impossible, la suture d'un patch dural de collagène (Integra DuraGen®) sera réalisée soit par endoscopie soit après hystérotomie si l'endoscopie s'avère impossible et que cette modalité a été acceptée par la patiente lors de l'information pré-opératoire. Si l'affrontement cutané est impossible, des contre-incisions de décharge seront réalisées à 1-2 mm de la lésion permettant la suture.

### Période post-opératoire

Une hospitalisation de 4 jours est prévue après l'intervention. Le retour à domicile sera accompagné d'un repos complet pendant au moins 2 semaines. La surveillance obstétricale sera hebdomadaire avec un examen clinique et une échographie afin d'évaluer la vitalité fœtale, la quantité de liquide amniotique, la longueur cervicale, la couverture de la lésion, la malformation de Chiari, la ventriculomégalie. Une IRM sera réalisée au terme de 28-33 SA.

En cas de rupture prématurée des membranes, suivant les protocoles en vigueur à la maternité Necker-Enfants Malades, la patiente sera hospitalisée dans le secteur de grossesse pathologique et une expectative sera prévue jusqu'à 34 SA en l'absence de complications.

### Naissance

Elle pourra être réalisée par césarienne à terme ou même par voie basse, ce qui est un avantage de la chirurgie foetoscopique comparé à la technique «ouverte» : non-seulement cette chirurgie permet d'éviter le risque de rupture utérine au cours de cette grossesse, mais elle préserve l'avenir obstétrical pour les grossesses futures. L'enfant sera pris en charge par l'équipe de Néonatalogie de l'hôpital Necker – Enfants Malades (Pr Jean François Magny) puis en fonction de l'état néonatal, hospitalisé dans le secteur de Néonatalogie ou de Réanimation néonatale et pédiatrique (Pr Philippe Hubert).

### Suivi post-natal

Le suivi des enfants opérés in utero sera comparable à celui réalisé pour les enfants porteurs de MMC réparée à la naissance par l'équipe de neurochirurgie. Ce suivi sera assuré par une équipe pluridisciplinaire de neurochirurgiens (Pr Zerah), neuropédiatres (Dr

## ENDOSPIN

Nadia Bahi-Buisson)

- A la naissance (J1), un examen clinique de la lésion sera réalisé pour juger d'une indication de chirurgie post-natale. Une imagerie par échographie transfontanellaire permettra de juger d'une hydrocéphalie ou d'une malformation de Chiari.
- Suivi pédiatrique : Tous les enfants seront évalués à 1 mois, 6 mois et 12 mois avec un examen clinique et neurologique ainsi que les tests neuro-développementaux habituels dans cette pathologie. A 1 mois et à 1 an, une IRM sera réalisée afin d'évaluer la moelle épinière et le développement cérébral. Dans le cadre de cette étude, le suivi se termine à 30 mois par un examen clinique et neurologique ainsi que des tests neuro-psychologiques adaptés : test de Brunet-Lézine et WPPSI-III.

Le suivi pédiatrique réalisé dans le cadre de cette étude ne diffère pas du suivi pédiatrique habituel des enfants pris en charge pour une MMC à l'hôpital Necker.

### Calendrier prévu

- Durée des inclusions : 36 mois
- Période de suivi : 4 mois maximum pour la femme « jusqu'à l'accouchement » + 30 mois suivi enfant
- Durée totale : 70 mois

## 4 EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE

### 4.1 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- Succès chirurgical défini par :
  - Dissection de la placode
  - Couverture cutanée ou par patch
  - Par voie purement endoscopique à 2 trocars
- Nécessité d'une intervention néonatale
- Disparition de la malformation de Chiari
- Nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale < 6 mois
- Le niveau fonctionnel de la lésion et le bénéfice locomoteur
- Morbidités maternelle et fœtale : i) mort fœtale ; ii) rupture prématurée des membranes ; iii) prématurité ; iv) chorio-amnionite ; v) complications hémorragiques périopératoire ; vi) autres événements indésirables graves.

### 4.2 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Statut neuro-développemental à 30 mois :

- Examen clinique neurologique
- Test de Brunet-Lézine

## ENDOSPIN

- Echelle d'intelligence de Wechsler (WPPSI III)

## 5 ANALYSE STATISTIQUE

### 5.1 NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE

Dans le cadre de cette étude pilote, nous souhaitons réaliser 15 interventions endoscopiques prénatales afin de juger à la fois de la morbidité liée à l'intervention et du bénéfice neurologique. Ce choix ne repose pas sur un calcul d'effectif statistique mais sur une réflexion empirique, ce nombre paraissant suffisant pour permettre une comparaison à nos résultats de chirurgie postnatale dans cette malformation.

Compte tenu du recrutement du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, 75 patientes seront évaluées pour une prise en charge périnatale sur la période de recrutement. Compte tenu des critères d'inclusion et de non-inclusion, et d'un taux de refus potentiellement élevé, il est anticipé que seule 1 patiente sur 6 soit finalement opérée en période prénatale.

Ces 15 patients opérés en période prénatale seront comparés aux enfants issus du groupe 1 (Figure 1), c'est-à-dire les enfants de patientes ayant refusé un traitement prénatal ou ayant une contre-indication maternelle. Cette comparaison portera sur les éléments périnataux (terme de naissance, poids, examen clinique néonatal) et le devenir neurologique (Chiari, dérivation ventriculo-péritonéale < 6 mois, tests neuro-développementaux). Le suivi des patients inclus ne diffère pas du suivi pédiatrique habituel réalisé pour cette malformation.

### 5.2 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES

#### 5.2.1 DONNEES PRENATALES RECUEILLIES

##### A l'inclusion:

- Données démographiques, antécédents, examen clinique
- caryotype, sérologies et bilan préopératoire
- traitements en cours
- échographie obstétricale : confirmation de la MMC, localisation, étendue, malformation de Chiari

##### En cours de grossesse :

- Terme de réparation
- Monitoring échographique hebdomadaire:
  - Mesure du Périmètre Céphalique (PC) et des biométries fœtales avec détermination de l'estimation échographique du poids fœtal selon la formule d'Hadlock
  - Evolution de l'anomalie de Chiari

## ENDOSPIN

- Mesure des ventricules aux carrefours
  - Mesure de l'index de liquide amniotique
  - Mesure Doppler de l'index de résistance de l'artère ombilicale
  - Aspect du site opératoire.
  - Survenue d'une mort fœtale in utero
- Survenue d'une chorio-amniotite défini par l'existence d'un fièvre > 38°C associée à de contractions utérine et une hyperleucocytose > 12 000 et une CRP > 10
  - Survenue d'une rupture prématurée des membranes définie par un écoulement de liquide amniotique franc objectivé par un examen au spéculum ou en cas de doute un PromTest positif
  - Données de l'IRM fœtale réalisée entre 28 et 33 SA réalisée dans le cadre de suivi habituel

### 5.2.2 DONNEES POSTNATALES RECUEILLIES

#### A la naissance

- Terme de naissance
- Aspect de la cicatrice avec prise de photographies
- Poids de naissance
- Mesure du périmètre crânien (PC)
- Score d'Apgar
- Nécessité d'une ventilation avec intubation trachéale > 48H
- Echographie trans-fontanelle et échographie spinale
- Existence de mictions spontanées, trophicité musculaire, existence d'une malposition des pieds.

#### A 1 mois, 6 mois, 12 mois et 30 mois de vie

Les données des imageries et des examens habituellement faits chez ces enfants porteurs de MMC seront recueillies, notamment les examens permettant l'évaluation du niveau lésionnel et de son évolution avec le temps:

- Etude de l'atteinte motrice
- Etude des réflexes médullaires
- Recherche d'anomalies orthopédiques
- Etude des conséquences périnéales et sphinctériennes
- Tests neuro-psychologiques : Brunet-Lézine et WPPSI III à 30 mois.
- IRM à 1 mois et à 1 an.



## ENDOSPIN

### 6 IMPACT ET PERSPECTIVES

Le développement de cette technique chirurgicale innovante permet d'envisager :

- une amélioration significative du pronostic neurologique comparé à celui obtenu après chirurgie néonatale
- une réduction significative de la morbidité maternelle en comparaison à la chirurgie «ouverte», à la fois pour la grossesse actuelle mais surtout pour les grossesses futures
- une meilleure acceptation et une plus grande diffusion de la chirurgie prénatale du spina bifida. Ainsi, dans une perspective plus large, cette intervention pourrait offrir une alternative à un couple considérant l'interruption médicale de grossesse du fait du handicap possible
- la possibilité de pouvoir opérer à un terme plus précoce, ce qui laisse envisager une amélioration du pronostic global par rapport à la technique «ouverte» lorsque le diagnostic est fait précocement.

### 7 CONTROLE DE LA QUALITE

A partir de l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM, la mise en route de l'étude sera immédiate.

Les 15 patientes (Groupe 2) seront incluses dans l'étude après avoir signé un consentement éclairé autorisant la recherche. Les autres patientes (Groupes 1 et 3) ne se seront pas opposées au recueil des données de leur grossesse et de celles de leur enfant jusqu'à 30 mois de vie.

Le TEC assistera les investigateurs dans le recueil des données, et l'ARC fera le monitoring des données de chaque patiente et de son enfant.

#### 7.1 QUALIFICATION DES INTERVENANTS

L'investigateur coordonnateur s'assure que les intervenants de la recherche sont qualifiés pour les tâches qui leur incombent. Cette qualification est documentée dans leur CV et dans la présentation qui leur est faite de la recherche.

#### 7.2 QUALITE DES DONNEES

Le contrôle de la qualité des données des cahiers d'observation consiste à vérifier que les données sont complètes et cohérentes avec le dossier médical.

Dans le cadre de cette étude, la conformité du consentement de la patiente sera vérifiée. La déclaration de tous EIG sera également vérifiée par l'Attaché de Recherche Clinique.

## ENDOSPIN

### 8 EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE

#### 8.1 DEFINITIONS

D'après l'article R.1123-39 du Code de la Santé Publique :

- **Evènement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Effet indésirable**

Tout évènement indésirable dû à la recherche biomédicale.

- **Evènement ou effet indésirable grave**

Tout évènement ou effet indésirable répond à la définition de « grave » s'il :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

- **Effet indésirable grave inattendu**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche.

D'après l'avis au promoteur d'essais cliniques ne portant pas sur un produit de santé (ANSM) :

- **Fait nouveau**

Un fait nouveau consiste notamment en toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

A titre d'exemples, il s'agit :

- de l'augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- d'un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit dans un autre pays avec le même produit (acte ou méthode) que celui qui fait l'objet de la recherche en France ;
- de recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes ;
- des suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels.

## ENDOSPIN

### 8.2 ROLES DE L'INVESTIGATEUR

L'investigateur doit reporter tous les évènements indésirables graves et non graves dans le cahier d'observation.

#### 8.2.1 EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES NECESSITANT UNE NOTIFICATION IMMEDIATE PAR L'INVESTIGATEUR AU PROMOTEUR

L'investigateur doit **notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance**, tous les évènements indésirables graves **concernant les patientes du groupe 2** (c'est-à-dire les patientes éligibles et souhaitant un traitement prénatal), à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole (cf. section 1.2.2.1) comme ne nécessitant pas une notification immédiate (**obligations réglementaires de l'investigateur** selon l'article R.1123-54 du Code de la Santé Publique).

Il s'agit des évènements indésirables présentant un des critères suivants :

- 1- Décès
- 2- Mise en jeu du pronostic vital
- 3- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation
- 4- Incapacité ou handicap importants ou durables
- 5- Anomalie ou malformation congénitale
- 6- Ou tout autre évènement indésirable jugé comme « médicalement significatif ».

L'investigateur doit notifier au promoteur les évènements indésirables graves :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi de la participante, prévue par la recherche
- sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû aux actes/procédures/examens pratiqués et/ou produits administrés, ajoutés par la recherche.

L'investigateur doit **documenter au mieux** les évènements indésirables graves et donner si possible, le diagnostic médical.

L'investigateur doit **évaluer l'intensité** des évènements indésirables :

- *Léger : toléré par le patient, n'interférant pas avec ses activités quotidiennes*
- *Modéré : suffisamment inconfortable pour altérer les activités quotidiennes*
- *Sévère : qui empêche les activités quotidiennes*

*Remarque : le degré de sévérité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité.*

L'investigateur doit **évaluer le lien de causalité** des évènements indésirables graves avec la recherche.

La méthode utilisée par l'investigateur, basée sur la méthode OMS (WHO Uppsala Monitoring Centre), repose sur les 4 termes de causalité suivants :

## ENDOSPIN

- Certain
- Probable/plausible
- Possible
- Improbable

Leur définition est présentée dans le tableau suivant (extrait de WHO-UMC causality categories, version du 17/04/2012).

Tableau N°1: WHO-UMC causality categories (extrait)

Causality term	Assessment criteria*
<b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li><li>· Cannot be explained by disease or other drugs</li><li>· Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li><li>· Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon)</li><li>· Rechallenge satisfactory, if necessary</li></ul>
<b>Probable / Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li><li>· Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li><li>· Response to withdrawal clinically reasonable</li><li>· Rechallenge not required</li></ul>
<b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li><li>· Could also be explained by disease or other drugs</li><li>· Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li></ul>
<b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li><li>· Disease or other drugs provide plausible explanations</li></ul>

\*All points should be reasonably complied with

### 8.2.2 SPECIFICITE DU PROTOCOLE

#### 8.2.2.1 EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES **NE NECESSITANT PAS** UNE NOTIFICATION IMMEDIATE PAR L'INVESTIGATEUR AU PROMOTEUR

Ces évènements indésirables graves sont uniquement recueillis dans la partie « évènement indésirable » du cahier d'observation.

- *Evolution naturelle et habituelle de la pathologie :*

*Exemples :*

- *hospitalisation programmée pour le suivi de la pathologie étudiée,*
- *hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associée à une détérioration de l'état du sujet,*

- *Circonstances particulières*

*Exemples :*

- *hospitalisation pour une pathologie préexistante*
- *hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmée avant la recherche*
- *admission pour raisons sociale ou administrative*
- *passage aux urgences (< 12 heures)*

- *Evènements indésirables susceptibles d'être liés aux traitements prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche*

## ENDOSPIN

Ces effets indésirables doivent être notifiés par l'investigateur au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

### 8.2.3 MODALITES ET DELAIS DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR

La notification initiale d'EIG fait l'objet d'un rapport écrit et signé par l'investigateur à l'aide d'un formulaire spécifique de notification des EIG spécifique à la recherche et prévu à cet effet (Cf. annexe 1).

Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente.

La notification initiale d'un événement indésirable grave au promoteur doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) permettant de suivre l'évolution du cas ou de compléter les informations.

L'investigateur transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'examens complémentaires, etc.). Ces documents devront être rendus anonymes. Par ailleurs, ils devront être complétés par les mentions suivantes : acronyme de la recherche, numéro et initiales du sujet, nature et date de survenue de l'évènement indésirable grave.

Tout évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le sujet est sorti de la recherche.

La notification initiale, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur représenté par son pôle Vigilance, exclusivement par télécopie au **01 44 84 17 99**.

L'investigateur doit répondre à toute demande d'informations complémentaires émanant du promoteur.

Pour toute question relative à la notification d'un évènement indésirable, il est possible de contacter le pôle Vigilance par courriel : [vigilance.dr.cd@drc.aphp.fr](mailto:vigilance.dr.cd@drc.aphp.fr)

## 8.3 ROLES DU PROMOTEUR

Le promoteur représenté par son pôle Vigilance évalue la sécurité de la recherche de façon continue, tout au long de la recherche.

### 8.3.1 ANALYSE ET DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

Le promoteur évalue:

- la **gravité** de tous les évènements indésirables qui lui sont rapportés,
- leur **lien de causalité** avec chaque actes/procédures/examens spécifiques ajoutés par la recherche,

## ENDOSPIN

Tous les évènements indésirables graves pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec les actes/procédures/examens pratiqués et/ou produits administrés, spécifiquement ajoutés par la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

- le **caractère attendu ou inattendu** des effets indésirables.  
Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux actes/procédures/actes pratiqués et/ou produits administrés au cours de la recherche est considéré comme inattendu.

L'évaluation du caractère attendu/inattendu d'un effet indésirable est effectuée par le promoteur représenté par son pôle Vigilance sur la base des informations décrites ci-après.

### **Risques pour les patientes incluses :**

Les complications liées à la chirurgie mini-invasives sont les complications que nous connaissons de la chirurgie foetoscopique (17) :

- Fuite intra-amniotique de liquide péritonéale et hémopéritoine lié au point d'entrée des trocarts pouvant nécessiter une analgésie par morphiniques et parfois une transfusion sanguine (3%)
- Rupture prématurée des membranes et décollement de membranes (10%)
- Accouchement prématuré
- Chorioamniotite clinique (exceptionnelle en dehors d'une rupture prématurée des membranes)
- Hématome rétroplacentaire (1%)
- Accident maternel au cours ou dans les suites de la chirurgie (dans les 5 jours après l'intervention) :
  - Infection suite à la chirurgie *in utero* dont septicémie
  - Embolie amniotique
  - Déhiscence de la cicatrice de l'hystérotomie
  - Hémorragie sévère nécessitant ou non une transfusion

### **Risques pour le fœtus :**

- Prématurité
- Mort fœtale en cours d'intervention ou dans les 48 heures suivant l'intervention chirurgicale

## ENDOSPIN

### **Réduction des risques :**

La maternité de l'hôpital Necker-Enfants Malades a une grande expérience de la foetoscopie 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 foetoscopies opératoires sont réalisées dans notre maternité chaque année.** Les investigateurs principaux de ce projet sont des spécialistes en médecine materno-fœtale et expérimentés en foetoscopie. Cette intervention sera réalisée avec l'aide des équipes de neurochirurgie, de chirurgie pédiatrique, de neurologie, d'anesthésie et de néonatalogie. Par ailleurs le plateau technique exceptionnel disponible à l'hôpital Necker-Enfants Malades comprenant un bloc opératoire dédié à la chirurgie fœtale, une unité de soins post-interventionnels, une réanimation maternelle, une réanimation néonatale de « niveau 3 » ainsi que les spécialités de chirurgie pédiatrique, de neurochirurgie pédiatrique et de neurologie pédiatrique.

Le promoteur déclare toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR), dans les délais légaux, auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et du comité de protection des personnes (CPP) concerné :

- La déclaration initiale doit être réalisée dans les 7 jours calendaires à compter de la date de réception de l'effet indésirable grave en cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital.
- La déclaration initiale doit être réalisée dans les 7 jours calendaires à compter de la date de réception de l'effet indésirable grave en cas d'autre gravité.
- Toutes les informations complémentaires pertinentes, doivent être déclarées par le promoteur sous forme de rapports de suivi, dans un délai de 7 jours calendaires à compter du moment où il dispose de ces informations.

Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

### 8.3.2 ANALYSE ET DECLARATION DES AUTRES DONNEES DE SECURITE

Il s'agit de toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant la conduite de la recherche.

La déclaration des faits nouveaux aux autorités compétentes doit être réalisée par le promoteur sans délai et au plus tard dans un délai de sept jours calendaires à compter du jour où il en a eu connaissance.

Suite à la déclaration initiale relative à un fait nouveau, le promoteur adresse sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau dans un délai de 7 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

## ENDOSPIN

### 8.3.3 RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

Le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche un rapport annuel de sécurité (RAS ou annual safety report – [ASR]) comprenant notamment :

- une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
- une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus en France dans la recherche concernée, pendant la période couverte par le rapport,
- les tableaux de synthèse comprenant tous EIG survenus depuis le début de la recherche.

Le rapport annuel de sécurité est transmis dans les 60 jours après la date anniversaire correspondant à la date du premier patient inclus dans la recherche.

### 8.4 COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) peut être mis en place par le promoteur. Il a comme principale mission d'être un comité de suivi des données de sécurité. Il peut avoir des missions supplémentaires, comme le suivi des données d'efficacité (notamment si le protocole prévoit des analyses intermédiaires). Le CSI est mentionné à l'article L. 1123-7 du Code de la Santé Publique.

Un CSI est prévu dans le cadre de cette recherche biomédicale. L'ensemble des missions ainsi que les modalités précises de fonctionnement de ce CSI sont décrites dans la charte du CSI de l'étude.

Le CSI est constitué des personnes suivantes : un neurochirurgien (E. Sapin - Dijon), un gynécologue-obstétricien (P. Rozenberg - Poissy), un neurologue pédiatre (ML. Moutard - Trousseau) et un pédiatre néonatalogiste (P. Boileau – Poissy).

#### Généralités concernant le CSI

Le CSI émet des recommandations au promoteur sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de la recherche. Les recommandations qui peuvent être émises par un CSI sont :

- poursuite de la recherche sans modification,
- poursuite de la recherche avec modification du protocole et/ou de la surveillance des sujets,
- arrêt temporaire des inclusions,
- arrêt définitif de la recherche au regard des :
  - o données de sécurité : effets indésirables graves,
  - o données d'efficacité : futilité ou efficacité démontrée.



## ENDOSPIN

Le CSI a une fonction consultative lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points de sécurité tels que la tolérance et la réévaluation du rapport bénéfice – risque au cours de la recherche.

Une réunion préliminaire du CSI devra avoir lieu, dans la mesure du possible, avant l'inclusion du premier participant et idéalement avant la soumission du protocole à l'autorité compétente et au CPP. Son ordre du jour sera notamment le suivant :

### Définition des missions du CSI :

– Validation de la méthodologie de la recherche :

La méthodologie proposée dans la recherche devra être validée par le CSI de sorte qu'elle n'entrave pas la sécurité des participants, notamment concernant les modalités d'inclusion et de randomisation.

– Validation des modalités de suivi de la tolérance :

- nature des paramètres évalués
- fréquence des évaluations ; calendriers des visites

– Validation des critères d'arrêt :

- critères d'arrêt de participation d'un sujet pour raison de tolérance
- critères d'arrêt provisoire ou définitif de l'étude (conduisant à l'établissement de certaines recommandations (« stopping rules »))

– Modification du protocole et recommandations :

Au regard de l'analyse des données de tolérance de l'étude, le CSI pourra le cas échéant : proposer des modifications substantielles afin de modifier certaines données notamment du protocole (critères d'inclusion et de non-inclusion, suivi, examens supplémentaires ...) de même qu'il pourra émettre toute recommandation qu'il jugera utile afin de garantir au mieux la sécurité des participants qui se prêtent à la recherche et le maintien d'une balance bénéfice - risque favorable tout au long de l'étude.

Le promoteur reste décisionnaire. Il transmet, le cas échéant, sa décision argumentée ainsi que les comptes-rendus du CSI à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP.

## 9 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

### 9.1 ROLE DU PROMOTEUR

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. Le DRCD en est son représentant.

### 9.2 MODALITES D'INFORMATION DES SUJETS ET LE CAS ECHEANT, DE CONSENTEMENT

L'information donnée à la patiente sera notifiée dans son dossier médical.

## ENDOSPIN

Lors d'une consultation dans le service de diagnostic anténatal, le pronostic de l'anomalie est précisé reprenant avec le couple le risque de handicap moteur de membres inférieurs et de handicap sphinctérien, la possibilité de retentissement des anomalies associées au niveau cérébral (Arnold Chiari et ventriculomégalie) sur le devenir neuro-développemental des enfants. Au terme de cette consultation, et pour les couples ne souhaitant pas recourir à l'IMG, il sera donné l'information de participer à la recherche ainsi que les modalités de réalisation de la chirurgie de réparation in utero (réparation chirurgicale prénatale de cette anomalie).

Les bénéfices éventuels seront également précisés avec une possible amélioration du développement et du handicap moteur des membres inférieurs, sans certitude d'effet bénéfique, possiblement associée à des complications materno-fœtales. Le médecin répondra aux questions que se pose le couple et lui laissera un délai de réflexion, si la patiente le souhaite, avant de lui faire signer le consentement. Au cours de cette période, un entretien avec une psychologue de la maternité et disposant d'une expertise dans l'accompagnement périnatal des couples suivant le diagnostic prénatal d'une malformation sera également proposé. Dans le cas où le futur père exprimerait son désaccord, la patiente ne sera pas incluse dans l'étude.

### 9.3 AVIS DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche répondant à la définition du 1° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, un avis éthique sur le protocole, la note d'information et de consentement sera demandé à du Comité de Protection des Personnes Paris Ile de France XI par le promoteur de l'étude.

### 9.4 TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL – DECLARATION CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004 car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une procédure de déclaration simplifiée lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR001 simplifiée.

### 9.5 RESPONSABILITES VIS-A-VIS DU PROMOTEUR

L'investigateur coordonnateur s'engage à fournir au promoteur les informations relatives aux inclusions des sujets dans la recherche.

Toute modification du protocole de la recherche devra être soumise au promoteur.

## ENDOSPIN

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

### 9.6 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE

Le rapport final de la recherche sera écrit sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur, le biostatisticien pour cette recherche et l'URC Paris Centre. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Il doit être établi dans les 12 mois qui suivent le dernier suivi du dernier patient et transmis au DRCD.

## 10 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'APHP, en tant que promoteur, est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Seront signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

Le rôle de l'URC Paris Centre-Necker-Enfants Malades devra être mentionné dans la (les) publication(s).

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche et les termes « Assistance Publique - Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

## ENDOSPIN

### 11 BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard J-P, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2012;207(4):306.e1-5.
2. 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.* juill 1995;30(7):1028-32; discussion 1032-3.
3. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* avr 1995;1(4):342-7.
4. 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.* mars 2003;38(3):451-8.
5. Sanchez e Oliveira R de C, Valente PR, Abou-Jamra RC, Araújo A, Saldiva PH, Pedreira DAL. Biosynthetic cellulose induces the formation of a neoduramater following pre-natal correction of meningomyelocele in fetal sheep. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolv Pesqui Em Cir.* juin 2007;22(3):174-81.
6. Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Añor S, Fresno L, et al. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2009;146(2):174-9.
7. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med* [Internet]. 9 févr 2011 [cité 13 fév 2011]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306277>
8. Senat M-V, Deprest J, Bouvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 8 juill 2004;351(2):136-44.
9. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner A-S, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 21 juin 2014;383(9935):2144-51.
10. Dekoninck P, Gratacos E, Van Mieghem T, Richter J, Lewi P, Ancel AM, et al. Results of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum Dev.* sept 2011;87(9):619-24.
11. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn.* juill 2011;31(7):667-74.
12. Quintero RA, Hume R, Smith C, Johnson MP, Cotton DB, Romero R, et al. Percutaneous fetal cystoscopy and endoscopic fulguration of posterior urethral valves. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1995;172(1 Pt 1):206-9.
13. Kohl T, Hartlage MG, Kiehitz D, Westphal M, Buller T, Achenbach S, et al. Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin

## ENDOSPIN

lesions in sheep. Surg Endosc. août 2003;17(8):1218-23.

14. Kohl T, Hering R, Heep A, Schaller C, Meyer B, Greive C, et al. Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human--early clinical experience and potential. Fetal Diagn Ther. 2006;21(2):185-93.

15. Kohl T. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part I Surgical technique and perioperative outcome. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2 juin 2014;

16. Degenhardt J, Schürg R, Winarno A, Oehmke F, Khaleeva A, Kawecki A, et al. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part II Maternal management and outcome. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 21 avr 2014;

17. Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol. sept 2005;193(3 Pt 2):1110-6.