

8 juillet 2008 / n° 28-29

## Numéro thématique - Registres de malformations congénitales

### Special issue - *Registries of congenital malformations*

p.245 **Éditorial - Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et la décision en santé publique**  
*Editorial - Congenital malformations registries: a public health tool in terms of monitoring, research and decision-making*

p.246 **État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008**  
*Registries of congenital malformations in France: situation in 2008*

p.249 **Création d'un registre : exemple du Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera)**  
*Creation of a registry: the case of the Rhône-Alpes registry of congenital malformations (Remera)*

p.250 **Le Registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise en charge** / *Paris Registry of Congenital Malformations: A tool for surveillance and outcome assessment of congenital malformations*

p.254 **Épidémiologie, génétique et diagnostic prénatal des malformations diaphragmatiques en Alsace, France**  
*Epidemiology, genetics and prenatal diagnosis of diaphragmatic malformations in Alsace, France*

p.258 **La vérification du caryotype fœtal est-elle justifiée devant la découverte anténatale de pieds varus équins isolés ?**  
*Is fetal karyotype justified after prenatal diagnosis of isolated clubfoot?*

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue:* Odile Kremp, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France et pour le comité de rédaction : Denise Antona, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

### Éditorial

#### **Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et la décision en santé publique**

#### ***Congenital malformations registries: a public health tool in terms of monitoring, research and decision-making***

Pr Gérard Bréart<sup>1</sup> et Dr Juliette Bloch<sup>2</sup>

1 / Directeur de l'Institut Santé publique, Inserm, Paris, France 2 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Les premiers registres de malformations congénitales ont été créés en France à la suite du drame de la thalidomide. Ce médicament, prescrit au début des années 1960 contre les vomissements de la femme enceinte, s'est révélé un puissant tératogène, responsable de 5 000 à 6 000 phocomélies (agénésies des membres supérieurs). C'est la survenue plus fréquente de cette anomalie auparavant rarissime qui a attiré l'attention sur ce produit.

Cette histoire dramatique illustre bien toute la problématique des malformations congénitales : pour la plupart très rares, leur observation épidémiologique est difficile car elle nécessite le suivi de larges populations, en même temps que l'enregistrement des expositions (plus ou moins identifiées) pendant la grossesse pour repérer des tendances temporelles ou géographiques anormales et, le cas échéant, en déterminer les causes.

Les registres de malformations congénitales ont la mission de surveiller, pendant de longues périodes de temps, des populations géographiquement définies, afin d'y détecter des variations de fréquence inexpliquées. Leur qualité est évaluée d'après leurs travaux de surveillance et de recherche, et attestée par la qualification accordée conjointement par l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm au travers du Comité national des registres. Ils peuvent contribuer à détecter au plus tôt l'apparition de molécules tératogènes, toujours possible malgré les précautions importantes prises avant d'autoriser chez la femme enceinte l'utilisation de médicaments mis sur le marché. Ainsi, récemment, ont été mis en évidence des effets du valproate de sodium sur le fœtus.

Le fœtus n'est pas potentiellement exposé qu'à des tératogènes médicamenteux : les registres colligent aussi des données sur l'exposition de la femme enceinte à un certain nombre de toxiques environnementaux, professionnels ou extraprofessionnels, qui évoluent au cours du temps.

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 Perthuis (cemc-auvergne@wanadoo.fr)<sup>1</sup>, Emmanuelle Amar<sup>2</sup>, Catherine De Vigan<sup>3</sup>, Bérénice Doray<sup>4</sup>, Christine Francannet<sup>1</sup>

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 décrire 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 évènements 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 - NEPHRID*).

### 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 génotypes. 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 cm<sup>2</sup> ;
  - 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 pré-natal, 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 récidive 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'Elisabeth 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, 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] Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. Lancet. 1982; 2:937.
- [7] Robert E, Löfkvist E, Mauguière 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:S82-S89.
- [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). Déetecter 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	Informer 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.

# Création d'un registre : exemple du Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera)

*Creation of a registry: the case of the Rhône-Alpes registry of congenital malformations (Remera)*

Emmanuelle Amar (emmanuelle.amar@remera.fr)

Registre des malformations en Rhône-Alpes, Faculté de médecine Laennec, Lyon, France

## Qu'est-ce qu'un registre de malformations ?

L'arrêté du 9 octobre 2006 relatif au Comité national des registres 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 ». Plus précisément, un registre de malformations permet d'étudier leur distribution, leur répartition temporo-spatiale et les facteurs qui contrôlent leur fréquence. L'analyse de ces variables permet de poser des hypothèses dans le cadre d'études étiologiques, mais également d'orienter les actions de santé publique en faveur de la prévention des malformations. Il s'agit donc d'un outil de production de connaissances et d'aide à la décision.

## Historique, population couverte, raisons de la limitation géographique

La création du Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera) en janvier 2007 a fait suite à la fermeture fin 2006 de l'Institut européen des génomutations (IEG), qui hébergeait depuis 1976, un registre disposant de plus de 52 000 dossiers d'enfants ou de foetus malformés déclarés par les services hospitaliers publics et privés de la région Rhône-Alpes, de l'Auvergne et d'une partie de la Bourgogne.

Il a été décidé de restreindre la surveillance épidémiologique aux quatre départements du Rhône, de l'Isère, de la Savoie et de la Loire, couvrant ainsi environ 56 000 naissances annuelles au lieu de 100 000 précédemment. La limitation de cette surveillance permet de tendre à l'exhaustivité, grâce à un recueil actif et à la proximité des correspondants hospitaliers, tous parties prenantes du projet. Par ailleurs, un dénominateur de 56 000 naissances est considéré comme suffisant pour mesurer l'incidence des malformations, estimée à 3 % des naissances en France. Les modalités de surveillance ainsi établies et les compétences mises en œuvre ont permis d'obtenir l'accréditation délivrée par le Comité national des registres, donnant ainsi lieu à une subvention de la part de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), à hauteur de 35 % du budget global de Remera pour 2008.

## Démarches administratives et logistiques

La création, sous forme associative, du registre de Rhône-Alpes a nécessité d'appréhender les différents aspects suivants :

- Administratifs : Réunion du Conseil d'administration et élection des membres du bureau ; nomination de la présidente du conseil scientifique ; dépôt des statuts ; inscription à l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ; déclarations auprès des organismes sociaux.
- Financiers : Demande et obtention de subventions auprès de l'InVS, de l'Inserm, du Conseil régional Rhône-Alpes, du Conseil général de l'Isère, de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ; ouverture d'une ligne Daily (avance bancaire permettant l'obtention d'une trésorerie en attendant le mandatement des subventions) ; désignation d'un expert comptable, commissaire aux comptes.
- Logistiques : Emménagement dans des locaux loués à la faculté Laennec, Lyon I ; achat du matériel informatique et de bureau ; impression des formulaires de recueil.
- Organisationnels et humains : Recrutement de la directrice, d'un ingénieur informaticien, d'une ingénierie de recherche, d'une secrétaire

chargée de la saisie des dossiers, d'un(e) enquêteur/trice par département surveillé ; formation au recueil et à la saisie.

- Scientifiques et éthiques : Renforcement des liens avec les partenaires scientifiques de l'ancien registre et avec les réseaux de périnatalité de la région ; création de l'architecture de la base de données ; décision de recourir à un serveur dédié, géré en externe pour des raisons de sécurité et de maintenance ; demande d'autorisation à la Commission nationale informatique et libertés (Cnil). Le recueil, la saisie et les orientations scientifiques du registre restent sous la responsabilité du médecin présidant le conseil scientifique.

## Modalités de recueil

La définition d'un cas et ses critères d'inclusion constituent l'étape préalable à l'établissement des modalités de recueil de données : un cas est défini comme un foetus ou enfant ayant une anomalie morphologique ou chromosomique avec confirmation diagnostique. Le diagnostic de cette anomalie peut avoir eu lieu en anténatal, quel que soit le terme de la grossesse, jusqu'à la fin de la première année de vie. Sont exclus de l'enregistrement, les cas porteurs d'anomalies figurant sur la liste des anomalies dites mineures d'Eurocat (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*), ainsi que les anomalies ayant donné lieu à un arrêt spontané de la grossesse avant 20 semaines de gestation.

Environ 150 services hospitaliers publics et privés sont concernés en Rhône-Alpes par la déclaration des cas : services de cytogénétique, de fœtopathologie, centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, maternités, services de néonatalogie, de pédiatrie, PMSI et centres de PMI. Le recueil ne devant pas générer de surcharge de travail pour les équipes, un interlocuteur, identifié dans chaque service, sert d'interface entre l'équipe soignante et Remera. À intervalles réguliers et de façon systématique, l'enquêteuse se rend dans le service et saisit sur un formulaire informatisé les informations contenues dans les dossiers transmis par son correspondant. Seuls les services de cyto- et de fœtopathologie adressent eux-mêmes systématiquement une copie de leurs comptes rendus. Le codage en CIM 10 des malformations se fait dans un deuxième temps, sous le contrôle d'un médecin généticien. Il en est de même pour le contrôle qualité et la recherche systématique de doublons.

## Diffusion des données collectées et contributions à des études épidémiologiques

Les données agrégées sont envoyées aux partenaires (Eurocat et l'ICBDSR - *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*), elles sont également accessibles à tous ceux qui en ont besoin (étudiants, chercheurs, praticiens, associations de parents d'enfants porteurs de malformations).

Remera contribue à des études épidémiologiques : *Holoprosencephaly* (ICBDSR), malformations cardiaques (CHU Grenoble et Lyon), *Cerebral palsy/Cerebral anomalies* (Eurocat, Rheop), *Syndrome d'alcoolisation fœtale* (InVS), Expositions professionnelles (Afsset). En outre, Remera participe à la formation initiale des étudiants en médecine, sages-femmes et infirmiers, tous futurs collaborateurs du registre, assurant notamment des cours portant sur la surveillance épidémiologique et l'épidémiologie des malformations.

# 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.

## 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

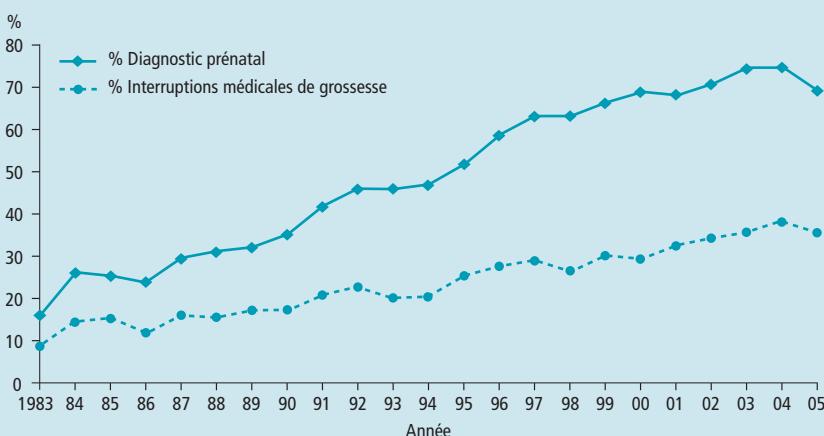
annuelles. Le registre recense les cas de malformations et d'anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes, les mort-nés (de 22 semaines d'aménorrhée ou plus), ainsi que les IMG quel qu'en soit l'âge gestationnel. Seules sont exclues les malformations considérées comme mineures et faisant partie 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](http://www.eurocat.ulster.ac.uk)), ainsi qu'au réseau international de l'ICBDSR.

## La surveillance des anomalies congénitales dans la population parisienne

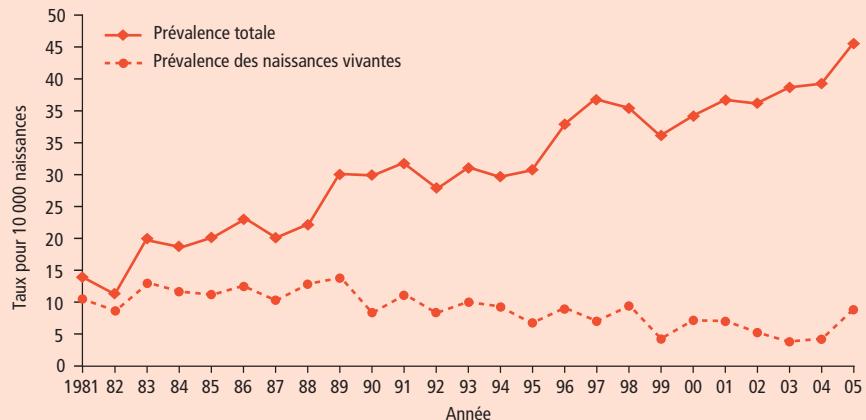
Dans le cadre de son objectif principal de surveillance continue des anomalies congénitales, le registre a couvert un nombre total de 932 830 naissances pendant la période 1981-2005. Le pourcentage de mères âgées de 35 ans ou plus a augmenté, de 11 % des naissances en 1981 à 29 % en 2005. À l'opposé,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



**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

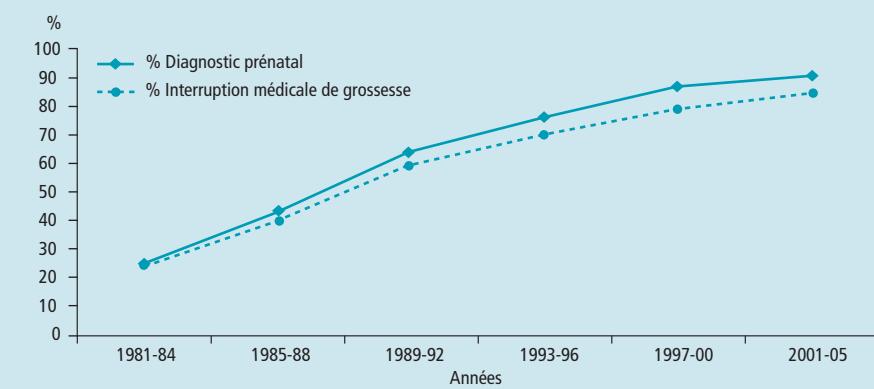
car il reflète en partie la limite de sensibilité des techniques actuelles de dépistage, et aussi le fait que certaines femmes ne désirent pas faire de diagnostic prénatal.

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, coartation 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 congénitales<sup>1</sup>, Registre des malformations de Paris, France, 1983-2000 / Table 1 Prenatal diagnosis, pregnancy terminations, perinatal and early neonatal mortality for congenital heart diseases<sup>1</sup>. Paris Registry of malformations, France, 1983-2000**

	1983-1988			1989-1994			1995-2000			P <sup>4</sup>
	N <sup>2</sup>	%	IC 95 % <sup>3</sup>	N	%	IC 95 % <sup>3</sup>	N	%	IC 95 % <sup>3</sup>	
<b>Diagnostic prénatal</b>										
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 <sup>5</sup>	297	31,0	[25,8-36,6]	480	47,5	[43,0-52,1]	567	61,4	[57,2-65,4]	<0,001
<b>Interruption de grossesse</b>										
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 <sup>5</sup>	303	13,5	[9,9-17,9]	480	23,1	[19,4-27,2]	574	21,8	[18,5-25,4]	0,01
<b>Mort-nés</b>										
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 <sup>5</sup>	262	9,2	[6,3-13,3]	369	6,8	[4,4-9,8]	449	4,5	[2,7-6,8]	0,021
<b>Mortalité du 1<sup>er</sup> jour</b>										
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 <sup>5</sup>	238	4,2	[2,0-7,6]	344	2,0	[0,8-4,1]	429	1,6	[0,7-3,3]	0,132
<b>Mortalité de la 1<sup>ère</sup> semaine</b>										
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 <sup>5</sup>	238	14,7	[10,5-19,9]	344	8,7	[6,0-12,2]	429	4,9	[3,1-7,4]	<0,001
<b>Mortalité périnatale</b>										
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 <sup>5</sup>	262	22,5	[17,6-28,1]	369	14,9	[11,4-19,0]	449	9,1	[6,6-12,2]	<0,001

<sup>1</sup> Intervalle de confiance binomial exact à 95 %.

<sup>2</sup> Les cas avec des anomalies chromosomiques ont été exclus.

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> 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			<b>P<sup>2</sup></b>
	N	%	IC 95 % <sup>1</sup>	N	%	IC 95 % <sup>1</sup>	N	%	IC 95 % <sup>1</sup>	
<b>Transposition des gros vaisseaux</b>										
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 <sup>re</sup> 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
<b>Hypoplasie du cœur gauche</b>										
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 <sup>re</sup> 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

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

<sup>2</sup> 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<sup>re</sup> semaine) a été divisée par trois entre les périodes 1983-1988 et 1995-2000 (RR, mortalité de la 1<sup>re</sup> semaine, 0,31, IC95 % : 0,18-0,53). La mortalité de la 1<sup>re</sup> 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<sup>er</sup> 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'événements 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 dépistage 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 parisienes 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, Vayssiére 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. Épidémiologie 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.

# Épidémiologie, génétique et diagnostic prénatal des malformations diaphragmatiques en Alsace, France

Bérénice Doray (Berenice.Doray@chru-strasbourg.fr)<sup>1,2</sup>, Béatrice Dott<sup>2</sup>, Christophe Cordier<sup>1</sup>, Hélène Dollfus<sup>1,2</sup>

1 / Faculté de Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France 2 / Fédération de Génétique, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

## Résumé /Abstract

**Introduction** – L'objectif de cette étude est d'analyser les données cliniques et épidémiologiques des malformations diaphragmatiques et d'évaluer l'efficacité et l'impact du diagnostic prénatal.

**Matériels-Méthodes** – Une étude rétrospective a été conduite à partir des données du Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin) entre 1995 et 2004.

**Résultats** – Soixante-cinq malformations diaphragmatiques ont été collectées (prévalence de 0,5 pour 1 000 naissances), dont 56 hernies diaphragmatiques et 9 éventrations diaphragmatiques. Les hernies sont plus fréquemment gauches (41/56, 73 %), tandis qu'il existe une prépondérance d'éventrations droites (8/9, 89 %). Soixante-deux et demie % des hernies et 44,4 % des éventrations sont associées à d'autres malformations congénitales. Une anomalie chromosomique est identifiée dans 10 cas de hernies et 1 cas d'éventration ; l'anomalie chromosomique la plus fréquente est la trisomie 18. Vingt-neuf hernies (52 %) et une éventration (11 %) sont diagnostiquées à l'échographie pré-natale.

**Discussion-Conclusion** – La hernie diaphragmatique constitue une malformation fréquente chez le nouveau-né et le jeune enfant, avec une prévalence de 0,44 pour 1 000 naissances. Le diagnostic prénatal échographique des anomalies du diaphragme reste difficile avec un taux moyen de détection inférieur à 50 %. En raison de la proportion élevée de malformations associées, un bilan malformatif et cytogénétique doit être systématique à visée diagnostique et pronostique. Le pronostic postnatal reste réservé, en particulier pour les hernies diaphragmatiques dont le taux de survie globale est de 55 %.

## Mots clés /Key words

Hernie diaphragmatique, éventration diaphragmatique, épidémiologie, registre, génétique, diagnostic prénatal / *Diaphragmatic hernia, diaphragmatic eventration, epidemiology, registry, genetics, prenatal diagnosis*

## Epidemiology, genetics and prenatal diagnosis of diaphragmatic malformations in Alsace, France

**Introduction** – This study aimed at reviewing clinical and epidemiological data of diaphragmatic malformations, and evaluating the efficiency and the impact of prenatal diagnosis.

**Material and Methods** – A retrospective study was carried out from data of the Registry of Congenital Malformations of Alsace between 1995 and 2004.

**Results** – Sixty-five diaphragmatic malformations were recorded (overall prevalence: 0.5 per 1,000 births), including diaphragmatic hernias (56 cases) and diaphragmatic eventrations (9 cases). Diaphragmatic hernias were more often left-sided (41/56, 73%), whereas right-sided eventrations were predominantly reported (8/9, 89%).

Sixty-two and half per cent of diaphragmatic hernias and 44.4% of diaphragmatic eventrations were associated with other congenital malformations. Chromosomal abnormality was identified in 10 cases of diaphragmatic hernias and 1 case of diaphragmatic eventration. The most frequent chromosomal abnormality was trisomy 18 (Edwards syndrome). Twenty-nine hernias (52%) and 1 eventration (11%) were prenatally diagnosed by sonographic examination.

**Discussion-Conclusion** – Diaphragmatic hernia constitutes a frequent malformation in newborns and infants, with a prevalence of 0.44 per 1,000 total births. Sonographic prenatal diagnosis of diaphragmatic malformations remains difficult, with a mean detection rate below 50%. Associated malformations and cytogenetic anomalies are frequent and influence the prognosis. The postnatal prognosis is rather poor, particularly for diaphragmatic hernias with a global 2-years survival of 55 %.

## Introduction

Les malformations congénitales du diaphragme comportent les hernies diaphragmatiques (HD) et les éventrations diaphragmatiques (ED). La HD, définie comme l'absence de développement de tout ou partie d'une coupole diaphragmatique avec rupture ou solution de continuité du diaphragme, est une malformation relativement fréquente (1 sur 3 000 naissances environ), représentant près de 8 % de l'ensemble des malformations congénitales majeures ; le diagnostic prénatal échographique est possible et les travaux récents sur l'évaluation du pronostic *in utero* lui confèrent un intérêt tout particulier dans le cadre de la médecine fœtale. L'ED consiste en un défaut de musculature partiel ou total de l'hémi-diaphragme lié à un trouble de l'embryogénèse sans communication entre l'abdomen et le thorax ; il s'agit d'une malformation plus rare, mais probablement sous-estimée en raison de sa révélation parfois tardive au cours de l'enfance, voire à l'âge adulte. Le diagnostic prénatal écho-

graphique reste difficile. Le pronostic postnatal est habituellement favorable, cette malformation ne posant pas les mêmes difficultés de prise en charge néonatale (risques d'insuffisance respiratoire et d'hypertension artérielle pulmonaire notamment) que la HD.

Cette étude a pour objectifs d'analyser les données cliniques et épidémiologiques des malformations diaphragmatiques, hernies et éventrations, et d'évaluer l'efficacité et l'impact du diagnostic prénatal.

## Matériels et méthodes

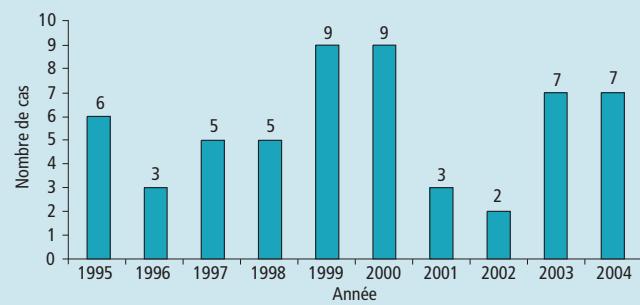
### Fonctionnement du registre

Les données sont issues du Registre de malformations congénitales d'Alsace. Le Registre de malformations congénitales d'Alsace a succédé depuis 2005 au Registre des malformations congénitales du Bas-Rhin mis en place en 1979 dans le seul département du Bas-Rhin.

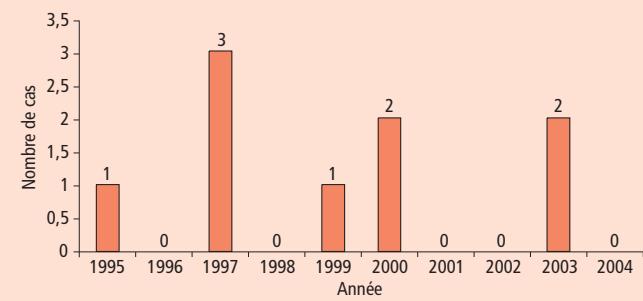
Il s'agit d'un registre de population. La population couverte est celle des mères résidant dans les deux départements de la région Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et accouchant en Alsace. Les superficies des unités géographiques couvertes sont de 4 786 km<sup>2</sup> pour le Bas-Rhin et 4 259 km<sup>2</sup> pour le Haut-Rhin. La population globale est de 1 800 000 habitants environ. Le nombre moyen de naissances est, dans le Bas-Rhin, de 13 800 naissances/an et dans le Haut-Rhin de 9 000 naissances/an, soit 3 % environ de l'ensemble des naissances en France.

Les dénominateurs pour la population du registre sont fournis régulièrement par l'Institut national de la statistique et des études économiques-Insee. L'enregistrement concerne les cas observés de malformations parmi les enfants nés vivants, que l'anomalie ait été dépistée en prénatal ou en postnatal et ceci jusqu'au 24<sup>e</sup> mois de vie de l'enfant, les mort-nés (dont le terme est supérieur ou égal à 22 semaines d'aménorrhée) et les interruptions médicales de grossesse, ceci quel que soit le terme.

**Figure 1 Nombre de hernies diaphragmatiques, Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin), France, 1995-2004**  
**Figure 1 Number of diaphragmatic hernias, Alsace Registry of congenital malformations (Bas-Rhin district), France, 1995-2004**



**Figure 2 Nombre d'éventrations diaphragmatiques, Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin), France, 1995-2004**  
**Figure 2 Number of diaphragmatic eventrations, Alsace Registry of congenital malformations (Bas-Rhin district), France, 1995-2004**



Les malformations congénitales incluses sont les anomalies morphologiques et chromosomiques. Sont exclues certaines anomalies mineures isolées faisant partie d'une liste d'anomalies exclues de l'enregistrement dans les registres du réseau européen Eurocat. Les anomalies congénitales sont codées de façon standardisée depuis 2001 selon la Classification internationale des maladies (CIM 10).

Le recensement des cas est effectué, de façon active, à partir de multiples sources d'information : maternités, services de pédiatrie et de chirurgie infantile, services de gynécologie-obstétrique et d'échographie, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, services de génétique médicale et laboratoires de cytogénétique, laboratoires d'anatomopathologie de l'ensemble de la région Alsace, ainsi que les Ddass. La confrontation de ces différentes sources est indispensable pour améliorer l'exhaustivité et la qualité des données.

Les informations sont recueillies sur une feuille d'enregistrement, puis codées, informatisées et exploitées sur le plan statistique.

Le Registre de malformations congénitales d'Alsace est membre du réseau Eurocat et de l'*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*.

## Population étudiée

La population concernée regroupe l'ensemble des naissances (enfants nés vivants et mort-nés après 22 semaines d'aménorrhée) survenues dans le département du Bas-Rhin (67) (Alsace, France), soit 127 626 naissances au cours de la période entre 1995 et 2004 ; seules les naissances dont les parents sont domiciliés dans le département du Bas-Rhin sont considérées.

## Critères d'inclusion

Sont inclus suivant les mêmes critères les dossiers de malformations diaphragmatiques concernant les enfants nés vivants et suivis jusqu'à l'âge de 24 mois, les fausses-couches et mort-nés, ainsi que les fœtus ayant fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (IMG).

Le diagnostic est établi après recueil et analyse des données échographiques, radiologiques, opératoires et/ou fœtopathologiques. Sont collectées HD et ED congénitales. Les ED acquises liées à une paralysie du nerf phrénique sont exclues.

Le taux de recueil des malformations diaphragmatiques dans le registre est très probablement proche de 100 % pour les enfants nés vivants et pris en charge dans les services de pédiatrie et de chirurgie infantile. Les cas non repérés seraient des fœtus ou des enfants décédés sans qu'il y ait eu suspicion pré-ou post-natale de malformation diaphragmatique et chez lesquels les parents auraient refusé l'examen fœtopathologique.

## Données analysées

Les données suivantes sont analysées : type anatomique, latéralité, fréquence des malformations associées, syndromes chromosomiques ou géniques associés, âge au diagnostic, données échographiques prénales, issue de la grossesse et survie postnatale.

## Résultats

### Prévalence, nature et répartition des malformations (figures 1 et 2)

Soixante-cinq malformations du diaphragme ont été collectées. La prévalence des malformations du diaphragme est de 0,5/1 000 pour l'ensemble des naissances. Ces 65 malformations se répartissent en 56 HD (86 %) et 9 ED (14 %).

### Sexe-ratio - Réurrence - Consanguinité - Gémellité - Durée de gestation

Le sexe-ratio global garçon-fille est de 1,03, mais diffère significativement si l'on considère les HD (1,24) et les ED (0,29).

L'âge maternel moyen est de 28,4 ans, l'âge paternel moyen de 31,5 ans. La récurrence intra-familiale est rare, retrouvée chez deux membres d'une fratrie atteints de HD associée et issus de la seule union consanguine de notre série. La fécondation est naturelle dans 64 cas, survient après insémination intra-utérine dans 1 cas ; aucune fécondation *in vitro* n'est signalée. Une seule grossesse gémellaire (avec un seul des jumeaux atteints de HD) est signalée.

Après exclusion des IMG, la durée moyenne de grossesse est de 37,3 semaines d'aménorrhée (SA) pour les HD, de 38,6 SA pour les ED. Le poids moyen de naissance des HD est de 2 745 grammes, le poids moyen des ED de 3 279 grammes.

## Latéralité

Les HD sont gauches dans 41 cas (73 %), bilatérales dans 8 cas (14 %) et droites dans 7 cas (13 %).

Parmi les formes gauches, 9 sont postéro-latérales (hernie de Bochdalek), 8 consistent en une agénésie complète de la coupole, 2 sont antérieures (hernie de Morgagni-Larrey) et 22 ne sont pas précisées. Dans les formes bilatérales, on distingue une malformation médiane, une agénésie des deux coupole, 5 hernies antérieures et 1 cas non précisé. Les formes droites sont postéro-latérale de Bochdalek (1 cas), antérieure (1 cas) et non précisées dans 5 cas.

Les ED sont droites dans 8 cas (89 %), postéro-externe (1 cas), antérieures (3 cas) et sans plus de précision (4 cas) ; l'unique ED gauche concerne la totalité de l'hémicoupe gauche.

## Malformations associées (tableau 1)

Les malformations diaphragmatiques sont isolées dans 40 %, associées à d'autres malformations dans 60 % des cas. Ce taux est un peu plus élevé dans le cas des HD (38 % isolées versus 62 % associées) que dans les ED (56 % isolées versus 44 % asso-

**Tableau 1 Malformations associées (nombre de cas), Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin), France, 1995-2004 / Table 1 Associated malformations (number of cases), Alsace Registry of congenital malformations (Bas-Rhin district), France, 1995-2004**

	Nombre de cas
<b>Hernies diaphragmatiques</b>	
Cœur	15
Membre	11
Face	7
Poumon	4
Mésentère commun	4
Cerveau	3
Appareil génital	3
Célosomie supérieure	3
Tube neural	2
Rachis	2
Hygroma colli	2
Omphalocèle	1
Péricarde	1
Fusion foie/rate	1
Sternum	1
Côtes	1
Célosomie moyenne	1
Anasarque	1
<b>Éventrations diaphragmatiques</b>	
Cœur	4
Angiomes	2
Membres	1
Cerveau	1

ciées), mais de façon non significative (p-value : 0,31, NS).

Les anomalies associées considérées comme directement secondaires à la malformation ne sont pas retenues dans ce groupe (en particulier hypoplasie pulmonaire ipsilatérale à la lésion, modérée et résolutive après réparation du diaphragme, déformation du ventricule gauche sans hypoplasie vraie). Une malformation cardiaque est rapportée dans 19 cas (15 cas de HD et 4 cas d'ED) ; il s'agit d'une communication inter-ventriculaire dans 10 cas, d'une communication inter-auriculaire dans 2 cas, d'une tétralogie de Fallot dans 1 cas, d'une coarctation aortique dans 1 cas, d'une veine cave supérieure gauche dans 1 cas, d'une agénésie de la veine cave supérieure droite dans 1 cas, et d'un défaut péricardique dans 3 cas.

Onze cas de malformations des membres sont rapportés parmi les HD : agénésie radiale bilatérale dans 1 cas, hexadactylie post-axiale bilatérale des mains dans 1 cas, hexadactylie préaxiale bilatérale des mains dans 2 cas, arthrogrypose des mains dans 1 cas, pieds bots varus dans 5 cas et raccourcissement rhizomélique des membres dans 1 cas. Sept cas d'anomalies faciales sont signalés parmi les dossiers de HD : il s'agit, en particulier, de dysmorphie faciale dans les syndromes chromosomiques, d'un cas de fente palatine postérieure chez le fœtus atteint de syndrome de Fryns, et d'un cas de fente labio-palatine bilatérale dans le cadre d'une monosomie 4pter.

Les quatre malformations pulmonaires sont constituées de deux séquestrations pulmonaires droites, une séquestration pulmonaire gauche et 1 cas de lobulation pulmonaire anormale. Les hypoplasies pulmonaires n'ont pas été recensées au sein des malformations associées, compte tenu de la difficulté, sur le plan nosologique, de différencier formellement une véritable réduction du tissu pulmonaire histologiquement anormal d'un simple refoulement secondaire à la malformation diaphragmatique : néanmoins, dans notre série de HD, sont signalés quatre dossiers d'hypoplasies ipsilatérales très sévères et persistantes après réparation chirurgicale de la lésion diaphragmatique, ainsi qu'un cas d'agénésie ipsilatérale confirmée par l'examen fœtopathologique.

## Syndromes génétiques

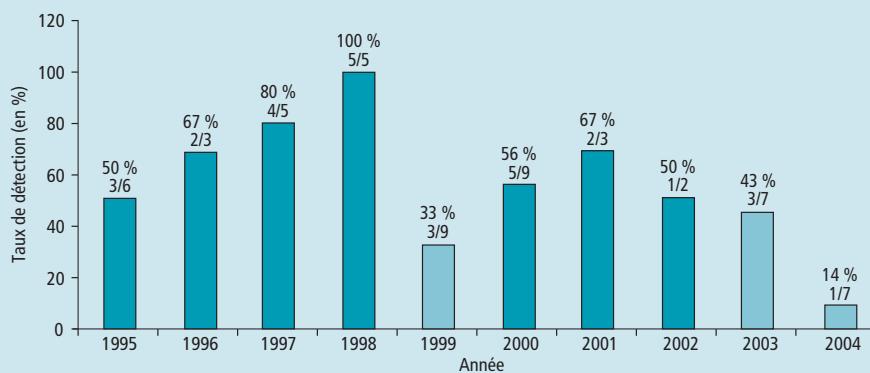
Un caryotype est réalisé dans 44 des 56 cas de HD (79 %). Onze anomalies chromosomiques sont identifiées à type de trisomie 18 (5 cas), tétrasomie 12p (1 cas), trisomie 21 (1 cas), monosomie 4pter (1 cas), translocation déséquilibrée avec trisomie 8p partielle et monosomie 9q partielle (1 cas) et translocation (5p;9q) apparemment équilibrée (1 cas). Un syndrome de Fryns et un syndrome d'alcoolisation fœtale sont rapportés dans le cadre de HD associées.

Un caryotype est réalisé dans 6 des 9 cas d'ED (67 %) : une seule anomalie chromosomique (trisomie 18) est rapportée.

## Diagnostic prénatal - Diagnostic post-natal

Le diagnostic de la malformation diaphragmatique est prénatal dans 30 cas (46 %) et post-natal dans

**Figure 3 Taux de détection échographique des hernies diaphragmatiques, Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin), France, 1995-2004 / Figure 3 Sonographic detection rate of diaphragmatic hernias, Alsace Registry of congenital malformations (Bas-Rhin district), France, 1995-2004**



Les pourcentages indiquent le taux de hernies diagnostiquées par l'échographie anténatale pour l'année considérée. Les fractions indiquent le nombre de hernies diagnostiquées par l'échographie par rapport au nombre total de hernies recensées pour l'année indiquée.

35 cas (64 %). Le diagnostic des HD est échographique dans 52 % des cas ; le taux de détection varie selon les années, de 14 % (1/7) en 2004 à 100 % (5/5) en 1998 (figure 3). Le diagnostic des ED est plus difficile avec un seul cas repéré en anténatal mais diagnostiqué en tant que HD. L'âge gestationnel moyen de diagnostic échographique est de 25 SA. Parmi les 29 HD diagnostiquées en anténatal, 17 sont considérées comme isolées à l'échographie ; 8 cas parmi ces 17 cas s'avèrent finalement associées à d'autres malformations, témoignant des limites de l'échographie dans le cadre du bilan malformatif foetal. Parmi les 27 diagnostics post-nataux de HD, cinq sont réalisés à l'autopsie après IMG pour syndrome malformatif avec malformation diaphragmatique non vue en anténatal, huit à la naissance, un au cours de la première semaine, deux entre 2 et 4 semaines, huit entre deux et 12 mois et trois entre 12 et 24 mois. Parmi les huit diagnostics post-nataux de ED, un est réalisé à l'autopsie après IMG pour syndrome malformatif avec malformation diaphragmatique non vue en anténatal, trois à la naissance, un au cours de la première semaine, un entre 2 et 4 semaines, deux entre 2 et 12 mois et aucun entre 12 et 24 mois.

## Issues (tableau 2)

Sont distinguées les issues de l'ensemble des malformations diaphragmatiques des issues des seules malformations diaphragmatiques isolées.

### Issues globales des hernies diaphragmatiques

La survie est supérieure à deux ans dans 31 cas (55 %). Les issues défavorables des HD concernent l'IMG dans 11 cas (20 %), la mort fœtale *in utero* (MFIU) dans 3 cas (5 %) et le décès post-natal dans 11 cas (20 %) : le décès survient lors du premier jour de vie dans 2 cas, au cours de la première semaine dans 7 cas et au cours de la première année dans 2 cas.

Le terme moyen des IMG est de 21 SA ; les 11 cas d'IMG concernent des HD toutes associées et/ou syndromiques.

Une survie à deux ans est notifiée pour 13 HD gauches sur 41 (32 %), deux HD droites sur sept (29 %) et trois HD bilatérales sur huit (38 %) (différences non significatives).

### Issues des HD isolées

Ce sous-groupe concerne 20 HD sans malformation associée rapportée et à caryotype normal. A été exclu de ce groupe 1 cas de HD décrite à l'échographie comme « isolée » mais associée à une translocation chromosomique avec trisomie 8p partielle et monosomie 9p partielle ; ce cas a conduit à une IMG et il n'a pas été réalisé d'examen fœtopathologique.

Parmi ces 20 HD, on signale trois issues défavorables (15 %), dont un décès au premier jour de vie et deux décès au cours de la première semaine. Dix-sept enfants (85 %) sont vivants à 2 ans.

### Issues des HD associées

Ce sous-groupe concerne 36 HD avec malformation associée et/ou caryotype anormal. Parmi ces 36 HD, 14 enfants sont vivants à 2 ans (39 %).

### Issues globales des éventrations diaphragmatiques

La survie est supérieure à 2 ans dans 7 cas (77 %). Les issues défavorables concernent un cas d'IMG (11 %) et un décès (11 %) au cours de la première semaine de vie. L'IMG a été réalisée à 22 SA pour suspicion de HD associée (diagnostic corrigé en ED après examen fœtopathologique).

## Discussion-Conclusion

### Prévalence

La prévalence des HD est de 0,44 pour 1 000 naissances totales, soit environ 1 cas sur 2 300. Ce résultat est compatible avec les prévalences

**Tableau 2 Issue des hernies diaphragmatiques, Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin), France, 1995-2004 / Table 2 Outcome of diaphragmatic hernias Alsace Registry of congenital malformations (Bas-Rhin district), France, 1995-2004**

	Total (%)	DPN (%)	Pas de DPN (%)
IMG	11/56 (20)	6/29 (21)	5/27 (19)
MFIU	3/56 (5)	2/29 (7)	1/27 (4)
Décès J1	2/56 (4)	1/29 (3)	1/27 (4)
Décès S1	7/56 (12)	4/29 (14)	3/27 (11)
Décès A1	2/56 (4)	2/29 (7)	0/27
Vivants A2	31/56 (55)	14/29 (48)	17/27 (62)

L'issue est précisée selon que la hernie diaphragmatique a été diagnostiquée à l'échographie prénatale (DPN) ou non (pas de DPN).

rapportées dans la littérature, allant de 1 sur 2 000 à 1 sur 4 200 naissances vivantes [1-7].

La prévalence des ED est de 0,07 pour 1 000, chiffre comparable à ceux rapportés dans la littérature [8], néanmoins probablement sous-évalué compte tenu du mode de révélation parfois tardif de cette malformation.

## Sexe-ratio

Il existe une prédominance masculine dans les HD (sex-ratio : 1,24) ce qui est conforme aux données de la littérature [9]. Pour les ED, le sexe-ratio est de 0,29 ; cette nette prédominance féminine n'est pas retrouvée dans la littérature (sex ratio de 1,2 dans l'étude Yazici [8] et pourrait résulter de l'effectif restreint de notre étude).

## Type anatomique

La répartition anatomique (avec prédominance gauche des HD dans notre série) est concordante avec les données de la littérature allant de 73 à 90 % de hernies gauches, 8 à 24 % de hernies droites, et 1,2 à 4,6 % de hernies bilatérales ou centrales [10-13].

Notre étude met en évidence une prédominance droite des ED. Tandis qu'il existe une prédominance gauche des ED dans les études de la littérature réalisées à partir de séries radiographiques chez l'enfant et l'adulte [14], une prédominance droite (50 à 91 %) a été rapportée à partir des études de cas cliniques chez le nouveau-né et le nourrisson [8], témoignant de la physiopathologie différente de cette affection (probable prédominance de paralysie du nerf phrénique dans le premier groupe, prédominance de ED congénitales dans le second groupe concordant avec la population de notre étude).

## Malformations associées et syndromes chromosomiques

La fréquence des anomalies associées dans les malformations diaphragmatiques est élevée dans notre étude (60 %), contre 35 % dans l'étude de Robert [9] et 47 % dans l'étude de Tonks [6]. Les malformations associées les plus fréquentes sont cardiaques (19/65 soit 29 % de l'ensemble des cas, 19/39 soit 49 % de l'ensemble des cas avec malformation associée).

Un caryotype est réalisé dans 44 cas. La fréquence des anomalies chromosomiques est de 23 % (10/44), conforme aux données de la littérature [15,6]. L'anomalie chromosomique la plus fréquente est la trisomie 18 (50 % des cas d'anomalies chromosomiques, comparable aux 52 % de l'étude de Yang *et al.* [12]). De façon intéressante, il est rapporté un dossier de trisomie 21 avec présence d'une hernie de Morgagni, ce qui constitue une association connue [16].

## Diagnostic prénatal

Le diagnostic des hernies diaphragmatiques est prénatal dans 29 cas (52 %) et postnatal dans 27 cas (48 %), résultats superposables aux données de Colvin *et al.* (53 %) [7], de Garne *et al.* (52 %) [17] dont l'étude est réalisée à partir de 17 registres européens dont le nôtre entre 1995 et 1999, et de

Tonks *et al.* (51 %) [6]. L'âge gestationnel moyen du diagnostic échographique est de 25 SA (comparable à l'âge de 26,4 de l'étude de Laye *et al.* [13]). Le taux de détection échographique diminue entre les années 1995-1999 (17/28, 61 %) et 2000-2004 (12/28, 43 %), mais la différence, sans explication locale retrouvée, n'est pas significative (p-value : 0,18 NS). Pour comparaison, l'étude de Gallot *et al.* [18], à partir d'un autre registre français de malformations congénitales entre 1986 et 2003, retrouve une progression du taux de diagnostic prénatal sur cette période, mais prédominant sur les 10 premières années de l'étude tandis que le taux de détection apparaît globalement stable dans la période suivante correspondant à notre étude.

Il n'y a pas de différence significative (p-value : 0,9), dans le taux de détections des HD isolées (11/21, 52,4 %) comparées aux HD associées (18/35, 51,4 %). Ces résultats sont compatibles avec l'étude de Gallot *et al.* [19]. En effet, si les auteurs retrouvent un taux de détection prénatal supérieur dans le groupe associé (75 %) par rapport dans le groupe isolé (45 %), il s'avère que sont inclus dans leur groupe prénatal des syndromes malformatifs repérés par l'échographie dont la hernie n'a été diagnostiquée qu'en post-natal (31 % des cas associés) et les auteurs concluent que la présence d'anomalies associées ne contribue pas à une meilleure détection échographique. Dans notre série, les groupes « prénatal » et « post-natal » ont été constitués en se basant sur la seule détection de la hernie.

## Issues

L'issue est favorable avec une survie globale après 2 ans dans 55 % des cas des HD et 77 % des cas de ED, différence néanmoins non statistiquement significative (p-value : 0,21, NS).

La survie est analysée en fonction de la latéralité de la hernie, son caractère isolé ou associé et le moment du diagnostic pré- ou post-natal.

On ne constate pas de différence en termes de survie à 2 ans suivant le côté de la HD.

La survie globale des HD isolées est statistiquement supérieure à celle des HD associées (p-value : 0,001).

On ne constate pas de différence statistiquement significative en termes d'issue selon que la hernie diaphragmatique a été diagnostiquée à l'échographie anténatale ou non (tableau 2). Ce résultat amène plusieurs remarques : 1) les deux groupes d'IMG sont superposables, reflétant le fait que les IMG ne concernent que des malformations associées ou syndromiques ; 2) l'absence de différence dans les 2 groupes de décès au cours de la première semaine est très difficile à interpréter compte tenu des effectifs restreints ; 3) le taux de survie à 2 ans (après exclusion des MFIU et des IMG) est plus élevé mais de façon non significative (p-value : 0,3, NS) dans le groupe non détecté en anténatal (17/21, 81 %) que dans le groupe détecté en anténatal (14/21, 67 %), contre respectivement 81 % et 36 % dans l'étude de Gallot *et al.* [19].

Une hypothèse est que le diagnostic prénatal échographique, basé sur la visualisation de signes

indirects (localisation abdominale des viscères herniés, hypoplasie pulmonaire notamment), sélectionnerait les formes les plus graves, de pronostic post-natal plus réservé. De façon intéressante, l'on constate dans le groupe post-natal un diagnostic volontiers tardif entre 2 et 24 mois de 11 hernies diaphragmatiques (dont 10 isolées et 1 comportant une séquestration pulmonaire associée), dont l'évolution notamment sur le plan respiratoire est favorable par rapport aux formes de diagnostic précoce. Nos résultats ne remettent donc en aucune façon l'intérêt du diagnostic prénatal échographique pour l'organisation de la prise en charge précoce du nouveau-né dans une maternité de niveau III disposant d'une unité de réanimation pédiatrique et d'une unité de chirurgie infantile. Il faut également signaler qu'au cours de la période analysée 1995-2004, la mesure devenue depuis systématique du rapport poumon/tête (« Lung to Head Ratio »), considérée comme un critère pronostique intéressant, n'était pas généralisée et qu'elle ne figure pas dans les dossiers du registre. Par ailleurs, aucun acte de chirurgie fœtale par mise en place de « plug » intra-trachéal, dont l'indication est discutée selon ce critère pronostique dans les formes sévères mais dont les résultats sont encore préliminaires, n'a été réalisé au cours de cette période.

## Conclusion

La hernie diaphragmatique est une malformation fréquente diagnostiquée *in utero* dans la moitié des cas seulement. L'éventration diaphragmatique congénitale est plus rare et son diagnostic échographique en prénatal est extrêmement difficile. Malgré les progrès de la prise en charge pédiatrique, le pronostic post-natal reste réservé, en particulier pour la hernie diaphragmatique. Le diagnostic des malformations associées et la réalisation systématique d'un bilan génétique, notamment chromosomique, ont un intérêt majeur tant diagnostique que pronostique.

## Remerciements

Les auteurs remercient l'Institut de veille sanitaire et le Centre Régional de génétique médicale de Strasbourg de leur soutien financier, Mlle Delphine Fattori, secrétaire du Registre, l'ensemble des gynécologues-obstétriciens, échographistes, pédiatres, chirurgiens infantiles, radiologues et généticiens d'Alsace pour l'obtention des données et le Pr Pierre Meyer, biostatisticien.

## Références

- [1] Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology*. 1992; 46:555-65.
- [2] Cannon C, Dilley GA, Ward R, Carner MW, Dudley DJ. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah: 1988-1994. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:959-3.
- [3] Kaiser JR, Rosenfeld CR. 1999. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia; impact of associated anomalies and preoperative blood gases on survival. *J Pediatr Surg*. 1999; 34:1196-202.
- [4] Langham MRJ, Kays DW, Ledbetter DJ, Frentzen B, Sanford LL, Richards DS. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal detection and outcome. *Br J Radiol*. 2000; 23: 671-8.
- [5] Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2003; 112(3 Pt 1):532-5.
- [6] Tonks A, Wyldes M, Somerset DA, *et al.* Congenital malformations of the diaphragm: findings of the West Midlands Congenital Anomaly Register 1995 to 2000. *Prenat Diagn*. 2004; 24:596-604.

- [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)<sup>1</sup>, Ludivine de Brosses<sup>2</sup>, Emmanuelle Amar<sup>2</sup>, Christine Francannet<sup>1</sup>

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<sup>er</sup> 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.

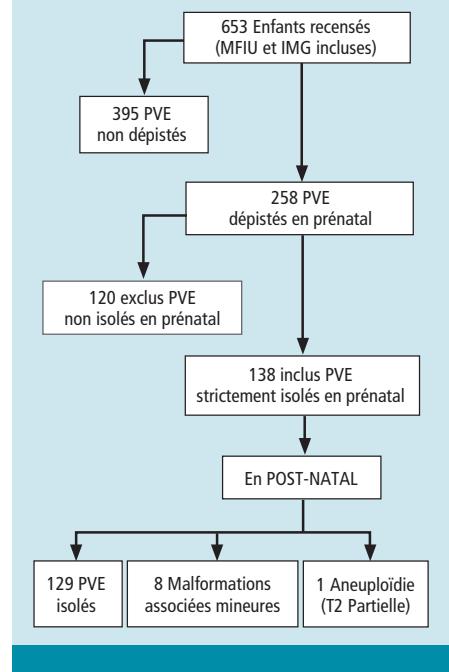
Le caryotype a plus fréquemment été prescrit devant une atteinte bilatérale : 51,8 % des cas (44/85), contre 27,7 % lorsque l'atteinte était unilatérale (13/47) ( $p=0,007$ ).

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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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.