

COMMUNICATION

Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et l'évaluation des actions de santé

MOTS-CLÉS : MALFORMATIONS ET MALADIES CONGÉNITALES, HÉRÉDITAIRES ET NÉONATALES

*Registries of birth defects:
a tool for monitoring, research,
and evaluation of interventions*

KEY-WORDS (Index medicus): CONGENITAL, HEREDITARY, AND NEONATAL DISEASES AND ABNORMALITIES

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Babak KHOSHNOOD *, Nathalie LELONG, Véronique VODOVAR, Marie KASSIS, François GOFFINET

RÉSUMÉ

Nous avons illustré dans cet article l'apport des registres en santé publique à partir de l'exemple des registres de malformations congénitales. En plus de leur mission principale de surveillance épidémiologique, les registres permettent également la réalisation de travaux de recherche et l'évaluation des actions de santé, telle que la prévention primaire ou le dépistage prénatal. Les anomalies congénitales constituent un événement de santé relativement fréquent, environ 3 % des naissances. Pourtant beaucoup d'anomalies sont des maladies rares. En effet, un aspect important de la surveillance des anomalies congénitales est lié au fait que les agents tératogènes entraînent une ou plusieurs malformation(s) spécifique(s) et souvent rare(s). Par conséquent, la surveillance des anomalies nécessite le suivi de larges populations géographiquement définies, de façon continue dans le temps, notamment pour établir des prévalences de « base ». Dans ce contexte, les réseaux de registres peuvent avoir une contribution importante comme cela est illustré par le réseau des registres de malformations en Europe, l'EUROCAT, qui joue un rôle clé dans la coordination de surveillance et de recherche sur les anomalies congénitales.

* Registre des malformations congénitales de Paris, INSERM U953, Maternité de Port-Royal, 53 avenue de l'Observatoire — 75014 Paris ; e-mail : babak.khoshnood@inserm.fr

Tirés à part : Professeur Babak KHOSHNOOD, même adresse

Article reçu le 18 janvier 2013, accepté le 18 février 2013

SUMMARY

This article examines the role of public health registries, based on the example of congenital abnormalities. In addition to their main role in epidemiological surveillance, registries can be useful for conducting research and for evaluating public health interventions such as primary prevention and prenatal diagnosis. Congenital abnormalities are relatively frequent, affecting about 3 % of births, but many are due to rare diseases. Known teratogens increase the risk of one or a few specific, often rare anomalies. Consequently, continuous monitoring of large, geographically defined populations is needed, particularly to establish the “ baseline ” prevalence of birth defects. Networks of registries can make an important contribution to this goal, as exemplified by the EUROCAT network, which plays a key role in coordinating surveillance and research on birth defects in Europe.

CONTEXTE

Les anomalies congénitales constituent un événement de santé relativement fréquent, environ 3 % des naissances. Pourtant beaucoup d'anomalies sont des maladies rares ¹, ces dernières étant définies comme des maladies avec une prévalence inférieure à 5 pour 10 000. Dans leur ensemble, les anomalies congénitales sont une des principales causes de mortalité infantile, de morbidité et de handicap dans les pays industrialisés [1-6]. L'étiologie des anomalies congénitales reste souvent inconnue. La prévention primaire des anomalies congénitales, certes importante, est actuellement limitée à l'éviction des agents tératogènes (tels que la thalidomide, le lithium ou les traitements antiépileptiques) ou d'autres facteurs de risque (ex : certains infections virales, facteurs environnementaux établis ou suspectés tels que les polluants ou les pesticides ^{2 3}, l'alcool, le tabac, l'obésité ⁴, la prise en charge de certaines pathologies chroniques ou celles associées à la grossesse (notamment le diabète [7])), et surtout l'utilisation d'acide folique pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

D'importants progrès ont eu lieu dans le dépistage prénatal des anomalies congénitales, notamment pour la trisomie 21 [8-10]. Il y a également eu des améliorations notables dans la prise en charge clinique, et par conséquent, dans le devenir des enfants nés avec certaines malformations, notamment les anomalies cardiaques et gastro-intestinales [5]. Une prise en charge optimale de certaines anomalies congénitales nécessite la détection prénatale de l'anomalie, permettant un transfert rapide du nouveau-né dans un service spécialisé.

1. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Major-Group-of-Mainly-Rare-Diseases.pdf>
2. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Env-Risk-I-and-II.pdf>
3. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Env-Risk-III.pdf>
4. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Env-Risk-Obesity.pdf>

REGISTRES DE MALFORMATIONS

Les registres de malformations congénitales ont été mis en place en France, et dans d'autres pays, à la suite du drame de la thalidomide [11]. Ce médicament, prescrit largement au début des années 1960 contre les vomissements de la femme enceinte, s'est avéré un agent tératogène puissant, et notamment responsable de 5 000 à 6 000 cas d'une anomalie rare, l'agénésie des membres supérieurs (phocomélie).

Dans ce contexte, les registres de malformations ont été créés dans beaucoup de pays, notamment en Europe, pour la surveillance des anomalies congénitales afin d'identifier une augmentation significative de la prévalence d'une malformation congénitale en vue de la recherche la plus rapide possible d'un éventuel agent tératogène de l'environnement (dans le sens large) ou d'autres facteurs.

L'exemple de la thalidomide illustre bien la problématique de la surveillance des anomalies congénitales : les agents tératogènes entraînent une ou plusieurs malformation(s) spécifique(s) et souvent rare(s), et non l'augmentation générale de la prévalence de l'ensemble des anomalies congénitales. Par conséquent, la surveillance des anomalies nécessite le suivi de larges populations géographiquement définies, de façon continue dans le temps, notamment pour établir des prévalences de « base ».

La France dispose actuellement de sept registres de malformations (Alsace, Antilles, Auvergne, Bretagne, Paris, Réunion et Rhône-Alpes). Ces registres couvrent 19 départements, soit environ 22 % des naissances. Les activités des registres de malformations ainsi que d'autres registres de morbidité en France sont évaluées par le Comité National des Registres ⁵ coordonné par l'InVS et l'INSERM. Le comité met en œuvre une procédure d'évaluation scientifique de la qualité et de la valorisation des données, pour les registres qui lui soumettent une demande de qualification. L'avis favorable du Comité National des Registres à la qualification d'un registre peut être considéré comme un label de qualité garantissant sa pertinence en santé publique et sa qualité scientifique.

À l'initiative de l'InVS, les registres français travaillent à l'harmonisation de leurs données, afin de mettre en place une base de données commune. L'objectif est 1) d'être le support pour élaborer une méthodologie d'estimation de la prévalence nationale des malformations congénitales, 2) de mettre à disposition des registres les données communes, dans le cadre d'études collaboratives spécifiques et/ou à visée de recherche étiologique, 3) de faciliter l'évaluation des mesures de prévention et de dépistage précoce, mises en place au niveau national et 4) d'augmenter la puissance de détection des études en augmentant la taille de la population d'étude.

Par ailleurs, les registres français sont, ou seront bientôt, membres du réseau européen des registres de malformation, EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*).

5. [En ligne] <http://www.invs.sante.fr/fr/Espace-professionnels/Comite-national-des-registres>

SURVEILLANCE DES ANOMALIES CONGÉNITALES AU NIVEAU EUROPÉEN : EUROCAT

L'EUROCAT ⁶ est un réseau des registres qui a pour mission la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales en Europe. Le réseau a débuté en 1979 et compte actuellement 38 registres répartis dans 21 pays (Figure 1). Il couvre plus de 1,7 million naissances (31 % des naissances de l'union européenne). Les registres membres d'EUROCAT [12] recensent les cas d'anomalies parmi les mort-nés, les interruptions médicales de grossesse et les naissances vivantes à partir des sources multiples afin de maximiser l'exhaustivité et la qualité des données. La qualité de données est, par ailleurs, évaluée régulièrement par le réseau [13].

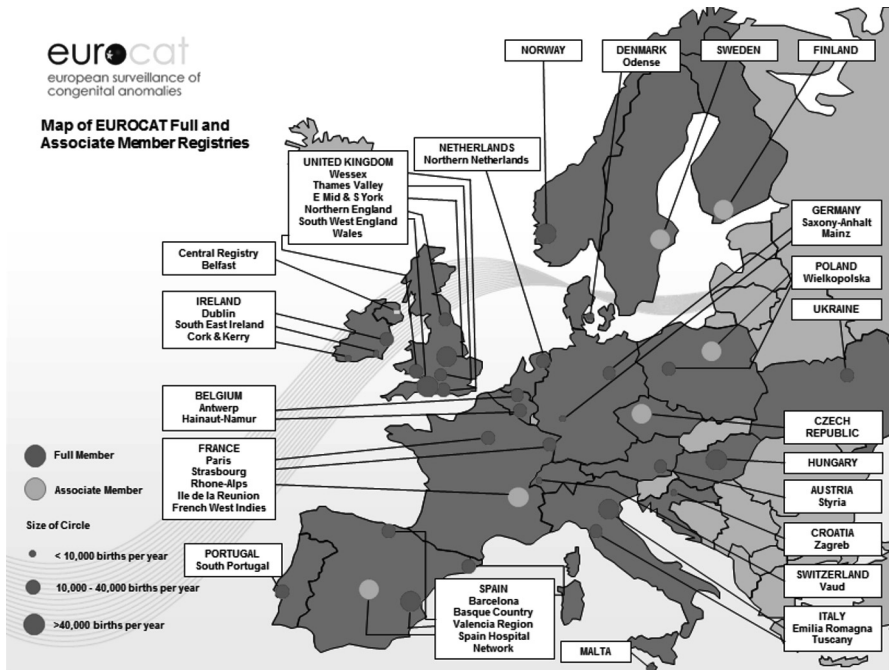


FIG. 1. — Membres du réseau européen des registres de malformations congénitales, EUROCAT.

Les « membres apparentés » (*Full Members*) envoient des données individuelles anonymisées et les membres associés (*Associate Members*) des données agrégées. Cela permet de disposer des données en population sur la prévalence, le diagnostic prénatal et la mortalité périnatale des anomalies congénitales, de comparer les données des différents registres, et d'effectuer la surveillance des anomalies

6. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/>

congénitales au niveau européen. L'EUROCAT est actuellement financé dans le cadre du programme Joint Action de l'Union Européenne et les États membres du *DG Sanco Public Health Programme (2008-2013)*, en lien avec l'*European Action on Rare Diseases*. L'EUROCAT collabore par ailleurs avec l'Organisation Mondiale de la Santé à la surveillance des anomalies dans le cadre du WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Congenital Anomalies.

La surveillance des anomalies congénitales par le réseau EUROCAT consiste à la détection : i) des tendances temporelles dans la prévalence annuelle des anomalies, et ii) des « clusters » des cas d'anomalies.

L'analyse des tendances inclut à la fois la détection des tendances monotones (augmentation / diminution de la prévalence) et des tendances non-monotones (ou hétérogènes, par exemple l'augmentation de la prévalence suivie d'une diminution). Les analyses sont réalisées pour les 96 sous-groupes d'anomalies surveillées par chaque registre. De plus, une analyse « pan-européenne » est réalisée pour détecter des tendances au niveau de l'ensemble du réseau (voir Figure 2 pour l'exemple du résultat d'une analyse de tendance pour les communications inter-ventriculaires dans le Registre de Paris).

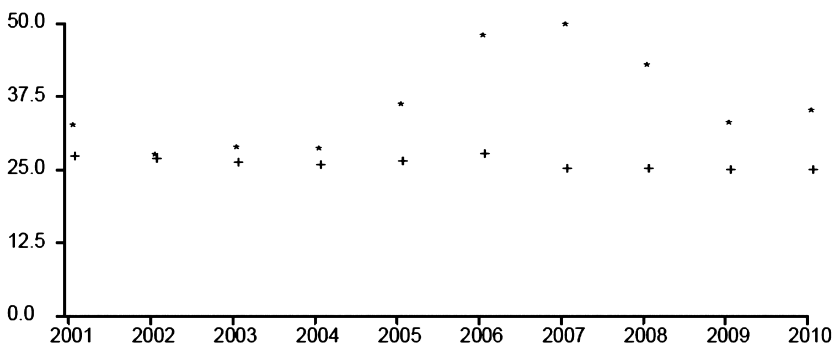
Anomaly Subgroup: **Ventricular septal defect**

Non-linear change

Test for Trend			Test for non-linear change		
Chi2	9.290	(1 df)	Chi2	33.217	(8 df)
p value	0.002		p value	<0.001	

Trend plot

Y axis: Rate per 10,000 births X axis: Year of birth



* = Registry prevalence, + = EUROCAT average prevalence (17 registries)

Fig. 2. — Analyse de tendance par le réseau EUROCAT pour les communications inter-ventriculaires (*ventricular septal defects*), 2001 — 2010, Registre de Paris

Un « cluster » représente l'augmentation inattendue dans le nombre de cas d'une anomalie dans un intervalle de temps (voir Figure 3 pour l'exemple d'identification d'un cluster de polydactylie dans le Registre de Paris). Pour détecter un cluster, l'analyse statistique (*Scan Statistic*) utilise des intervalles (« fenêtres ») de temps de tailles différentes entre le premier et le dernier cas, la statistique peut détecter si un nombre donné de cas est survenu dans un intervalle plus court qu'attendu. Des analyses indépendantes sont effectuées par date de conception (si l'information sur l'âge gestationnel est adéquate) pour chaque registre et par sous-groupe d'anomalies. Le Scan Statistic peut détecter le cluster le plus significatif, plus d'autres clusters en tenant compte du nombre de tests réalisés.

Lambda:	No cases:	expected:	Start case:	Start date:	End date:	p value:	cluster group:	Type
115640.65	19	5.7	35	11/08/2009	21/01/2010	0.006	1	Cluster
52457.06	18	5.4	35	11/08/2009	13/01/2010	0.010	1	Cluster
30517.39	15	3.9	35	11/08/2009	02/12/2009	0.015	1	Cluster
28389.32	18	5.6	36	12/08/2009	21/01/2010	0.016	1	Cluster
18597.62	17	5.2	37	24/08/2009	21/01/2010	0.022	1	Cluster
16139.77	20	7.1	35	11/08/2009	04/03/2010	0.024	1	Cluster
14378.87	17	5.3	35	11/08/2009	11/01/2010	0.026	1	Cluster
13217.01	17	5.4	36	12/08/2009	13/01/2010	0.028	1	Cluster
12432.62	16	4.8	38	05/09/2009	21/01/2010	0.029	1	Cluster
8766.62	16	4.9	37	24/08/2009	13/01/2010	0.038	1	Cluster
5931.20	15	4.5	38	05/09/2009	13/01/2010	0.050	1	Cluster
11860.16	9	1.5	1	15/01/2006	26/02/2006	0.030	2	Cluster
7941.23	14	3.9	35	11/08/2009	30/11/2009	0.040	3	Cluster
7201.68	14	3.9	36	12/08/2009	02/12/2009	0.043	3	Cluster

Distribution of cases

* = cases with gestation known, ? = cases with estimated gestation

Tick marks for the 1st of each month.

Thick line represents span of most significant cluster, thin lines indicate span of cases of the same cluster group.

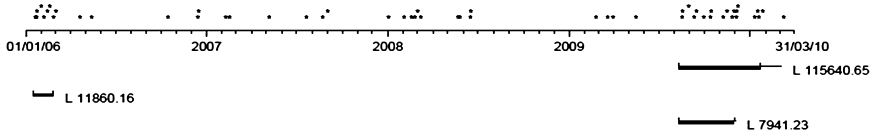


Fig. 3. — Identification des clusters de polydactylie par la statistique Scan — Registre de Paris

EUROCAT envoie les résultats de ces analyses sur les tendances et les clusters aux responsables des registres, qui sont chargés de réaliser des investigations au niveau local en suivant un protocole standardisé ⁷, élaboré par le réseau EUROCAT. Ce protocole comprend notamment : i) la vérification des cas et d'autres aspects diagnostiques (ex., cas isolés, malformations multiples, syndromes), ii) les questions liées au changement des modalités du recueil de données et/ou de la population de base, iii) les dimensions de l'espace et/ou du temps, en particulier la localisation des cas / cluster spatial, iv) les tendances similaires dans les autres registres, particuliè-

7. [En ligne] [http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Protocol- %28April-2012 %29-2010.pdf](http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Protocol-%28April-2012%29-2010.pdf)

rement les registres d'un même pays, v) les facteurs étiologiques (médicaments, autres), et vi) les inquiétudes locales (facteurs environnementaux, autres). Les résultats de ces investigations sont également partagés avec les autres membres de réseau dans le cadre des réunions annuelles d'EUROCAT et du rapport statistique annuel d'EUROCAT ⁸.

À titre d'exemple, les conclusions de nos investigations pour l'augmentation des communications inter-ventriculaires et pour le cluster de polydactylie présentés ci-dessus ont été que les changements dans les modalités du recueil de données étaient l'explication la plus plausible ; en particulier pour les communications inter-ventriculaires, la mise en place d'une étude spécifique (étude EPICARD présentée ci-dessous) identifiant l'ensemble des cardiopathies congénitales, même les communications inter-ventriculaires mineures, était l'explication la plus plausible pour l'augmentation de la prévalence des CIV observée durant les années 2005-2008.

TRAVAUX DE RECHERCHE ET ÉVALUATION DES ACTIONS DE SANTÉ

En plus de leur mission principale de surveillance épidémiologique des anomalies congénitales, les registres permettent également la réalisation de travaux de recherche et l'évaluation des actions de santé, telle que la prévention primaire ou le dépistage prénatal. Ces travaux peuvent être réalisés à partir des données des registres au niveau local, ou bien en collaboration avec d'autres registres, dans le cadre du réseau EUROCAT et du réseau international des registres, *International Clearinghouse for Birth Defect Research and Surveillance* ⁹. Le registre peut aussi servir de « base » pour mettre en place des études de cohorte.

Pour illustrer l'exemple d'un programme de recherche sur les anomalies congénitales à partir notamment des données d'un registre (Registre de Paris), notre projet (équipe sur la thématique des anomalies congénitales au sein de l'unité 953 de l'Inserm) est d'étudier, en population : i) les associations spécifiques entre le risque de survenue des différents types d'anomalies congénitales et leurs facteurs de risque potentiels (notamment l'assistance médicale à la procréation et, dans le cadre des collaborations européennes, certains médicaments et des facteurs environnementaux) ; ii) la performance et les pratiques de dépistage prénatal et la prise en charge post-natale ; iii) le devenir des enfants atteints d'anomalies congénitales, et iv) l'évaluation des politiques de prévention des anomalies congénitales.

Comme il existe une grande diversité entre les anomalies congénitales, nous nous sommes particulièrement intéressés à trois types d'anomalies contrastées : 1) les cardiopathies congénitales qui constituent le volet principal de nos projets en cours et à venir. Il s'agit d'un groupe important mais hétérogène d'anomalies [2], dont beaucoup sont curables à condition qu'un traitement médical et/ou chirurgical soit

8. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Report-2009-Combined.pdf>

9. [En ligne] www.icbds.org

initié rapidement après la naissance ; le dépistage prénatal des cardiopathies congénitales est recommandé et de plus en plus souvent réalisé pour une prise en charge médicale optimale ; 2) la trisomie 21, anomalie pour laquelle plusieurs techniques de dépistage prénatal sont disponibles et, si la femme le souhaite, l'interruption médicale de grossesse est possible pour les fœtus atteints, et 3) les anomalies de fermeture du tube neural : l'exemple le plus important de la possibilité de prévention primaire pour un groupe d'anomalies congénitales.

Dans nos travaux précédents, nous avons montré : i) l'assistance médicale à la procréation est un facteur de risque spécifique de cardiopathies congénitales [14] ; ii) la performance des techniques de diagnostic prénatal (pour la trisomie 21 et les cardiopathies congénitales) reportée dans les études hospitalières, notamment dans les centres spécialisés, ne reflète pas nécessairement la pratique réelle au niveau de la population [15-16] ; iii) les disparités socio-économiques dans le diagnostic prénatal peuvent diminuer au cours du temps dans un contexte de politique active de facilités d'accès aux soins [17-18]. Nous avons aussi étudié, en collaboration avec nos collègues européens (EUROCAT) les effets tératogènes des nouveaux anti-épileptiques [19-21], et nous avons développé une série d'indicateurs de santé publique spécifiques aux anomalies congénitales [4], et analysé les tendances récentes dans la prévalence des cardiopathies congénitales [22].

De plus, nous avons mis en place en 2005, une étude de cohorte en population sur les nouveau-nés atteints de cardiopathies congénitales, l'étude EPICARD [23-24].

Étude EPICARD (Épidémiologie des CARDIopathies congénitales)

Les cardiopathies congénitales sont les plus fréquentes des malformations [2, 25-27]. Malgré les progrès de la prise en charge médicale et chirurgicale [28-30], la mortalité et la morbidité des formes sévères de cardiopathies congénitales restent élevées, et les cardiopathies représentent la première cause de mortalité infantile par malformations [2, 3, 31-33]. Les publications sur les diverses questions cliniques des cardiopathies congénitales sont nombreuses. Toutefois, la majorité de ces études portent sur des séries hospitalières, et les études en population sont peu fréquentes [2, 28, 30, 34]. La rareté des données en population limitent la généralisation des résultats disponibles sur la mortalité, la morbidité et le devenir des enfants porteurs de cardiopathies congénitales. C'est la raison pour laquelle nous avons mis en place l'étude EPICARD.

Les objectifs de cette étude sont, à partir d'une enquête de cohorte en population de patients porteurs de cardiopathies congénitales : i) d'estimer la prévalence, le moment du diagnostic et la prise en charge médicale et chirurgicale des nouveau-nés atteints de cardiopathies congénitales ; ii) d'évaluer la mortalité, la morbidité et le devenir neuro-développemental de ces enfants ; iii) d'identifier les facteurs liés au pronostic à court et long terme, notamment l'impact du moment du diagnostic et de la prise en charge médicale et chirurgicale des enfants, ainsi que le rôle des circuits de soins et des facteurs socio-économiques.

L'étude EPICARD est une étude de cohorte prospective en population, comprenant un suivi à long terme, des enfants ayant une cardiopathie congénitale dans la population des mères résidant en région parisienne (Paris et les départements de la Petite Couronne). Tous les cas (nés vivants, interruptions médicales de grossesse, et mort-nés) diagnostiqués en prénatal, à la naissance ou jusqu'à un an de vie, entre le 1^{er} mai 2005 et le 30 avril 2008, dans la population des femmes résidant en région parisienne, étaient inclus. Le diagnostic était confirmé par des cardiopédiatres pour les enfants nés vivants et, par un examen fœtopathologique standardisé pour la majorité des IMG et des MN. Lorsque l'examen fœtopathologique n'était pas réalisé, le diagnostic était confirmé, par la relecture des échographies fœtales par 2 membres du groupe de travail EPICARD : une cardiopédiatre et un médecin spécialisé en échographie fœtale cardiaque. Les informations détaillées sur le codage et la classification des CC des enfants de la cohorte EPICARD ont été publiées [23].

L'étude EPICARD a bénéficié de 3 subventions du Ministère français de la Santé (PHRC 2004, 2008 et 2011). Des subventions complémentaires ont été accordées par l'association AREMCAR (Association pour la Recherche et l'Etude des Maladies Cardiovasculaires) et le laboratoire Abbvie (Abbott) pour le projet PULMOCARD, associé à EPICARD.

Grâce aux étroites collaborations avec les différents services cliniques impliqués dans le projet, nous avons réussi à 1/ recruter un grand nombre de cas (nombre total de cas : 2867 dont 2348 naissances vivantes, 466 interruptions médicales de grossesse et 53 mort-nés) et 2/ à organiser des consultations de suivi de la cohorte EPICARD (85 % des enfants éligibles revus à l'âge de 3 ans ½). Nous préparons actuellement la mise en place du suivi à 8 ans, qui comprendra un examen pédiatrique, cardiaque, respiratoire et neuro-développemental. Les résultats des premières analyses sur la prévalence, le moment du diagnostic et la mortalité infantiles des enfants atteints [24] ainsi que les liens entre la prématurité et les cardiopathies congénitales [35] ont été récemment publiés.

CONCLUSION

Nous avons illustré dans cet article l'apport des registres en santé publique à partir de l'exemple des registres de malformations mais la double mission de surveillance et de recherche est également poursuivie au niveau national et international par d'autres registres en France, par exemple : les registres de cancer, d'handicaps, de cardiopathies ischémiques, et d'accidents vasculaires cérébraux.

Un aspect important de la surveillance des anomalies congénitales est liée au fait que les agents tératogènes entraînent une ou plusieurs malformation(s) spécifique(s) et souvent rare(s), et non l'augmentation générale de la prévalence de l'ensemble des anomalies congénitales. Par conséquent, la surveillance des anomalies nécessite le suivi de larges populations géographiquement définies, de façon continue dans le temps, notamment pour établir des prévalences de « base ». Dans ce contexte, les

réseaux de registres peuvent avoir une contribution importante comme cela est illustré par le réseau des registres de malformations en Europe, l'EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*¹⁰), qui joue un rôle clé dans la coordination de surveillance et de recherche sur les anomalies congénitales.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hospital stays, hospital charges, and in-hospital deaths among infants with selected birth defects-United States, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2007, 56, 25-29.
- [2] DOLK H., LOANE M., GARNE E. — Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011, 123, 841-849.
- [3] HATTON F., BOUVIER-COLLE M.H., BLONDEL B., PEQUIGNOT F., LETOULLEC A. — [Trends in infant mortality in France: frequency and causes from 1950 to 1997]. *Arch. Pédiatr.*, 2000, 7, 489-500.
- [4] KHOSHNOOD B., GREENLEES R., LOANE M., DOLK H. — Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2011, 91 Suppl 1, S16-S22.
- [5] LEE K., KHOSHNOOD B., CHEN L., WALL S.N., CROMIE W.J., MIRRENDORD R.L. — Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet. Gynecol.*, 2001, 98, 620-627.
- [6] LIU S., JOÇSEPH K.S., KRAMER M.S., *et al.* — Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada. *JAMA*, 2002, 287, 1561-1567.
- [7] GARNE E., LOANE M., DOLK H., *et al.* — Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res. A Clin Mol. Teratol.*, 2012, 94, 134-140.
- [8] NICOLAIDES K.H., HEATH V., CICERO S. — Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat. Diagn.*, 2002, 22, 308-315.
- [9] WALD N.J., WATT H.C., HACKSHAW A.K. — Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 461-467.
- [10] WAPNER R., THOM E., SIMPSON J.L., *et al.* First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1405-1413.
- [11] BRÉART G., BLOCH J. — Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et la décision en santé publique. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2008, 245-246.
- [12] GREENLEES R., NEVILLE A., ADDOR M.C., *et al.* — Paper 6: EUROCAT member registries: Organization and activities. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2011.
- [13] LOANE M., DOLK H., GARNE E., GREENLEES R., EUROCAT Working Group. — Paper 3: EUROCAT data quality indicators for population-based registries of congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol.*, 2011, 91 Suppl 1, S23-S30.
- [14] TARARBIT K., HOUYEL L., BONNET D., *et al.* — Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur. Heart J.*, 2011, 32, 500-508.

10. [En ligne] <http://www.eurocat-network.eu/>

- [15] DEL CARMEN S.M., DEVIGAN C., VODOVAR V., LELONG N., GOFFINET F., KHNOOD B. — Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 2009, 114, 829-838.
- [16] JOUANNIC J.M., THIEULIN A.C., BONNET D., *et al.* — Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation. *Prenat. Diagn.*, 2011, 31, 1264-1269.
- [17] KHOSHNOOD B., DE V.C., 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, 2139-2144.
- [18] KHOSHNOOD B., DE V.C., BLONDEL B., VODOVAR V., CADIO E., GOFFINET F. — Long-term trends for socio-economic differences in prenatal diagnosis of Down syndrome: diffusion of services or persistence of disparities? *BJOG*, 2008, 115, 1087-1095.
- [19] DOLK H., JENTINK J., LOANE M., MORRIS J., DE JONG-VAN DEN BERG L.T. — Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*, 2008, 71, 714-722.
- [20] JENTINK J., LOANE M.A., DOLK H., *et al.* — Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 2185-2193.
- [21] JENTINK J., DOLK H., LOANE M.A., *et al.* — Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 2010, 341, c6581.
- [22] KHOSHNOOD B., LOANE M., GARNE E., *et al.* — Recent Decrease in the Prevalence of Congenital Heart Defects in Europe. *J. Pediatr.*, 2012.
- [23] HOUYEL L., KHOSHNOOD B., ANDERSON R.H., *et al.* — Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2011, 6, 64.
- [24] KHOSHNOOD B., LELONG N., HOUYEL L., *et al.* — Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*, 2012, 98, 1667-1673.
- [25] HOFFMAN J.I., KAPLAN S. — The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39, 1890-1900.
- [26] Update on overall prevalence of major birth defects-Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2008, 57, 1-5.
- [27] VAN DER LINDE D., KONINGS E.E., SLAGER M.A., *et al.* — Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58, 2241-2247.
- [28] BLYTH M., HOWE D., GNANAPRAGASAM J., WELLESLEY D. — The hidden mortality of transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis. *BJOG*, 2008, 115, 1096-1100.
- [29] BONNET D., COLTRI A., BUTERA G., *et al.* — Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*, 1999, 99, 916-918.
- [30] KHOSHNOOD B., DE V.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, 95-101.
- [31] Trends in infant mortality attributable to birth defects-United States, 1980-1995. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1998, 47, 773-778.
- [32] Racial differences by gestational age in neonatal deaths attributable to congenital heart defects — United States, 2003-2006. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2010, 59, 1208-1211.

- [33] BLONDEL B., EB M., MATET N., BREART G., JOUGLA E. — [Neonatal mortality in France: usefulness of a neonatal death certificate]. *Arch. Pediatr.*, 2005, 12, 1448-1455.
- [34] MEBERG A., OTTERSTAD J.E., FROLAND G., LINDBERG H., SORLAND S.J. — Outcome of congenital heart defects-a population-based study. *Acta Paediatr.*, 2000, 89, 1344-1351.
- [35] LAAS E., LELONG N., THIEULIN A.C., *et al.* — Preterm Birth and Congenital Heart Defects: A Population-based Study. *Pediatrics*, 2012, 130, e829-e837.

Financement : Le registre de malformations congénitales de Paris reçoit un financement de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). L'unité 953 de l'Inserm (Directeur: Pr. François Goffinet) a reçu le prix Coups d'élan pour la Recherche française de la Fondation Bettencourt pour soutenir ses activités de recherche.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Quelle explication donner au retard de la centralisation de ces données essentielles à l'échelon national par rapport aux registres des autres pays européens ? Des données ont-elles impliquées des facteurs tératogènes ? Quel est le pourcentage de ces syndromes ?

Les données des registres français, membres du réseau européen des registres EURO-CAT, sont disponibles sur le site internet d'EUROCAT. L'InVS est également en train de mettre en place une base de données commune aux registres français, dans un premier temps, à partir des données standardisées d'EUROCAT.

Plusieurs travaux de recherche récents au niveau européen, ainsi qu'à partir de nos données, ont été réalisés. Ces travaux comprennent notamment l'évaluation des risques liés aux anti-épileptiques (e.g. Jentink 2010) et notre groupe a étudié les effets associés à l'assistance médicale à la procréation (e.g. Tararbit 2011). D'autres travaux sur les effets tératogènes éventuels de plusieurs médicaments sont en cours, dans le cadre du projet EUROmediCAT, dont nous sommes un des partenaires. Il est difficile de donner un chiffre global du pourcentage d'anomalies congénitales qui pourraient être liées aux agents tératogènes dans son sens large.

M. Bernard SALLE

L'échographie fœtale étant très performante, le nombre d'interruptions de grossesse augmente. Prenez-vous en compte les fœtus malformés ?

Nous enregistrons l'ensemble des anomalies congénitales, notamment les interruptions médicales de grossesse quel que soit le terme, et les interruptions médicales de grossesse représentent environ 1/3 des anomalies congénitales recensées dans notre registre.

M. Jacques MILLIEZ

Compte tenu de l'immigration, combien de temps une cohorte, prospective, a fortiori rétrospective, reste-t-elle représentative de la population générale ?

Les autres intervenants, qui ont abordé les questions liées spécifiquement aux cohortes durant cette séance, peuvent certainement mieux répondre à votre question. Je suis d'accord que les changements de population ou du contexte médical (e.g. l'évolution des modalités de prise en charge, l'introduction des nouveaux traitements,...) peuvent nécessiter la mise en place des nouvelles cohortes pour étudier l'impact de ces changements, et pour répondre aux nouvelles questions.

M. Paul VERT

Les registres de malformations congénitales sont basés sur des constatations macroscopiques. Comment pourrait-on prendre en compte des anomalies microscopiques comme dans les oligo nephronies induites par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion voire des aminosides prescrits durant la grossesse ?

En effet, nous n'enregistrons pas le type d'anomalies évoquées. Actuellement, notre définition de cas se base sur la méthodologie recommandée par le réseau EUROCAT. Il y a également la question d'enregistrement des cas diagnostiqués avec les tests moléculaires, et éventuellement interrompus avant que l'anomalie morphologique soit manifeste. Nous avons commencé à enregistrer (en partie) ce dernier type d'anomalie.

M. Jean-Louis DUFIER

Lorsque l'on remplit les fiches de centre de maladies rares, il est demandé de préciser le mode de procréation, naturelle ou par assistance médicale. Avez-vous observé une incidence statistiquement significative, dans la survenue de malformations congénitales dans chacune des deux conditions ?

En effet, notre équipe et d'autres investigateurs ont trouvé des associations entre les traitements de la fertilité et la survenue d'anomalies congénitales. Nous avons notamment travaillé sur les associations spécifiques entre différents types de cardiopathies congénitales et l'assistance médicale à la procréation (Tararbit 2011 et 2013). Néanmoins, la question des effets sous-jacents d'infertilité contre les effets propres des traitements de la fertilité (ou bien l'existence indépendante des deux effets) reste non-résolue.

