

- [7] Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Pediatrics. 2005; 116:e356-e363.
- [8] Yaziki M, Karaca I, Arikan A, Erikci V, Entesel B, Temir G, et al. Congenital eventration of the diaphragm in children: 25 years' experience in three pediatric surgery centers. Eur J Pediatr Surg. 2003; 13:298-301.
- [9] Robert E, Källen B, Harris J. The epidemiology of diaphragmatic hernia. Eur J Epidemiol. 1997; 13(6):665-73.
- [10] Skari H, Björnland K, Frenckner B, Friberg LG, Heikkinen M, Hurme T, et al. Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: Predictors of mortality. J Pediatr Surg. 2000; 37:1269-75.
- [11] Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: Risk factors and survival in metropolitan Atlanta, 1968-1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003; 67:261-7.
- [12] Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. Births Defects Res. 2006; 76:170-4.
- [13] Laye MR, Rehberg JF, Kosek MA, Bufkin LK, Bofill JA. J Miss State Med Assoc. 2007; 48(3):67-71.
- [14] Deslauriers J. Eventration of the diaphragm. Chest Surg Clin N Am. 1998; 8(2):315-30.
- [15] Geary MP, Chitty LS, Morrisson JJ, Pierro A, Rodeck CH. Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernias. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998; 12:107-11.
- [16] Honore LH, Torfs CP, Curry CJR. Possible association between the hernia of Morgagni and trisomy 21. Am J Med Genet. 1993; 17(4):269-71.
- [17] Garne E, Haeusler, Barisic I, Gjergia R, Stoll C, Clementi M, Euroscan Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 19(4):329-33.
- [18] Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthuis I, Robert-Gnansia E et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29:276-3.
- [19] Gallot D, Coste K, Francannet C, Laurichesse H, Boda C, Ughetto S, et al. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience in Auvergne (France). Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biology. 2006; 125:202-5.

La vérification du caryotype fœtal est-elle justifiée devant la découverte anténatale de pieds varus équins isolés ?

Isabelle Perthuis (cemc-auvergne@wanadoo.fr)¹, Ludivine de Brosses², Emmanuelle Amar², Christine Francannet¹

1 / Centre d'étude des malformations congénitales en Auvergne, Chamalières, France 2 / Registre des malformations en Rhône-Alpes, Faculté de médecine Laennec, Lyon, France

Résumé/Abstract

Lorsque des pieds varus équins (PVE) sont dépistés en prénatal sans aucune autre anomalie fœtale associée, se pose la question de l'indication d'une amniocentèse. L'attitude à adopter est actuellement controversée. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt du caryotype fœtal après dépistage prénatal de PVE isolés à partir des données de population de deux registres français de malformations congénitales.

Tous les dossiers d'enfants porteurs de PVE recensés par les registres entre janvier 2000 et décembre 2004 ont été analysés rétrospectivement. Seuls les cas avec un dépistage prénatal de pieds bots isolés ont été inclus.

Durant la période étudiée, 653 enfants porteurs de pieds varus ont été identifiés, dont 138 répondent aux critères d'inclusion. Le caryotype fœtal a été vérifié pour 42 % d'entre eux. Avec un recul de plus de 3 ans, le caractère isolé des PVE semble confirmé pour 129 enfants et des anomalies mineures étaient associées chez 8 enfants. Pour 1 enfant, le caryotype fœtal a révélé une trisomie 2 partielle et la grossesse a été interrompue.

Les dernières études publiées concluaient en l'absence de lien significatif entre PVE isolés en anténatal et aneuploïdie. Avec un risque de 1/138, il semble ici prématûr de conclure que le diagnostic prénatal de pieds bots isolés n'est pas une indication d'amniocentèse. La poursuite de l'analyse des données durant plusieurs années est nécessaire.

Mots clés/Key words

Pied bot, pied varus équin, registre, malformation congénitale, diagnostic anténatal, caryotype fœtal / Clubfoot, talipes equinovarus, registry, congenital malformation, prenatal diagnosis, fetal karyotype

Is fetal karyotyping justified after prenatal diagnosis of isolated clubfoot?

When talipes equinovarus are prenatally detected without any other associated fetal anomaly, the question of amniocentesis is evaluated. There is actually controversy about the attitude to be adopted. The purpose of this study is to evaluate the appropriateness of fetal karyotyping after prenatal diagnosis of isolated clubfoot from the population database of two French regional registries of congenital malformations.

All children registered with clubfoot by the registries between January 2000 and December 2004 were retrospectively analyzed. Only cases with prenatal diagnosis of isolated clubfoot were included.

During the study period, 653 children with talipes equinovarus were identified, and 138 were included. Fetal karyotype was verified for 42% of them. With more than 3 years backwards, isolated clubfoot seems confirmed for 129 children and minor abnormalities were associated for 8 children. For 1 child, the fetal karyotype revealed a partial trisomy 2, and the pregnancy was interrupted.

The last studies published concluded the absence of association between isolated clubfoot prenatally diagnosed and aneuploidy. With a risk of 1/138, it seems premature to conclude that prenatal diagnosis of isolated clubfoot is not an indication of amniocentesis. The continuation of the study during several years is necessary.

Introduction

Le pied varus équin (PVE) est une malformation de l'ensemble des tissus situés sous le genou avec fixation du pied en varus, équin et supination. On observe une déviation irréductible de l'arrière pied à la fois dans le plan frontal (varus), sagittal (équin) et horizontal (rotation médiale du bloc calcaneo-pédieux). Cette position est fixée par des rétractions capsulo-ligamentaires et musculo-tendineuses.

Sa prévalence est de 1 à 3 pour 1 000 naissances vivantes, avec un sexe-ratio de 2 garçons pour 1 fille [1].

Les PVE peuvent être associés à d'autres malformations (notamment anomalies de fermeture du tube neural) ou intégrés dans le tableau clinique de syndromes génétiques, de maladies neuromusculaires ou d'aneuploidies. Dans environ 50 % des cas, les PVE sont bilatéraux. Le taux d'aneuploidies associées est équivalent dans les formes bilatérales ou unilatérales [2,3]. Les PVE isolés sont dits idiopathiques. Leur étiologie est inconnue, mais l'existence de formes familiales est en faveur d'une hérédité multifactorielle avec implication de causes génétiques et environnementales.

Lorsque des PVE sont dépistés en anténatal, la future mère est orientée en centre de référence de diagnostic prénatal pour bénéficier d'un suivi échographique spécialisé à la recherche d'anomalies fœtales associées. Il n'existe actuellement pas de consensus sur la conduite à tenir devant le diagnostic anténatal de PVE isolés. La question est de savoir si le risque d'aneuploidie justifie un prélèvement de liquide amniotique comportant un risque iatrogène de perte fœtale (estimé entre 0,5 et 1 %) [4].

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de vérifier le caryotype foetal suite au diagnostic prénatal de PVE isolés, à partir des données de population de deux registres de malformations : le Centre d'étude des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) et le registre Centre-Est (qui surveillait les malformations en Rhône-Alpes, Jura et Bourgogne) [5].

Matériel et méthodes

Tous les dossiers d'enfants porteurs de PVE recensés par le CEMC-Auvergne et le registre Centre-Est du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2004 ont été analysés rétrospectivement (morts fœtales *in utero* (MFIU) et interruptions médicales de grossesse (IMG) comprises).

Les critères d'inclusion retenus étaient :

- le dépistage prénatal des pieds bots ;
- l'absence de malformations associées retrouvées aux échographies spécialisées ;
- une croissance fœtale normale ;
- une mobilité fœtale normale ;
- une quantité normale de liquide amniotique ;
- l'absence d'autre indication de caryotype fœtal (hyperclarté nucale, marqueurs sériques, translocations familiales connues...).

La méthodologie utilisée pour le recueil et l'analyse des données est celle utilisée habituellement par les registres [5], exposée dans l'article de Perthus *et coll.*, p. 246 dans ce même numéro. Comme pour toutes les malformations recensées, le diagnostic de pieds varus peut avoir été fait en prénatal ou en post-natal (avant la fin de la première année de vie des enfants, qui peuvent toutefois être enregistrés jusqu'à l'âge de 24 mois). Une fois l'enfant recensé, des précisions diagnostiques peuvent être enregistrées sans limitation de durée. Une collaboration étroite existe entre les registres et les services intervenant dans le diagnostic et la prise en charge des enfants porteurs de malformations. Par exemple, dès lors qu'un enfant est porteur de malformation ou anomalie chromosomique, les services de génétique et de cytogénétique le signalent systématiquement aux médecins du registre, quel que soit son âge.

Pour analyser les différences de pratiques, les régions couvertes par les registres seront séparées en 3 centres : Auvergne, Rhône-Alpes, Jura + Bourgogne. Cette distinction reflète plus justement les habitudes locales de prescription que la comparaison simple Auvergne/Centre-Est.

L'analyse des données est effectuée sur les logiciels Access® et Epilinfo® version 6.0. Les tests statistiques univariés utilisés sont le Chi2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et le t test de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité statistique est fixé pour $p < 0,05$.

Résultats

Durant les 5 années étudiées, 653 enfants porteurs de PVE ont été recensés par le registre Centre-Est et le CEMC-Auvergne, correspondant à une prévalence de 1,2 pour 1 000 naissances (MFIU et IMG comprises). Le sexe-ratio garçon-fille était de 1,9. Chez ces enfants, avec un recul actuel de plus de trois ans, les PVE étaient :

- isolés dans 63,7 % des cas (416/653) ;
- associés à d'autres malformations dans 25 % des cas (163/653) ;
- associés à une anomalie chromosomique dans 6,7 % des cas (44/653) ;
- intégrés à un syndrome identifié dans 4,6 % des cas (30/653).

Chez 258 enfants (39,5 % des cas), les PVE ont été dépistés avant la naissance.

Les critères d'inclusion ont été remplis pour 138 enfants (53,5 % des enfants dépistés) (figure).

Chez ces 138 enfants, le diagnostic prénatal a été réalisé en moyenne à 23,2 semaines d'aménorrhée (SA) (réparti entre 14 et 36 SA). L'âge maternel moyen était de 29,8 ans (écart-type = 5,0). Les PVE étaient bilatéraux dans 61,6 % des cas et unilatéraux dans 34,1 % des cas, la latéralité étant inconnue pour 4,3 % des cas. Chez 28 enfants (20,3 %), on retrouve des antécédents familiaux de PVE dans la fratrie ou chez les descendants directs.

Le caryotype fœtal a été vérifié chez 58 enfants (42,0 % des inclusions). Ce taux est équivalent qu'il y ait ou non des antécédents familiaux de PVE.

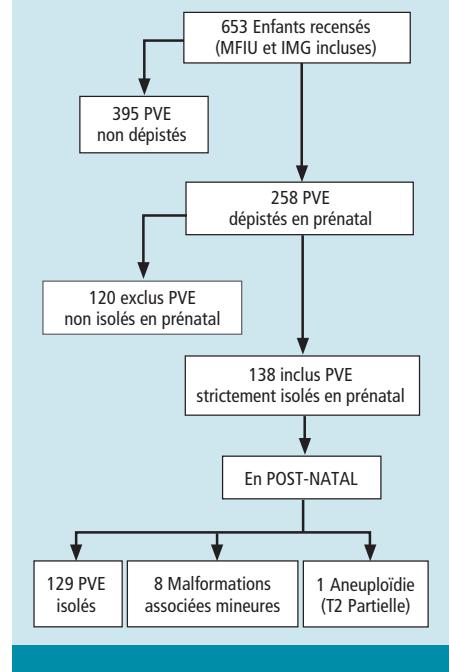
Le caryotype a plus fréquemment été prescrit devant une atteinte bilatérale : 51,8 % des cas (44/85), contre 27,7 % lorsque l'atteinte était unilatérale (13/47) ($p=0,007$).

La recherche de différences de pratiques selon le découpage de la population en 3 centres (Auvergne, Rhône-Alpes et Jura/Bourgogne) montre que le lieu de recensement influence également ce taux de prescription. En effet, un caryotype a été réalisé dans 64,0 % des cas en Auvergne, contre seulement 35,8 % en Rhône-Alpes ($p < 0,05$) (tableau 1). Ces différences de pratiques ne concernent que les atteintes bilatérales (tableau 2).

A la naissance, et avec un recul actuel de plus de 3 ans :

- le caractère isolé des PVE semble confirmé pour 129 enfants (93,5 % des cas) ;
- des malformations associées mineures sont décelées chez 8 enfants (5,8 % des cas) (tableau 3) ;
- chez 1 enfant (0,7 % des cas), le caryotype était anormal et la grossesse a été interrompue à 27 SA. Il s'agissait d'une trisomie 2 partielle secondaire au déséquilibre d'une translocation parentale. La formule chromosomique exacte n'a pas été retrouvée dans le dossier.

Figure Répartition des enfants porteurs de pieds varus équins recensés par le CEMC-Auvergne et le registre Centre-Est, France, 1^{er} janvier 2000-31 décembre 2004 / Figure Distribution of children carriers of talipes equinovarus registered by the Auvergne-CEMC and the East Central registry, France, 1 January 2000-31 December 2004



Discussion

La nécessité de vérifier le caryotype fœtal secondairement à la découverte anténatale de pieds varus isolés est actuellement controversée. Les pieds bots font effectivement partie du tableau clinique de certaines anomalies chromosomiques (notamment les trisomies 13 et 18), mais ils ne sont alors pas isolés et les anomalies fœtales associées sont en

Tableau 1 Taux global de prescription de caryotypes par centre de diagnostic prénatal ($p = 0,004$), CEMC-Auvergne et registre Centre-Est, France, 1^{er} janvier 2000 - 31 décembre 2004 / Table 1 Overall rate of karyotype prescriptions by prenatal diagnosis centre, ($p = 0,004$), Auvergne-CEMC and the East Central Registry, France, 1 January 2000 - 31 December 2004

Centre	Caryotype fœtal		Total
	Oui	Non	
Auvergne	16	64,0 %	25
Jura + Bourgogne	8	44,4 %	18
Rhône-Alpes	34	35,8 %	95
Total	58	42,0 %	138

Tableau 2 Taux de prescription de caryotypes par centre de diagnostic prénatal, pour les atteintes bilatérales ($p = 0,003$), CEMC-Auvergne et registre Centre-Est, France, 1^{er} janvier 2000 - 31 décembre 2004 / Table 2 Rate of karyotype prescriptions by prenatal diagnosis centre for bilateral afflictions, ($p = 0,003$), Auvergne-CEMC and the East Central Registry, France, 1 January 2000 - 31 December 2004

Centre	Caryotype fœtal		Total
	Oui	Non	
Auvergne	16	84,2 %	19
Jura + Bourgogne	8	57,1 %	14
Rhône-Alpes	20	38,5 %	52
Total	44	51,8 %	85

général au premier plan échographiquement et suffisamment sévères pour évoquer une aneuploïdie et justifier le caryotype.

En 1998, des auteurs recommandaient la réalisation d'une amniocentèse devant des pieds bots isolés à partir de l'analyse d'une série de 68 fœtus dont 4 (soit 5,9 %) avaient un caryotype anormal [6]. Il s'agissait de 2 anomalies de nombre des gonesomes, d'une trisomie 21 et d'une trisomie 18. Cependant, les PVE ne font pas partie du tableau clinique habituel des anomalies gonesomiques : cette association peut être considérée ici comme fortuite, ne modifiant ni le pronostic foetal ni la prise en charge obstétricale (les anomalies gonesomiques ne sont pas une indication habituelle d'IMG). Pour ce qui est de la trisomie 21, étant donnée la période étudiée (début des années 1990), les mères n'ont pas bénéficié des stratégies de dépistage telles qu'elles existent actuellement (clarté nucale, marqueurs sériques) et qui auraient peut-être permis aujourd'hui le dépistage du fœtus par un point d'appel autre que le pied bot. De plus, le spectre phénotypique de la trisomie 21 ne comporte habituellement pas de PVE. Quant au fœtus porteur de trisomie 18, il est inexact de le considérer comme porteur de pieds bots isolés puisqu'une arthrogypose et une artère ombilicale unique avaient également été dépistées (mais non considérées par les auteurs comme des malformations associées).

Dans d'autres études concernant des séries de 35 et 52 fœtus avec un diagnostic prénatal de PVE (isolés ou complexes), les cas porteurs d'anomalies chromosomiques avaient toujours des malformations sévères dépistées associées aux pieds bots [2,7].

Deux autres séries de 17 et 51 fœtus présentant des critères d'inclusion similaires aux nôtres sont également rapportées dans la littérature [8,9]. Aucun enfant ne présentait d'anomalie chromosomique et le caractère isolé de la malformation a été confirmé à la naissance. Les auteurs concluent à l'absence d'indication d'amniocentèse devant des pieds bots isolés.

La série de 138 enfants présentée ici est issue de données de population recueillies par deux registres de malformations (CEMC-Auvergne et Centre-Est) durant cinq années.

Le choix de la période étudiée a permis de disposer d'une population de mères ayant bénéficié d'une politique homogène de dépistage des anomalies chromosomiques. En effet, les indications du caryotype foetal ont évolué depuis la fin des années 1990 avec l'apparition de techniques de dépistage, telles que la mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du premier trimestre et le dosage des marqueurs sériques maternels au second trimestre, qui se sont mises en place en routine progressive depuis cette époque. Débuter le recueil de

Tableau 3 Malformations associées au PVE non dépistées en prénatal, France, 1^{er} janvier 2000 - 31 décembre 2004 / Table 3 Unscreened prenatal talipes equinovarus related malformations, France, 1 January 2000 - 31 December 2004

	Caryotype	Latéralité des PVE
Main botte unilatérale	Non fait	Bilatéral
Aphalangie distale partielle des doigts	Non fait	Unilatéral
Anomalies orteils + atrésie des choanies	Normal	Bilatéral
Appendice prétragien unilatéral	Normal	Unilatéral
Fente palatine	Non fait	Unilatéral
Anomalies costales	Normal	Unilatéral
Communication inter-ventriculaire membraneuse	Normal	Bilatéral
Atrésie jéjunale	Normal	Bilatéral

données au 1^{er} janvier 2000 a permis d'avoir une population répondant strictement aux mêmes critères d'inclusion durant toute la période analysée (même mode d'évaluation du risque individuel d'aneuploïdie).

Chez ces 138 enfants ayant bénéficié d'un diagnostic prénatal de PVE isolés, le caryotype foetal a été vérifié dans moins de la moitié des cas. Chez ces fœtus avec un niveau de risque initial d'aneuploïdie similaire (dans les conditions actuelles de dépistage), la prescription du caryotype semble avoir dépendu à la fois de la latéralité de l'anomalie et des habitudes locales. En effet, le taux d'amniocentèse est environ 2 fois plus élevé en Auvergne qu'en Rhône-Alpes. En Auvergne, les formes bilatérales ont abouti presque toujours à une vérification du caryotype (84,2 % des cas), tandis qu'en Rhône-Alpes ce taux est similaire quelle que soit la latéralité. Ces résultats reflètent l'absence de consensus actuel concernant la conduite à tenir devant des PVE isolés en prénatal. Des équipes ont toujours à tort la notion que les formes bilatérales sont davantage liées à des aneuploïdies [2,3].

Pour 93,5 % des cas, les PVE semblent être effectivement isolés (recul de plus de trois ans pour les dernières inclusions, aucune malformation ou anomalie chromosomique associée rapportée par les correspondants des registres). Dans 5,8 % des cas, la découverte post-natale de malformations mineures associées n'a été préjudiciable ni à la prise en charge ni au pronostic.

Enfin, pour 1 enfant sur 138, le caryotype foetal a révélé une trisomie 2 partielle secondaire au déséquilibre d'une translocation parentale. La formule chromosomique exacte n'a malheureusement pas été retrouvée. Des publications récentes ont démontré un lien existant entre des délétions de la

région 2q31-33 et des PVE idiopathiques [10], et il est possible que les points de cassure de cette translocation concernent cette région.

Les dernières études publiées [2,7-9] concluaient en l'absence d'indication d'amniocentèse devant la découverte anténatale de PVE isolés (risque inférieur au risque iatrogène de perte foetale). Cette série de 138 cas est la plus grande actuellement rapportée. Le risque d'aneuploïdie (1/138) est ici supérieur au seuil de risque de 1/250 fixé en France pour proposer une amniocentèse à la suite du dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels au second trimestre de la grossesse [11]. Mais il s'agit ici d'une anomalie chromosomique rare (et non pas d'une trisomie 21), concernant possiblement une région impliquée dans les PVE idiopathiques. Il est cependant difficile devant ces résultats de recommander de ne pas réaliser d'amniocentèse devant des PVE isolés. Une poursuite de l'analyse des données sur plusieurs années est nécessaire avant de conclure formellement. Il est néanmoins indispensable d'adresser toute découverte anténatale de PVE au centre régional de référence de diagnostic prénatal pour un suivi échographique spécialisé.

Références

- [1] Barker S, Chesney D, Miedzybrodzka Z, Maffuli N. Genetics and epidemiology of idiopathic congenital talipes equinovarus. *J Pediatr Orthop.* 2003; 23:265-72.
- [2] Rijhsinghani A, Yankowitz J, Kanis AB, Mueller GM, Yankowitz DK, Williamson A. Antenatal sonographic diagnosis of clubfoot with particular attention to the implications and outcomes of isolated club foot. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11:103-6.
- [3] Mammen L, Benson CB. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med.* 2004; 23(4):497-500.
- [4] Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling. A systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2007; 110(3):687-94.
- [5] Robert-Gnansia E, Amar E, Francannet C, Patouraux MH, Bethenod I, Desvignes G *et al.* Le registre France Centre-Est de malformations congénitales. *Environnement Risques Santé* 2005; 4(6):385-93.
- [6] Shipp TD, Benacerraf BR. The significance of prenatally identified isolated clubfoot: is amniocentesis indicated? *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(3): 600-2.
- [7] Bar On E, Mashiach R, Inbar O, Weigl D, Katz K, Meizner I. Prenatal ultrasound diagnosis of clubfoot. Outcome and recommendations for counseling and follow-up. *J Bone Joint Surgery Br.* 2005; 87(7):990-3.
- [8] Woodrow N, Tran T, Umstad M, Graham HK, Robinson H, de Crespigny L. Mid-trimester ultrasound diagnosis of isolated talipes equinovarus : accuracy and outcome for infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998; 38(3):301-5.
- [9] Malone FD, Marino T, Bianchi DW, Johnston K, D'Alton ME. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: is karyotyping indicated? *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3):437-40.
- [10] Ester AR, Tyerman G, Wise CA, Blanton SH, Hecht JT. Apoptotic gene analysis in idiopathic talipes equinovarus (clubfoot) *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 462:32-7.
- [11] Senat M-V, Rozenberg P, Bernard J-P, Ville Y. Dépistage de la trisomie 21: valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2001; 30:11-27.