

Les registres peuvent être le point de départ d'études plus approfondies, nécessitant un recueil plus complet. Leur exhaustivité sur une base géographique donnée les affranchit des biais de recrutement liés aux études réalisées dans des centres spécialisés.

Au-delà de la surveillance et de l'identification d'agents tératogènes, les registres participent à l'évaluation des stratégies de dépistage et de diagnostic anténatal et des prises en charge qui en découlent. Les études présentées dans ce numéro illustrent l'intérêt des travaux de recherche menés à partir de données de registres de malformations congénitales, à la fois pour éclairer les politiques de santé publique et améliorer :

- l'accès au diagnostic, en étudiant les facteurs qui favorisent cette accessibilité tout en respectant bien entendu les souhaits et les convictions des parents ;
- la qualité du diagnostic, en proposant et en validant des stratégies diagnostiques afin de mieux préciser la nature de l'anomalie et sa sévérité ;
- le pronostic de certaines anomalies, en fonction notamment de leur prise en charge à la naissance après diagnostic prénatal.

Les registres de malformations congénitales constituent des outils indispensables à la surveillance, à la recherche et aux décideurs. L'importance des enjeux de santé publique justifie une collaboration internationale, concrétisée au niveau européen par les réseaux Eurocat (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*) et *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*, auxquels les registres français participent.

Aujourd'hui, on est en droit d'espérer que l'existence et la qualité de ces registres permettront d'éviter une nouvelle catastrophe de l'ampleur de celle de la thalidomide.

État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008

Isabelle Perthus (cemc-auvergne@wanadoo.fr)¹, Emmanuelle Amar², Catherine De Vigan³, Bérénice Doray⁴, Christine Francannet¹

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

3 / Registre des malformations congénitales de Paris, Inserm, UMR S 149, IFR 69, Unité de recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes, Paris, France

4 / Registre des malformations congénitales d'Alsace, Laboratoire de génétique médicale, Faculté de médecine, Strasbourg, France

Résumé / Abstract

Les registres de malformations congénitales ont été mis en place dans de nombreux pays industrialisés à la suite du drame de la thalidomide, responsable de la naissance de milliers d'enfants porteurs de malformations sévères entre 1956 et 1961.

La France compte actuellement quatre registres de malformations : le registre de Paris, le registre d'Alsace, le registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera) et le Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne). Ces registres assurent la surveillance épidémiologique systématique des issues de grossesse de 14 départements, soit environ 16 % des naissances françaises. Ils font partie de réseaux internationaux de registres de malformations. À l'initiative de l'Institut de veille sanitaire (InVS), ils travaillent actuellement à l'harmonisation de leurs pratiques en vue de se fédérer en réseau national.

Le rôle premier de ces registres de population est la détection précoce de clusters de malformations, secondaires à l'introduction d'un nouvel agent tératogène dans l'environnement. Ainsi, les données de l'ancien registre Centre-Est ont permis la détection de l'effet tératogène du valproate de sodium vis-à-vis du spina bifida. Avec le développement des mesures de prévention, cette mission de surveillance-alerte a progressivement été complétée par un rôle primordial d'évaluation en population de l'impact des politiques de santé publique dans le domaine de la périnatalité.

Registries of congenital malformations in France: situation in 2008

Registries of congenital malformations were implemented in many industrialised countries following the drama of thalidomide, responsible for the birth of thousands severe malformed children between 1956 and 1961.

There are actually four birth defects registries in France: in the regions of Paris, Alsace, Auvergne (CEMC-Auvergne), and Rhône-Alpes (REMERA). These registries provide the systematic epidemiological surveillance of end of pregnancy in 14 French districts, which represents approximately 16% of French births. They are a part of international networks of registers of congenital malformations. Currently, upon the request of the French Institute for Health Surveillance (Institut de veille sanitaire – InVS), they are working on the harmonization of their practices so as to federate into a national network.

The main purpose of these population based registers is to detect as early as possible birth defects clusters caused by the introduction of a new teratogen in the environment. This is how the teratogenic effect of valproic acid on spina bifida was detected by the data of the old Centre-Est registry (east central region).

With the development of prevention measures, this alert-surveillance goal was gradually completed by an essential role of assessing the impact of public health policies during the perinatal period in the population.

Mots clés / Key words

Registre, malformation congénitale, France / Registry, congenital malformation, France

Introduction

Les malformations congénitales concernent environ 3 % des naissances vivantes et 20 % des mort-nés. Elles sont responsables de 20 à 30 % des causes de mortalité infantile dans les pays de la Communauté européenne. On estime que 5 à 10 % des malformations relèvent de causes exogènes

ou environnementales et 20 à 30 % de causes génétiques ou endogènes (mutations géniques ou anomalies chromosomiques). Dans près de 60 % des cas, l'origine réelle de la malformation reste inconnue [1].

Au niveau international, les professionnels de santé, les gouvernements et le grand public ont été

sensibilisés à la question des malformations congénitales, et notamment au caractère potentiellement tératogène des médicaments, suite à la tragédie de la thalidomide dans les années 1960.

Mis au point par un laboratoire allemand, ce médicament hypnotique et sédatif a été commercialisé dès 1955 et a rapidement été vendu sous licence

dans 46 pays. Le premier enfant porteur d'une embryopathie causée par la thalidomide semble être né en décembre 1956, mais il a fallu attendre 1961 pour que Wiedemann décrive le syndrome de phocomélie et que l'épidémie soit reconnue. La même année, le lien causal entre la thalidomide et ce syndrome était établi. Le produit était retiré du marché fin 1961, après la naissance d'environ 4 000 enfants porteurs de malformations sévères [2].

Le délai de plusieurs années entre les premières observations d'enfants porteurs d'associations de malformations graves caractéristiques de la thalidomide et la relation avec le facteur tératogène s'explique par l'absence à l'époque de regroupement et d'échange des observations au niveau national et international.

La mise en place de systèmes de surveillance des malformations congénitales s'est alors imposée comme indispensable dans de nombreux pays industrialisés, le système reconnu le plus adapté étant celui du registre de morbidité.

En France, les registres de morbidité ont été mis en place progressivement à la suite d'initiatives locales essentiellement dans trois domaines : les malformations congénitales, mais aussi le cancer et les cardiopathies ischémiques [3].

Le Comité national des registres (CNR) a été créé par arrêté le 10 février 1986, afin d'encadrer le développement de ces structures. Il est placé sous la double tutelle des ministères chargés de la Santé (représenté par l'Institut de veille sanitaire) et de la Recherche (représenté par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale). Cette double tutelle fait des registres de morbidité des structures à la fois de santé publique et de recherche.

La procédure de qualification des registres par le CNR a été mise en place par l'arrêté du 6 novembre 1995. Jusqu'alors, le CNR avait essentiellement un rôle d'expertise des registres en place et un rôle moteur pour la valorisation de leurs données.

Cet arrêté définit un registre comme « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. »

La France compte actuellement quatre registres de malformations congénitales surveillant systématiquement les issues de grossesse de 14 départements, ce qui correspond en moyenne à 129 000 naissances annuelles, soit 16 % des naissances françaises.

Les registres français

Le registre des malformations congénitales de Paris

Le projet de surveillance des malformations congénitales a été initié à Paris dès 1975, aboutissant à la création officielle du registre en 1981. Le registre couvre les 38 000 naissances annuelles, interruptions médicales de grossesse (IMG) comprises, des mères résidant à Paris ou dans les départements de la petite couronne (92, 93, 94) et accouchant à Paris.

Il est reconnu par le CNR comme « registre associé à l'Inserm et à l'Institut de veille sanitaire », et son financement est assuré par ces deux structures [4]. Il fait partie du réseau européen de registres de malformations Eurocat et du réseau international de l'*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR).

Le registre des malformations d'Alsace

Le registre des malformations congénitales d'Alsace a succédé depuis 2005 au registre des malformations congénitales du Bas-Rhin mis en place de 1979 à 2002. Ce registre n'était plus qualifié par le CNR depuis 2000.

À l'initiative de tous les partenaires du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal de Strasbourg, un médecin généticien a accepté de poursuivre l'étude épidémiologique des malformations, avec extension de la surveillance à toute la région Alsace. Le registre des malformations congénitales d'Alsace, association loi 1901, a été créé officiellement en 2005. La procédure de reconnaissance par le CNR est en cours.

La population couverte est celle des 23 000 naissances annuelles (IMG comprises) des mères résidant et accouchant dans les deux départements alsaciens.

Le registre a renoué depuis 2006 une collaboration avec les autres structures internationales de registres de malformations (Eurocat et ICBDSR), ainsi qu'avec les structures chargées de la prévention et la prise en charge des maladies rares (*Network for Epidemiological and Public Health data collection on Rare Diseases* - NEPHIRD).

Le registre des malformations congénitales en Rhône-Alpes (Remera) et le Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) : une histoire commune

Le registre Centre-Est des malformations congénitales a été créé en 1978 à l'initiative de la société d'assurances Groupama dans le cadre de l'Institut européen des génomutations. La surveillance initiale de la région Rhône-Alpes s'est étendue à l'Auvergne en 1983, puis au Jura, la Côte-d'Or, la Nièvre et la Saône-et-Loire. Il faisait partie des réseaux internationaux Eurocat et ICBDSR.

Ce registre surveillait en moyenne 105 000 naissances annuelles, soit 13 % des naissances françaises [5]. Il a été contraint de déposer le bilan le 31 décembre 2006 pour des raisons financières (suppression de la subvention allouée par Groupama, principale source de financement du registre).

En janvier 2007, le registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera), association loi 1901, lui a succédé. Il couvre la population des mères accouchant dans les départements du Rhône, de l'Isère, de la Loire et de la Savoie, correspondant à 56 000 naissances annuelles.

Le registre de la région Auvergne est devenu indépendant financièrement en 1997 sous le nom de CEMC-Auvergne (Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne), association loi

1901 créée grâce au soutien des acteurs de la périnatalogie en Auvergne. Des liens privilégiés ont persisté avec le registre Centre-Est : méthodologie commune, transmission trimestrielle des données, études collaboratives.

Le CEMC-Auvergne couvre les 14 000 naissances annuelles des mères accouchant dans l'un des quatre départements de la région Auvergne, qu'elles résident ou non dans la région. Depuis janvier 2008, la surveillance s'est étendue au département de la Corrèze, correspondant en moyenne à 2 500 naissances annuelles.

Le CEMC-Auvergne a bénéficié jusqu'à présent de la qualification du registre Centre-Est, auquel il est resté associé jusqu'à sa disparition. La collaboration avec Eurocat est poursuivie. Il a reçu un avis favorable du CNR concernant la prolongation de sa qualification jusqu'au 31 décembre 2008. La procédure de renouvellement de qualification est en cours.

Une méthodologie concordante mais non superposable

Les critères de recensement des cas

Ils sont similaires pour tous les registres :

- tous les enfants malformés sont répertoriés, qu'ils soient nés vivants ou mort-nés après une grossesse de 22 semaines d'aménorrhée (SA) au moins, ou que la grossesse ait été interrompue pour malformation fœtale quel qu'en soit le terme ;
- tous les types de malformations sont pris en compte, qu'il s'agisse de malformations isolées ou de syndromes polymalformatifs identifiés ou non identifiés, à caryotype normal ou anormal ;
- seules sont exclues, si elles ne sont pas associées à d'autres malformations, les erreurs innées du métabolisme et les malformations mineures ou déformations :
 - les ressauts de hanche sans luxation vraie ;
 - les déformations du pied (seuls les pieds bots sont enregistrés) ;
 - les petits angiomes ou naevi de surface inférieure à 4 cm² ;
 - les hernies inguinales et les hernies ombilicales ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale ;
 - les persistance de canal artériel isolées chez les enfants prématurés d'un poids inférieur à 2 500 g ;
 - les sténoses hypertrophiques du pylore ;
 - les ectopies testiculaires.

Cependant, le délai d'enregistrement des cas après la naissance est discordant : il est de huit jours pour le registre de Paris, de deux ans pour le registre d'Alsace, tandis que pour Remera et le CEMC-Auvergne, le diagnostic de malformation doit avoir été effectué avant la fin de la première année de vie, mais les enfants peuvent être enregistrés jusqu'à l'âge de 2 ans.

Les sources d'identification des cas

Elles sont multiples et réparties dans les départements couverts par chacun des registres : maternités publiques et privées, services de spécialités publics et privés amenés à intervenir dans le diagnostic et la prise en charge des enfants porteurs de malformations congénitales, services de fœtopathologie,

laboratoires publics et privés de cytogénétique, services de Protection maternelle et infantile.

Pour chaque registre, le nombre de sources par cas est estimé entre trois et quatre.

Le recensement s'effectue essentiellement de façon active par un agent de recensement se rendant régulièrement dans chaque service concerné. Une partie du recensement est passive lorsqu'un cas est signalé par un des correspondants du registre au moyen du formulaire de déclaration.

L'enregistrement et l'informatisation des cas

Chaque registre dispose de son propre formulaire standardisé de recensement des cas et d'un système informatique d'exploitation de la base de données spécifique.

Les variables recueillies comportent dans tous les cas des données sociodémographiques, les antécédents maternels, les expositions médicamenteuses et toxiques, des renseignements sur le déroulement de la grossesse et les examens de diagnostic prénatal, et la description détaillée des malformations. Les variables nécessaires à la transmission des données à Eurocat sont recueillies par chaque registre.

Chaque malformation est codée selon la dixième Classification internationale des maladies (CIM 10). Jusqu'en décembre 2006, le CEMC-Auvergne et le registre Centre-Est possédaient leur propre thésaurus de codage des malformations. Depuis janvier 2007, afin de s'harmoniser avec les autres registres français et de faciliter les études collaboratives nationales et internationales, le registre auvergnat et Remera ont adopté la CIM 10.

Le dénominateur des naissances (nés vivants et mort-nés) est fourni par l'Insee à chaque registre. Le nombre d'IMG pour malformation provient quant à lui des registres eux-mêmes, aucune autre donnée de population n'étant disponible.

Pourquoi surveiller les malformations congénitales ?

L'objectif principal des registres de malformations était à l'origine la surveillance-alerte, basée sur la recherche de *clusters* (agrégations de cas dans le

temps et dans l'espace), afin de détecter rapidement les conséquences d'un nouvel agent tératogène et éviter la récurrence d'une épidémie de malformations graves. Cela reste l'objectif prioritaire de tous les registres de malformations qui se sont fédérés au niveau international afin de faciliter les échanges d'information.

C'est à partir des données du registre Centre-Est qu'Élisabeth Robert a pu identifier l'effet tératogène du valproate de sodium (Dépakine®) vis-à-vis du spina bifida [6,7]. En termes de santé publique, la prise de valproate de sodium par une femme enceinte est désormais reconnue comme une indication de diagnostic prénatal [8]. Au niveau national comme international, les données des registres de malformations n'ont pas permis d'identifier d'autres agents tératogènes, cependant leur expertise demeure capitale pour analyser les tendances et en cas de rumeur [5,9].

Avec l'évolution des connaissances médicales et le développement de mesures de prévention, la mission première de surveillance-alerte a progressivement été complétée par un rôle primordial d'évaluation en population de l'impact des politiques de santé publique dans le domaine de la périnatalité (évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21, impact du diagnostic prénatal sur la prévalence des malformations à la naissance et sur la prise en charge néonatale) [10,11]. Les registres sont des outils particulièrement performants pour évaluer les politiques de santé publique, parce qu'ils sont le reflet des pratiques à l'échelle de la population, et non pas au niveau de services spécialisés (avec sélection d'un groupe particulier de patients et avec des ressources humaines et financières ne correspondant pas à la pratique courante). Seuls les registres de malformations disposent d'indicateurs permettant l'évaluation des pratiques dans le domaine du diagnostic prénatal.

Les données du registre contribuent enfin à l'information des acteurs de la santé et des pouvoirs publics en ce qui concerne les malformations congénitales et anomalies chromosomiques.

Les objectifs de la surveillance épidémiologique des malformations [5] sont résumés dans le tableau.

Conclusion

La surveillance épidémiologique des malformations congénitales en France repose sur quatre registres surveillant 16 % des naissances. Issus d'initiatives locales, leur répartition sur le territoire national est inégale. Un registre s'est créé récemment à La Réunion et est en attente de qualification par le CNR, tandis qu'un projet de surveillance épidémiologique des malformations débute cette année en Bretagne.

Pour des raisons historiques, de faisabilité et de contraintes locales, ces structures n'ont pas de méthodologie commune, bien que les concordances soient nombreuses. Les quatre registres travaillent actuellement, sous l'égide de l'InVS, à la comparaison et à l'harmonisation de leurs pratiques dans le but de créer à moyen terme un réseau français des registres de malformations. Seule l'agrégation des données nationales permettra d'apporter des réponses statistiquement fiables en cas d'alerte environnementale ou pour évaluer de nouvelles stratégies de santé publique. En effet, conçus historiquement pour détecter précocement toute augmentation d'incidence des malformations congénitales secondaire à l'introduction d'un nouvel agent tératogène, les registres de malformations se sont rapidement révélés être d'excellents outils d'évaluation des politiques de dépistage anténatal. Travaillant en étroite collaboration avec les centres multidisciplinaires de diagnostic prénatal, ils se révèlent être de véritables observatoires des pratiques de soins dans le domaine du dépistage et du diagnostic anténatal.

Références

- [1] Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V. Diagnostic prénatal: pratiques et enjeux. Questions en Santé Publique. Paris: Éditions Inserm, 2003.
- [2] Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988; 38:203-19.
- [3] Cherie-Challine L. La situation des registres en France en 1997. *Bull Epidemiol Hebd*. 1997; 17:71-2.
- [4] De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. Vingt ans de surveillance par le registre des malformations congénitales de Paris. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2005; 34(1):8-16.
- [5] Robert-Gnansia E, Amar E, Francannet C, Patoureaux MH, Bethenod I, Desvignes G *et al*. Le registre France Centre-Est de malformations congénitales. *Environnement Risques Santé*. 2005; 4(6):385-93.
- [6] Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*. 1982; 2:937.
- [7] Robert E, Löfkvist E, Manguière F. Valproate and spina bifida. *Lancet*. 1984; 2:1392.
- [8] Bradai R, Robert E. Diagnostic anténatal échographique chez la mère épileptique sous acide valproïque. Étude rétrospective de 161 cas du registre France/Centre-Est de malformations congénitales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1998; 27:413-9.
- [9] Goujard J. Clusters of birth defects: emergency and management. A review of some publications. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15:853-62.
- [10] Aymé S. Apport des registres à la décision en santé publique: l'exemple de la trisomie 21. *Rev Epidém Santé Publ*. 1996; 44:582-589.
- [11] Goujard J, Aymé S, Robert E, Stoll C, De Vigan C, Dott B, Francannet C *et al*. Impact des actions de dépistage en France sur la prévalence des naissances malformées, période 1990-1994. *Bull Epidemiol Hebd*. 1997; 13:55-6.

Tableau Champs d'application et objectifs de la surveillance des malformations [5] / Table Scopes and objectives of malformations surveillance [5]

Champs d'application	Objectifs
Épidémiologie	Décrire et analyser : la prévalence à la naissance et la répartition des malformations. Identifier des facteurs de risque (gènes, environnement, médicaments, comportements). Déterminer des <i>clusters</i> , aider à la décision en cas d'alerte. Fournir des données pour des études étiologiques ou écologiques, formuler des hypothèses de recherche.
Prévention / Planification sanitaire	Fournir des données pour mesurer l'impact des politiques nationales de santé. Évaluer l'efficacité des actions de prévention.
Information	Informar les professionnels de santé sur les tératogènes. Fournir des données pour les études d'impact des mesures de santé publique. Fournir des données pour des études à long terme.
Clinique	Fournir des données pour le conseil aux patientes en âge de procréer.