

Anomalies fœtales affectant le tube neural : Dépistage / diagnostic prénatal et prise en charge de la grossesse

Avis: La présente directive clinique est publiée officiellement dans le *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*. Par conséquent, la date de parution pourrait ne pas correspondre à la date de publication originale. Aucune modification n'a été apportée au contenu.

La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur la génétique, analysée par le comité consultatif de médecine familiale et le comité sur l'imagerie diagnostique, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEUR PRINCIPAL

R. Douglas Wilson, MD, Calgary (Alb.)

COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

R. Douglas Wilson (président), MD, Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

Carla Campagnolo, MSc, CCGC, London (Ont.)

June Carroll, MD, Toronto (Ont.)

Lola Cartier, MSc, CCGC, Montréal (Québec)

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

W. Kim MacDonald, MD, Halifax (N.-É.)

Lynn Murphy-Kaulbeck, MD, Moncton (N.-B.)

Nanette Okun, MD, Toronto (Ont.)

Melanie Pastuck, inf. aut., Cochrane (Alb.)

COLLABORATRICE SPÉCIALE

Vanessa Popa, Calgary (Alb.)

Résumé

Objectif : Fournir, aux professionnels de la santé des domaines de l'obstétrique et de la génétique, des lignes directrices et des recommandations en ce qui a trait au dépistage / diagnostic prénatal et à la prise en charge obstétricale du dysraphisme spinal ouvert / fermé (DSOF) chez le fœtus.

Options : La présente analyse englobe les techniques de dépistage / diagnostic prénatal qui sont actuellement utilisées aux fins de la détection du DSOF, y compris le dépistage des concentrations sériques en alphafoetoprotéines chez la mère, l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique visant le fœtus et l'amniocentèse.

Issues : Améliorer le dépistage / diagnostic prénatal et la prise en charge obstétricale du DSOF, tout en prenant en considération les soins offerts à la patiente, l'efficacité, les coûts et les interventions de soins.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed ou MEDLINE, CINAHL et *The Cochrane Library* en novembre 2013 au moyen d'un vocabulaire contrôlé et de mots clés appropriés (p. ex. « *prenatal screening* »).

Mots clés : prenatal screening, congenital anomalies, neural tube defects, alpha fetoprotein, ultrasound scan, magnetic resonance imaging, amniocentesis, myelomeningocele, spina bifida, anencephaly

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.09.059>

J Obstet Gynaecol Can 2016;38(12S):S496–S511

Copyright © 2016 Published by Elsevier Inc. on behalf of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de l'éditeur.

Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.¹⁰⁹

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.¹⁰⁹

« *congenital anomalies* », « *neural tube defects* », « *alpha-fetoprotein* », « *ultrasound scan* », « *magnetic resonance imaging* ». Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles publiés en anglais entre 1977 et 2012. Les

recherches ont été mises à jour de façon régulière et ont été intégrées à la directive clinique jusqu'au 30 novembre 2013. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales. Une enquête en ligne menée auprès des praticiens de la santé a également fait l'objet d'une analyse.

Valeurs : La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs ([Tableau](#)).

Avantages, désavantages et coûts : La présente analyse permettra aux professionnels de la santé de mieux comprendre les méthodes de dépistage prénatal du DSO dont nous disposons à l'heure actuelle, ainsi que les avantages et les risques qui sont associés à chacune de ces méthodes, pour assurer la prise de décisions factuelles en ce qui concerne le dépistage, le diagnostic et la prise en charge obstétricale du DSO.

Recommandations

Dépistage

1. La tenue, au deuxième trimestre, d'une échographie anatomique comprenant une évaluation et une imagerie détaillées des parties intracrâniennes et spinales du fœtus constitue le test de dépistage primaire aux fins de la détection des anomalies structurales fœtales, y compris les dysraphismes spinaux ouverts / fermés (anencéphalie, encéphalocèle, spina bifida / myéломéningocèle). (II-2A)
2. L'utilisation des taux sériques maternels d'alpha-fœtoprotéines à titre de modalité primaire aux fins du dépistage des dysraphismes spinaux ouverts / fermés devrait être abandonnée, sauf dans les cas cliniques limités dans le cadre desquels l'on fait face à une patiente enceinte dont l'indice de masse corporelle (IMC) prégrossesse est supérieur ou égal à 35 kg/m², ou en présence de facteurs géographiques ou liés à l'accès clinique qui affectent la mise en œuvre d'un dépistage échographique en temps opportun et de bonne qualité à 18-22 semaines de gestation. (II-2A)

ABRÉVIATIONS

AChE	acétylcholinestérase
AFACHÉ	(taux de) acétylcholinestérase dans le liquide amniotique
AFAFP	(taux de) alpha-fœtoprotéine dans le liquide amniotique
AFP	alpha-fœtoprotéine
ATN	anomalie du tube neural
DR	dernières règles
DSF	dysraphisme spinal fermé
DSO	dysraphisme spinal ouvert
DSOF	dysraphisme spinal ouvert / fermé
ECR	essai comparatif randomisé
IRM	imagerie par résonance magnétique
LCR	liquide céphalorachidien
MC	méningocèle
MMC	myéломéningocèle
MSAFP	alpha-fœtoprotéines sériques maternelles
QdV	qualité de vie
QdVLS	qualité de vie liée à la santé
RC	rapport de cotes
SNC	système nerveux central
SNP	polymorphismes mononucléotidiques
TFP	taux de faux positif
UNSI	unité néonatale de soins intensifs

3. Dans le cadre du dépistage sérique maternel de l'anéuploïdie, les taux sériques maternels d'alphafoetoprotéines peuvent être utilisés à titre d'outil de dépistage secondaire au cours du deuxième trimestre. (II-2A)
4. L'obtention de résultats de dépistage positifs pour ce qui est des dysraphismes spinaux ouverts / fermés (échographie $\pm$ taux sériques maternels d'alphafoetoprotéines) nécessite une orientation en temps opportun vers des fournisseurs de services expérimentés appropriés à des fins d'analyse, de diagnostic et de counseling génétiques. (II-2A)

Diagnostic

5. Lorsque le dépistage échographique fœtal mené au cours du deuxième trimestre indique un diagnostic probable d'anomalies du tube neural, la patiente devrait être orientée vers un centre régional ou de soins tertiaires disposant d'une spécialisation en échographie, aux fins de la tenue d'un examen échographique plus détaillé cherchant à mettre au jour des caractéristiques associées à une séquence d'anomalie du tube neural. (II-2A)
6. La tenue prénatale d'une étude d'imagerie par résonance magnétique peut être envisagée à titre de technique d'imagerie fœtale additionnelle, lorsque l'obtention d'une évaluation plus détaillée du système nerveux central fœtal s'avère requise aux fins du counseling en ce qui concerne le diagnostic ou la prise en charge. (II-2A)

Méthodes effractives de diagnostic prénatal

7. Le liquide amniotique prélevé dans le cadre d'une amniocentèse diagnostique (menée à la suite de la détection d'anomalies fœtales par échographie, y compris la présence confirmée ou soupçonnée d'un dysraphisme spinal ouvert / fermé) devrait être analysé à des fins de caryotypage fœtal (et, lorsque cela s'avère indiqué et possible, de mise en œuvre d'un microréseau chromosomique) et de détermination des taux d'alphafoetoprotéine et d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique. Les résultats de ces tests permettront la tenue d'une évaluation exhaustive de l'étiologie, le calcul d'une estimation du risque de récurrence et la prévision des issues néonatales et infantiles à long terme des dysraphismes spinaux ouverts / fermés aux fins du counseling familial. (II-2A)
8. Lorsque la tenue systématique d'une amniocentèse diagnostique ne révèle qu'un risque d'anéuploïdie (aucune anomalie fœtale n'est identifiée), il n'est pas nécessaire d'en prélever un échantillon de liquide amniotique ou de demander la détermination des taux d'alphafoetoprotéine et d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique aux fins du dépistage des dysraphismes spinaux ouverts. (II-2E)
9. Pour assurer l'offre de soins exhaustifs axés sur la patiente, l'identification diagnostique d'une grossesse présentant un dysraphisme spinal ouvert / fermé (isolé ou s'inscrivant dans le cadre d'un groupement plus complexe d'anomalies multiples) nécessite l'orientation de la patiente en question vers des services exhaustifs de counseling relevant des domaines de la génétique, de la médecine fœtomaternelle et de la neurochirurgie pédiatrique. (II-2A)

Prise en charge de la grossesse en présence de DSOF

10. À la suite de la détection d'un dysraphisme spinal ouvert / fermé isolé, les familles devraient se voir offrir le choix de trois options de prise en charge obstétricale, après l'obtention des résultats des tests de dépistage diagnostiques et génétiques. L'offre de ces options devrait comprendre des renseignements au sujet de la réparation prénatale de la myéloméningocèle et de son pronostic (en l'absence de contre-indications maternelles ou fœtales pour ce qui est de la tenue d'une réparation prénatale à 20-26 semaines de gestation), de la réparation chirurgicale postnatale de la myéloméningocèle et de son pronostic, et de l'interruption de grossesse et de la tenue d'une autopsie. Puisque l'anencéphalie constitue

une anomalie mortelle, les grossesses présentant une anencéphalie peuvent être interrompues à quelque âge gestationnel que ce soit, à la demande de la patiente. En présence d'une encéphalocèle, l'offre de services personnalisés de counseling est recommandée, en raison des caractéristiques particulières qui peuvent être propres à l'anomalie. (II-2A)

11. La césarienne constitue le mode d'accouchement le plus courant en présence d'une myéloméningocèle chez le fœtus, peu importe sa présentation (céphalique ou du siège); toutefois, la mise en œuvre d'une césarienne est obligatoire dans les cas de présentation du siège. La mise en œuvre d'un accouchement vaginal s'accompagnant du monitoring intrapartum de la fréquence cardiaque fœtale peut être envisagée dans certains cas de MMC en présentation céphalique, en l'absence d'une macrocéphalie (en fonction de l'âge gestationnel) et en présence d'un sac de MMC de faible envergure (ou dans les cas où un tel sac est absent). (II-2A)
12. La prise en charge de l'accouchement d'un fœtus présentant des anomalies multiples et complexes (dont une anomalie du tube neural) doit être déterminée de façon personnalisée par l'équipe multidisciplinaire de fournisseurs de soins du centre où l'accouchement doit avoir lieu, en fonction du diagnostic différentiel, des anomalies congénitales identifiées, des résultats du dépistage prénatal, des exigences en matière de soins prénataux, de la morbidité ou de la mortalité néonatale anticipée, des résultats de la consultation de la famille et des demandes de celle-ci. (III-A)
13. La tenue d'une autopsie est recommandée dans tous les cas (prénataux et postnataux) de dysraphisme spinal ouvert / fermé (isolé ou complexe), que ce soit à la suite d'une interruption de grossesse ou d'un décès prénatal / postnatal. Le déclenchement du travail pourrait constituer la méthode à privilégier aux fins de l'interruption de la grossesse, car elle permet la tenue d'une évaluation plus exhaustive du système nerveux central fœtal dans le cadre de l'autopsie. Lorsque la demande d'autopsie est refusée, la tenue d'une imagerie fœtale par résonance magnétique devrait être envisagée en vue de permettre une meilleure évaluation des anomalies fœtales, que ce soit *in utero* ou à la suite du décès postnatal. Lorsque des études génétiques n'ont pu être menées avant l'interruption, la tenue d'un caryotypage chromosomique et/ou la mise en œuvre d'un microréseau chromosomique devraient (au minimum) être envisagées ou favorisées, même lorsqu'une autopsie complète ne peut être menée. Ces interventions permettront de maximiser les données disponibles aux fins de l'analyse postnatale et du counseling. (II-2A)

Suivi de la grossesse

14. La tenue d'une consultation est recommandée à la fin des études génétiques et pathologiques postnatales, en vue d'offrir à la patiente des renseignements quant à l'étiologie, au risque de récurrence, à la prévention de la récurrence et aux effets possibles de l'anomalie congénitale isolée ou complexe sur d'autres membres de la famille. (II-2A)
15. En présence d'antécédents de grossesse compliquée par la présence présumée d'un dysraphisme spinal ouvert / fermé sensible à l'acide folique (c.-à-d. aucun caryotype, aucun microréseau chromosomique ni aucune étiologie identifiée pour ce qui est d'un trouble monogénique) chez l'un ou l'autre des membres du couple, ou lorsque l'un ou l'autre des membres du couple planifiant une grossesse est personnellement affecté par une anomalie isolée du tube neural, l'administration à la femme par voie orale d'une supplémentation en acide folique (5 mg) prenant la forme d'une préparation multivitaminique devrait être recommandée (elle devrait débuter au moins trois mois avant la conception et se poursuivre tout au long du premier trimestre de la grossesse). (I-A)

INTRODUCTION

Les DSOF sont des malformations ou des anomalies congénitales affectant l'axe neural. Les malformations structurales sur le plan du développement peuvent affecter la colonne thoracique, lombaire ou sacrée (spina bifida) et le crâne (anencéphalie ou encéphalocèle). Les coanomalies secondaires (rupture ou déformation) peuvent affecter les membres inférieurs, les intestins, la vessie, le cervelet et le cortex ou les ventricules cérébraux (dans le cas de la myéloméningocèle)¹⁻³. Chez l'homme, le tube neural se referme normalement au cours des 3^e et 4^e semaines du développement embryonnaire (ce qui correspond à 5-6 semaines de gestation à partir des DR).

L'accroissement de la concentration érythrocytaire en folate par l'ajout d'acide folique à l'alimentation maternelle et l'administration de suppléments oraux d'acide folique constitue la principale méthode d'assurer la prévention de la majorité des DSOF; toutefois, une telle stratégie d'accroissement de l'apport maternel en folate doit être mise en œuvre avant la conception et se poursuivre tout au long du premier trimestre pour susciter et maintenir la production de nouvelles cellules au cours de la période de division cellulaire rapide⁴⁻⁶. Ce facteur biologique associé à l'acide folique est important puisque l'embryogenèse peut être affectée par certaines anomalies ou malformations sensibles à l'acide folique qui pourraient être prévenues au cours du développement pendant le premier trimestre. À la suite de l'arrivée en scène de l'enrichissement des aliments en acide folique (1997-1998) et de la supplémentation maternelle en acide folique (1991-1992), une baisse considérable de la manifestation et de la récurrence des DSOF a été constatée au Canada. Cette baisse et de nouvelles issues chirurgicales prénatales cliniques pour ce qui est des DSOF ont fait ressortir la nécessité de formuler de nouveaux protocoles de soins cliniques et de nouvelles recommandations en ce qui a trait au dépistage, au diagnostic et à la prise en charge des DSOF pendant la période prénatale.

Depuis la mise en œuvre des méthodes de dépistage des DSOF au cours des années 1970, le nombre total de cas signalés a connu une hausse, fort probablement en raison des percées obtenues dans les domaines du dépistage prénatal et de la détection précoce^{2,7-14}. Une baisse de la prévalence à la naissance est attribuable tant à la prévention primaire (sous forme d'un enrichissement et d'une supplémentation au moyen d'acide folique) qu'à des méthodes de prévention secondaire (dépistage prénatal et interruption d'une grossesse affectée)^{4,6,13,14}.

Le dépistage et le diagnostic des DSOF s'effectuent par l'intermédiaire de la mesure du taux de MSAFP, de la mise

en œuvre de techniques d'imagerie fœtale (échographie et IRM) et de la tenue d'une amniocentèse. Il est recommandé d'offrir et de mettre en œuvre un dépistage prénatal au cours du deuxième trimestre (entre 15 et 22 semaines de gestation) afin de maximiser la précision d'un tel dépistage, d'obtenir un faible TFP et de permettre la prise en charge optimale des grossesses affectées^{4,10,15-27}. Parmi les facteurs affectant la précision et l'interprétation des résultats du dépistage des DSOF qui ont été signalés, on trouve le type de malformation ATN, l'âge gestationnel, le poids maternel, le diabète insulino-dépendant maternel, les gestations multiples, l'ethnicité, les facteurs environnementaux (médicaments d'ordonnance et en vente libre) et les anomalies fœtales concomitantes^{1,9,13,17,22}.

La tenue d'un dépistage prénatal précoce visant les DSOF permet aux parents et aux professionnels de la santé de déterminer la présence d'une anomalie et d'en cerner les caractéristiques, le cas échéant, en plus de leur permettre d'évaluer la santé globale du fœtus au cours du deuxième trimestre. La présente directive clinique est axée sur le dépistage et le diagnostic des ATN, ainsi que sur la prise en charge de la grossesse à la suite d'un tel diagnostic.

FACTEURS GÉNÉTIQUES LIÉS AUX ATN

Chez l'homme, le tube neural se referme au cours de la période se situant entre 21 et 28 jours de développement embryonnaire; les anomalies affectant cette fermeture sont caractérisées par une fusion inadéquate du tube neural chez l'embryon en développement^{1,2,7}. La prévalence des ATN se situe entre 1 grossesse sur 300 et 1 grossesse sur 1 000, et est affectée par des facteurs ethniques, génétiques et alimentaires (les taux les plus élevés d'ATN sont constatés au Royaume-Uni et aux États-Unis, tandis que les taux les plus faibles sont constatés au Japon)^{9,10,28-31}.

Certains troubles médicaux maternels chroniques entraînent une hausse du risque d'ATN, y compris le diabète insulino-dépendant maternel mal maîtrisé (RC, 11,5), les troubles nécessitant la prise d'antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine), les troubles nécessitant un traitement au moyen d'antagonistes de l'acide folique et l'obésité maternelle (RC, 3,5)²⁸⁻³¹.

Les ATN sont décrites, en fonction de leur emplacement anatomique et du type de contenu neural, comme suit :

1. spina bifida (échec de la fermeture des plis rostraux du TN) 50 % : 93 % de DSO (placode neurale à la base de l'ATN) et 7 % de DSF (MC = sac dural seulement; MMC = éléments neuraux fixés au sac dural);

2. anencéphalie (échec de la fermeture des plis caudaux du TN causant l'échec du développement cérébral) 40 %;
3. encéphalocèle (hernie du cerveau au travers d'une anomalie du crâne osseux; l'encéphalocèle occipitale est celle qui est la plus courante [emplacements antérieurs et latéraux]) 8,5 %;
4. inencéphalie / craniorachischisis (développement anormal du crâne et de la partie supérieure du rachis) 1,5 %³².

Soixante-dix pour cent des ATN associées à des anomalies génétiques sont des anomalies ou des malformations isolées et non syndromiques qui, selon nos connaissances actuelles en matière de génétique, sont considérées comme ayant des origines multifactorielles. Les anomalies chromosomiques associées à une ATN « apparemment isolée » comptent une incidence se situant entre 2,4 % et 16,3 %^{33–37}. Parmi les séquences ou les syndromes associés aux ATN, on trouve le syndrome des brides amniotiques, l'exstrophie cloacale, le complexe « *limb body wall* », le syndrome « omphalocèle, exstrophie vésicale, imperforation anale et spina bifida », le syndrome cérébrocostomandibulaire et la régression caudale³⁸. D'autres DSOF syndromiques sont associés à des maladies monogéniques, telles que les mutations des gènes *VANGL1* (régression caudale) et *VANGL2* (DSO crânienne et holoprosencéphalie). Parmi les autres maladies monogéniques signalées, on trouve le syndrome de Waardenburg et le syndrome de Curarino³⁸.

Certains signalent des mutations génétiques ou des altérations de l'expression génétique menant aux DSOF, tel que des polymorphismes ou des SNP affectant les gènes responsables du transport du folate, du cycle métabolique méthionine / homocystéine, de la méthylation et de la biosynthèse nucléotidique. Parmi les mécanismes rares qui contribuent aux DSOF, on trouve les modifications épigénétiques, les autoanticorps maternels visant les récepteurs du folate et les traitements contre l'infertilité ou faisant appel aux techniques de procréation assistée^{39–42}.

TECHNIQUES NON EFFRACTIVES DE DÉPISTAGE DES ATN

Dépistage par échographie

L'échographie est la modalité non effractive de dépistage à privilégier pour la détection des anomalies fœtales (y compris les ATN), et ce, en raison de son innocuité, de sa rentabilité et de sa sensibilité en matière de détection^{4,21,22,43,44}. La génération actuelle d'échographes permet l'obtention d'une imagerie fœtale fortement détaillée. Les documents de politique nationale en matière de

dépistage citent des taux de détection d'environ 68 %-94 % pour ce qui est des ATN^{9,22,45–47} (EUROCAT signale un taux de détection de 68 % pour ce qui est du spina bifida [2003–2007],⁴⁸ tandis que la Colombie-Britannique signale un taux de détection de 86 % [1997–1999]⁴).

Un dépistage échographique mené au cours du deuxième trimestre devrait être offert à toutes les femmes enceintes (comme le recommande un certain nombre de directives cliniques publiées par la SOGC^{43,49,50}) aux fins de la détection des anomalies congénitales entre la 18^e et la 22^e semaine de gestation, ce qui permettrait d'éviter de devoir procéder à un test de dépistage au moyen du taux de MSAFP au cours du deuxième trimestre^{15,43,45,47,48}. La tenue d'une échographie est recommandée de façon systématique dans le cadre de toutes les grossesses qui en sont rendues au deuxième trimestre. Il s'agit d'une modalité de dépistage des DSOF (sensibilité accrue et TFP moindre; toutefois, plus coûteuse) plus efficace que le dépistage au moyen du taux de MSAFP; de plus, sur le plan diagnostique, l'échographie s'avère plus sûre que l'amniocentèse (laquelle donne lieu à un risque d'infection ou d'avortement spontané)^{9,11,45,47,51–53}. De surcroît, l'échographie compte l'avantage majeur de permettre le dépistage de multiples anomalies congénitales dans le cadre d'une seule et même consultation. Parmi les facteurs qui pourraient affecter le dépistage des ATN par échographie, on trouve l'âge gestationnel, le volume de liquide amniotique, le nombre de fœtus et leur positionnement, et l'IMC maternel. Parmi les autres facteurs à prendre en considération, on trouve l'ethnicité parentale, la pharmacothérapie exposant la mère « à des risques », le statut maternel quant au diabète et les antécédents personnels, de grossesse et familiaux^{1,15,43,54–61}. Chez un fœtus présentant un DSOF, les caractéristiques visibles par échographie au cours du deuxième trimestre sont l'anencéphalie (absence de voûte crânienne et dysmorphologie faciale importante), les anomalies spinales ouvertes (forme anormale du crâne [signe du citron], ventricules cérébraux d'apparence anormale [accroissement possible de leur largeur], apparence anormale de la fosse postérieure / du cervelet [signe de la banane] et apparence anormale ou incomplète des arcs vertébraux postérieurs aux niveaux thoracique, lombaire ou sacré) et les anomalies spinales fermées (absence possible des signes du citron et de la banane, et sac de MMC d'apparence épaisse faisant saillie à partir de l'ouverture vertébrale postérieure). Des anomalies en ce qui a trait aux mouvements des membres inférieurs et au positionnement du ou des pieds pourraient également être présentes^{43,49,50}. Des recherches préliminaires ont été menées pour ce qui est de la tenue d'un dépistage des ATN par échographie au cours du premier trimestre (à 11-13 semaines de gestation) visant à évaluer des variations

structurales du développement telles que l'absence de translucidité intracrânienne, l'atténuation de l'angle facial fronto-maxillaire, l'oblitération partielle ou complète de la citerne cérébello-médullaire (diamètre du tronc cérébral et diamètre tronc cérébral-os occipital) et l'atténuation (significative) du volume intracrânien de LCR⁶¹⁻⁶⁵. Cette modalité d'imagerie visant les ATN au cours du premier trimestre ne devrait être utilisée que dans le cadre d'un protocole de recherche pour le moment.

L'expérience de l'échographiste et la présence d'appareils mis à jour et bénéficiant d'un entretien adéquat sont des facteurs qui jouent un rôle important pour ce qui est de l'évaluation de l'efficacité du dépistage^{7,15}. En fait, leur importance a été soulignée par un article récemment publié au sujet de la situation au sein des régions rurales de la Chine⁷ : les chercheurs ont alors constaté que l'échographie n'atteignait pas son plein potentiel à titre de méthode de dépistage secondaire des ATN (l'échographie constituait une modalité de dépistage satisfaisante, mais le taux de détection des ATN était faible). Cette étude n'a pas signalé que l'échographie constituait une piètre modalité de dépistage, mais plutôt que les compétences de l'utilisateur en matière de dépistage par échographie n'étaient pas optimales pour ce qui est de la détection des ATN⁷.

IRM fœtale

L'utilisation de l'IRM en obstétrique a débuté il y a environ 20 ans, soit 10 ans après sa mise au point et le début de son utilisation^{66,67}. L'IRM fœtale est principalement utilisée à titre d'appoint à l'échographie primaire, lorsque les constatations échographiques sont anormales et que l'obtention de détails révélés par IRM pourrait contribuer à la planification de la prise en charge et au counseling⁶⁸⁻⁷⁰. Les IRM fœtales sont habituellement menées entre la fin du deuxième trimestre et le début du troisième trimestre (entre 23 et 32 semaines de gestation)^{21,59,70}. Un tel âge gestationnel permet la tenue d'une imagerie optimale de l'intégralité du cerveau et de l'espace sous-arachnoïdien du fœtus^{15,21,67,71}; toutefois, la tenue d'une IRM au cours de la dernière partie de la gestation peut avoir pour conséquence de différer la prise de décisions quant à la prise en charge de la grossesse, y compris en ce qui concerne l'interruption de la grossesse.

L'utilisation de l'IRM fœtale (modalité de dépistage principalement reconnue pour ses capacités supérieures en matière d'imagerie du cerveau) a maintenant été élargie pour inclure la détection d'anomalies n'étant pas associées au SNC^{22,27,67,70}. Bien que de nombreuses percées aient été constatées dans le domaine de la technologie de l'IRM (comme l'utilisation de séquences pondérées en T2 [lesquelles permettent l'obtention d'un meilleur contraste et

d'une meilleure résolution spatiale] et l'acquisition rapide au moyen d'une seule impulsion s'accompagnant d'améliorations en matière de relaxation [dans le but d'atténuer les effets des mouvements fœtaux]^{22,69-71}), aucune norme de référence en matière d'imagerie n'a été établie puisque l'IRM n'est pas utilisée à titre de modalité de dépistage^{22,67,70,72}. La visualisation du cerveau fœtal par IRM souligne l'importance de l'utilisation des bonnes modalités d'imagerie et de l'exactitude de l'interprétation radiologique. De nombreuses nouvelles techniques en cours d'élaboration sont déjà couramment utilisées au cours de la période néonatale (pendant laquelle les structures anatomiques sont très différentes); ces techniques doivent être modifiées de façon à ce que l'on puisse les utiliser en toute sûreté pendant la grossesse⁶⁶⁻⁷⁰. L'interprétation des résultats de l'IRM par l'opérateur nécessite une compréhension approfondie des caractéristiques normales et anormales de l'anatomie fœtale. Puisque l'option d'avoir recours à la chirurgie (pour ce qui est des ATN fœtales) est maintenant devenue disponible dans le domaine de la médecine périnatale, l'utilisation de l'IRM pourrait considérablement améliorer l'évaluation du SNC^{70,73,74}.

Bien que l'IRM soit considérée comme étant sûre pour le fœtus, il subsiste des préoccupations théoriques en ce qui a trait à la tératogenèse et à des lésions auditives^{67,70}. Bien que la tenue de recherches additionnelles (comptant un suivi néonatal) s'avère requise pour ce qui est de l'utilisation de l'IRM chez le fœtus, une directive clinique rédigée par le comité de la SOGC sur l'imagerie diagnostique⁷⁵ signale que, pour ce qui est du fœtus, le recours à l'imagerie par résonance magnétique est sûre à 1,5 tesla au cours des deuxième et troisième trimestres.

Par comparaison avec l'IRM, l'échographie compte l'avantage d'un accès facilité aux services d'imagerie pour la patiente : cette modalité n'est pas affectée par les mouvements fœtaux, elle est moins dispendieuse que l'IRM et elle permet l'obtention d'une bonne résolution spatiale. Toutefois, l'IRM n'est pas limitée par des restrictions de champ de visualisation, elle permet l'obtention d'un très bon contraste pour ce qui est des tissus mous et conserve une bonne efficacité, sans égard à la présence d'un oligohydramnios, à l'obésité maternelle ou à l'orientation fœtale^{22,27,70,73,74}.

L'IRM dispose du potentiel de confirmer les résultats d'une constatation échographique équivoque et pourrait même permettre l'identification d'anomalies additionnelles⁷⁶; toutefois, les frais qui lui sont associés, l'absence d'une norme de référence en matière d'imagerie à son égard et sa disponibilité limitée sont des facteurs qui continuent de favoriser le recours à l'échographie à titre de modalité d'imagerie à privilégier pour la détection des DSOF^{77,78}.

Taux sérique maternel d'AFP

Le dépistage au moyen du taux de MSAFP était auparavant considéré comme étant l'étalon de référence pour ce qui est du dépistage prénatal des DSOF; toutefois, grâce à des percées en ce qui concerne la technologie, la recherche et les connaissances, nous pouvons dorénavant mener des échographies fiables (dépistage et diagnostic) au cours du deuxième trimestre, ce qui atténue la valeur du dépistage au moyen du taux de MSAFP. La modalité de dépistage non effractive fondée sur les taux de MSAFP est utilisée depuis le milieu des années 1970 aux fins de la détection des DSOF^{10,11,19,27,51,79}. Les taux de MSAFP connaissent une hausse aux débuts de la grossesse et le dépistage des DSOF a été optimisé pour permettre l'établissement d'une distinction entre les résultats normaux et anormaux en ce qui a trait aux taux de MSAFP au cours du deuxième trimestre (entre 15 et 18 semaines de gestation)^{14,15,18,45}. Les taux de MSAFP sont mesurés en multiples de la médiane, en utilisant, à titre de valeurs témoins, les valeurs constatées dans le cadre de grossesses non affectées qui en sont au même âge gestationnel^{11,14,18}. Aux fins de l'interprétation des résultats, il est important d'identifier correctement l'âge gestationnel, le nombre de fœtus, ainsi que l'ethnicité et le poids de la mère. Qui plus est, des facteurs tels que des antécédents personnels ou familiaux de DSOF, tout médicament exposant la mère « à des risques d'ATN » (maîtrise de l'épilepsie [acide valproïque, carbamazépine] ou antagonistes du folate) et certains troubles médicaux chroniques (comme le diabète) doivent être pris en considération^{14,18}. Au cours du premier trimestre (11-13 semaines de gestation) dans le cadre des grossesses normales, les taux de MSAFP sont affectés par l'ethnicité, le poids, le statut quant au tabagisme et l'utilisation d'une méthode de contraception (pilules anticonceptionnelles)⁴⁶.

Les taux de MSAFP mesurés au cours du deuxième trimestre permettent la détection de 71 % à 90 % des ATN, le TFP se situant entre 1 % et 3 %^{11,14,18}. La présence de taux élevés de MSAFP peut être associée à d'autres troubles, tels que des maladies cutanées fœtales, des anomalies de la paroi abdominale, le décès fœtal, le syndrome néphrotique fœtal et des grossesses exposées à un risque accru d'événements indésirables associés au placenta^{14,17,19}. Le dépistage des ATN au moyen des taux de MSAFP au cours du premier trimestre compte un taux de détection de 50 % à un TFP fixe de 10 %⁵⁵; il ne s'agit pas d'une modalité de dépistage des ATN dont l'utilisation est recommandée.

En présence d'un taux élevé de MSAFP au cours du deuxième trimestre (résultat positif au dépistage), la tenue d'une échographie détaillée des structures fœtales à 18-22 semaines de gestation et d'une amniocentèse (AFAFP,

AFAChE et analyse du caryotype) est recommandée à titre de mesure diagnostique de suivi.

La tenue d'une échographie détaillée au cours du deuxième trimestre (à 18-22 semaines de gestation) est recommandée à titre de norme de diligence pour toutes les grossesses, et ce, en vue de déterminer l'âge gestationnel approximatif, de confirmer la viabilité fœtale, d'identifier les grossesses multiples, de détecter les DSF (lesquels ne sont pas habituellement détectés par le dépistage au moyen des taux de MSAFP) ou de dépister d'autres anomalies congénitales^{43,49,50}. La tenue anticipée d'une échographie aux fins de la datation ou de l'évaluation de la grossesse pourrait s'avérer requise, en fonction de facteurs de soins cliniques déterminés par le fournisseur de soins obstétricaux de premier recours. Au cours du premier trimestre, l'utilisation de la distance vertex-coccyx compte un écart-type de $\pm 3-5$ jours pour ce qui est de l'estimation de l'âge gestationnel, par comparaison avec l'écart-type de ± 7 jours que l'on constate pour ce qui est de l'échographie menée à 18-22 semaines de gestation.

De nombreuses études rétrospectives récentes ont indiqué que, compte tenu des approches de dépistage et des nouvelles technologies dont nous disposons présentement, la mesure des taux de MSAFP ne constitue plus une option pratique aux fins de la détection des ATN, particulièrement au cours du premier trimestre; toutefois, la mesure de ces taux s'avère utile aux fins de la sélection des femmes pour ce qui est de la mise en œuvre de modalités de dépistage diagnostique telles que l'échographie ou l'amniocentèse^{14,16,19,20,51,79}.

Le dépistage des DSOF au moyen des taux de MSAFP est moins coûteux que l'échographie ou l'amniocentèse^{11,52}; toutefois, cet avantage économique doit être mis en balance avec la sensibilité et la spécificité moindres de cette modalité de dépistage, son incapacité de détecter les DSF et la nécessité de procéder à d'autres tests (dont la tenue d'une échographie détaillée au cours du deuxième trimestre) lorsque l'on constate des taux élevés de MSAFP dans le cadre du dépistage mené au cours du deuxième trimestre.

Recommandations

Dépistage

1. La tenue, au deuxième trimestre, d'une échographie anatomique comprenant une évaluation et une imagerie détaillées des parties intracrâniennes et spinales du fœtus constitue le test de dépistage primaire aux fins de la détection des anomalies structurales fœtales, y compris les dysraphismes

spinaux ouverts / fermés (anencéphalie, encéphalocèle, spina bifida / myéloméningocèle). (II-2A)

2. L'utilisation des taux sériques maternels d'alphafoetoprotéines à titre de modalité primaire aux fins du dépistage des dysraphismes spinaux ouverts / fermés devrait être abandonnée, sauf dans les cas cliniques limités dans le cadre desquels l'on fait face à une patiente enceinte dont l'indice de masse corporelle (IMC) prégrossesse est supérieur ou égal à 35 kg/m², ou en présence de facteurs géographiques ou liés à l'accès clinique qui affectent la mise en œuvre d'un dépistage échographique en temps opportun et de bonne qualité à 18-22 semaines de gestation. (II-2A)
3. Dans le cadre du dépistage sérique maternel de l'aneuploïdie, les taux sériques maternels d'alphafoetoprotéines peuvent être utilisés à titre d'outil de dépistage secondaire au cours du deuxième trimestre. (II-2A)
4. L'obtention de résultats de dépistage positifs pour ce qui est des dysraphismes spinaux ouverts / fermés (échographie ± taux sériques maternels d'alphafoetoprotéines) nécessite une orientation en temps opportun vers des fournisseurs de services expérimentés appropriés à des fins d'analyse, de diagnostic et de counseling génétiques. (II-2A)

Diagnostic

5. Lorsque le dépistage échographique fœtal mené au cours du deuxième trimestre indique un diagnostic probable d'anomalies du tube neural, la patiente devrait être orientée vers un centre régional ou de soins tertiaires disposant d'une spécialisation en échographie, aux fins de la tenue d'un examen échographique plus détaillé cherchant à mettre au jour des caractéristiques associées à une séquence d'anomalie du tube neural. (II-2A)
6. La tenue prénatale d'une étude d'imagerie par résonance magnétique peut être envisagée à titre de technique d'imagerie fœtale additionnelle, lorsque l'obtention d'une évaluation plus détaillée du système nerveux central fœtal s'avère requise aux fins du counseling en ce qui concerne le diagnostic ou la prise en charge. (II-2A)

MÉTHODES EFFRACTIVES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL (DÉPISTAGE DES ATN)

Amniocentèse

L'AFP (issue, initialement, du sac vitellin fœtal et, par la suite, du foie fœtal) et l'AChE (provenant particulièrement des tissus neuraux fœtaux) ne sont normalement pas

présentes dans le liquide amniotique; toutefois, seule l'AFP est présente dans le sang maternel^{5,14,17,80}. Des taux élevés d'AFAFP et d'AFACHé sont présents dans les cas de DSO et peuvent être facilement identifiés dans le liquide amniotique^{14,18,80}.

Dans la plupart des cas, l'amniocentèse est menée aux fins de la détection de l'aneuploïdie chromosomique ou de mutations génétiques; toutefois, le liquide amniotique peut également être utilisé aux fins de la détection des ATN^{18,23,74,81-84}. Cette intervention est habituellement menée entre la 15^e et la 20^e semaines de gestation^{6,17,45,85-88}. Le liquide amniotique peut être analysé à des fins de caryotypage fœtal, de mise en œuvre d'un microréseau chromosomique et de détermination des taux d'AFAFP et d'AFACHé. Lorsqu'une amniocentèse est menée en présence de soupçons de DSOF, les données issues du caryotypage, de la mise en œuvre d'un microréseau chromosomique et de la détermination des taux d'AFAFP et d'AFACHé contribueront au diagnostic du type particulier d'ATN en cause et au counseling en matière de pronostic.

Lorsque l'amniocentèse n'est menée qu'à des fins de diagnostic de l'aneuploïdie (c.-à-d. lorsque aucune malformation ou ATN fœtale n'a été identifiée), l'analyse du liquide amniotique en vue d'y déterminer les taux d'AFAFP et d'AFACHé n'est pas systématiquement requise.

Les femmes qui subissent une analyse par prélèvement de villosités choriales (visant à déterminer la présence d'une aneuploïdie fœtale au cours du premier trimestre) nécessitent tout de même la tenue d'un dépistage systématique des anomalies congénitales fœtales par échographie au cours du deuxième trimestre, y compris le dépistage des ATN lorsque la tenue d'une évaluation échographique exhaustive de l'anatomie fœtale ne s'avère pas possible au cours du premier trimestre.

Parmi les risques associés à l'amniocentèse, on trouve l'avortement spontané (risque interventionnel estimé se situant entre 0,5 % et 1,0 %, lequel s'ajoute au risque de base [n'étant pas lié à l'intervention] de fausse couche spontanée), la microrragie postinterventionnelle, les infections, la rupture des membranes, les lésions fœtales et le décès fœtal^{48,86-88}.

La tenue d'une amniocentèse à des fins de dépistage génétique est particulièrement importante lorsque l'on envisage de procéder à des réparations prénatales ou postnatales visant des anomalies congénitales (y compris les DSOF). L'identification de facteurs génétiques fœtaux additionnels est importante, puisque de tels facteurs pourraient affecter l'issue néonatale^{73,74,81-83}.

Bien que, dans le cadre des grossesses exposées à des risques élevés, l'amniocentèse constitue une importante option diagnostique pour ce qui est de la détection des anomalies chromosomiques et des DSO, elle ne devrait pas être utilisée à titre de modalité de dépistage des ATN en laboratoire (AFAFP, AFACHE), et ce, en raison des risques et des coûts mis en cause.

Recommandations

Méthodes efficaces de diagnostic prénatal

7. Le liquide amniotique prélevé dans le cadre d'une amniocentèse diagnostique (menée à la suite de la détection d'anomalies fœtales par échographie, y compris la présence confirmée ou soupçonnée d'un dysraphisme spinal ouvert / fermé) devrait être analysé à des fins de caryotypage fœtal (et, lorsque cela s'avère indiqué et possible, de mise en œuvre d'un microréseau chromosomique) et de détermination des taux d'alphafœtoprotéine et d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique. Les résultats de ces tests permettront la tenue d'une évaluation exhaustive de l'étiologie, le calcul d'une estimation du risque de récurrence et la prévision des issues néonatales et infantiles à long terme des dysraphismes spinaux ouverts / fermés aux fins du counseling familial. (II-2A)
8. Lorsque la tenue systématique d'une amniocentèse diagnostique ne révèle qu'un risque d'aneuploïdie (aucune anomalie fœtale n'est identifiée), il n'est pas nécessaire d'en prélever un échantillon de liquide amniotique ou de demander la détermination des taux d'alphafœtoprotéine et d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique aux fins du dépistage des dysraphismes spinaux ouverts. (II-2E)
9. Pour assurer l'offre de soins exhaustifs axés sur la patiente, l'identification diagnostique d'une grossesse présentant un dysraphisme spinal ouvert / fermé (isolé ou s'inscrivant dans le cadre d'un groupement plus complexe d'anomalies multiples) nécessite l'orientation de la patiente en question vers des services exhaustifs de counseling relevant des domaines de la génétique, de la médecine fœtomaternelle et de la neurochirurgie pédiatrique. (II-2A)

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

Renseignements aux fins du counseling dans le cadre de la poursuite de la grossesse

Le counseling devrait être fondé sur la reconnaissance des effets personnels que pourrait exercer une déficience physique ou mentale sur l'enfant et sa famille.

« Qu'en sera-t-il de la qualité de vie de mon enfant? » : voilà l'une des principales questions qui sont posées par la famille à la suite de l'obtention d'un diagnostic fœtal de myéloméningocèle isolée, non syndromique et non chromosomique. Król et coll. ont signalé une étude de suivi menée auprès de 33 enfants (19 filles; 14 garçons) présentant une myéloméningocèle à des âges se situant entre 5 ans et 20 ans. Ces enfants ont été répartis en deux groupes d'âges (5 à 12 ans [n = 17] et 13 à 20 ans [n = 16]) et ont été évalués au moyen du questionnaire *Health-Related Quality of Life in Spina Bifida* (outil quantitatif). Cette étude a signalé une QdV bonne, très bonne et moyenne chez 64 %, 30 % et 6 % des participants, respectivement. Aucun des participants n'a estimé que sa QdV était faible. Des troubles de perception visuelle (chez les 5 à 12 ans) et d'ambulation (chez les 13 à 20 ans) ont été associés aux scores moindres de QdV. La vaste majorité de ces enfants avaient obtenu de bons soins spécialisés. Les problèmes médicaux les plus courants étaient associés à l'hydrocéphalie et à la vessie neurogène⁸⁹.

Dans le cadre d'une étude de plus grande envergure menée auprès de 119 patients présentant une hydrocéphalie et une MMC, Barf et coll. ont signalé une QdV globale pratiquement équivalente au sein du groupe d'étude (76 %) et d'un groupe de pairs appariés en fonction de l'âge (72 %) : une satisfaction accrue a été constatée pour ce qui est des finances et de la vie familiale, tandis que l'on a constaté une satisfaction moindre pour ce qui est de la sexualité et de l'autonomie quant aux soins personnels. Caractéristique importante ayant été identifiée : la gravité de la maladie et le degré de la lésion n'exerçaient que peu d'effets sur la QdV autosignalée⁹⁰.

Dans le cadre d'une étude de cohorte rétrospective, Hunt et Oakeshott se sont penchés sur le cas de 117 patients présentant une MMC ouverte. Les membres de la cohorte avaient connu un taux de mortalité de 54 % et, au moment de l'évaluation, comptaient un âge moyen de 35 ans. Parmi les survivants, 40 % étaient autonomes pour ce qui est des activités de la vie quotidienne, de la satisfaction des besoins médicaux, du transport et des soins de continence⁹¹.

Bowman et coll. ont signalé un suivi d'une durée de 25 ans, mené auprès de 118 patients présentant une MMC, dans le cadre duquel 75 % des participants ont atteint le début de l'âge adulte, 85 % présentaient une scolarité de niveau secondaire ou collégial, 80 % étaient en mesure de maintenir une continence urinaire sociale au moyen d'un cathétérisme et 90 % ont signalé des niveaux acceptables de continence fécale; de plus, 86 % des survivants à long terme dépendaient d'une dérivation (*shunt*). Au sein de ce

groupe, une défaillance inaperçue de la dérivation constituait la cause de décès la plus importante pendant l'enfance ou aux débuts de l'âge adulte⁹².

Pour obtenir des renseignements plus exhaustifs aux fins du counseling, le fournisseur de soins pourrait envisager la tenue d'une évaluation économique des coûts associés à l'offre de soins continus au patient présentant une MMC. Yi et coll. ont passé en revue 14 études traitant des coûts de la maladie et ont constaté des résultats uniformes⁹³. Les coûts médicaux directs à vie que doivent assumer les patients présentant une MMC sont considérables, la majorité de ces coûts étant attribuables à l'obtention de soins hospitaliers, au traitement nécessaire au moment du diagnostic initial pendant l'enfance et aux comorbidités constatées à l'âge adulte. Les coûts en temps pour les soignants étaient également considérables au sein de cette cohorte.

Poursuite de la grossesse :

Surveillance et mode d'accouchement

Les recommandations quant à la surveillance de la grossesse et à l'accouchement en présence de DSOF sont controversées, puisque le taux accru d'interruption de grossesse a limité l'étude du modèle d'accouchement en présence d'une MMC pendant plus de deux décennies. Le *ACOG Practice Bulletin*⁹⁴ signale que la plupart des grossesses compliquées par une MMC se solderont en un accouchement (en présence d'une maturité pulmonaire appropriée) à terme et que rien n'indique que la tenue d'une évaluation prénatale de la fréquence cardiaque fœtale en raison de la présence d'une MMC entraîne une amélioration de l'issue. Il est reconnu que les fœtus comptant des anomalies présentent fréquemment des tracés anormaux de fréquence cardiaque fœtale qui sont difficiles à interpréter⁹⁵.

La tenue d'échographies en série aux fins de l'évaluation de la croissance fœtale, des dimensions de la tête et des dimensions ventriculaires pourrait s'avérer utile pour ce qui est du counseling pronostique continu et de la planification de l'accouchement. L'accouchement devrait se dérouler au sein d'un centre disposant d'une UNSI de niveau III et de services de neurochirurgie pédiatrique⁹⁰. La mise en œuvre d'un plan d'accouchement et de réparation chirurgicale dans un milieu exempt de latex devrait être envisagée, puisque les personnes qui présentent une MMC sont exposées à un risque accru d'en venir à connaître une allergie au latex grave et constituant un danger de mort⁹⁶.

La question du mode d'accouchement à adopter dans le cas d'un fœtus affecté par une MMC en présentation céphalique demeure controversée. Bien que nous ne disposions d'aucun ECR à cet égard, au moins cinq études

(représentant un total de 400 patientes) ont laissé entendre que l'accouchement vaginal n'exerçait pas un effet indésirable sur l'issue néonatale, tandis qu'une étude de grande envergure menée auprès de 200 patientes a avancé que la césarienne constituait un mode d'accouchement plus sûr pour ce qui est des fœtus affectés par une MMC⁹⁷⁻¹⁰². La présentation du siège est courante chez les fœtus affectés par une MMC, et ce, en raison d'une atténuation de la fonction neurologique des membres inférieurs et de la présence d'une mégacéphalie; dans de tels cas, la mise en œuvre d'une césarienne s'avère nécessaire.

Réparation *in utero* de la MMC

Le *Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele*⁷⁴ a indiqué que la tenue d'une chirurgie fœtale prénatale visant la MMC entraînait une baisse de la nécessité de procéder à une dérivation ventriculaire péritonéale (40 % vs 82 %); cet essai a également indiqué une amélioration des issues motrices en ce qui concerne les membres inférieurs à l'âge de 30 mois. Toutefois, la chirurgie a été associée à des risques maternels et fœtaux. Une amélioration additionnelle du score composite infantile pour ce qui est du développement mental et de la fonction motrice à l'âge de 30 mois a été identifiée au sein du groupe d'étude « prénatal » (score quant au critère d'évaluation primaire : chirurgie prénatale [n = 64] 148,6 ± 57,5; chirurgie postnatale [n = 70] 122,6 ± 57,2; P = 0,007). Une amélioration de l'hernie du cerveau postérieur à 12 mois et de l'ambulation à 30 mois a également été signalée. Cette étude pivot offre une importante option de traitement aux parents, car elle identifie clairement les avantages néonataux et infantiles de la tenue prénatale d'une chirurgie fœtale, quoique au prix de constater une hausse des risques maternels dans le cadre de la grossesse en cours et des grossesses subséquentes⁷⁴. L'éditorial accompagnant cette étude recommandait la prudence en ce qui a trait à la mise en œuvre de ce nouveau traitement prénatal au sein de multiples centres offrant des soins aux fœtus et soulignait le fait que la plupart des femmes ayant exprimé leur intérêt envers l'essai expérimental se sont, en bout de ligne, avérées inadmissibles ou ont ultimement refusé d'y participer (seulement 15 % des femmes dépistées y ont participé)¹⁰³. Une opinion juridique et éthique ayant attiré l'attention sur le fait d'accorder la priorité au fœtus déclarait ce qui suit :

Contrairement à l'enfant né, le fœtus n'est pas un patient en tant que tel, mais bien une métaphore. Quoi qu'il en soit, un fournisseur de soins irait à l'encontre de l'éthique s'il cherchait, sans le consentement éclairé de la patiente, à accorder la priorité aux intérêts du fœtus plutôt qu'à ceux de la patiente¹⁰⁴.

Pour ce qui est du consentement à la tenue d'une chirurgie fœtale :

Bien que les parents doivent clairement assumer des responsabilités juridiques quant au fait d'offrir les soins médicaux que nécessitent leurs enfants déjà nés (ou de consentir à l'offre de tels soins), les responsabilités maternelles envers les fœtus *in utero* ne sont généralement pas reconnues¹⁰⁴.

En ce qui concerne la question de savoir si cette étude relevait du domaine de la recherche ou de celui de l'innovation thérapeutique, les auteurs ont déclaré ce qui suit :

La composante recherche de l'étude ne se trouvait pas dans la prise en charge chirurgicale prénatale et postnatale de chaque enfant, mais bien dans le contrôle systématique de chaque cas en fonction du protocole de recherche et dans l'analyse comparative rétrospective de toutes les données quant aux issues¹⁰⁴.

Ils en sont venus à la conclusion que « là où la tenue d'une chirurgie fœtale ouverte est possible, les femmes qui obtiennent un diagnostic de MMC fœtale doivent être avisées de l'existence de cette option de traitement »¹⁰⁴.

Bien que cette option de réparation prénatale ne soit pas offerte au Canada, elle l'est aux États-Unis; ainsi, elle se doit d'être présentée aux familles canadiennes dans le cadre du processus de consentement éclairé¹⁰⁴.

Réparation postnatale de la MMC

La décision de procéder à une réparation postnatale constitue le scénario clinique le plus probable au Canada pour ce qui est des fœtus ou des nouveau-nés présentant une MMC, puisque seules les mères se rendant aux États-Unis pour consulter un centre offrant des services de prise en charge *in utero* de la MMC sont en mesure d'obtenir de tels services.

Le groupe « postnatal » de l'essai *Randomized Trial of Prenatal Versus Postnatal Repair of Myelomeningocele*⁷⁴ est utilisé à titre de critère d'évaluation clinique à des fins de comparaison, puisque l'étude ECR a été menée au sein d'établissements sélectionnés de type *Children's Hospital* disposant de services de neurochirurgie pédiatrique organisés et faisant l'objet d'un contrôle exhaustif. La mise en place d'une dérivation dans les 12 premiers mois a été considérablement plus fréquente au sein du groupe « postnatal » (82 %, par comparaison avec 40 % au sein du groupe « prénatal »; $P = 0,001$). D'autres caractéristiques crâniennes et cérébrales anormales ont été plus fréquentes

au sein du groupe « postnatal » qu'au sein du groupe « prénatal » (degré d'hernie du cerveau postérieur, $P = 0,001$; plicature du tronc cérébral, $P = 0,001$; emplacement anormal du 4^e ventricule, $P = 0,002$).

Bien que le critère d'évaluation primaire combiné à 30 mois ait été considérablement moindre dans le cas de la réparation postnatale (par comparaison avec la réparation prénatale), cela était principalement attribuable à des différences en matière de fonction motrice entre les degrés anatomiques spinaux des anomalies ($P = 0,001$); le *Bayley Mental Development Index* n'était pas considérablement différent ($P = 0,53$). Cette différence en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire se reflétait dans les constatations cliniques : 42 % pour ce qui est de la capacité de marcher de façon autonome à la suite d'une réparation prénatale et 21 %, à la suite d'une réparation postnatale (risque relatif, 2,01 [IC à 95 %, 1,16 - 3,48]; $P = 0,01$). Les enfants qui avaient subi une réparation postnatale présentaient également des scores WeeFIM considérablement moindres pour ce qui est des soins autonomes ($P = 0,02$) et de la mobilité ($P = 0,003$), mais non en ce qui concerne les capacités cognitives ($P = 0,67$).

L'offre immédiate de soins postnataux visant la MMC s'avère requise, peu importe si l'accouchement s'est déroulé par césarienne ou par voie vaginale. Des spécialistes en néonatalogie devraient être présents dans la salle de travail de façon à pouvoir offrir des soins visant à assurer la protection de la MMC, réagir à la probable prématurité néonatale (moins de 37 semaines de gestation) et procéder à la planification et à l'exécution subséquente d'une fermeture neurochirurgicale primaire de la MMC dans les 24 heures de l'accouchement, particulièrement lorsque la MMC est ouverte ou que le sac de MMC s'est rompu au moment de l'accouchement.

Interruption de la grossesse

Au cours des trois dernières décennies, on estime que de 70 % à 80 % des femmes et des couples ayant obtenu un fœtus affecté par un DSOF ont choisi d'interrompre la grossesse^{4,105,106}.

Les fournisseurs de soins devraient, dans le cas des familles qui choisissent d'interrompre une grossesse (en raison de la présence d'une MMC, d'une anencéphalie ou d'une encéphalocèle), discuter avec eux de la question de l'autopsie fœtale et de la mise en œuvre d'une analyse / d'un microréseau chromosomique, et leur faire valoir que les résultats de l'autopsie pourraient fournir des renseignements importants quant à l'étiologie de l'ATN et au risque de récurrence¹⁰⁷. La mise en œuvre de mesures visant la prévention de la récurrence (y compris l'administration

préconceptionnelle à la mère de suppléments de 5 mg d'acide folique) est recommandée dans le cadre des grossesses subséquentes, puisqu'il a été démontré (dans le cadre d'un ECR) que la supplémentation en acide folique entraînait une baisse du risque de récurrence isolée des ATN de l'ordre de 72 % (le taux de prévalence de 3 % [en l'absence d'une supplémentation] se transforme alors en un taux de récurrence post-supplémentation de 1 %) ^{5,108}.

Recommandations

Prise en charge de la grossesse en présence de DSO

10. À la suite de la détection d'un dysraphisme spinal ouvert / fermé isolé, les familles devraient se voir offrir le choix de trois options de prise en charge obstétricale, après l'obtention des résultats des tests de dépistage diagnostiques et génétiques. L'offre de ces options devrait comprendre des renseignements au sujet de la réparation prénatale de la myéloméningocèle et de son pronostic (en l'absence de contre-indications maternelles ou fœtales pour ce qui est de la tenue d'une réparation prénatale à 20-26 semaines de gestation), de la réparation chirurgicale postnatale de la myéloméningocèle et de son pronostic, et de l'interruption de grossesse et de la tenue d'une autopsie. Puisque l'anencéphalie constitue une anomalie mortelle, les grossesses présentant une anencéphalie peuvent être interrompues à quelque âge gestationnel que ce soit, à la demande de la patiente. En présence d'une encéphalocèle, l'offre de services personnalisés de counseling est recommandée, en raison des caractéristiques particulières qui peuvent être propres à l'anomalie. (II-2A)
11. La césarienne constitue le mode d'accouchement le plus courant en présence d'une myéloméningocèle chez le fœtus, peu importe sa présentation (céphalique ou du siège); toutefois, la mise en œuvre d'une césarienne est obligatoire dans les cas de présentation du siège. La mise en œuvre d'un accouchement vaginal s'accompagnant du monitoring intrapartum de la fréquence cardiaque fœtale peut être envisagée dans certains cas de MMC en présentation céphalique, en l'absence d'une macrocéphalie (en fonction de l'âge gestationnel) et en présence d'un sac de MMC de faible envergure (ou dans les cas où un tel sac est absent). (II-2A)
12. La prise en charge de l'accouchement d'un fœtus présentant des anomalies multiples et complexes (dont une anomalie du tube neural) doit être déterminée de façon personnalisée par l'équipe multidisciplinaire de fournisseurs de soins du centre où l'accouchement doit avoir lieu, en fonction du diagnostic différentiel, des anomalies congénitales

identifiées, des résultats du dépistage prénatal, des exigences en matière de soins prénataux, de la morbidité ou de la mortalité néonatale anticipée, des résultats de la consultation de la famille et des demandes de celle-ci. (III-A)

13. La tenue d'une autopsie est recommandée dans tous les cas (prénataux et postnataux) de dysraphisme spinal ouvert / fermé (isolé ou complexe), que ce soit à la suite d'une interruption de grossesse ou d'un décès prénatal / postnatal. Le déclenchement du travail pourrait constituer la méthode à privilégier aux fins de l'interruption de la grossesse, car elle permet la tenue d'une évaluation plus exhaustive du système nerveux central fœtal dans le cadre de l'autopsie. Lorsque la demande d'autopsie est refusée, la tenue d'une imagerie fœtale par résonance magnétique devrait être envisagée en vue de permettre une meilleure évaluation des anomalies fœtales, que ce soit *in utero* ou à la suite du décès postnatal. Lorsque des études génétiques n'ont pu être menées avant l'interruption, la tenue d'un caryotypage chromosomique et/ou la mise en œuvre d'un microréseau chromosomique devraient (au minimum) être envisagées ou favorisées, même lorsqu'une autopsie complète ne peut être menée. Ces interventions permettront de maximiser les données disponibles aux fins de l'analyse postnatale et du counseling. (II-2A)

Suivi de la grossesse

14. La tenue d'une consultation est recommandée à la fin des études génétiques et pathologiques postnatales, en vue d'offrir à la patiente des renseignements quant à l'étiologie, au risque de récurrence, à la prévention de la récurrence et aux effets possibles de l'anomalie congénitale isolée ou complexe sur d'autres membres de la famille. (II-2A)
15. En présence d'antécédents de grossesse compliquée par la présence présumée d'un dysraphisme spinal ouvert / fermé sensible à l'acide folique (c.-à-d. aucun caryotype, aucun microréseau chromosomique ni aucune étiologie identifiée pour ce qui est d'un trouble monogénique) chez l'un ou l'autre des membres du couple, ou lorsque l'un ou l'autre des membres du couple planifiant une grossesse est personnellement affecté par une anomalie isolée du tube neural, l'administration à la femme par voie orale d'une supplémentation en acide folique (5 mg) prenant la forme d'une préparation multivitaminique devrait être recommandée (elle devrait débuter au moins trois

mois avant la conception et se poursuivre tout au long du premier trimestre de la grossesse). (I-A)

RÉSUMÉ

Les ATN se manifestent tôt au cours du développement embryonnaire et sont attribuables à l'échec de la fusion de la gouttière neurale et de la formation du tube neural. Le terme « ATN » englobe les malformations ou les perturbations affectant la partie inférieure du rachis et la partie supérieure du crâne; ces anomalies affectent environ une naissance vivante sur 1 000. Leur prévention se résume à deux méthodes : prévention primaire au moyen d'acide folique (enrichissement des aliments et supplémentation orale) et prévention secondaire au moyen du dépistage prénatal et de l'interruption de grossesse.

En raison de son innocuité, de sa disponibilité, de sa précision et de sa rentabilité, l'échographie constitue, à l'heure actuelle, la meilleure méthode de dépistage aux fins de la détection prénatale des anomalies fœtales (y compris les ATN). Le dépistage au moyen des taux de MSAFP ne devrait être utilisé que dans des scénarios cliniques limités, à titre de méthode additionnelle de dépistage. Bien qu'il soit rentable, le dépistage au moyen des taux de MSAFP ne permet la détection que des DSO; sa sensibilité et sa spécificité sont faibles pour ce qui est de la détection des DSF. L'IRM fœtale devrait être utilisée à titre d'appoint à l'échographie lorsque l'obtention d'une visualisation plus détaillée du SNC s'avère requise ou lorsque la mise en oeuvre d'un traitement fœtal est envisagée. L'IRM est plus coûteuse et n'est pas aussi facile d'accès que l'échographie; la tenue d'autres recherches s'avère nécessaire pour en étayer l'innocuité et pour permettre la création de normes de référence.

L'amniocentèse est une intervention diagnostique efficace qui permet la détection des DSO et l'analyse des anomalies chromosomiques ou génétiques avec précision. En ayant recours à l'échographie à des fins d'orientation, la tenue d'une amniocentèse par du personnel expérimenté peut mener à une baisse significative des risques de fausse couche, d'infection et de lésions fœtales. Toutefois, bien que l'amniocentèse compte un taux de détection supérieur à 99 % en ce qui concerne les DSO, cette modalité de dépistage n'est ni rentable ni nécessaire pour ce qui est de la détection de ceux-ci, sauf lorsqu'elle est mise en oeuvre à la suite de la constatation d'anomalies dans le cadre de l'échographie fœtale.

L'amélioration du dépistage / diagnostic prénatal permettra aux mères ou aux couples d'obtenir des renseignements précis au sujet des anomalies détectées (de façon à ce qu'ils puissent

prendre des décisions éclairées quant à la poursuite ou à l'interruption de la grossesse) et d'en savoir plus au sujet de leurs options en matière de réparation fœtale ou postnatale.

Selon notre expérience et l'état actuel de nos connaissances, les femmes enceintes devraient se voir offrir deux approches pour ce qui est du dépistage prénatal :

1. dépistage du risque d'aneuploïdie et d'anomalies fœtales, au moyen d'une combinaison de techniques non effractives, dont l'échographie (anatomie fœtale et détails structuraux); et
2. dépistage sérique maternel visant des analytes et des valeurs biochimiques placentaires (actuellement utilisés dans le cadre des approches de dépistage au cours des premier et deuxième trimestres) ou l'ADN fœtal acellulaire placentaire (aux fins de la future tenue directe d'un dépistage de l'ADN moléculaire fœtal ou d'un dépistage diagnostique).

RÉFÉRENCES

1. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44(3):4–13.
2. Gucciardi E, Pietrusiak M, Reynolds DL, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario 1986-1999. *CMAJ* 2002;167(3):237–40.
3. De Marco P, Merello E, Rossi A, Piatelli G, Cama A, Kibar Z, Capra V. *FZD6* is a novel gene for human neural tube defects. *Human Mutation* 2011;3:384–90.
4. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, McFadden D, Cochrane D, Chambers GK, et al. The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia. *J Appl Genet* 2006;47:151–8.
5. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Supplémentation préconceptionnelle en vitamines / acide folique 2007 : Utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. Directive clinique de la SOGC n° 201, décembre 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003–26.
6. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357(2):135–42.
7. Lu QB, Wang ZP, Gong R, Sun XH, Gao LJ, Zhao ZT. Investigation of ultrasound screening efficiency for neural tube defects during pregnancy in rural areas of China. *Public Health* 2011;125:639–44.
8. Kokalj TS, Rejc B, Gersak K. Incidence and prevention of neural tube defects in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol* 2011;156:119–20.
9. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenatal Diagnosis* 2009;29:402–11.
10. Bamforth FJ. Laboratory screening for genetic disorders and birth defects. *Clin Biochem* 1994;27:333–42.
11. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T, et al. Cost-benefit analysis of targeted ultrasonography for prenatal detection of spina bifida in patients with an elevated concentration of second-trimester maternal serum α -fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1227–33.
12. Harris RA, Washington AE, Nease RF, Kupperman M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet* 2004;363:276–82.

13. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *Epistemiol Community Health* 1991;45:52-8.
14. Cuckle HS, Wald NJ, Cuckle PM. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects in England and Wales in 1985. *Prenat Diagn* 1989;9:393-400.
15. Roberts N, Bhide A. Ultrasound prenatal diagnosis of structural abnormalities. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2007;17:1-8.
16. Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol* 2005;106:747-52.
17. Driscoll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med* 2009;11:818-21.
18. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT, et al. Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Partie 1 : indications génétiques pour un diagnostic prénatal. Directive clinique de la SOGC n° 105, juin 2001. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23:525-31.
19. Johnson JA, Summers A. Prenatal genetic screening for Down syndrome and open neural tube defects using maternal serum marker screening. *J Obstet Gynaecol Can* 1999;21:887-91.
20. Wald NJ, Hackshaw A, Stone R, Densum J. Serum alpha-fetoprotein and neural tube defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1993;13:1047-50.
21. Sohn YS, Kim MJ, Kwon JY, Kim YH, Park YW. The usefulness of fetal MRI for prenatal diagnosis. *Yonsei Med J* 2007;48:671-7.
22. Pugash D, Brugger PC, Bettelheim D, Prayer D. Prenatal ultrasound and fetal MRI: the comparative value of each modality in prenatal diagnosis. *Eur J Radiol* 2008;68:214-26.
23. Delisle M, Wilson RD. First trimester prenatal diagnosis: amniocentesis. *Semin Perinatol* 1999;23:414-23.
24. Zambelli H, Carelli E, Honorato D, Marba S, Coelho G, Carnevalle A, et al. Assessment of neurosurgical outcome in children prenatally diagnosed with myelomeningocele and development of a protocol for fetal surgery to prevent hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2007;23:421-5.
25. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med* 1993;329:821-7.
26. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen O. Ultrasound screening and perinatal mortality: Controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;35:100.
27. Saleem SN, Said AH, Abdel-Raouf M, El-Kattan EA, Zaki MS, Madkour N, et al. Fetal MRI in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected neural tube defects (NTDs)—impact on diagnosis and management decision. *Neuroradiology* 2009;51:761-72.
28. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. National Birth Defects Prevention Network. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:527-32.
29. Shurtleff DB, Luthy DA, Nyberg DA, Benedetti TJ, Mack LA. Meningomyelocele: management in utero and post natum. *Ciba Found Symp* 1994;181:270-86.
30. Hunt GM. The median survival time in open spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:568.
31. Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Pathophysiology, prevention and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:6-14.
32. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:899-903.
33. Kanit H, Özkan AA, Öner SR, Ispahi C, Endrikat JS, Ertan K. Chromosomal abnormalities in fetuses with ultrasonographically detected neural tube defects. *Clin Dysmorphol* 2012;20:190-3.
34. Drugan A, Johnson MP, Dvorin E, Moody J, Krivchenia EL, Schwartz D, et al. Aneuploidy with neural tube defects: another reason for complete evaluation in patients with suspected ultrasound anomalies or elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther* 1989;4:88-92.
35. Harmon JP, Hiatt AK, Palmer CG, Golichowski AM. Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects is cytogenetic evaluation warranted? *Obstet Gynecol* 1995;86:595-9.
36. Hume RF, Drugan A, Reichler A, Lampinen J, Martin LS, Johnson MP, et al. Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996;61:171-3.
37. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJ, Silver M, Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 1212 cases. *Am J Med Genet* 1998;77:317-21.
38. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:141-50.
39. De Marco P, Merello E, Cama A, Kibar Z, Capra V. Critical review: human neural tube defects: genetic causes and prevention. *Biofactors* 2011;37:261-8.
40. Alfarra HY, Alfarra SR, Sadiq MF. Neural tube defects between folate metabolism and genetics. *Ind J Hum Genet* 2011;17(3):126-31.
41. Aneji CN, Northrup H, Au KS. Deep sequencing study of the MTHFR gene to identify variants associated with myelomeningocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:84-90.
42. Wang XW, Luo YL, Wang W, Zhang Y, Chen Q, Cheng LY. Association between MTHFR A1298C polymorphism and neural tube defect susceptibility: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;251:e1-e7.
43. Cargill Y, Morin L, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Comité sur l'imagerie diagnostique. Tenue systématique d'un examen échographique obstétrical au cours du deuxième trimestre : Contenu d'un examen et d'un rapport exhaustifs. Directive clinique de la SOGC n° 223, mars 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:272-5.
44. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1623-8.
45. Benn PA, Borgida A, Home D, Briganti S, Collins R, Rodis JF. Down syndrome and neural tube defect screening—the value of using gestational age by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1056-61.
46. Lee W, Chaiworapongsa T, Romero R, Williams R, McNie B, Johnson A, et al. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by threedimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2002;21:619-26.
47. Malhotra N, Rao JP, Malhotra J, Malhotra N. Ultrasound for screening fetal malformations—has 3-D made a difference? *J SAFOG* 2012;2:7-10.
48. Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd PA. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. *J Med Screen* 2010;17:97-8.
49. Van den Hof MC, Wilson RD, Comité sur l'imagerie diagnostique de la SOGC. Marqueurs faibles foetaux en échographie obstétricale. Directive clinique de la SOGC n° 162, juin 2005. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:592-612.
50. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA, et al; Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Évaluation des anomalies congénitales structurales diagnostiquées pendant la période prénatale. Opinion de comité de la SOGC n° 234, septembre 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:875-81.
51. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy: report of U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. *Lancet* 1977;309:1323-32.

52. Taplin SH, Thompson RS, Conrad DA. Cost-justification analysis of prenatal maternal serum alpha-feto protein screening. *Med Care* 1988;26:1185–202.
53. Heckerling PS, Verp MS. A cost-effectiveness analysis of amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal genetic testing. *Med Care* 1994;32:863–80.
54. Bredaki FE, Wright D, Akolekar R, Cruz G, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein in normal pregnancy at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:274–9.
55. Bredaki FE, Poon LC, Birdir C, Escalante D, Nicolaides KH. Firsttrimester screening for neural tube defects using alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:109–14.
56. Stratmeyer ME, Greenleaf JF, Dalecki D, Salvesen KA. Fetal ultrasound: mechanical effects. *J Ultrasound Med* 2008;27:597–605.
57. Salomon LJ, Ville Y. Quality control of prenatal ultrasound. *Ultrasound Review* 2005;5:297–303.
58. Roberts CJ, Hibbard BM, Roberts EE, Ecans KT, Laurence KM, Robertson IB. Diagnostic effectiveness of ultrasound in detection of neural tube defect: the South Wales experience of 2509 scans (1977-1982) in high-risk mothers. *Lancet* 1983;2:1068–9.
59. Hosny IA, Elghawabi HS. Ultrafast MRI of the fetus: an increasingly important tool in prenatal diagnosis of congenital anomalies. *Magn Reson Imaging* 2010;28:1431–9.
60. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2009;29:402–11.
61. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:249–52.
62. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:268–71.
63. Scheier M, Lachmann R, Petros M, Nicolaides KH. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:625–9.
64. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaides KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:103–6.
65. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, Nicolaides KH. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:620–4.
66. Coakley FV, Glenn OA, Qayyum A, Barkovich AJ, Goldstien R, Filly RA. Fetal MRI: a developing technique for the developing patient. *AJR Am J Roentgenology* 2004;182:243–52.
67. Garel C. Fetal MRI: what is the future? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:123–8.
68. Glenn OA, Cuneo AA, Barkovich AJ, Hashemi Z, Bartha AI, Xu D. Malformations of cortical development- diagnostic accuracy of fetal MR imaging. *Radiology* 2012;263(3):843–55.
69. Girard N, Chaumoitte K, Chapon F, Pineau S, Barberet M, Brunel H. Fetal magnetic resonance imaging of acquired and developmental brain anomalies. *Semin Perinatol* 2009;33:234–50.
70. Ljubic A, Cetkovic A, Mikic AN, Stamenkovic JD, Jovanovic I, Opincal TS, et al. Ultrasound vs MRI in diagnosis of fetal and maternal complications. *Ultrasound Review* 2001;5(2/3):231–42.
71. Cannie M, Jani J, Dymarkowski S, Deprest J. Fetal magnetic resonance imaging: luxury or necessity? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:471–6.
72. Al-Mukhtar A, Kasprian G, Schmook MT, Brugger PC, Prayer D. Diagnostic pitfalls in fetal brain MRI. *Semin Perinatol* 2009;33:251–8.
73. Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:175–88.
74. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364:993–1004.
75. Patenaude Y, Pugash D, Lim K, Morin L, comité d'imagerie diagnostique de la SOGC. Utilisation de l'imagerie par résonance magnétique en obstétrique. Directive clinique de la SOGC n° 306, avril 2014. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:349–55.
76. Bulas D. Fetal magnetic resonance imaging as a complement to fetal ultrasonography. *Ultrasound Q* 2007;23:3–22.
77. Williams F, Griffiths PD. Spinal neural tube defects on in utero MRI. *Clin Radiol* 2013;68:e715–e22.
78. Ben-Sira L, Garel C, Malingier G, Constantini S. Prenatal diagnosis of spinal dysraphism. *Childs Nerv Syst* 2013;29:1541–52.
79. Körner H, Rodriguez L, Yero JLF, Schulze M, Horn A, Heredero L, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects and other disorders using an ultramicro-ELISA. Collaborative study in Cuba and in the German Democratic Republic. *Hum Genet* 1986;73:60–3.
80. Widlund KF, Gottvall T. Routine assessment of amniotic fluid alphafetoprotein in early second-trimester amniocentesis is no longer justified. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:67–71.
81. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367:2175–84.
82. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367:2185–93.
83. Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, Benson CB, Blumenthal I, Connolly S, et al. Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med* 2012;367:2226–32.
84. Shumway JB, Greenspoon JS, Khouzami AN, Platt LD, Blakemore KJ. Amniotic fluid alpha fetoprotein (AFAFP) and maternal serum alpha fetoprotein (MSAFP) in abdominal pregnancies: correlation with extent and site of placental implantation and clinical implications. *J Matern Fetal Med* 1996;5:120–3.
85. Laurence KM, Elder G, Evans KT, Hibbard BM, Hooles M, Roberts CJ. Should women at high risk of neural tube defect have an amniocentesis? *J Med Genet* 1985;22:457–61.
86. Nizard J. Amniocentesis: technique and education. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:152–4.
87. Wilson RD, Langlois S, Johnson JA, comité de la SOGC sur la génétique et comité du CCGM sur le diagnostic prénatal. Taux de perte foetale associée à l'amniocentèse menée au cours du deuxième trimestre. Opinion de comité de la SOGC n° 194, juillet 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:586–90.
88. Kooper AJ, de Bruijn D, van Ravenwaaij-Arts CMA, Faas BHW, Creemers JWT, Thomas CMG, et al. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AFAFP assays for the detection of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2007;27:29–33.
89. Król M, Sibiński M, Stefanski M, Synder M. Assessment of life quality in children with spina bifida. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2011;76:52–5.
90. Barf AJ, Post MW, Verhoef M, Jennekens-Schinkel A, Gooskens RH, Prevo AJ. Life satisfaction of young adults with spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:458–63.
91. Hunt GM, Oakeshott P. Outcome in people with open spina bifida at age 35: prospective community based cohort study. *BMJ* 2003;326:1365–6.
92. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:114–20.
93. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. *Eur J Pediatr* 2011;170:1391–400.
94. ACOG Committee on Practice Bulletins. Neural tube defects. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. No 44, July 2003 (Replaces Committee Opinion Number 252, March 2001). *Obstet Gynecol* 2003;102:203–13.

95. Vindla S, Sahota DS, Coppens M, James DK. Computerized analysis of behavior in fetuses with congenital abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:302–9.
96. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:114–20.
97. Cochrane D, Aronyk K, Sawatzky B, Wilson D, Steinbok P. The effects of labour and delivery on spinal cord function and ambulation in patients with meningomyelocele. *Child Nerv Syst* 1991;7:312–5.
98. Bensen JT, Dillard RG, Burton BK. Open spina bifida: does cesarean section delivery improve diagnosis? *Obstet Gynecol* 1988;71:532–4.
99. Sakala EP, Andree I. Optimal route of delivery for meningomyelocele. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:209–12.
100. Hill AE, Beattie F. Does caesarean section delivery improve neurological outcome in open spina bifida? *Eur J Pediatr Surg* 1994;4(Suppl 1):32–4.
101. Merrill DC, Goodwin P, Burson JM, Sato Y, Williamson R, Weiner CP. The optimal route of delivery for fetal meningomyelocele. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:235–40.
102. Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, Hollenback KA, Hickok DE, Nyberg DA, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med* 1991;324:662–6.
103. Simpson JL, Greene MF. Fetal surgery for myelomeningocele? *N Engl J Med* 2011;364:1076–7.
104. Dickens BM, Cook RJ. Ethical and legal issues in reproductive health. Legal and ethical issues in fetal surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115:80–3.
105. Barry S. Quality of life and myelomeningocele: an ethical and evidence-based analysis of the Groningen protocol. *Pediatr Neurosurg* 2010;46:409–14.
106. Boyd PA, DeVigan D, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, EUROCAT working group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008;115:689–96.
107. Désilets V, Oligny LL, comité sur la génétique et comité consultatif de médecine familiale de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Autopsies fœtales et périnatales dans les cas d'anomalies fœtales diagnostiquées avant la naissance en présence d'un caryotype normal. Mise à jour technique de la SOGC n° 267, octobre 2011. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1047–57.
108. Miller EC, Liu N, Wen SW, Walker M. Why do Canadian women fail to achieve optimal pre-conceptional folic acid supplementation? An observational study. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1116–23.
109. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W, Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.