

Le Registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise en charge

Catherine De Vigan (devigan@vjf.inserm.fr), Babak Khoshnood, Erwan Cadio, Véronique Vodovar, François Goffinet

Inserm, UMR S149, IFR 69, Unité de recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes, Paris, France
UPMC, Université Paris 6, UMR S149, Paris, France

Résumé / Abstract

Le registre des malformations congénitales de Paris enregistre depuis 1981 les cas de malformations et d'anomalies chromosomiques dans la population parisienne (environ 38 000 naissances annuelles).

Les objectifs du registre sont de réaliser une surveillance continue des anomalies congénitales dans la zone couverte, et de mener des projets de recherche et des évaluations en population des mesures de santé publique. Dans cet article, nous résumons nos travaux sur la surveillance des anomalies congénitales et nos études spécifiques antérieures sur le diagnostic prénatal de la trisomie 21 ainsi que sur le devenir des enfants porteurs de malformations cardiaques.

Un nombre total de 30 510 cas d'anomalies congénitales (3,3 % des naissances) a été enregistré durant la période 1981-2005, dont 22 490 naissances vivantes (2,4 % des naissances vivantes). Le pourcentage de cas avec diagnostic prénatal augmente fortement durant la période, passant de 16,2 % du total des cas de malformations en 1983 (première année de collecte des données sur le diagnostic prénatal) à 69,1 % en 2005.

En ce qui concerne la trisomie 21, la proportion de cas détectés en prénatal chez les femmes de moins de 38 ans a augmenté d'un facteur 9, passant de 9,5 % en 1983 à 84,9 % en 2000. Ce pourcentage, ainsi que la prévalence des naissances vivantes de trisomies 21 (en moyenne 7,1 pour 10 000 naissances) ont eu tendance à se stabiliser durant la période 2001 à 2005.

Pour les enfants avec malformation cardiaque, nous avons réalisé des travaux sur l'évolution du diagnostic prénatal, des interruptions de grossesse et de la mortalité périnatale à partir des données du registre sur la période 1981-2000. Nous avons poursuivi cette recherche par la mise en place d'une importante cohorte en population des enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale qui seront suivis jusqu'à l'âge de trois ans. Le devenir comporte des données sur la mortalité, la morbidité cardiaque et générale, ainsi que sur le développement psychomoteur avec des instruments standardisés.

Paris Registry of Congenital Malformations: A tool for surveillance and outcome assessment of congenital malformations

Since 1981, the Paris Registry of Congenital Malformations has registered birth defects and chromosomal anomalies in the Greater Paris area (approximately 38,000 annual births).

The objectives of the Registry are to perform continuous surveillance of congenital anomalies in the covered area, and to conduct research projects and population-based evaluations of public health measures. In this article, we summarize our work on the surveillance of congenital anomalies and some of our specific studies related to prenatal diagnosis of Down syndrome and outcomes for infants with congenital heart disease.

A total number of 30,510 cases of congenital anomalies (3.3% of total births) was registered during the period 1981-2005, of which 22,490 were live births (2.4% of live births).

The proportion of cases with prenatal diagnosis increased considerably during this period, from 16.2% in 1983 (first year for which data on prenatal diagnosis were collected systematically) to 69.1% in 2005.

For Down syndrome, the proportion of cases with a prenatal diagnosis for women less than 38 years of age increased nine-fold from 9.5% in 1983 to 84.9% in 2000. The proportion of cases with a prenatal diagnosis as well as the live birth prevalence of Down syndrome (on average about 7.1 pour 10,000 live births) were fairly constant during the period 2001 to 2005.

For infants with congenital heart disease, we conducted a study on trends in prenatal diagnosis, pregnancy terminations, and perinatal mortality outcomes using registry data for the period 1983-2000. We have pursued this work by conducting a large cohort study of infants with congenital heart diseases who will be followed up to three years of age. The outcomes assessed include mortality, cardiac and general morbidity as well as neurodevelopmental outcomes using standardized instruments.

Mots clés / Key words

Registre, malformation congénitale, surveillance épidémiologique, diagnostic prénatal / Registry, congenital malformation, epidemiological surveillance, prenatal diagnosis

Introduction

Les anomalies congénitales sont devenues la cause principale (1/4) de mortalité infantile dans les pays industrialisés et une cause majeure de handicap. Elles représentent 3 à 4 % des naissances.

Le registre des malformations congénitales de Paris est une structure épidémiologique qui réalise depuis 1981 l'enregistrement continu des cas de malformations et d'anomalies chromosomiques dans la population parisienne.

Les objectifs du registre sont les suivants :

1) assurer la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales dans la zone couverte par le registre [1], avec objectif d'alerte face à d'éventuels agents tératogènes de l'environnement, incluant les médicaments ;

2) évaluer en population l'impact des actions de santé, en particulier le dépistage prénatal [2-5] ainsi que les actions de prévention, par exemple les recommandations sur l'acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural [6,7] ;

3) réaliser des études en collaboration avec les services cliniques spécialisés, en particulier l'évaluation en population du devenir des enfants porteurs de certaines malformations invalidantes [8] ;

4) contribuer à la recherche étiologique sur les malformations, en particulier au niveau international dans le cadre des travaux réalisés par Eurocat et l'*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR).

Nous présentons ici quelques exemples des travaux réalisés pour répondre à ces objectifs, en discutant notamment les données concernant la surveillance épidémiologique des malformations, les travaux réalisés sur l'évaluation du diagnostic prénatal, plus particulièrement pour la trisomie 21, et enfin les travaux réalisés et en cours concernant le diagnostic prénatal et le devenir des enfants avec cardiopathies congénitales.

Présentation du registre

La population couverte par le registre est celle des mères résidant à Paris ou dans les départements de la petite couronne (92, 93, 94) et accouchant ou ayant une interruption médicale de grossesse (IMG) à Paris, soit environ 38 000 naissances

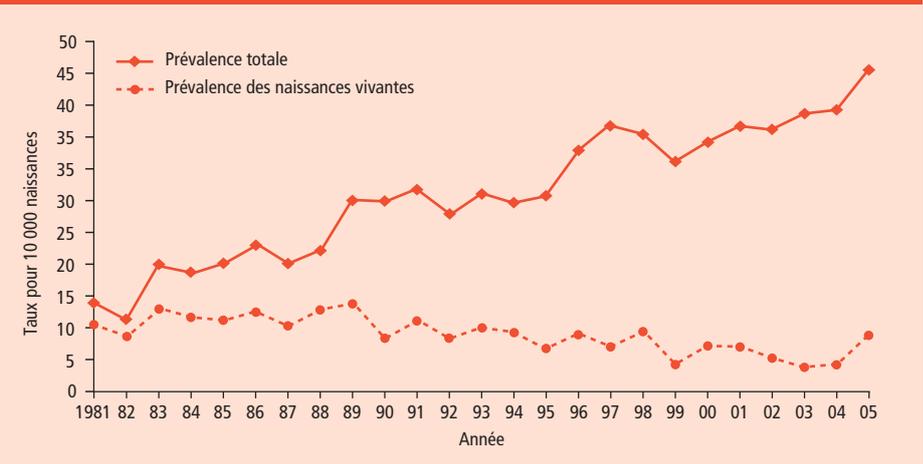
annuelles. Le registre recense les cas de malformations et d'anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes, les mort-nés (de 22 semaines d'aménorrhée ou plus), ainsi que les IMG quel qu'en soit l'âge gestationnel. Seules sont exclues les malformations considérées comme mineures et faisant partie d'une liste commune à tous les registres appartenant à Eurocat. Les malformations sont enregistrées en prénatal et durant la première semaine de vie. En cas de suspicion durant cette dernière période, l'enfant est suivi jusqu'au diagnostic final. L'enregistrement actif des cas est fait à partir de sources multiples, notamment les maternités parisiennes, les services spécialisés de néonatalogie, de réanimation et chirurgie infantile, les Smur pédiatriques, les services de cytogénétique et de fœtopathologie, les certificats de santé. La confrontation de ces différentes sources permet d'améliorer l'exhaustivité de l'enregistrement et la qualité des données. Le registre a reçu l'autorisation de la Commission nationale informatique et libertés. Il est reconnu par le Comité national des registres et financé par l'Inserm et l'Institut de veille sanitaire. Il participe au réseau européen de registres de malformations Eurocat, dont il suit la méthodologie (site : www.eurocat.ulster.ac.uk), ainsi qu'au réseau international de l'ICBDSR.

La surveillance des anomalies congénitales dans la population parisienne

Dans le cadre de son objectif principal de surveillance continue des anomalies congénitales, le registre a couvert un nombre total de 932 830 naissances pendant la période 1981-2005. Le pourcentage de mères âgées de 35 ans ou plus a augmenté, de 11 % des naissances en 1981 à 29 % en 2005. À l'opposé, le pourcentage de mères très jeunes (moins de 20 ans) a diminué de 3 % à moins de 1 % des naissances.

Un total de 30 510 cas d'anomalies congénitales a été enregistré durant cette période, ce qui correspond à une prévalence moyenne de 3,3 % des naissances.

Figure 2 Trisomie 21 : prévalence totale et prévalence des naissances vivantes, Registre des malformations de Paris, France, 1981-2005 / Figure 2 Down Syndrome: Total and live births prevalence, Paris Registry of congenital malformations, France, 1981-2005



La plupart des cas (n=22 490) étaient des enfants nés vivants, ce qui correspond à une prévalence moyenne de 2,4 % parmi les naissances vivantes.

Le pourcentage des cas avec diagnostic prénatal augmente fortement durant la période (figure 1), passant de 16,2 % (IC95 % : 13,8-18,6) du total des cas de malformations en 1983 à 69,1 % (IC95 % : 66,5-71,5) en 2005. Le pourcentage d'interruptions médicales de grossesse par rapport à l'ensemble des cas de malformations augmente, mais plus lentement, de 8,8 % (IC95 % : 7,0-10,8) des cas en 1983 à 35,4 % (IC95 % : 32,9-38,0) en 2005. Les IMG correspondent maintenant à plus de 1 % des naissances dans la population parisienne.

L'impact global de l'utilisation croissante du dépistage prénatal se traduit donc par une augmentation très importante du pourcentage de cas dépistés et une augmentation plus faible du pourcentage de cas interrompus. En effet, le diagnostic prénatal peut entraîner une prise en charge active des enfants atteints, et c'est seulement pour les anomalies les plus sévères que l'on peut, si la femme le souhaite, envisager une

demande d'interruption de grossesse pour anomalie fœtale.

L'évaluation du diagnostic prénatal de la trisomie 21

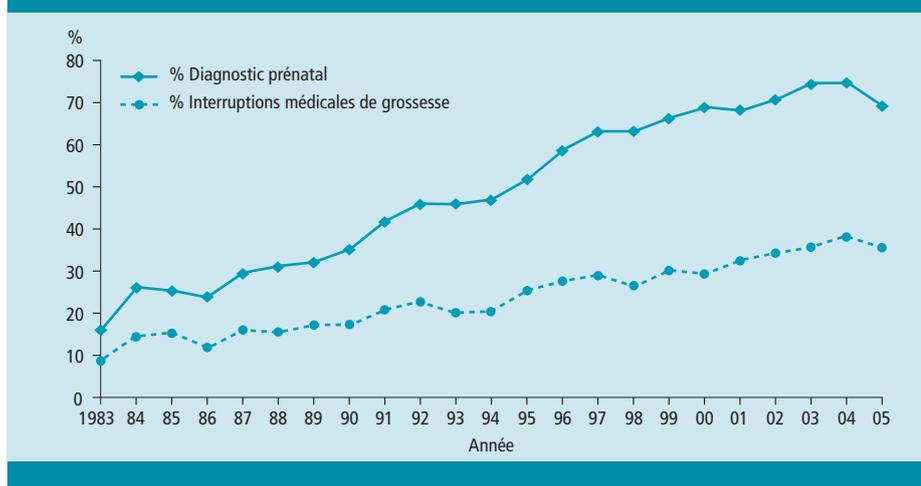
La trisomie 21 [9] est un modèle intéressant pour étudier l'impact des examens de dépistage et de diagnostic prénatal, compte tenu de sa fréquence, de ses caractéristiques épidémiologiques bien connues, et des techniques disponibles pour son dépistage prénatal.

Nous avons étudié l'impact de l'utilisation croissante du dépistage de la trisomie 21 sur le pourcentage de cas diagnostiqués, ainsi que sur la prévalence des naissances vivantes à partir des données du registre pour la période 1981-2000 [3]. La proportion de cas détectés en prénatal chez les femmes de moins de 38 ans a augmenté d'un facteur 9, passant de 9,5 % (IC95 % : 2,7-22,6) en 1983 à 84,9 % (IC95 % : 74,6-92,2) en 2000. L'augmentation chez les femmes de 38 ans et plus était moindre, de 59,1 % (IC95 % : 36,4-79,3) en 1983 à 95,4 % (IC95 % : 87,1-99,0) en 2000.

La prévalence totale de la trisomie 21 a augmenté durant la période, en moyenne de 5 % par an (figure 2). Cette augmentation peut être expliquée par l'élévation importante de l'âge maternel dans la population parisienne et par le fait que les IMG précoces auraient pu donner lieu à des fausses couches spontanées précoces qui n'auraient pas été prises en compte dans l'enregistrement. La prévalence des naissances vivantes a diminué d'environ 3 % par an. Cette diminution a été plus importante à partir de 1988, et elle a tendance dans ces dernières années (2001 à 2005) à se stabiliser, sans variations statistiquement significatives, à une moyenne de 7,1 pour 10 000 naissances (IC95 % : 5,7-8,6). Actuellement, près de 90 % des trisomies 21 sont détectées en prénatal, et dans la grande majorité des cas (>90 %), les grossesses sont alors interrompues [10] (figure 3).

Il semble en effet qu'on a déjà atteint dès la fin des années 1990 un taux de diagnostic prénatal très élevé, qui ne peut plus augmenter beaucoup

Figure 1 Évolution du diagnostic prénatal et des interruptions médicales de grossesse parmi les cas de malformations, Registre des malformations de Paris, France, 1983-2005 / Figure 1 Trends in prenatal diagnosis and pregnancy terminations among malformation cases, Paris Registry of congenital malformations, France, 1983-2005



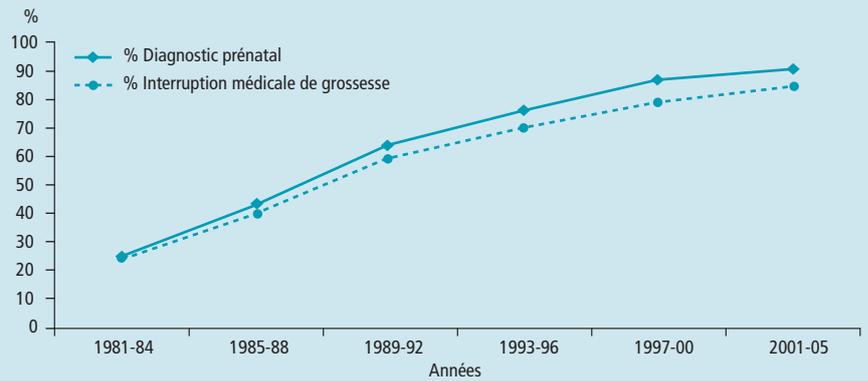
car il reflète en partie la limite de sensibilité des techniques actuelles de dépistage, et aussi le fait que certaines femmes ne désirent pas faire de diagnostic prénatal.

Il apparaît toutefois important de continuer la surveillance de la trisomie 21, notamment le pourcentage de cas diagnostiqués et la prévalence des naissances vivantes. En effet, d'éventuels changements des pratiques ou de la politique de dépistage de la trisomie 21 en France peuvent contribuer à modifier les tendances. Les changements éventuels dans le diagnostic prénatal peuvent aussi refléter le choix des femmes, tels que le refus du dépistage et/ou du diagnostic, et éventuellement la décision de poursuivre la grossesse après diagnostic de trisomie 21, ou encore être en lien avec des facteurs socio-économiques [5]. Il est donc important de prendre en compte le choix des femmes pour une évaluation complète des politiques de dépistage.

L'évaluation du devenir des enfants atteints de malformations cardiaques

Les cardiopathies congénitales (CC) sont les plus fréquentes des malformations (près de 1 % des naissances) et sont responsables d'environ 50 % de la mortalité infantile par malformations [11]. De plus, malgré les progrès du diagnostic et de la prise en charge médicale et chirurgicale, le pronostic sur le plan cardiaque et général ainsi que sur le développement psychomoteur reste sévère pour beaucoup d'anomalies cardiaques majeures ou complexes.

Figure 3 Trisomie 21 : diagnostic prénatal et interruption médicale de grossesse, Registre des malformations de Paris, France, 1981-2005 / Figure 3 Down syndrome: Prenatal diagnosis and medical termination of pregnancy, Paris Registry of congenital malformations, France, 1981-2005



Les études sur la prise en charge et le devenir des enfants porteurs de CC sont presque toutes des études hospitalières. Or, seules des études épidémiologiques, enregistrant tous les cas dans une population définie, permettent d'évaluer le devenir des enfants en évitant les biais de recrutement des séries hospitalières. Elles permettent aussi d'identifier des facteurs liés au pronostic comme le diagnostic prénatal et la prise en charge périnatale. De telles données épidémiologiques sur les CC sont peu nombreuses et il n'y en a aucune en France.

À partir de données du registre, nous avons étudié [4] l'évolution du pourcentage de cas de CC diagnostiqués et interrompus avant la naissance, de la mortalité et de la mortalité néonatale

précoce (< 1 semaine), et ceci : 1) pour tous les cas de CC, 2) pour tous les cas à l'exclusion des communications inter-ventriculaires, et 3) pour des malformations spécifiques, transposition des gros vaisseaux (TGV), hypoplasie du cœur gauche, coarctation de l'aorte, et tétralogie de Fallot. Pour la période 1983-2000, 1982 cas de CC non associées à une anomalie chromosomique connue ont été diagnostiqués, en prénatal et pendant la première semaine de vie. Les analyses incluaient des modèles Cusum (analyse des sommes cumulées) et de régression binomiale.

Nous avons trouvé (tableau 1) que le taux de diagnostic prénatal pour les CC a augmenté de 23,0 % (IC95 % : 19,0-27,4) pour la période 1983-1988 à 47,3 % (IC95 % : 43,8-50,8) pour 1995-

Tableau 1 Diagnostic prénatal, interruption de grossesse, mortalité périnatale et néonatale précoce pour les cardiopathies congénitales¹, Registre des malformations de Paris, France, 1983-2000 / Table 1 Prenatal diagnosis, pregnancy terminations, perinatal and early neonatal mortality for congenital heart diseases¹. Paris Registry of malformations, France, 1983-2000

	1983-1988			1989-1994			1995-2000			P ⁴
	N ²	%	IC 95 % ³	N	%	IC 95 % ³	N	%	IC 95 % ³	
Diagnostic prénatal										
Tous cas	409	23,0	[19,0-27,4]	755	31,7	[28,3-35,1]	805	47,3	[43,8-50,8]	<0,001
Tous cas sauf CIV ⁵	297	31,0	[25,8-36,6]	480	47,5	[43,0-52,1]	567	61,4	[57,2-65,4]	<0,001
Interruption de grossesse										
Tous cas	415	9,9	[7,2-13,2]	755	14,7	[12,3-17,4]	812	15,4	[13,0-18,1]	0,037
Tous cas sauf CIV ⁵	303	13,5	[9,9-17,9]	480	23,1	[19,4-27,2]	574	21,8	[18,5-25,4]	0,01
Mort-nés										
Tous cas	374	7,0	[4,6-10,0]	644	4,0	[2,7-5,9]	687	3,2	[2,0-4,8]	0,028
Tous cas sauf CIV ⁵	262	9,2	[6,3-13,3]	369	6,8	[4,4-9,8]	449	4,5	[2,7-6,8]	0,021
Mortalité du 1^{er} jour										
Tous cas	348	2,9	[1,4-5,2]	618	1,1	[0,5-2,3]	665	1,1	[0,4-2,2]	0,075
Tous cas sauf CIV ⁵	238	4,2	[2,0-7,6]	344	2,0	[0,8-4,1]	429	1,6	[0,7-3,3]	0,132
Mortalité de la 1^{ère} semaine										
Tous cas	348	10,1	[7,1-13,7]	618	4,9	[3,3-6,9]	665	3,3	[2,1-5,0]	<0,001
Tous cas sauf CIV ⁵	238	14,7	[10,5-19,9]	344	8,7	[6,0-12,2]	429	4,9	[3,1-7,4]	<0,001
Mortalité périnatale										
Tous cas	374	16,3	[12,7-20,5]	644	8,7	[6,6-11,1]	687	6,4	[4,7-8,5]	<0,001
Tous cas sauf CIV ⁵	262	22,5	[17,6-28,1]	369	14,9	[11,4-19,0]	449	9,1	[6,6-12,2]	<0,001

¹ Intervalle de confiance binomial exact à 95 %.

² Les cas avec des anomalies chromosomiques ont été exclus.

³ Pour le diagnostic prénatal et les interruptions de grossesse, les dénominateurs (N) correspondaient au nombre total de cas (mort-nés + nés vivants + interruptions de grossesse) avec cardiopathie congénitale. Pour la mortalité et la mortalité périnatale, le dénominateur correspondait aux mort-nés + nés vivants, et pour la mortalité néonatale, le dénominateur était les nés vivants.

⁴ Test de significativité pour les tendances linéaires annuelles Cusum (analyse des sommes cumulées).

⁵ Communications interventriculaires isolées.

Tableau 2 Diagnostic prénatal, interruption de grossesse, mortalité périnatale et néonatale précoce pour des cardiopathies congénitales (isolées) sélectionnées-Registre des malformations de Paris, France, 1983-2000 / Table 2 Prenatal diagnosis, pregnancy terminations, perinatal and early neonatal mortality for selected congenital heart diseases (isolated). Paris Registry of congenital malformations, France, 1983-2000

	1983-1988			1989-1994			1995-2000			P ²
	N	%	IC 95 % ¹	N	%	IC 95 % ¹	N	%	IC 95 % ¹	
Transposition des gros vaisseaux										
Diagnostic prénatal	16	12,5	[1,6-38,3]	27	48,1	[28,7-68,1]	40	72,5	[56,1-85,4]	0,001
Interruption de grossesse	17	0	[0-19,5]	27	7,4	[0,9-24,3]	40	0	[0-8,8]	0,62
Mortalité de la 1 ^{ère} semaine	16	18,8	[4,0-45,6]	24	8,3	[1,0-27,0]	39	2,6	[0,1-13,5]	0,04
Mortalité périnatale	17	23,5	[6,8-49,9]	25	12,0	[2,5-31,2]	40	5,0	[0,6-16,9]	0,02
Hypoplasie du cœur gauche										
Diagnostic prénatal	22	31,8	[13,9-54,9]	29	82,8	[64,2-94,2]	27	88,9	[70,8-97,6]	<0,001
Interruption de grossesse	22	13,6	[2,9-34,9]	29	72,4	[52,8-87,3]	27	63,0	[42,4-80,6]	<0,001
Mortalité de la 1 ^{ère} semaine	18	83,3	[58,6-96,4]	8	75,0	[34,9-96,8]	10	50,0	[18,7-81,3]	0,12
Mortalité périnatale	19	84,2	[60,4-96,6]	8	75,0	[34,9-96,8]	10	50,0	[18,7-81,3]	0,10

¹ Intervalle de confiance binomial exact à 95 % (ou intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % quand le nombre d'évènements = 0).

² Test de significativité pour les tendances linéaires annuelles Cusum.

2000. Le taux d'IMG a augmenté entre la période 1983-1988 (9,9 %, IC95 % : 7,2-13,2) et celle de 1989-1994 (14,7 %, IC95 % : 12,3-17,4) mais est resté stable ensuite (15,4 %, IC95 % : 13,0-18,1). Ces tendances variaient de façon substantielle selon les différentes malformations étudiées, en particulier pour l'hypoplasie du cœur gauche et pour les TGV (tableau 2). En dehors des hypoplasies du cœur gauche, les IMG ont été exceptionnelles pour les trois autres malformations. La mortalité néonatale précoce (mortalité de la 1^{ère} semaine) a été divisée par trois entre les périodes 1983-1988 et 1995-2000 (RR, mortalité de la 1^{ère} semaine, 0,31, IC95 % : 0,18-0,53). La mortalité de la 1^{ère} semaine était significativement plus faible pour les cas de TGV diagnostiqués en prénatal par rapport à ceux diagnostiqués en post-natal (différence de risque, 15,4 %, IC95 % : 4,0-26,7). Au contraire, nous n'avons pas trouvé d'effet significatif du diagnostic prénatal sur la mortalité néonatale précoce de l'hypoplasie du cœur gauche.

Ces résultats montrent que les progrès dans la prise en charge médico-chirurgicale, ainsi que les politiques pour un dépistage prénatal accru, ont abouti à une augmentation substantielle du diagnostic prénatal des CC et à une réduction de la mortalité néonatale précoce liée aux CC dans la population parisienne.

Nos résultats nécessitaient d'être confirmés et étendus à partir de données en population provenant d'une cohorte suffisamment importante de nouveau-nés avec CC, avec un suivi plus long et une évaluation détaillée des diagnostics et du devenir des enfants. De plus, avec l'amélioration dans la survie des enfants avec CC, il est devenu important d'évaluer le rôle des facteurs pronostiques (y compris le diagnostic prénatal) sur la mortalité et la morbidité des enfants avec CC.

Pour répondre à ces questions, nous avons mis en place une cohorte de nouveau-nés porteurs de CC (étude Epicard) [8]. Les objectifs de cette étude sont : 1) de disposer de données en population sur la prévalence, le diagnostic prénatal et la prise en charge des enfants atteints de CC dans la population de Paris et de la petite couronne ;

2) d'étudier la mortalité infantile ainsi que la morbidité cardiaque et générale et le développement psychomoteur de ces enfants à l'âge d'un an et de trois ans ;

3) d'identifier les facteurs liés au pronostic, comme le dépistage prénatal, les modalités de prise en charge périnatale, le diagnostic tardif, et les facteurs socio-économiques.

Cette cohorte en population inclut les nouveau-nés et les enfants porteurs de CC détectées en prénatal, à la naissance ou dans la première année de vie, et nés entre le 1^{er} mai 2005 et le 30 avril 2008 (3 ans de recrutement) dans la population des mères résidant à Paris ou dans la petite couronne (départements 92, 93, 94), et cela quel que soit le lieu d'accouchement, soit environ 100 000 naissances annuelles.

Les enfants sont revus vers l'âge d'un an pour un examen pédiatrique général, puis vers l'âge de trois ans pour un examen cardio- et neuropédiatrique, avec un examen du développement psychomoteur (K-ABC par un psychologue).

Entre mai 2005 et septembre 2007, 1 700 enfants ont été recrutés dans l'étude. Environ 85 % des cas ont été revus entre l'âge de 11 et 14 mois. Les premières analyses sont prévues à partir de juin 2008.

Conclusion

Le registre de Paris, qui est intégré dans l'unité de recherche Inserm U149, réalise à la fois la surveillance épidémiologique et des travaux de recherche sur l'évaluation des actions de santé, y compris en lien avec les services cliniques. Deux thèmes centraux sont actuellement la trisomie 21 et les cardiopathies congénitales. Le registre participe également à la recherche sur les facteurs étiologiques, en particulier en lien avec les réseaux européen (Eurocat) et international (ICBDSR). Cette collaboration est particulièrement importante pour les malformations congénitales car il s'agit d'évènements rares, et les réseaux permettent de réaliser des travaux sur un plus grand nombre de cas. De plus, la comparaison entre différents pays peut être intéressante pour évaluer les politiques de dépis-

tage et de prise en charge des malformations. Enfin, les registres peuvent collaborer pour cet objectif fondamental qui est de détecter le plus rapidement possible un éventuel agent tératogène de l'environnement (ex : médicament ou accident industriel).

Remerciements

Les auteurs remercient les équipes des maternités parisiennes pour leur participation à la collecte des données utilisées pour ces analyses.

Le registre de Paris reçoit un financement de l'Inserm et de l'InVS.

Références

- [1] De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005; 34(1 Pt 1):8-16.
- [2] De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Garel M, Vayssiere C, Goffinet F. Mothers' knowledge of screening for trisomy 21 in 1999: a survey in Paris maternity units. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 104(1):14-20.
- [3] Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. *BJOG*. 2004; 111(5):485-90.
- [4] Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics*. 2005; 115(1):95-101.
- [5] Khoshnood B, De VC, Vodovar V, Breart G, Goffinet F, Blondel B. Advances in medical technology and creation of disparities: the case of Down syndrome. *Am J Public Health*. 2006; 96(12):2139-44.
- [6] Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ*. 2005; 330(7491):571.
- [7] Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2005; 330(7491):574-5.
- [8] De Vigan C, Khoshnood B, Vodovar V et al. Epidémiologie des malformations cardiaques congénitales. Pourquoi réaliser une étude prospective en population (EPICARD)? *Médecine Fœtale et Échographie*. 2006; 68:20-5.
- [9] Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361:1281-9.
- [10] De Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, Vodovar V, Goffinet F. Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001-2005. *Gyn Obstet Fertil*. 2008; 36:146-50.
- [11] Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1890-1900.