

Le registre France Centre-Est* de malformations congénitales

ELISABETH ROBERT-GNANSIA¹
EMMANUELLE AMAR¹
CHRISTINE FRANCANNET²
MARIE-HÉLÈNE PATOURAUX³
ISABELLE BETHENOD⁴
GHISLAINE DESVIGNES⁵
DANIÈLE PELAMOURGUES⁶
JEAN KHOURY⁷
ISABELLE DUMAS¹
VIRGINIE SAEZ¹
JEAN-CLAUDE LABORIER¹
CATHERINE CUOQ¹
FLORENCE GAUMET²

¹ Institut européen des génomutations, 86, rue Edmond-Locard, 69005 Lyon, France <elisabeth.robert@ieg.asso.fr>

² Centre d'Etude des Malformations Congénitales (CEMC) Auvergne, BP 31, 63401 Chamalières cedex

³ Consultation de génétique Centre hospitalier, 58020 Nevers cedex

⁴ Centre de protection maternelle et infantile (PMI) de la Côte-d'Or Conseil Général de Côte-d'Or, 1 rue Joseph Tissot, 21000 Dijon

⁵ Service de génétique, Hôpital du Bocage, 21000 Dijon

⁶ Protection maternelle et infantile (PMI) de Saône-et-Loire, Centre médico-social, 71600 Paray le Monial

⁷ Protection maternelle et infantile (PMI) du Jura, Centre médico-social, 14 rue Rosset, 39200 Saint-Claude

Tirés à part :
E. Robert-Gnansia

Résumé. Parmi les modalités ou les systèmes de surveillance, le Registre constitue le système le plus adapté à la surveillance des malformations congénitales. Nous décrivons le registre France Centre-Est, installé dans le cadre de l'Institut européen des génomutations (IEG), à Lyon. La couverture géographique est large, et la région surveillée comprend des zones de montagnes et des zones de plaines, des départements industriels et agricoles, des communes urbaines et rurales. Les objectifs, outre la recherche étiologique à travers la surveillance et les études épidémiologiques, sont d'informer les autorités et le public sur les facteurs de risque, et d'aider à la planification et à la mesure de l'impact de politiques sanitaires concernant la naissance. Le registre surveille environ 100 000 naissances par an, soit entre 12 et 13 % des naissances françaises. Il fonctionne avec des sources multiples d'information, incluant les services de maternité et de pédiatrie. La participation des services est volontaire. Le recueil d'information s'effectue au moyen d'un formulaire standardisé. Avant d'être saisies, les données sont validées par un médecin généticien puis codées. Pour la surveillance, une analyse trimestrielle systématique est réalisée sur des données incomplètes et provisoires, afin de pouvoir, le cas échéant, donner l'alerte. Les données annuelles définitives sont publiées dans le rapport *Dysplasie*. Elles sont transmises à Rome, au Centre international pour la surveillance et la recherche sur les malformations (ICBDSR, *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* www.icbd.org). Le traitement des données a reçu l'agrément de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). Plusieurs concentrations anormales d'enfants malformés dans le temps et dans l'espace (*clusters*) ont fait l'objet d'une enquête. Les principales études menées sont listées ; aucune n'a permis la mise en évidence d'un facteur de risque spécifique. C'est à partir des données du registre qu'un nouvel effet tératogène a été évoqué puis confirmé : celui du valproate de sodium (Dépakine®) vis-à-vis du *spina bifida*. En termes de santé publique, ce travail a conduit à considérer la prise de Dépakine® comme une nouvelle indication de diagnostic prénatal. Enfin, les études épidémiologiques utilisant les données collectées sont décrites, elles ont concerné la majorité des principaux types de malformations.

Mots clés : malformations multiples ; France ; registre ; surveillance population.

Abstract. The French Center-East registry of birth defects

*Of the methods and systems of epidemiologic surveillance, registries are the system most appropriate for surveillance of birth defects. We describe the French Center-East registry, currently set up as part of the European Génomutations Institute (IEG) in Lyon. Its broad geographic coverage includes mountains areas and plains, industrial districts and agricultural zones, urban and rural municipalities. Its objectives, beyond etiological research through surveillance and epidemiologic studies, are to provide information to the authorities and to the public about risk factors and to help in planning and measuring the impact of health policies affecting birth. The registry monitors approximately 100 000 births per year, between 12 and 13% of French births. It uses multiple sources of information, including hospital maternity and pediatrics departments (which participate on a voluntary basis). Information is collected on standardized forms. Before the data are entered, they are validated by a physician specializing in genetics and then coded. Surveillance involves systematic quarterly analysis of the data, incomplete and provisional, to identify any situations requiring alerts. The final annual data are published in the yearly *Dysplasie* report. They are then transmitted to Rome, to the international clearinghouse for birth defects monitoring systems (ICBDSR : www.icbd.org). The National*

* Le registre Centre-Est est financé par des subventions de la Fondation Groupama pour la santé, l'Institut de veille sanitaire, l'Inserm, le conseil général de l'Isère, le conseil régional Rhône-Alpes. Le CEMC, qui assure l'enregistrement pour la région Auvergne, reçoit des subventions des conseils généraux de l'Allier, du Cantal et du Puy-de-Dôme. Les conseils généraux des autres départements surveillés participent à l'effort de collection des données en permettant la collaboration de médecins et puéricultrices de Protection maternelle et infantile (PMI).

Commission for information technology and privacy has approved our data collection and processing. Several clusters (in time and space) of malformations have been investigated. The principal studies are described; none resulted in identifying a specific risk factor. The registry data suggested and then confirmed a previously unknown teratogenic effect : that of sodium valproate (Depakene®) for spina bifida. The current consideration of sodium valproate use as an indication for prenatal diagnosis is a new public health policy due to the work of our registry. Finally, we describe epidemiologic studies that use the data collected by the registry; these involve most of the principal types of birth defects.

Key words: abnormalities, multiple; France; population surveillance; registries.

La surveillance est la collecte systématique et continue d'informations sanitaires dans un but d'aide à la décision en santé publique [1]. Le retour de l'information sous une forme appropriée vers ceux qui en ont besoin pour la protection de la santé publique fait partie de la surveillance. Il n'existe pas de système unique de surveillance mais plutôt des modalités ou des systèmes de surveillance, et le Registre constitue le système le plus adapté à la surveillance des malformations congénitales.

Un registre est défini 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.

Nous nous proposons de décrire le registre France Centre-Est, installé dans le cadre de l'Institut européen des génomutations (IEG), organisme créé en 1978 à l'initiative de Groupama [2]. Ce registre répond aux attentes des pouvoirs publics qui, le 10 février 1986, ont créé par arrêté, le Comité national des registres (CNR) afin de mettre en place une véritable politique de surveillance des cancers, des cardiopathies ischémiques et des malformations congénitales. Ce comité est placé sous la double tutelle des ministères chargés de la Santé (Institut de veille sanitaire, InVS) et de la Recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm). La couverture géographique est large, et la région surveillée comprend des zones de montagnes et des zones de plaines, des départements industriels et agricoles, des communes urbaines et rurales avec un ratio urbain/rural de 2,79. Par ailleurs, plusieurs registres de cancer existent dans la région couverte : registre des cancers de l'Isère, registre des tumeurs digestives de la Côte-d'Or, registre des leucémies de l'enfant du Rhône et de la Loire. La présence de ces autres registres donne éventuellement la possibilité de tester des hypothèses communes à la tératogenèse et à la cancérogenèse concernant l'impact de l'environnement.

Objectifs de la surveillance des malformations

Ces objectifs sont énumérés dans le *tableau 1*. L'intérêt du registre se mesure à la façon dont les données collectées sont utilisées pour la santé publique.

Fonctionnement du registre France Centre-Est

Le registre surveille entre 100 000 et 105 000 naissances par an, soit entre 12 et 13 % des naissances françaises.

Critères de recensement

Ces critères sont indiqués dans le *tableau 2*. Ne sont pas prises en compte, si elles ne sont pas associées à d'autres malformations :

- les erreurs innées du métabolisme ;
- les malformations mineures ou les déformations telles que :
 - les ressauts de hanche sans luxation vraie ;
 - les déformations du pied (seuls les pieds bots sont à prendre en compte) ;
 - les petits angiomes ou *nævi*, de surface inférieure à 4 cm² ;
 - les hernies inguinales et les hernies ombilicales ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale ;
 - les persistance de canal artériel isolées chez les enfants prématurés d'un poids inférieur à 2 500 g ;
 - les sténoses hypertrophiques du pylore ;
 - les artères ombilicales uniques ;
 - les ectopies testiculaires, uni - ou bilatérales.

Étapes de la surveillance

L'organisation de la surveillance des malformations congénitales pour la région Centre-Est est schématisée à la *figure 1*.

Sources d'information

Afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité du système, plusieurs sources participent de façon variable à la production des données, selon les départements surveillés :

- les services de maternité publics et privés ;
- les services de pédiatrie, de néonatalogie ;
- les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) ;
- les services de Protection maternelle et infantile (PMI) ;
- les services de fœtopathologie ;
- le Registre des handicapés de l'enfant et l'observatoire périnatal de l'Isère (Rheop) ;

Tableau 1. Objectifs de la surveillance.

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

^a La prévalence à la naissance d'une anomalie congénitale donnée est le rapport entre le nombre d'enfants nés vivants et mort-nés qui sont atteints de l'anomalie en question (numérateur) et le nombre total de naissances vivantes et de mortinaissances (dénominateur), à un endroit et à un moment donné. Le terme « prévalence à la naissance » est préférable à celui « d'incidence » car on ignore le nombre d'embryons conçus et de fœtus avortés prématurément qui étaient porteurs d'anomalies congénitales.

Tableau 2. Critères de recensement.

<ul style="list-style-type: none"> • Les malformations : <ul style="list-style-type: none"> – visibles à l'examen clinique – atteignant les structures internes • Les syndromes polymalformatifs identifiés ou non, y compris ceux liés à des aberrations chromosomiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Les enfants malformés nés vivants ou mort-nés, les fœtus expulsés après interruption médicale de grossesse : <ul style="list-style-type: none"> – en Rhône-Alpes (Ain, Ardèche, Drôme, Isère, Loire, Rhône et Haute-Savoie) – en Auvergne (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme) – dans les départements de la Côte-d'Or, du Jura, de la Nièvre et de la Saône-et-Loire 	<ul style="list-style-type: none"> • Naissance après une grossesse de 20 semaines au moins (ou 22 semaines révolues d'aménorrhée), si le diagnostic est fait en période prénatale ou au cours de la première année de vie, qu'il soit fait par l'examen clinique ou par d'autres moyens (autopsie, exploration chirurgicale, échographie, etc.) • Interruption médicale de grossesse, quel que soit l'âge gestationnel
---	---	--

– les programmes de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

La participation de chacun des services est volontaire.

Outils de recueil

Dans tous les cas, le recueil d'information s'effectue manuellement au moyen d'un formulaire papier, standardisé, qui reprend les points suivants :

- données sociodémographiques et géographiques des parents ;
- anamnèse obstétrico-gravidique ;

- expositions de la mère et consommation médicamenteuse ;
- déroulement de la grossesse ;
- anamnèse familiale ;
- description clinique des malformations et notions de signes d'appel avant le diagnostic.

Modalités de recueil

Les modalités de recueil diffèrent selon les sources :
– recueil actif : un enquêteur se rend à intervalles réguliers dans le service et collecte les informations issues des dossiers

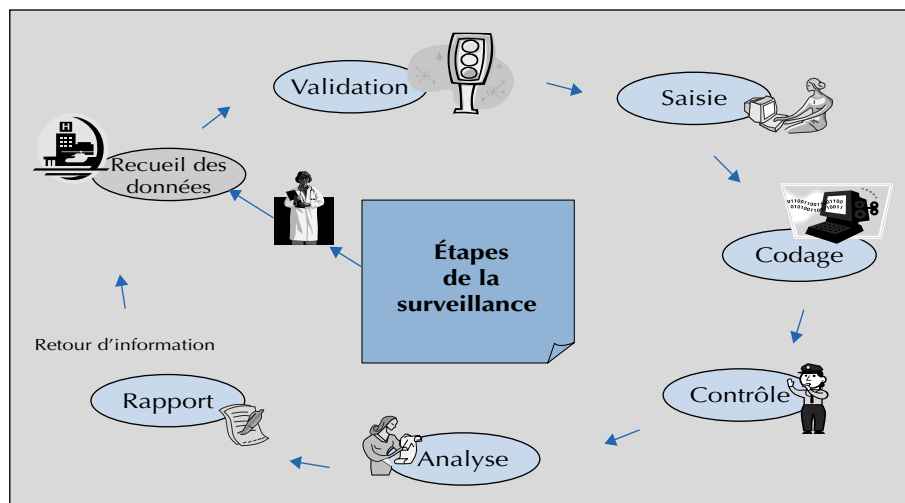


Figure 1. Organisation de la surveillance des malformations congénitales pour la région Centre Est.

médicaux des enfants malformés ou des dossiers CPDPN. L'enquêteur remplit alors le formulaire standardisé ;

- recueil passif : au fur et à mesure de l'accueil d'enfants malformés, les services concernés remplissent eux-mêmes les formulaires standardisés et les adressent à l'IEG.

Validation et saisie

Avant d'être saisies sur informatique à l'aide du logiciel Access, les données sont validées par un médecin généticien puis codées à l'aide du thésaurus de l'IEG. La saisie est réalisée par une secrétaire. Le logiciel permet de contrôler la validité des données au moment de la saisie, et des contrôles supplémentaires sont effectués au moment de l'exploitation annuelle des données par l'ingénieur informaticien.

Contrôle de qualité

Lorsque les dossiers reçus nécessitent des corrections ou précisions (données manquantes ou aberrantes, manque d'informations sur l'issue de la grossesse), un courrier est envoyé au médecin déclarant. L'enquêteur peut aussi être amené à rechercher des informations concernant le dossier incomplet dans le service où l'enfant aura été suivi à la suite de la déclaration.

Analyse des données

Elle est réalisée à l'IEG. Pour la surveillance, une analyse trimestrielle systématique est réalisée sur des données incomplètes et provisoires : au début du trimestre T, on extrait les données concernant les issues de grossesse du trimestre T-2. Cette analyse peut en théorie permettre une alerte. Les données annuelles sont extraites lorsque l'enregistrement est considéré comme terminé pour l'année en question, et que les cas sont validés. Elles sont publiées dans un rapport appelé *Dysplasie* et adressé à l'ensemble des correspondants du registre. Les effectifs observés (O) pour chaque catégorie de malformations sont comparés aux effectifs attendus (A), et le rapport O/A est comparé à la valeur 1 par un test de comparaison de taux sur la base d'une distribution binomiale. Si ce rapport est significativement supérieur à 1, on déclenche des investigations complémentaires (cf.

le paragraphe Les *clusters*). Les données trimestrielles sont transmises à Rome, au Centre international pour la surveillance et la recherche sur les malformations (ICBDSR : www.icbd.org) dans le cadre d'une procédure confidentielle d'échange d'informations, et les données annuelles sont publiées dans un rapport international [3].

Rétro-information

Il n'y a pas de retour spécifique par déclarant, mais un rapport annuel est envoyé à chaque service pourvoyeur d'information.

Sécurité des données

Le traitement automatisé des données a reçu l'agrément de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). L'accès aux données se fait au moyen d'un code d'accès et d'un mot de passe alphanumérique, les ordinateurs et les dossiers papier étant situés dans des locaux sécurisés.

Relations internationales

Le registre est membre actif de deux réseaux internationaux :

- Il est membre fondateur de l'*International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* (ICBDMS) [3, 4], devenu en 2004 l'*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR). Au sein de ce réseau regroupant 35 registres répartis sur les cinq continents, et dont le siège est à Rome, des données de surveillance trimestrielle et annuelle sont mises en commun. Par ailleurs, des projets internationaux plus ciblés sont menés, parmi lesquels la surveillance des médicaments au moyen du projet MADRE (*Maternal Drug Exposure*) [5], la surveillance des polymalformations, des comparaisons d'impact des politiques de prévention dans différents pays [6], la création, à la demande de l'OMS, d'un registre mondial de fentes faciales.
- Le réseau Eurocat, dont le siège est à Belfast. Le registre est membre associé de ce réseau, participant à la publication de résultats d'épidémiologie descriptive. Par ailleurs, les données du

registre ont été intégrées à l'étude *Eurohazcon* sur la répartition des malformations autour des décharges de produits toxiques [7, 8].

Des relations de collaboration plus informelle sont établies depuis de nombreuses années avec le registre national suédois et, selon les études, avec d'autres registres (Italie, Amérique du Sud, Californie).

Résultats

Les clusters

Le registre a une fonction d'alerte épidémiologique. Toutes les concentrations anormales dans le temps et dans l'espace (*clusters*) d'enfants malformés ont fait l'objet d'une enquête. Les principales études menées entre 1979 et 1993 sont décrites ci-après.

Le complexe FFU (1980-1981)

Point d'appel. À la fin de 1980, sur une première remarque faite par un clinicien, chirurgien orthopédiste, la première augmentation significative d'incidence de malformations a été détectée dans le cadre du registre Rhône-Alpes. Elle concernait une forme rare de malformation réductionnelle des membres : l'hypoplasie/aplasie fémorale unilatérale, associée ou non à une hypoplasie/aplasie du cubitus ou du péroné. Cette association nommée complexe FFU (fémur-fibula-ulna) a suscité une alerte [9].

Méthodologie mise en œuvre. Chaque cas a été revu sur dossier avec radiographies et photographies. La répartition géographique des cas sur la région Rhône-Alpes a été étudiée et chacune des mères d'enfants atteints a fait l'objet d'un interrogatoire au cours de visites à domicile : expositions toxiques domestiques, professionnelles ou au cours de loisirs, antécédents familiaux. L'alerte a été donnée en France par l'intermédiaire de la Société française de chirurgie pédiatrique. À l'étranger, les autres registres de malformations ont été contactés.

Résultats et interprétation. Ces investigations ont conduit à éliminer la responsabilité d'un médicament, d'un virus, d'une exposition à des radiations ionisantes, d'une pathologie maternelle. Le nombre d'enfants nés en zone rurale étant significativement élevé, l'enquête s'est orientée vers l'étude de l'action d'un pesticide utilisé en agriculture et mis sur le marché en 1979. Il n'a pas été possible d'établir un lien entre ce produit et la survenue du *cluster*. L'incidence des hypoplasies fémorales, comme celle des complexes FFU, n'a jamais atteint de nouveau celle de 1981-1982, mais n'est jamais revenue au taux de base des années 1970.

Les hernies diaphragmatiques (1982)

Point d'appel. Dès la fin 1982, une augmentation d'incidence des malformations congénitales du diaphragme (MCD) a été constatée. Les hernies postérolatérales de Bochdalek en constituent la forme la plus fréquente.

Méthodologie mise en œuvre. Les cas enregistrés ont été revus sur dossier et lors de l'analyse des données définitives, il a été décidé de ne pas déclencher d'enquête approfondie : cette période correspondant au développement très rapide des techni-

ques de l'échographie prénatale et de la fœtopathologie, le phénomène a été interprété comme une amélioration du diagnostic de cette malformation, tant en période prénatale que néonatale, donc comme un artefact d'enregistrement et non comme un *cluster*.

En 1990, une étude descriptive des hernies diaphragmatiques a été menée : répartition des cas suivant la date de naissance, le lieu d'habitation, l'âge maternel, la parité, le sexe, le poids de naissance, les expositions toxiques éventuelles.

Résultats et interprétation. Il est apparu rétrospectivement que le pic d'incidence observé en 1982, bien que potentiellement dû au hasard, représentait en fait un *cluster* : malgré l'amélioration constante des techniques diagnostiques, l'incidence des MCD observée à partir de 1983, si elle est plus élevée qu'avant 1982, est inférieure à celle observée en 1982. Le pic était lié aux cas de trois départements qui constituent la moitié sud de la région Rhône-Alpes (Ardèche, Drôme et Isère). Il disparaît au cours des années suivantes. On n'a pas pu formuler d'hypothèse étiologique.

Les atrésies de l'œsophage (1984)

Point d'appel. Une augmentation d'incidence des atrésies de l'œsophage a été détectée en 1984 dans la région Rhône-Alpes dans le cadre du processus normal de surveillance [10].

Méthodologie mise en œuvre. Chaque cas a été revu sur dossier. La répartition des cas suivant la domiciliation, le mois de naissance, l'âge maternel et l'existence de malformations associées a été étudiée. Les parents de ces enfants ont été contactés par téléphone et des entretiens ont été menés à la recherche de facteurs de risque.

Résultats et interprétation. L'analyse épidémiologique du *cluster* a montré une surreprésentation du département de l'Ain au premier trimestre de l'année (7 enfants). Aucune explication n'a été trouvée, et l'incidence observée au cours des années qui ont suivi était conforme à ce qu'on attendait.

Les anoties/microties (1987)

Point d'appel. Les anoties/microties (hypoplasie ou aplasie du pavillon de l'oreille, associée ou non à une atrésie du conduit auditif externe). Quatorze cas ont été enregistrés en région Rhône-Alpes en 1987 (72 996 naissances) contre 4,67 attendus. Cette augmentation d'incidence, détectée dans le cadre du processus normal de surveillance du registre, a conduit à déclencher une enquête.

Méthodologie mise en œuvre. Un contrôle *a posteriori* des dossiers d'enfants opérés dans les services spécialisés de Lyon et Grenoble n'a permis de retrouver aucun cas antérieur qui aurait échappé au recensement, éliminant une amélioration du recrutement à l'origine de ce pic. La même méthodologie que pour les atrésies de l'œsophage a été appliquée : revue des cas, étude des caractéristiques épidémiologiques, entretiens avec les mères d'enfants atteints. L'interrogatoire a recherché tout particulièrement des antécédents maternels d'acné traitée par de la vitamine A ou ses dérivés. La survenue de ce pic d'incidence d'anoties/microties en 1987 présente un intérêt particulier parce que 1987 correspond à la mise sur le marché en France d'un antiacnéique de la classe des rétinoïdes (isotrétinoïne), térato-gène avéré spécifiquement associé aux anomalies de l'oreille.

Résultats et interprétation. L'augmentation d'incidence était limitée à la région Rhône-Alpes : les valeurs enregistrées en Auvergne (3 cas) et dans le Jura (1 cas) ne différaient pas des nombres attendus. Quelques facteurs de risque ont été retrouvés, mais aucun ne peut expliquer le *cluster* : dans 2 cas, on retrouve des antécédents familiaux, dans 2 cas un contagio rubéoleux, et dans 1 cas une épilepsie maternelle. Il semble qu'aucune prise de dérivés de vitamine A n'ait eu lieu chez les mères d'enfants atteints. Dès 1988, l'incidence est redevenue conforme au taux de base.

Les duplications du rayon préaxial des membres (1992)

Point d'appel. Une augmentation d'incidence des duplications du pouce détectée en juin 1992 dans le cadre du processus normal de surveillance a conduit à déclencher une enquête.

Méthodologie mise en œuvre. Tous les dossiers de polydactylie préaxiale (pouce et hallux) enregistrés au cours des dernières années ont été revus. La méthodologie habituelle a été appliquée : étude des caractéristiques épidémiologiques, entretiens avec les mères d'enfants atteints.

Résultats et interprétation. La répartition géographique montre que l'excès observé est principalement dû à 3 cas domiciliés dans le Rhône et à 4 cas domiciliés dans l'Allier, quand on attendait 0 ou 1 cas dans chaque département. Les naissances sont survenues surtout au premier semestre 1991. Les entretiens obtenus avec les mères n'ont pas permis de dégager d'hypothèse. Depuis 1992, l'incidence est redevenue conforme au taux de base.

Les laparoschisis (1992-1993)

Il s'agit d'une éviscération congénitale dont les trois caractéristiques sont que l'orifice pariétal est para-ombilical, le cordon est normal et normalement inséré, les viscères extériorisés sont à nu, l'orifice ne comportant aucun vestige de sac.

Point d'appel. Une augmentation d'incidence a été détectée en 1992 dans le cadre du processus normal de surveillance (18 cas observés contre 7 à 8 attendus), a conduit à déclencher une enquête.

Méthodologie mise en œuvre. Tous les dossiers enregistrés au cours des dernières années ont été revus. La méthodologie habituelle a été appliquée : étude des caractéristiques épidémiologiques, entretiens avec les familles des enfants atteints.

Résultats et interprétation. La répartition géographique montre que l'excès observé en 1992 était principalement dû à 3 cas domiciliés dans le Puy-de-Dôme (contre 0,64 attendu) et surtout 4 cas domiciliés dans la Drôme (contre 0,55 attendu). L'examen des dates de conception des enfants atteints pour les deux années réunies a montré deux pics de fécondation, en juillet et en octobre, correspondant à des éventuels événements tératogènes en août et novembre 1991 et 1992. Les caractéristiques épidémiologiques bien connues pour le laparoschisis ont été retrouvées : excès de mères jeunes (15-25 ans) et primipares, de garçons, d'enfants hypotrophes nés prématurément.

Les entretiens obtenus avec les familles ont révélé des particularités dont aucune ne peut expliquer le *cluster* : une grossesse a été obtenue après fécondation *in vitro*, une mère est épileptique et elle a reçu pendant toute sa grossesse un traitement comprenant Dépakine®, Zaronin® et Urbanyl® ; 14 mères sur 35 ont fumé en début de grossesse, l'une a consommé de la



Figure 2. Appendice caudal.

drogue et de l'alcool en excès, aucune mère n'a signalé d'exposition chimique mais 3 d'entre elles sont coiffeuses et ont exercé leur métier en début de grossesse, 5 mères ont perdu du poids en début de grossesse, et 2 signalent des piqûres d'insectes survenues respectivement à la sixième et septième semaine de grossesse. Dans les deux cas, il y a eu œdème et douleur au niveau de la piqûre.

L'évolution ultérieure a montré qu'il ne s'agissait pas d'un *cluster* mais d'une tendance à l'augmentation. En réalité, l'alerte a été donnée par les pays scandinaves dès le début des années 1980 [11-15], et on observe depuis la fin des années 1990 une tendance à l'augmentation dans la plupart des pays où existe un système de surveillance [16-31], qui se poursuit sans explication pour l'instant.

Les appendices caudaux (2000-2001)

La figure 2 montre une photo d'un appendice caudal.

Point d'appel. L'alerte a été donnée par Mottolese, un neuro-chirurgien pédiatre, qui a signalé avoir opéré plusieurs cas en 2000 et 2001.

Méthodologie mise en œuvre. Tous les dossiers enregistrés ont été revus. La méthodologie habituelle a été appliquée : étude des caractéristiques épidémiologiques, entretiens avec les familles des enfants atteints.

Résultats et interprétation. Entre 1976 et 1999, on a enregistré sur l'ensemble de la grande région 4 enfants vivants : soit, en 1988, 1994 et 1997, 3 cas de malformations isolées et, en 1994, 1 cas avec *spina bifida occulta* sacré. En 1992, on a observé 1 cas dans le cadre d'une interruption de grossesse pour syndrome lacrymo-auriculo-dento-digital (LADD).

Entre janvier 2000 et 2001 inclus, 9 cas ont été enregistrés versus 0,35 attendu : 6 anomalies isolées, 1 associée à une syndactylie des orteils à un pied, et 2 anomalies chromosomiques.

Les 5 cas d'avant 2000 étaient domiciliés dans des départements tous différents, et les 7 cas vivants enregistrés en 2000-2001 sont domiciliés dans le Rhône. Dans 2 cas, on retrouve des antécédents familiaux d'hémangiome lombaire ou sacré. Dans

5 cas, il existait un tabagisme maternel. Aucun autre facteur de risque n'est retrouvé.

Dans la mesure où l'appendice caudal est une structure normale lors du développement embryonnaire qui régresse totalement entre le 42^e et le 56^e jour postconceptionnel, et dans la mesure où il existe des observations publiées de cas familiaux [32], il pourrait s'agir d'un phénomène mutagène. C'est cette hypothèse que nous avons cherché à tester, sans résultat.

Utilisation des données du registre sur le terrain : étude d'une rumeur

En 1993, le registre a été sollicité par un maire de Haute-Loire à la suite de rumeurs d'augmentation du nombre des enfants malformés sur sa commune de 5 000 habitants. Il y avait eu 3 naissances d'enfants malformés en 1990 et 2 autres en 1991 et 1992.

L'étude de la situation dans la commune et dans le département a été effectuée sur le terrain, d'une part (rencontre avec les responsables locaux, interrogatoire des familles), et grâce aux données recueillies dans la région depuis 1983, d'autre part. Elle a permis de montrer qu'il y avait effectivement eu plus de malformations sur la commune entre 1990 et 1992 que pendant les années précédentes. L'étude détaillée des dossiers a toutefois mis en évidence une grande hétérogénéité des malformations tant en ce qui concerne les systèmes atteints que vis-à-vis de leur étiologie probable : un des 3 enfants nés en 1990 présentait une fente palatine, les 2 autres (jumeaux) une fente labiopalatine. L'enfant né en 1991 était porteur d'une malformation cardiaque, celui né en 1992 d'un hypospadias balanique. La tante des jumeaux présentait également une fente labiale.

La comparaison entre le nombre attendu d'enfants malformés dans la descendance des couples de la commune et le nombre réellement observé n'a pas montré de différence statistiquement significative. L'étude a permis de répondre à la rumeur et de rassurer la population en montrant que le *cluster* était probablement le fait du hasard et qu'aucun argument ne permettait de l'attribuer à l'action tératogène ou mutagène d'un facteur spécifique à l'environnement de cette commune.

Détection d'un effet tératogène : Dépakine® et *spina bifida*

C'est à partir des données du registre qu'un nouvel effet tératogène a été évoqué puis confirmé : celui du valproate de sodium (Dépakine®) vis-à-vis du *spina bifida*. La première hypothèse sur une telle association a été formulée en 1980 à partir d'un travail expérimental. En 1981, un cas de *spina bifida* chez un enfant de mère traitée est publié et l'auteur souligne l'intérêt de rechercher d'autres cas. C'est dans ce contexte qu'en septembre 1982, nos résultats furent présentés à la réunion de l'*International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* : parmi les 220 000 enfants nés dans la région Rhône-Alpes entre août 1979 et août 1982, 11 étaient atteints de *spina bifida* et nés de mère épileptique, 9 des mères ayant été traitées par du Dépakine® [33, 34]. Les données publiées ultérieurement ont confirmé l'association [35, 36]. La mise en évidence de cet effet tératogène fut favorisée par la conjonction de conditions locales particulières : l'existence d'un registre de malformations, un inté-

rêt particulier pour le *spina bifida*, un fort taux de prescription de Dépakine® dans la région et l'appartenance du registre à l'ICBDMS. En termes de santé publique, ce travail a conduit à considérer la prise de Dépakine® comme une nouvelle indication de diagnostic prénatal [37-39].

Les études épidémiologiques à partir des données du registre

Les données collectées par le registre ont permis des études régionales, mais la plupart des études ont été menées en collaboration avec d'autres registres :

– études descriptives sur les principales malformations : trisomie 21 [40, 41], atrésies digestives [42, 43], malformations rénales [44], cardiopathies [45, 46], anoties/microties (hypoplasie ou aplasie du pavillon de l'oreille) [47], atrésie des choanes [48], fentes faciales [49-51], hernies diaphragmatiques [52], anomalies préaxiales des membres [53], anophtalmie ou microphthalmie [54], défauts de fermeture du tube neural [55] ;

– études sur des malformations très rares : jumeaux « siamois » [56], épispadias (abouchement ectopique de l'urètre sur la partie dorsale de la verge) avec ou sans exstrophie vésicale [57], cyclopie ou sirénomélie [58], absence de paroi abdominale avec cordon court [59] ;

– études sur les associations complexes de malformations telles que décrites par les acronymes OEIS¹ [60], VATER² [61], OAV³ [62] ou CHARGE⁴ [63], utilisant une méthodologie originale [64] ;

– études dites « écologiques » d'évaluation de l'impact sur les malformations d'expositions environnementales : lignes à haute tension [65, 66], incinérateurs [67], centrales nucléaires [68] ;

– études d'épidémiologie analytique sur les facteurs de risque médicamenteux, notamment sur les antiépileptiques [69-71], les benzodiazépines [72], les inducteurs de l'ovulation [73], les corticoïdes [74], et sur d'autres facteurs de risque tels que la perte de poids maternelle en début de grossesse [75] ;

– étude d'évaluation de l'impact des modifications de pratique médicale et de politique de santé sur la prévalence des malformations à la naissance [76-78].

En un peu moins de 30 ans d'existence, le registre France Centre-Est a rempli ses objectifs de surveillance, de recherche et d'aide à la décision. Cependant, il reste beaucoup à faire pour améliorer la prévention : comme nous l'avons souligné dans un éditorial récent [79], la qualité du diagnostic prénatal a fait augmenter le nombre de cas détectés et le nombre des interruptions de grossesse ; les malformations restent la première cause de mortalité périnatale dans les pays industrialisés. ■

¹ OEIS : omphalocèle, exstrophie vésicale, imperforation anale, *spina bifida*.

² VATER : vertèbres, anus, trachée, œsophage, rein ou radius.

³ OAV : dysplasie oculo-auriculo-vertébrale.

⁴ CHARGE : C pour colobome oculaire, Heart pour cardiopathie congénitale, A pour atrésie des choanes, R pour retard de croissance et de développement, G pour anomalie génitale, E pour anomalies des oreilles et surdités.

Références

- Hubert B, Laporte A, Lepoutre A, et al. La surveillance des maladies transmissibles en France. *BEH* 1991 ; 36 : 155-7.
- Robert E, Francannet C, Robert JM. Le registre de malformations de la région Rhône-Alpes/Auvergne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988 ; 17 : 601-7.
- Robert JM, Robert E, Francannet C. L'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Un exemple de coopération internationale efficace. *Arch Fr Pediatr* 1986 ; 43 : 539-42.
- Robert E, Martinez-Frias ML. What does it mean to be a member of the Clearinghouse? *Int J Risk and Safety in Medicine* 1991 ; 2 : 249-54.
- Robert E, Vollset SE, Botto L, et al. Malformation surveillance and maternal drug exposure : the MADRE project. *Int J Risk Safety in Medicine* 1994 ; 6 : 75-118.
- Rosano A, Smithells RW, Cacciani L, et al. Time trends in neural tube defects prevalence in relation to preventive strategies : an international study. *J Epidemiol Comm Health* 1999 ; 53 : 630-5.
- Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, et al. Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites. *Lancet* 2002 ; 359 : 320-2.
- Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, et al. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. *Occup Environ Med* 2002 ; 59 : 768-76.
- Robert JM, Guibaud P, Robert E. A local outbreak of femoral hypoplasia or aplasia and Femoral Fibula Ulnar Complex. *J Genet Hum* 1981 ; 29 : 379-94.
- Danzon A, Robert E, Collet JP, Robert JM. Atrésies de l'œsophage. Etude d'un pic d'incidence observé en 1984 dans la région Rhône-Alpes. *Arch Fr Pediatr* 1988 ; 45 : 231-5.
- Bugge M, Hauge M. Gastroschisis og omphalocele in Denmark. *Ugeskr Laeger* 1983 ; 145 : 1323-7.
- Egenaes J, Bjerkedal T. Forekomst of gastroschisis og omphalocele in Norge, 1967-1979. *Tidsskr Nor Laegefor* 1982 ; 102 : 172-6.
- Hemminki K, Saloniemä I, Kyyronen P, Kekomäki M. Gastroschisis and omphalocele in Finland in the 1970s : prevalence at birth and its correlates. *J Epidemiol Community Health* 1982 ; 36 : 289-93.
- Lindham S. Omphalocele and gastroschisis in Sweden 1965-1976. *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 55-60.
- Roeper PJ, Harris J, Lee G, Neutra R. Secular rates and correlates of gastroschisis in California (1968-1977). *Teratology* 1987 ; 35 : 203-10.
- Tan KH, Kilby MD, Whittle MJ, Beattie BR, Booth IW, Botting BJ. Congenital anterior abdominal wall defects in England and Wales 1987-1993 ; retrospective analysis of OPCS data. *BMJ* 1996 ; 313 : 903-6.
- Nichols CR, Dickinson JE, Pemberton PJ. Rising incidence of gastroschisis in teenage pregnancies. *J Matern Fetal Med* 1997 ; 6 : 225-9.
- Penman D, Fisher RM, Noble HR, Soothill PW. Increase in incidence of gastroschisis in the south west of England in 1995. *Br J Obst Gynecol* 1998 ; 105 : 328-31.
- Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of abdominal wall defects, Hawaii 1986-1997. *Teratology* 1999 ; 60 : 117-23.
- Rankin J, Dillon E, Wright C. Congenital anterior abdominal wall defects in the North of England, 1986-1996 : Occurrence and outcome. *Prenat Diagn* 1999 ; 19 : 662-8.
- Sharp M, Bulsara M, Gollow I, Pemberton P. Gasgroschisis : early enteral feeds may improve outcome. *J Paediatr Child Health* 2000 ; 36 : 472-6.
- Suita A, Okamatsu T, Yamamoto T, et al. Changing profile of abdominal wall defects in Japan ; Results of a national survey. *J Pediatr Surg* 2000 ; 35 : 66-72.
- Bugge M, Holm NV. Abdominal wall defects in Denmark, 1970-1989. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002 ; 16 : 73-81.
- Di Tanna GL, Rosano A, Mastroiacovo P. Prevalence of gastroschisis at birth : retrospective study. *Brit Med J* 2002 ; 325 : 1389-90.
- McDonnell R, Delany V, Dack P, Johnson H. Changing trend in congenital abdominal wall defects on eastern region of Ireland. *Ir Med J* 2002 ; 95 : 236-8.
- Baerg J, Kaban G, Tonita J, Pahwa P, Reid D. Gastroschisis : a sixteen-year review. *J Pediatr Surg* 2003 ; 38 : 771-4.
- Reid KP, Dickinson JE, Doherty DA. The epidemiologic incidence of congenital gastroschisis in Western Australia. *Am J Obst Gynecol* 2003 ; 189 : 764-8.
- Salihu HM, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Omphalocele and gastroschisis in the State of New York, 1992-1999. *Birth Def Res (Part A)* 2003 ; 67 : 630-6.
- Laughon M, Meyer R, Bose C, et al. Rising birth prevalence of gastroschisis. *J Perinatol* 2003 ; 23 : 291-3.
- Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway - an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159 : 358-63.
- Arnold M. Is the incidence of gastroschisis rising in South Africa in accordance with international trends? A retrospective analysis of Pretoria Academic and Kalafong Hospitals, 1981-2001. *S Afr J Surg* 2004 ; 42 : 86-8.
- Lupo G. Human tails. *Br J Plast Surg* 1994 ; 47 : 288-9.
- Robert E, Guibaud P. Maternal Valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982 ; 2 : 937.
- Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982 ; 2 : 1096.
- Robert E, Rosa FW. Valproate and birth defects. *Lancet* 1983 ; 2 : 1142.
- Robert E, Löfkvist E, Mauguière F. Valproate and spina bifida. *Lancet* 1984 ; 2 : 1392.
- Guibaud S, Robert E, Guibaud P, Robert JM. Traitement maternel par le valproate de sodium. Une indication d'amniocentèse. *Presse Med* 1985 ; 14 : 2299.
- Guibaud S, Robert E, Simplot A, Boisson C, Francannet C, Patouraux M-H. Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 772-3.
- Bradai R, Robert E. Diagnostic anténatal échographique chez la mère épileptique sous acide valproïque. Etude rétrospective de 161 cas du registre France/Centre-Est de malformations congénitales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998 ; 27 : 413-9.
- Robert E, Pradat P, Laborier JC. Variations de prévalence de la trisomie 21 dans la région France/Centre-Est entre 1979 et 1993. *BEH* 1997 ; 9 : 35-6.
- Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations associated with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1996 ; 65 : 160-6.
- Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, et al. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reprod Toxicol* 1993 ; 7 : 405-21.
- Harris J, Källén B, Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary tract atresias. *Teratology* 1995 ; 52 : 15-29.
- Harris J, Robert E, Källén B. Epidemiologic characteristics of kidney malformations. *Eur J Epidemiol* 2000 ; 16 : 985-92.
- Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part 2 : A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations. *Pediatr Cardiol* 2003 ; 24 : 222-35.
- Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part 1 : A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations. *Pediatr Cardiol* 2003 ; 24 : 195-221.
- Harris JA, Källén B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet* 1996 ; 33 : 809-13.

48. Harris JA, Robert E, Källén B. The epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 363-7.
49. Long S, Robert E, Laumon B, Pradat E, Robert JM. Épidémiologie des fentes labiales et palatines dans la région Rhône-Alpes, Auvergne, Jura. *Pédiatrie* 1992 ; 47 : 133-40.
50. Robert E, Källén B, Harris JA. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996 ; 16 : 234-41.
51. Källén B, Harris JA, Robert E. The epidemiology of orofacial clefts. 2. Associated malformations. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996 ; 16 : 242-8.
52. Robert E, Harris JA, Källén B. The epidemiology of diaphragmatic hernia. *Eur J Epidemiol* 1997 ; 13 : 665-73.
53. Robert E, Harris JA, Källén B. The epidemiology of preaxial limb malformations. *Reprod Toxicol* 1997 ; 11 : 653-62.
54. Källén B, Robert E, Harris JA. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *Int J Epidemiol* 1996 ; 25 : 1009-16.
55. Källén B, Robert E, Harris JA. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology* 1998 ; 57 : 56-63.
56. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Conjoined twins - An epidemiological study based on 312 cases. *Acta Genet Med Gemellol* 1991 ; 40 : 325-35.
57. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. The epidemiology of bladder exstrophy and epispadias. *Teratology* 1987 ; 36 : 221-7.
58. Källén B, Castilla EE, Lancaster PAL, et al. The cyclops and the mermaid : an epidemiological study of two types of rare malformation. *J Med Genet* 1992 ; 29 : 30-5.
59. Mastroiacovo P, Källén B, Knudsen LB, et al. Absence of limbs and gross body wall defects. An epidemiological study of related rare malformation conditions. *Teratology* 1992 ; 46 : 447-64.
60. Källén K, Castilla EE, Robert E, Mastroiacovo P, Källén B. OEIS Complex : a population study. *Am J Med Genet* 2000 ; 92 : 62-8.
61. Källén K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Källén B. VATER non-random association of congenital malformations : study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet* 2001 ; 101 : 26-32.
62. Källén K, Robert E, Castilla EE, Mastroiacovo P, Källén B. Relation between oculo-auriculo-vertebral (OAV) dysplasia and three other non-random associations of malformations (VATER, CHARGE and OEIS). *Am J Med Genet* 2004 ; 127A : 26-34.
63. Källén K, Robert E, Mastroiacovo P, Castilla EE, Källén B. CHARGE Association in newborns : a registry-based study. *Teratology* 1999 ; 60 : 334-43.
64. Källén KBM, Castilla EE, Dutra MG, Mastroiacovo P, Robert E, Källén B. A modified method for the epidemiological analysis of registry data on infants with multiple malformations. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28 : 701-10.
65. Robert E. Birth defects and high voltage powerlines : an exploratory study based on registry data. *Reprod Toxicol* 1993 ; 7 : 283-6.
66. Robert E, Harris JA, Robert O, Selvin S. Case-control study on maternal residential proximity to high voltage power lines and congenital malformations in France. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996 ; 10 : 32-8.
67. Cordier S, Chevrier C, Robert-Gnansia E, Lorente C, Brula P, Hours M. Risk of congenital anomalies in the vicinity of solid waste incinerators. *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 8-15.
68. Gautheron S, Chevrier C, Laborier JC, Robert-Gnansia E. Prévalence des malformations congénitales autour des centrales nucléaires/Utilisation des données du registre France Centre-Est. *Environnement, Risques et Santé* 2004 ; 4 : 179-86.
69. Bertollini R, Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effects on the fetus. *Eur J Epidemiol* 1987 ; 3 : 164-71.
70. Källén B, Robert E, Mastroiacovo P, Martinez-Frias ML, Castilla EE, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations. Is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol* 1989 ; 5 : 31-6.
71. Arpino C, Brescianini S, Robert E, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000 ; 41 : 1436-43.
72. Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, D'Amato T, Robert E. Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns : results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; 21 : 456-8.
73. Pradat E, Robert E, Laumon B. Ovulation induction and neural tube defects : a registry study. *Reprod Toxicol* 1991 ; 5 : 83-4.
74. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Research* 2003 ; 67 : 968-70.
75. Robert E, Francannet C, Shaw G. Neural tube defects and maternal weight reduction in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 1995 ; 9 : 57-9.
76. Goujard J, Aymé S, Robert E. Impact des actions de dépistage en France sur la prévalence des naissances malformées, période 1990-1994. *BEH* 1997 ; 13 : 55-6.
77. Klein SK, Cans C, Robert E, Jouk PS. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in Isere county, France. *Prenat Diagn* 1999 ; 19 : 318-22.
78. Guillem P, Fabre B, Cans C, Robert-Gnansia E, Jouk PS. Trends in elective terminations of pregnancy between 1989 and 2000 in a French county (the Isère). *Prenat Diagn* 2003 ; 23 : 877-83.
79. Robert-Gnansia E, Francannet C. Un doublement de l'incidence des malformations congénitales en 20 ans? *Environnement, Risques et Santé* 2004 ; 3 : 265-7.