



HAL
open science

Epidémiologie, clinique, génétique et prévention des malformations congénitales : registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009

Bérénice Doray

► **To cite this version:**

Bérénice Doray. Epidémiologie, clinique, génétique et prévention des malformations congénitales : registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg, 2013. Français. NNT : 2013STRAJ083 . tel-01147085

HAL Id: tel-01147085

<https://theses.hal.science/tel-01147085v1>

Submitted on 29 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE des Sciences de la Vie et de la Santé

Unité INSERM U1112

THÈSE présentée par :

Bérénice DORAY (née ROY)

soutenue le 25 juillet 2013

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Epidémiologie, clinique, génétique et prévention des malformations congénitales Registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009

THÈSE dirigée par
Madame DOLLFUS Hélène

PU-PH, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS
Madame MANOUVRIER-HANU Sylvie
Madame ODENT Sylvie

PU-PH, Université de Lille 1
PU-PH, Université de Rennes 1

AUTRES MEMBRES DU JURY
Monsieur LANGER Bruno
Monsieur KHOSHNOOD Babak
Madame GONZALES Marie

PU-PH, Université de Strasbourg
Directeur de recherche, Université de Paris 11
MCU-PH, Université de Paris 6

REMERCIEMENTS

Mes tous premiers remerciements vont aux patients et leurs familles rencontrés depuis 1995 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Vos noms sont gravés en moi, associés à des sourires, des rires, des larmes et des combats. Je ne vous oublierai pas : vous êtes ma deuxième famille...

Je tiens à remercier très chaleureusement Madame le Pr Hélène Dollfus pour son soutien dans ce travail et sa confiance accordée au quotidien au sein du service de Génétique Médicale de Strasbourg. Ton investissement pour la génétique médicale est remarquable. Même éloignées par plusieurs mers et océans, j'espère que nous pourrons continuer à collaborer ensemble.

Je remercie très vivement Mesdames les Pr Sylvie Manouvrier et Sylvie Odent et Monsieur le Pr Bruno Langer de me faire l'honneur de juger ce travail, malgré des emplois du temps surchargés... et la chaleur estivale.

Un grand merci au Dr Babak Khoshnood d'avoir accepté chaleureusement de juger ce travail. Cher Babak, ta gentillesse et ta compétence ont rendu nos travaux auprès de l'Institut de Veille Sanitaire et d'Eurocat très agréables.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Marie Gonzales. Chère Marie, c'est une grande joie pour moi de pouvoir t'associer à ce travail. Tu m'accompagnes depuis longtemps sur cette route difficile de la syndromologie (je me revois, « petite interne » au DU de fœtopathologie à Saint-Antoine !). Tu as toujours manifesté un intérêt sans faille pour l'épidémiologie génétique et les registres de malformations congénitales. Sois-en remerciée.

Pr Israël Nisand, Pr Michel Velten : merci à tous deux de siéger dans ce jury. C'est un honneur pour moi.

Cher Israël, travailler auprès de toi est un grand privilège, tant sur le plan médical qu'humain. Tu crains que je me fasse ... sur ce caillou qu'est la Réunion. N'aie aucune crainte : je ne porte pas le gène de l'ennui, et continuer à collaborer ensemble dans ce domaine passionnant qu'est la médecine fœtale est une évidence.

Merci à toutes les personnes qui gravitent autour de ce registre de Malformations : une pensée particulière pour le Dr Béatrice Dott dont l'expérience, la rigueur et le sens de l'organisation ont largement contribué à faire vivre ce registre. Merci pour ton passage de relais !

Un grand merci aux DD, Dana et Delphine : travailler avec vous a été un plaisir, et vous avez su rendre festifs des moments obscurs, telles certaines fouilles au sein des différentes maternités d'Alsace, à la recherche de la date de naissance de la mère, de la profession du père, et de l'âge de découverte du kyste rénal... Bon vent à toutes les deux et venez goûter aux alizées quand vous voulez !

Mes remerciements vont également à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), à l'INSERM et au CREGEMES (CEntre REgional de GENétique MEDicale de Strasbourg, financé par les Conseils Généraux du Bas-Rhin et du Haut-Rhin et de la Caisse régionale d'Assurance Maladie d'Alsace) qui ont assuré le soutien financier du registre.

Je remercie le Pr Helen Dolk, responsable d'EUROCAT, pour son soutien et ses conseils précieux.

A tous ceux qui m'ont accueillie, supportée (dans les deux sens du terme) au cours de ces 18 ans passés à Strasbourg : je ne peux vous citer tous au risque de rendre critique le poids de cette thèse mais j'ai une pensée particulière pour Elisabeth Flori.

Chère Elisabeth, tu m'as toujours soutenue (le MCU-PH, c'est grâce à toi...).

Merci à Françoise Girard-Lemaire, Monique Kohler, Christina Antal notamment pour nos réunions de « fœtopath » matinales du mercredi. C'est ainsi que l'on progresse, tout en soutenant le cours du café !

A Elise Schaefer : je t'abandonne... mais mail et téléphone ne changent pas ! Un grand regret : ne pas voir ton p'tit bout XY à la maternité mais les billets d'avion sont pris et un accouchement prématuré reste à éviter...

A Yves, merci pour ton soutien, ton amitié, notre « coup de gueule » : La vie, quoi !

A Virginie, Annie, Myriam, Natacha, Elsa, Anne-Su, Sophie, Julia, Yvan, Claudine, Cathy, Michèle....

A tous ceux que j'ai omis dans mes remerciements, mais que je ... n'oublie pas !

A l'Alsace, qui m'a accueillie voilà bientôt 18 ans, moi « Française de l'Intérieur » avec beaucoup de chaleur (aujourd'hui, il fait 37°C). Tu auras toujours une place dans mon cœur.

Aux membres de mon registre...

Stéphane Maxence Adèle

TABLE DES MATIERES

<u>Chapitre I</u>	<u>Les malformations congénitales</u>	9
I-	Les malformations congénitales	10
II-	Les registres de malformations congénitales en France	12
III-	Le registre de malformations congénitales d'Alsace	15
<u>Chapitre II</u>	<u>15 ans de malformations congénitales en Alsace</u>	21
I-	Population et Méthodes	22
II-	Résultats	25
<u>Chapitre III</u>	<u>Les dysgonosomies</u>	61
I-	Introduction	62
II-	Patients et méthodes	64
III-	Résultats	65
IV-	Discussion	72
<u>Chapitre IV</u>	<u>Les troubles de fermeture du tube neural</u>	80
I-	Généralités – Anatomie – Embryologie	81
II-	Etude à partir du registre d'Alsace	85
<u>Chapitre V</u>	<u>Les fentes oro-faciales</u>	103
I-	Introduction	104
II-	Etude à partir du registre d'Alsace	111

<u>Chapitre VI</u>	<u>Le syndrome d'alcoolisation fœtale</u>	137
I-Généralités		138
II- Etude de faisabilité du dépistage néonatal du SAF		142
III-Enquête sur les connaissances des professionnels		144
IV-Evolution de la prévalence du SAF		146
<u>Conclusion</u>		153
<u>Annexes</u>		157
<u>Bibliographie</u>		168

LISTE DES ABREVIATIONS

ACS	Anomalie(s) des Chromosomes Sexuels
CNR	Conseil National des Registres
CPDPN	Centre PluriDisciplinaire de Diagnostic PréNatal
DPN	Diagnostic PréNatal
FL	Fente Labiale
FLA	Fente Labio-Alvéolaire
FLAP	Fente Labio-Alvéolo-Palatine
FLP	Fente Labio-Palatine
FL±P	Fente Labiale et/ou Fente Labio-Palatine
FP	Fente Palatine
ICD	International Classification of Diseases
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
MFIU	Mort Fœtale <i>In Utero</i>
NV	Né Vivant ou Naissance Vivante
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMA	Procréation Médicalement Assistée

PMI	Protection Maternelle et Infantile
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAF	Syndrome d'Alcoolisation Fœtale
TFTN	Troubles de fermeture du Tube Neural

CHAPITRE I

Les Malformations Congénitales

Les Registres de Malformations Congénitales

Le Registre de Malformations Congénitales d'Alsace

I - Les malformations congénitales

I-1 Définition et fréquence

Une malformation (dysgenèse, malformation primaire) est une condition irréversible, présente avant la naissance, déterminant une déviation de nombre, de siège, de forme, de volume ou de fonction, de tout segment, organe, cellule ou constituant cellulaire, et suffisante pour désigner cette déviation comme anormale. Elle résulte d'un processus anormal du développement au cours de la formation de l'embryon ou du fœtus.

Les malformations sont souvent qualifiées de *congénitales* car elles sont présentes à la naissance. Cette répétition consacrée par l'usage est inutile, toute malformation étant par définition congénitale, qu'elle soit diagnostiquée à la naissance ou plus tardivement. En revanche, toutes les anomalies congénitales ne peuvent être considérées comme des malformations au sens strict du terme et l'on distinguera les *malformations vraies* (ou primaires) des *déformations* et des *disruptions* qui sont secondaires à un facteur extrinsèque (malformations secondaires). Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique, dont l'objectif est d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence de la malformation et de proposer une prévention appropriée.

Les malformations congénitales concernent environ 3% des naissances vivantes et 20% des mort-nés. Elles constituent une des principales causes de mortalité infantile, de morbidité et de handicap dans les pays industrialisés [Hatton 2000, Lee 2001, Liu 2002, Waitzman 2002].

I-2 Bases nosologiques des malformations congénitales

Les malformations congénitales primaires résultent de l'action d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant survenir à tout stade du développement intra-utérin. Il en résulte des modifications morphologiques (phénotypiques) et/ou des altérations fonctionnelles. Selon leur gravité sont distinguées les malformations *majeures*, qui compromettent la santé ou la survie, et les malformations *mineures*, variantes anatomiques parfois méconnues, sans conséquence sur la survie et de prise en charge simple.

Les malformations secondaires résultent de l'action d'un facteur extrinsèque perturbant les processus normaux du développement. Il peut s'agir d'une perturbation de la formation normale d'une structure (déformation), ou d'une lésion secondaire d'un organe ou d'une structure déjà formés (disruption) ; la disruption (ou séquence disruptive) est un processus de

nature destructrice induisant un défaut morphologique d'origine extrinsèque par perturbation du processus normal de développement.

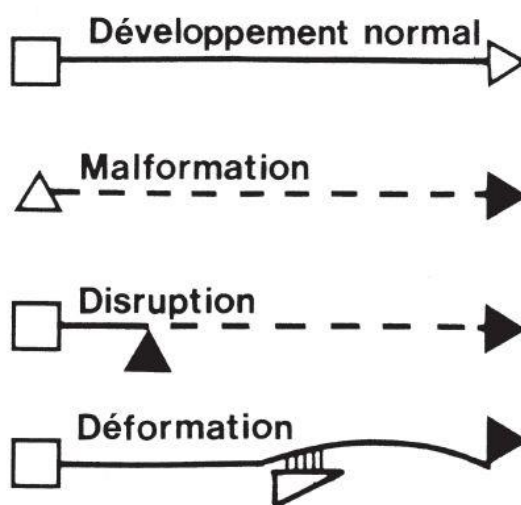


Figure I-1 : Processus pathogènes conduisant aux différents types d'anomalies congénitales

(adapté de DE Dimmick et DK Kalousek
Developmental Pathology of Fetus and Embryo.
Chap. 5 132, 1992, JB LIPPINCOTT COMPANY)

Les polymalformations sont définies par l'association d'au moins deux malformations. Un sixième des enfants malformés est polymalformé. Les polymalformés représentent 4,5% des enfants mort-nés et moins de 0,5% des enfants vivants.

Les polymalformations peuvent correspondre à trois entités différentes.

- Une *séquence* est un ensemble d'anomalies, chacune résultant, en cascade, d'une seule anomalie ou d'un facteur mécanique : un exemple est celui de la *séquence oligo-amniotique* ou *séquence de Potter*, consécutive à un défaut quantitatif de liquide amniotique.
- Une *syndrome malformatif* est un ensemble d'anomalies non consécutives les unes des autres (à la différence de la séquence) : citons l'exemple de la trisomie 21 dont l'ensemble des malformations réalise le syndrome de Down.
- Une *association* est la survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme *séquence* ou *syndrome* : un exemple est celui de l'association VACTERL, acronyme pour malformations «Vertébrales, Anales, Cardiaques, Trachéales, oEsophagiennes, Rénales et des membres (Limbs)».

I-3 Etiologies des malformations congénitales

Des malformations congénitales similaires sur le plan anatomique et/ou fonctionnel peuvent résulter de mécanismes étiologiques différents. Ce sont l'anamnèse et l'enquête génétique, les données cliniques globales et les résultats des explorations complémentaires (imagerie, biologie), qui seront déterminants pour établir l'origine exacte de l'anomalie. Par exemple, si les atrésies du grêle sont majoritairement sporadiques, d'origine ischémique, certaines vont révéler une mucoviscidose, maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif.

Bien que d'importants progrès aient été réalisés dans la détermination des causes des malformations, une étiologie n'est établie que dans la moitié des cas. Trois groupes étiologiques peuvent être distingués [Stevenson 1993] :

- *causes intrinsèques génétiques* (10-15%) : chromosomiques, géniques ou épigénétiques
- *causes extrinsèques environnementales* (10-15%) : agents infectieux (rubéole, toxoplasmose), physiques (radiations ionisantes, hyperthermie), médicamenteux (isotrétinoïne, thalidomide), métaboliques (diabète maternel, carence en acide folique), toxiques (syndrome d'alcoolisation foetale), mécaniques (oligoamnios)
- *causes multifactorielles* (20-25%)

II - Les registres de malformations congénitales en France

II-1 Historique

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 [Lenz 1988].

Mis au point par un laboratoire allemand, ce médicament hypnotique et sédatif est commercialisé dès 1955 et rapidement vendu sous licence dans 46 pays. Le premier enfant porteur d'une embryopathie causée par la thalidomide est probablement né en décembre 1956, mais il a fallu attendre 1961 pour que Wiedemann décrive le syndrome de phocomélie et que

l'épidémie soit reconnue. La même année, le lien causal entre la thalidomide et ce syndrome est établi. Le produit est retiré du marché fin 1961, après la naissance d'environ 4 000 enfants porteurs de malformations sévères [Petersen et Wiedemann 1963].

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 se sont mis en place progressivement à la suite d'initiatives locales essentiellement dans trois domaines : les malformations congénitales, le cancer et les cardiopathies ischémiques [Cherie-Challine 1997].

Le Comité national des registres (CNR) est 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 national 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. Le CNR a essentiellement un rôle d'expertise des registres en place et un rôle moteur pour la valorisation de leurs données. La procédure de qualification des registres par le CNR est mise en place par l'arrêté du 6 novembre 1995. 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. »

II-2 Fonctionnement

Aujourd'hui, l'on dénombre en France sept registres de malformations congénitales qualifiés par le CNR, parmi lesquels :

- cinq registres localisés en France Métropolitaine : le registre de Paris, le registre d'Alsace, le registre Rhône-Alpes (REMER), le Centre d'Etudes des Malformations Congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) et le registre de Bretagne. Ces cinq registres couvrent environ 173 500 naissances parmi les 800 000 naissances annuelles en France Métropolitaine, soit presque 22%.

- deux registres localisés en Outre-Mer : le registre de l'île de La Réunion (14 650 naissances annuelles) et le registre des Antilles (15 000 naissances annuelles en Martinique et en Guadeloupe). Signalons que le registre des Malformations des Antilles a été créé en 2008 suite au plan Chlordécone 1 (2008–2010). La chlordécone est un pesticide organochloré non biodégradable. De fortes suspicions de toxicité l'ont fait interdire dans de nombreux pays (dès 1976 aux États-Unis). Les conséquences de son utilisation aux Antilles françaises jusqu'en 1993 ont été très médiatisées, en particulier le lien établi entre l'exposition à la molécule et le risque de cancer de la prostate [Mutigner 2010]. C'est dans ce contexte que ce registre a été créé, afin de disposer de données épidémiologiques fiables dans le domaine des malformations congénitales.

Ces registres ont comme mission de surveiller, en continu, des populations géographiquement définies, afin d'y détecter des variations inexplicables de fréquence de malformations et d'alerter les autorités sanitaires le cas échéant, mais aussi afin de permettre la réalisation d'études épidémiologiques. Les bases de données des registres constituent donc un outil indispensable à la recherche en santé publique, notamment lorsqu'il s'agit d'étudier les facteurs pouvant être impliqués dans leur survenue, tels que des agents potentiellement tératogènes. La méthodologie de ces sept registres est concordante mais non superposable : si les critères de recensement des cas sont similaires pour tous les registres, le délai d'enregistrement des cas après la naissance diffère : il est de huit jours pour le registre de Paris, de deux ans pour le registre d'Alsace, tandis que pour Remera et le CEMCAuvergne, le diagnostic de malformation doit avoir été effectué avant la fin de la première année de vie (les enfants pouvant néanmoins être enregistrés jusqu'à l'âge de 2 ans).

Ces différents registres français sont membres du réseau européen European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) [Greenless 2011] et pour certains d'entre eux du réseau international International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). Le réseau EUROCAT est un réseau européen de registres de population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales en Europe. Fondé en 1979, EUROCAT regroupe aujourd'hui 43 registres dans 23 pays et couvre ainsi plus de 1,7 million de naissances par an (soit 29% de l'ensemble des naissances européennes). Le réseau EUROCAT est un centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) pour la surveillance des anomalies congénitales (www.who.int/genomics). Les objectifs d'EUROCAT sont d'offrir des informations épidémiologiques essentielles sur les anomalies congénitales en Europe, de faciliter l'alerte précoce envers de nouveaux risques tératogènes,

d'évaluer l'efficacité de la prévention primaire et l'impact de l'évolution du dépistage et du diagnostic prénatal, d'agir comme un centre d'information et de ressources pour la population, les professionnels de la santé et les gestionnaires et enfin de fournir une infrastructure de recherche.

III- Le registre de malformations congénitales d'Alsace

III-1 Fonctionnement du Registre de Malformations Congénitales d'Alsace

Le registre des malformations congénitales d'Alsace a succédé en 2005 au registre des malformations congénitales du Bas-Rhin mis en place de 1979 à 2002. À l'initiative du service de Génétique Médicale de Strasbourg, du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, du réseau périnatalité et de l'ensemble des différents partenaires médicaux et médico-sociaux de la région Alsace et avec le soutien des conseils généraux du Bas-Rhin, du Haut-Rhin, de la Caisse régionale d'Assurance-Maladie et de l'association CREGEMES, le registre a repris ses activités en 2005. Sa direction scientifique est assurée par le Dr Bérénice DORAY, médecin généticien aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le registre d'Alsace est qualifié par le Comité National des Registres depuis 2007.

III-1.1 Population du registre – Critères d'inclusion

Les unités géographiques couvertes concernent les deux départements de la région Alsace, le Bas-Rhin (superficie : 4 786 km²) et le Haut-Rhin (superficie : 4 259 km²). La population du Bas-Rhin est de 1 026 120 habitants, celle du Haut-Rhin de 708 025 habitants (Source INSEE, recensement 1999). La région est caractérisée par sa diversité géographique (plaine d'Alsace, Vosges) et démographique (zones largement urbanisées contrastant avec de larges zones rurales).

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 (sources INSEE Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques).

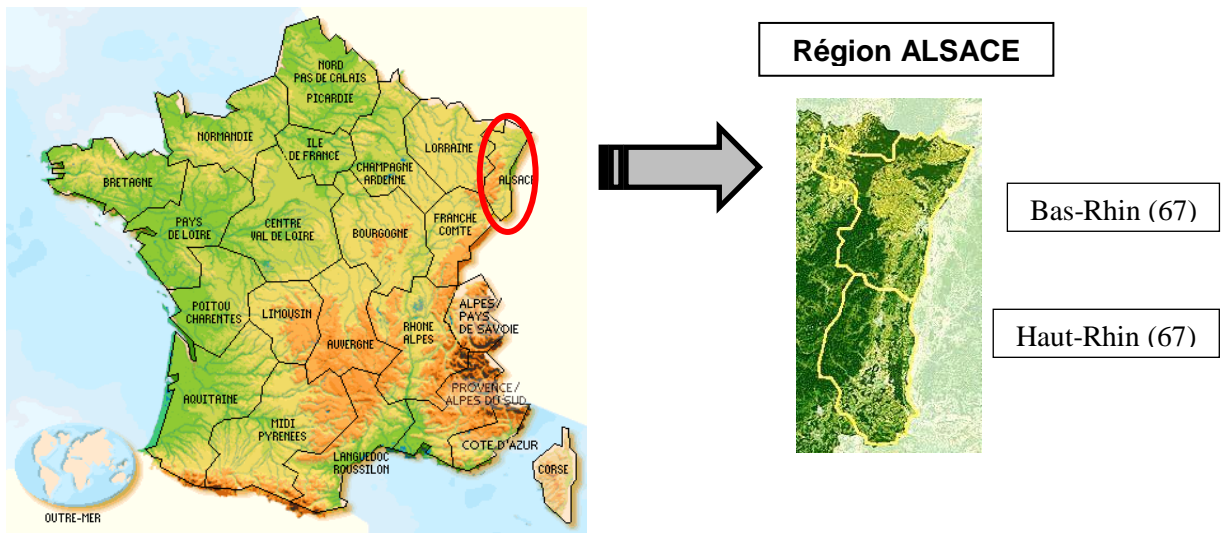


Figure I-2 : France, Région Alsace et ses deux départements Bas-Rhin et Haut-Rhin

La population d'intérêt du registre regroupe l'ensemble des naissances (enfants nés-vivants et mort-nés après 22 semaines d'aménorrhée ou 20 semaines de grossesse) des deux départements d'Alsace, dont les parents sont domiciliés dans les deux départements d'Alsace uniquement (les naissances enregistrées en Alsace et dont les parents ne résident pas en Alsace sont exclues). Le dénominateur des naissances (nés vivants et mort-nés) est fourni par l'INSEE.

Les cas notifiés sont l'ensemble des cas malformés (enfants nés-vivants, mort-nés après 22 semaines d'aménorrhée ou 20 semaines de grossesse et interruptions médicales de grossesse) enregistrés dans les deux départements d'Alsace dont les parents sont domiciliés dans les deux départements d'Alsace uniquement. Les dossiers d'enfants nés dans le Haut-Rhin mais dont les parents sont domiciliés dans le Bas-Rhin sont enregistrés dans le Département du Bas-Rhin et inversement. Les cas malformés nés en Alsace et dont les parents ne résident pas en Alsace sont exclus. Depuis 2008 et la nouvelle législation, ces fœtus peuvent être enregistrés comme enfants nés sans vie dès la 14^{ème} SA, en sachant que les pratiques professionnelles et les choix parentaux sont dans ce domaine hétérogènes. Ces cas de fausses-couches tardives sont notifiés dans le registre depuis sa création, mais ne sont pas inclus dans la base EUROCAT.

Le nombre de cas notifiés annuellement est de 400 à 500 environ dans le Bas-Rhin, 200 environ dans le Haut-Rhin, soit un total de 600 à 700 environ pour les deux départements (données moyennes depuis 2005).

Les critères malformatifs de recensement, définis dans le cadre du réseau EUROCAT (www.eurocat-network.eu) concernent toutes les malformations visibles à l'examen clinique, les

malformations viscérales, ainsi que tous les syndromes malformatifs identifiés ou non, y compris ceux liés à des anomalies chromosomiques.

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 :
 - o les ressauts de hanche sans luxation vraie
 - o les déformations du pied (seuls les pieds bots sont enregistrés)
 - o les petits angiomes ou naevi, de surface inférieure à 4 cm²
 - o les hernies inguinales et les hernies ombilicales ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale
 - o les persistances de canal artériel isolées chez les enfants prématurés d'un poids inférieur à 2 500 g
 - o les sténoses hypertrophiques du pylore
 - o les ectopies testiculaires
 - o certaines anomalies mineures, dysmorphiques, sans retentissement en termes de morbidité notifiées par EUROCAT (« minor anomalies for exclusion »)

Les cas sont suivis et notifiés jusqu'à l'âge de 2 ans, compte tenu de l'éventualité d'une détection ou d'une description parfois tardives de certaines malformations. Il s'agit d'un recul important, la plupart des registres de malformations congénitales notifiant les cas plutôt jusqu'à l'âge de 1 an. Ce recul de 2 ans concourt à la précision et à l'exhaustivité des diagnostics. Les données sont transmises chaque année à l'InVS, à l'INSERM ainsi qu'au réseau EUROCAT.

III-1.2 Méthodes de recensement et d'enregistrement

Les sources d'identification des cas sont multiples et réparties dans les deux départements d'Alsace : maternités publiques et privées, services de spécialités publiques et privés impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des enfants porteurs de malformations congénitales (pédiatrie, chirurgie infantile, ophtalmologie, ORL, cardiopédiatrie, dermatologie, radiologie pédiatrique), centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) de Strasbourg, services de fœtopathologie, laboratoires publiques et privés de cytogénétique, services de Protection Maternelle et Infantile (PMI). Pour chaque cas inclus, le nombre de sources est estimé entre trois et quatre. Les informations collectées résultent d'un recueil actif à

partir d'une consultation systématique et régulière des dossiers papiers ou informatisés par les enquêteurs et non d'une déclaration des cas sur la base du volontariat des services concernés. Notre mode de fonctionnement inclut une collecte d'informations, un suivi et une confrontation des données indispensable à la validation des cas (par exemple compte-rendu échographique, examen néonatal pédiatrique, compte-rendu fœtopathologique en cas de malformation létale ou ayant entraîné une interruption médicale de grossesse ; compte-rendu échographique, examen néonatal pédiatrique, courriers du suivi pédiatrique ou chirurgical).

Le recueil d'information s'effectuait avant 2005 au moyen d'un formulaire papier standardisé spécifiant les données suivantes : données socio-démographiques et géographiques des parents, antécédents familiaux, anamnèse obstétrico-gravidique, expositions toxiques et médicamenteuses maternelles, déroulement de la grossesse, description clinique des malformations, moment du diagnostic de la malformation. Seules les données du Bas-Rhin étaient adressées à EUROCAT sous la forme d'un dossier informatisé. Ce dossier informatisé dénommé EDMP (Eurocat Data Management Program) utilise le logiciel ACCESS et est régulièrement mis à jour. Il permet d'enregistrer chaque cas, de l'adresser à EUROCAT et de l'exploiter statistiquement. Les données sont codées à l'aide du codage des malformations ICD-10. Concernant les malformations, le code est systématiquement renseigné mais nous proposons également une description littérale souvent plus précise voire plus exhaustive (notamment pour les malformations mineures) ; pour les médicaments, la codification ATC est utilisée à partir des données 2005.

A partir de 2007, il a été fait le choix d'utiliser ce dossier EDMP comme dossier local de saisie et de codage. Ce choix était motivé par des arguments d'efficacité (il s'agit d'un dossier validé, convivial, et qu'il nous fallait de toute façon utiliser dans le cadre de notre collaboration avec EUROCAT) et d'harmonisation. Par ailleurs, l'utilisation du logiciel EDMP rend négligeable le risque de « doublon » ; le logiciel bénéficie d'une reconnaissance et d'un signalement systématique des doublons éventuels basée sur la date de naissance, le sexe, le poids de naissance et l'issue de grossesse et signale toute suspicion de doublon à l'utilisateur lors de la validation des cas.

Chaque cas est notifié également sous la forme d'un dossier « papier » incluant la fiche EDMP imprimée et l'ensemble des documents médicaux recueillis (compte-rendus médicaux, résultats des examens complémentaires ...). Cet exemplaire de notification est fourni en annexe (Annexe 1). Il correspond, en dehors de la première page personnalisée, au dossier informatisé EDMP.

III-1.3 Définition des Prévalences

Les définitions des prévalences sont les définitions internationales utilisées par EUROCAT et l'ICBDSR.

- Prévalence totale : nombre total de cas (nés vivants, mort-nés et interruptions médicales de grossesse) divisé par le nombre total des naissances (naissances vivantes et mort-nés)
- Prévalence des naissances vivantes : nombre d'enfants nés vivants avec l'anomalie considérée divisé par le nombre total de naissances vivantes.

III-2 Objectifs et Justification du Registre

Les objectifs du Registre de Malformations Congénitales d'Alsace s'inscrivent dans une triple démarche :

- **Epidémiologique** : les objectifs concernent 1. la détermination de la fréquence (en terme de prévalence) et la répartition des malformations congénitales ; 2. l'identification de facteurs de risque des malformations (gènes, environnement, médicaments et toxiques) ; 3. la détermination de « clusters » malformatifs et l'aide à la décision en cas d'augmentation significative de la prévalence d'un type de malformation (surveillance-alerte) ; 4. la mise à disposition des données pour des études épidémiologiques.
- **De santé publique**, le registre est indispensable à l'évaluation de l'impact des politiques de santé dans le domaine de la médecine prénatale et périnatale et l'impact des pratiques obstétricales régionales (surveillance-évaluation des actions de prévention primaire et secondaire). Il doit également permettre de mesurer l'efficacité des actions de prévention et de constituer un support pour l'information des professionnels de santé en particulier dans le domaine de la tératologie ; enfin, dans le cadre d'une prévention tertiaire, les données fournies par le registre sont indispensables à l'évaluation des besoins sanitaires en médecine périnatale (modes et lieux d'accouchement notamment).

- **Clinique**, l'un des intérêts du registre est de tenter de repérer de nouvelles associations malformatives (l'association « VACTERL » a été historiquement décrite à partir des données de registres) voire d'identifier de nouveaux syndromes.

Le registre de Malformations Congénitales constitue, pour la région Alsace, une base unique de données sur les malformations du fœtus, du nouveau-né et du nourrisson mais également sur le déroulement de la grossesse. Le département d'informatique médicale permet de recenser les cas d'enfants malformés, seulement si une hospitalisation a été réalisée (les consultations n'y sont pas référencées jusqu'à présent) et n'apporte pas d'information quant au déroulement de la grossesse. Le service de Génétique Médicale de Strasbourg héberge le Centre de Références des anomalies du développement embryonnaire et des syndromes malformatifs (coordonné à Strasbourg par le Dr Bérénice DORAY, en lien avec les services de génétique de l'Inter-région Est incluant Strasbourg, Nancy, Reims, Dijon). Une base de données informatisée nationale, nommée CEMARA, permet de recenser les dossiers. Néanmoins, cette base recense les cas enregistrés en consultation de génétique, quel que soit leur âge, et qu'ils soient porteurs d'une malformation ou de troubles du développement sans malformation. Cette base n'a pas pour objectif d'être exhaustive, d'autant que les enfants porteurs d'une malformation ne sont pas systématiquement adressés en génétique, en particulier si la malformation est isolée. Par ailleurs, les informations sur la grossesse, la prise éventuelle de toxiques ou de médicaments, restent fort succinctes. Les services de gynécologie-obstétrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et du Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical de Schiltigheim (CMCO) spécialisé en médecine prénatale ont mis en place une base de données informatisée dénommée DIAMM, alimentée par l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une prise en charge obstétricale, quel que soit leur département de résidence. Cette base constitue une source d'information pertinente dans le domaine obstétrical mais les données ne concernent que le déroulement de la grossesse et de l'accouchement. Une malformation détectée après la naissance n'y sera pas mentionnée. Un fœtus ou un nouveau-né dont la grossesse a été suivie aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg mais dont la mère ne réside pas en Alsace est inclus dans cette base tandis qu'un cas né en Alsace mais non référé au CPDPN et né en dehors des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg d'une mère pourtant résidant en Alsace n'y figurera pas.

CHAPITRE II

**15 ans de malformations congénitales
dans le département du Bas-Rhin (1995-2009)**

Ce chapitre est consacré à l'étude des données épidémiologiques, cliniques et génétiques des malformations congénitales entre 1995 et 2009. Ces quinze années ont été marquées par des progrès majeurs dans le domaine du diagnostic prénatal :

- sur le plan de l'imagerie fœtale : développement et diffusion de l'échographie, du scanner, et de l'imagerie par résonance magnétique fœtales
- mais aussi sur le plan biologique : développement et diffusion du dépistage par marqueurs sériques maternels, des explorations biologiques fœtales (enzymes digestives, marqueurs réno-urinaires), progrès dans le domaine de la génétique (développement et diffusion des techniques non invasives d'études de l'ADN fœtal dans le sang maternel, émergence de l'application en prénatal des nouvelles techniques d'exploration du génome comme la CGH-array à la recherche de micro-remaniements génomiques).

Cette période est marquée par une évolution considérable du mode de prise en charge des grossesses, avec la diffusion et l'évolution des procédures de dépistage prénatal incluant le dosage des marqueurs sériques maternels et la mesure de la nuque fœtale [Wald 1999, Taipale 1997, Nicolaidis 2002] ainsi que la naissance des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (en 1999 à Strasbourg).

Ce bilan 1995-2009 a d'autant plus de sens qu'il peut constituer un outil de référence avant l'instauration d'une nouvelle ère du diagnostic prénatal marquée, à partir de 2009, par la diffusion du dépistage précoce (combiné avec mesure de la nuque et dosage des marqueurs sériques du premier trimestre) et surtout, de façon imminente, par l'introduction du diagnostic prénatal non invasif, notamment pour la trisomie 21.

I–Population et Méthodes

I-1 Critères géographiques

La période étudiée concerne uniquement le département du Bas-Rhin entre 1995 et 2009. Cette restriction à un seul département tient compte d'un critère d'homogénéité et d'exhaustivité des données. Au cours de cette période, le mode de collecte et d'inclusion des

patients n'a pas varié dans le département du Bas-Rhin. Le mode d'enregistrement et le fonctionnement dans le Haut-Rhin ont évolué avec l'intégration de ce département au sein du registre devenu alsacien en 2005. Les données collectées avant 2005 ne peuvent prétendre à la même exhaustivité et qualité d'analyse que les suivantes.

I-2 Nombre de naissances

Le nombre total de naissances au cours de la période considérée est de 192 391 naissances. (Figure II-1). Il est observé une augmentation du nombre de naissances au cours de cette période, non significative (coefficient de corrélation de spearman $r=0,48$, $p=0,07$).

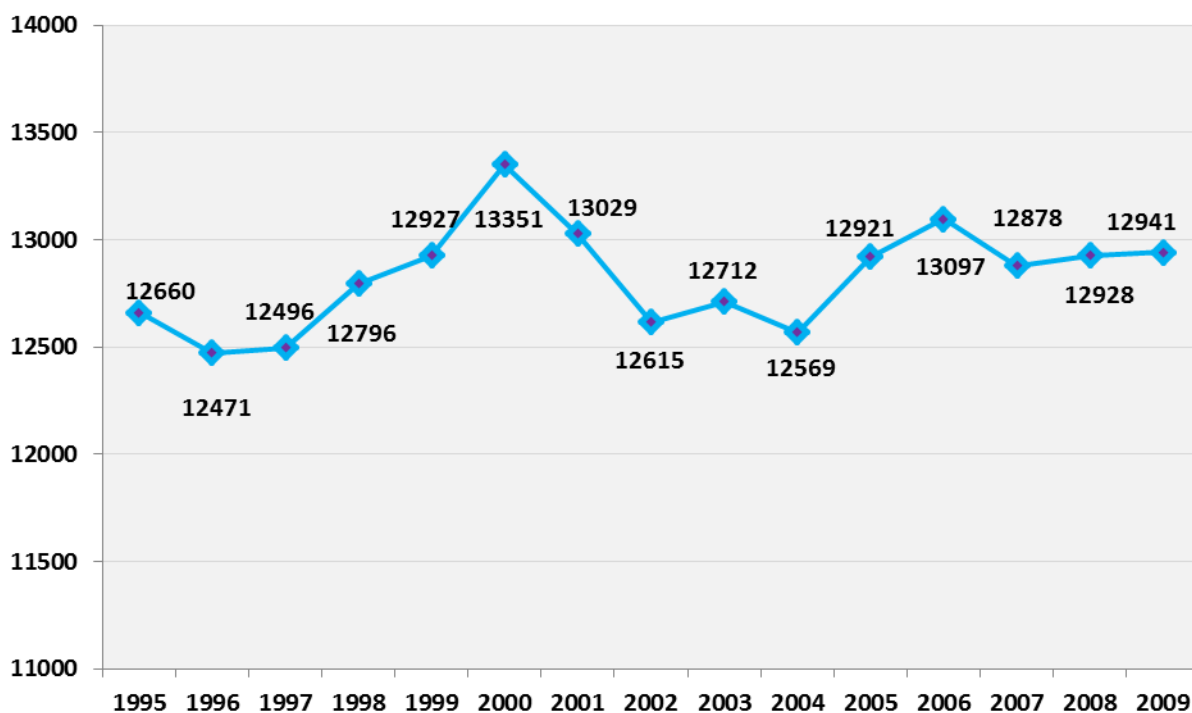


Figure II-1 : Nombre total de naissances annuelles (naissances vivantes + morts fœtales *in utero*) dans le département du Bas-Rhin entre 1995 et 2009

Les 192 391 naissances se répartissent en 191 236 naissances vivantes (99,4%) et 1 155 enfants nés sans vie (0,6%).

I-3 Age maternel

La répartition des âges maternels, par groupe quinquennal, varie significativement au cours de la période 1995-2009 (Chi-Square test, $p < 0,0001$) (Figure II-2).

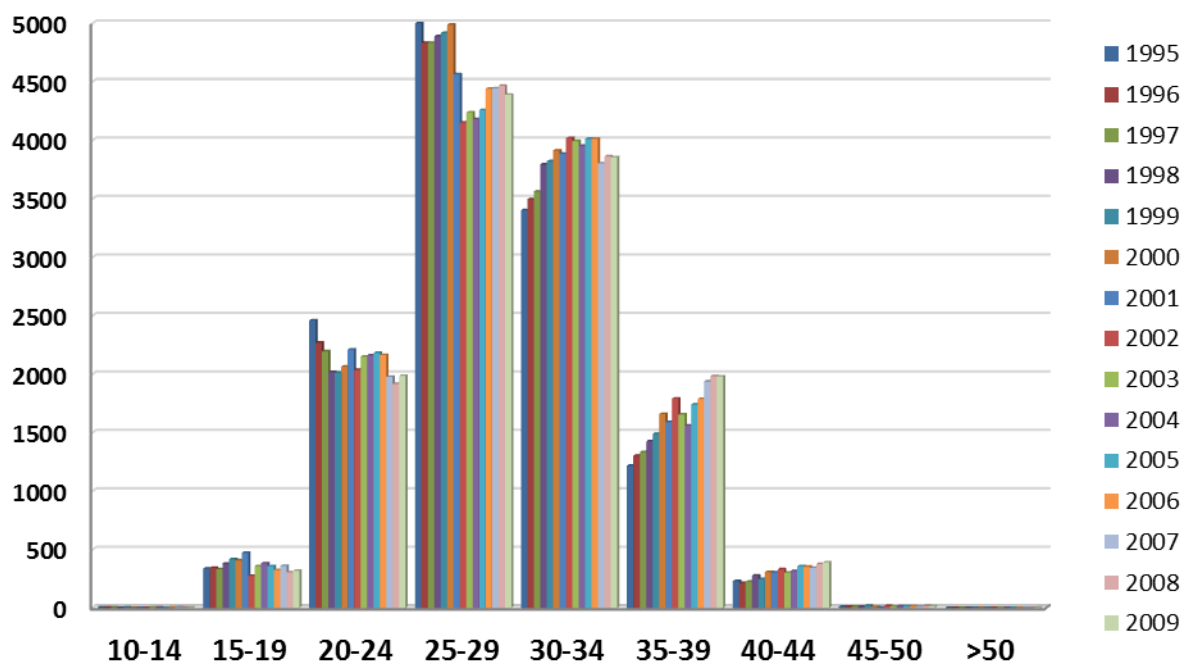


Figure II-2 : Nombre de naissances domiciliées dans le Bas-Rhin selon le groupe d'âge quinquennal de la mère entre 1995 et 2009

Au cours des quinze années, la proportion des mères âgées de 25 à 29 ans diminue (de 39,5% à 33,9%), tandis que la proportion des mères âgées de 30 à 34 ans augmente (de 26,9% à 30,9%) ainsi que celle des mères âgées de 35 à 39 ans (de 9,6% à 15,3%) (Figure II-3).

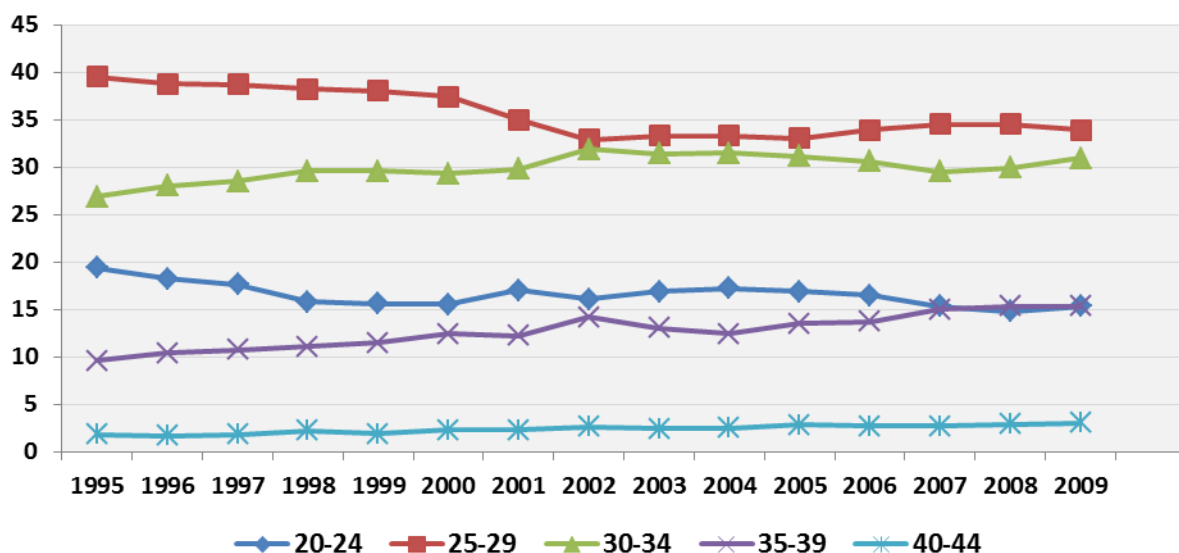


Figure II-3 : Répartition des âges maternels par groupe quinquennal entre 1995 et 2009

II- Résultats

II-1 Données générales

II-1.1 Nombre de cas – Prévalences

Le nombre total de cas malformés au cours des quinze années étudiées est de 6 845. Le nombre moyen est de 456 avec des extrêmes de 402 (en 2004) et 502 (en 1997) (Figure II-4).

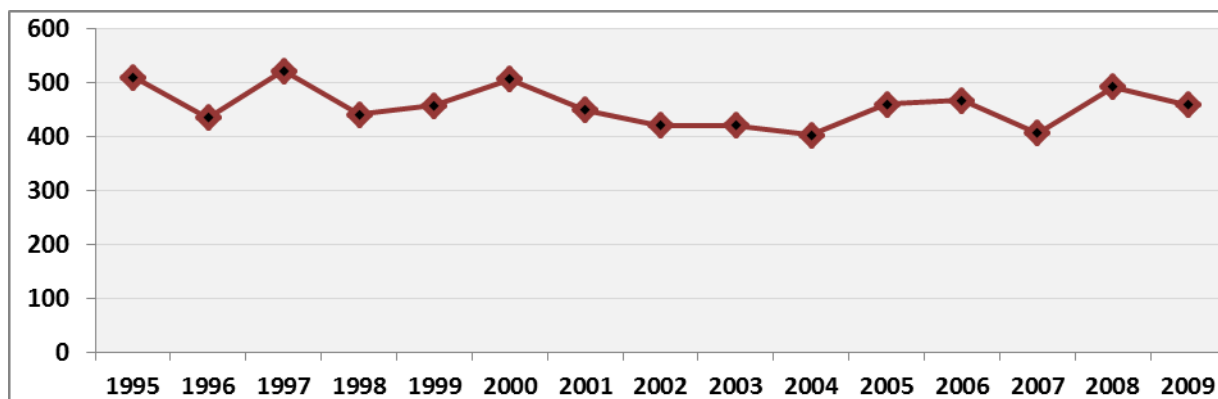


Figure II-4 : Evolution du nombre de naissances totales entre 1995 et 2009

La prévalence totale est de 3,56% [IC95 : 3,48%-3,64%] avec des extrêmes de 4,18 [3,83%-4,54%] en 1997 et 1998 et 3,15% [2,86%-3,47%] en 2007. La prévalence des naissances vivantes est de 2,87% [2,80%-2,95%] avec des extrêmes de 2,48% [2,21%-2,77%] en 2004 et 3,49 [3,17%-3,83%] en 1997.

La figure II-5 visualise l'évolution des prévalences totales et des prévalences des naissances vivantes (pour l'ensemble des malformations) qui évoluent significativement au cours des 15 années (Chi-square test, $p < 0,0001$). L'on constate une diminution des prévalences entre 1995 et 2004 et une augmentation entre 2005 et 2009. Si l'on compare ces chiffres avec le registre de Paris [Lelong 2012], la prévalence totale pour la même période à Paris est similaire, autour de 3,6%. Les prévalences totales et pour les naissances vivantes sont supérieures en 1995 pour le Bas-Rhin à celles du registre de Paris (respectivement 4,03 et 3,46 pour le Bas-Rhin versus 3,5 et 2,6 pour Paris). En 2006, cette différence s'estompe avec des prévalences totales équivalentes (3,57 dans le Bas-Rhin, 3,7 à Paris) mais une prévalence des naissances vivantes plus élevée dans le Bas-Rhin (2,8 versus 2,6). Ceci pourrait traduire un excès de diagnostics réalisés en prénatal et conduisant à une IMG à Paris, tandis que notre durée de recueil en postnatal (2 ans dans le Bas-Rhin versus 8 jours à Paris) pourrait rendre compte de l'excès de nés vivants.

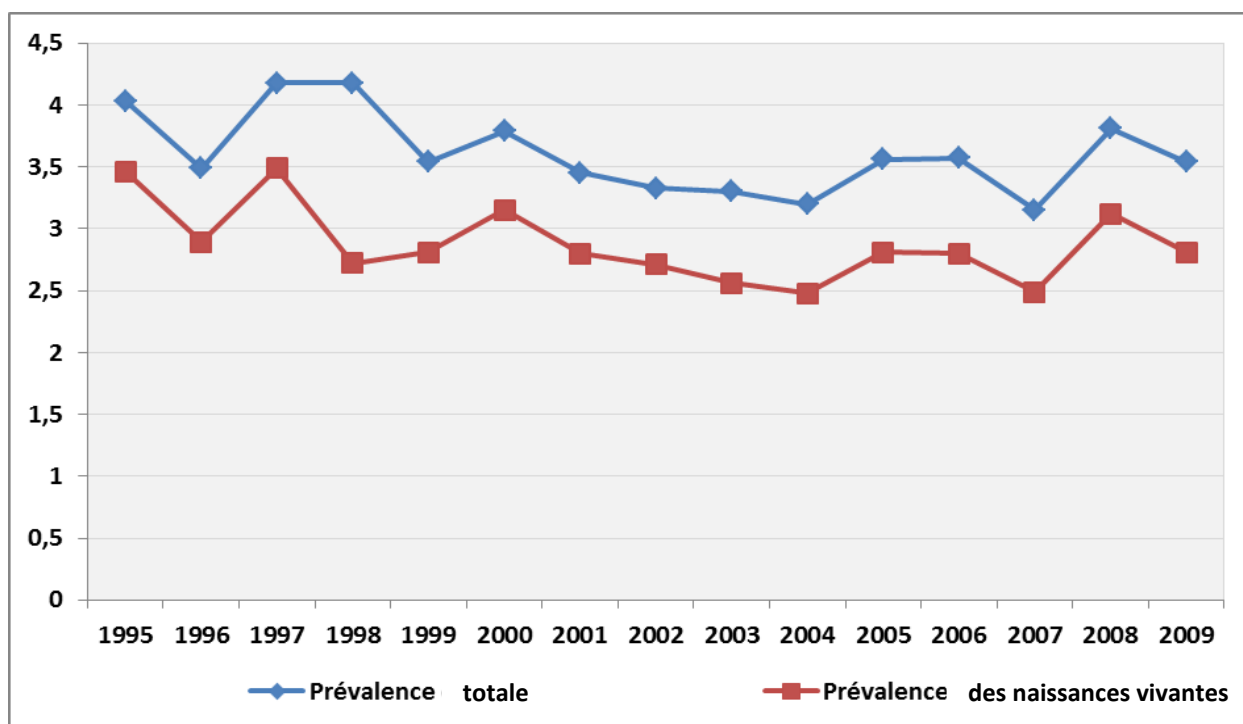


Figure II-5 : Evolution de la prévalence totale et de la prévalence des naissances vivantes pour l'ensemble des malformations congénitales

Soulignons que la prévalence des malformations est très dépendante de la durée de recueil des cas en postnatal :

- Si l'enregistrement s'arrête à la naissance, la prévalence totale est de 2,37%,
- Si l'enregistrement a lieu jusqu'à la première semaine de vie, la prévalence est de 2,88%, soit bien inférieure à celle de Paris,
- Si l'enregistrement a lieu jusqu'à la fin de la première année, la prévalence est de 3,46%.

II-1.2 Sexe-ratio

Le sexe-ratio parmi les cas malformés est de 1,22 (3 760/3 085). Pendant la même période, le sexe-ratio pour l'ensemble des naissances dans le Bas-Rhin est de 1,05 (98 465/93 926). Il existe donc un excès de garçons parmi les cas malformés, de façon statistiquement significative (Test du Chi², $p < 0,0001$).

II-1.3 Fécondation

La fécondation est obtenue après procréation médicalement assistée (PMA) dans 2,2% (insémination intra-utérine dans 0,5%, fécondation *in vitro* dans 1,7%, dont 0,6% de FIV-ICSI). La proportion de grossesse après PMA parmi l'ensemble des naissances a doublé au cours de la période 1995-2009 dans notre cohorte. La proportion de PMA en 2009 est de 2,84%, similaire au taux de 2,7% de PMA dans la population générale Française en 2010 (chiffre fourni par l'Agence de la Biomédecine).

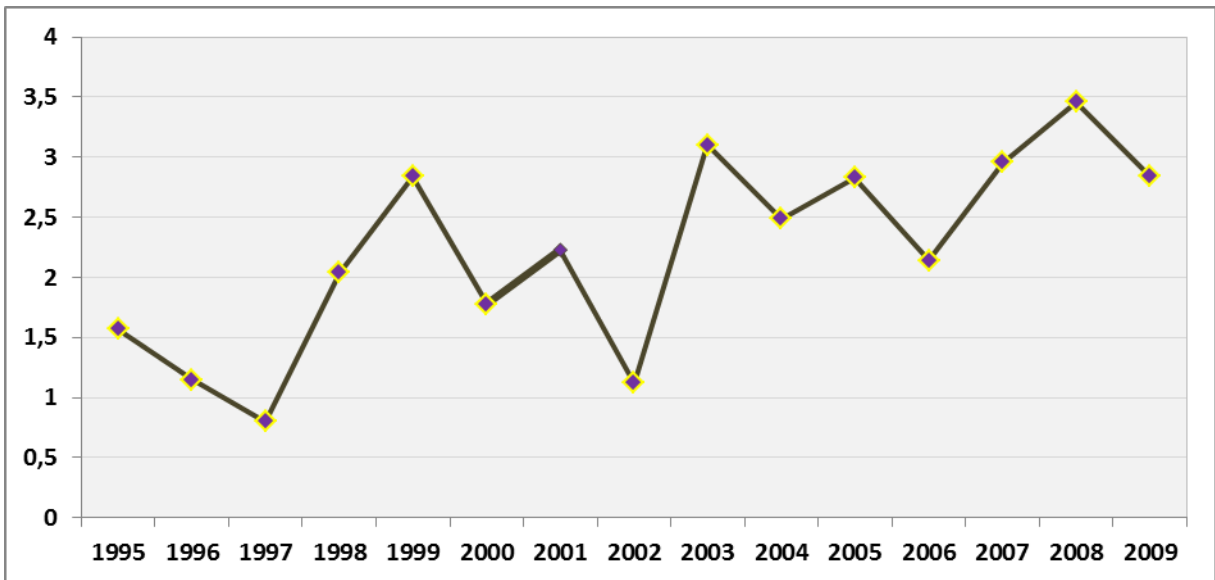


Figure II-6 : Evolution annuelle du taux (%) de PMA parmi l'ensemble des naissances

II-1.4 Consanguinité

Une consanguinité parentale est rapportée dans 173 cas (2,53%) dont 91 cas d'unions entre cousins germains.

II-2 Répartition des cas

Les 6 845 cas se répartissent en 5 496 nés vivants (80,3%), 1 277 interruptions médicales de grossesse (IMG) (18,7%) et 68 morts fœtales *in utero* après 22 SA (1%).

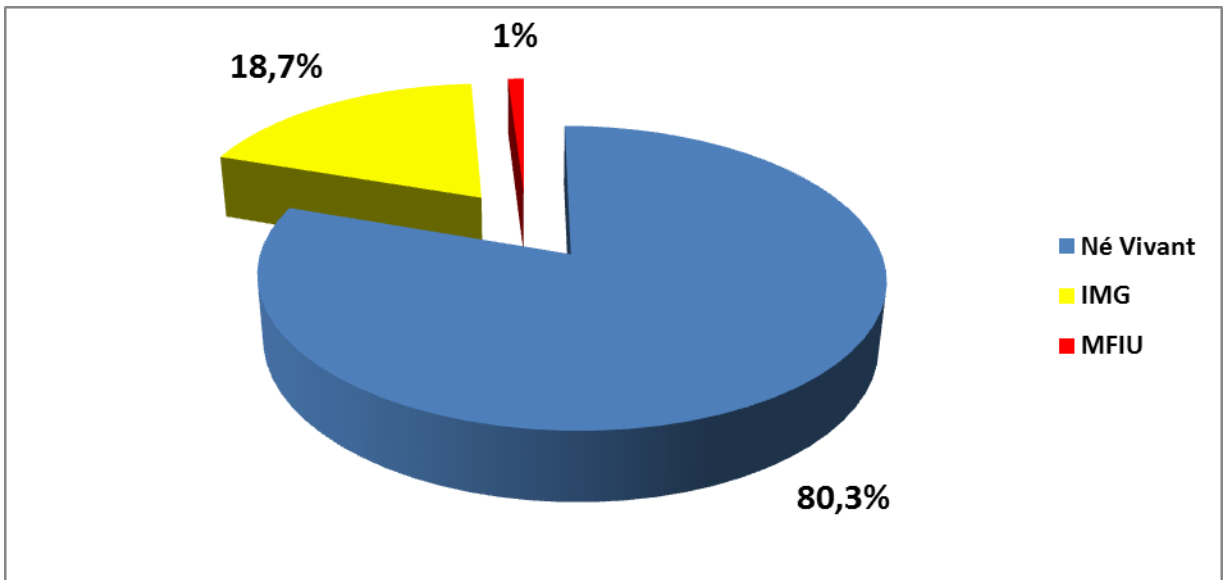


Figure II-7 : Issues de grossesse au cours de la période 1995-2009 avec répartition des nés vivants, IMG et MFIU

II-2.1 Naissances vivantes

II-2.1.1 Lieu et âge de naissance des enfants nés vivants

La majorité des naissances a lieu (Figure II-8) :

- au Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg (35,5% ; 1 950/5 496), regroupant le service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital de Hautepierre et la maternité de l'Hôpital Civil fermée en avril 2008.
- au Centre Médico-chirurgical et Obstétrical (CMCO) (14,2% ; 782/5 496), structure publique qui a rejoint les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en 2011, localisée à Schiltigheim, commune limitrophe de Strasbourg.

Depuis 2007, le nombre de naissances d'enfants porteurs de malformations diminue au CHU au profit du CMCO

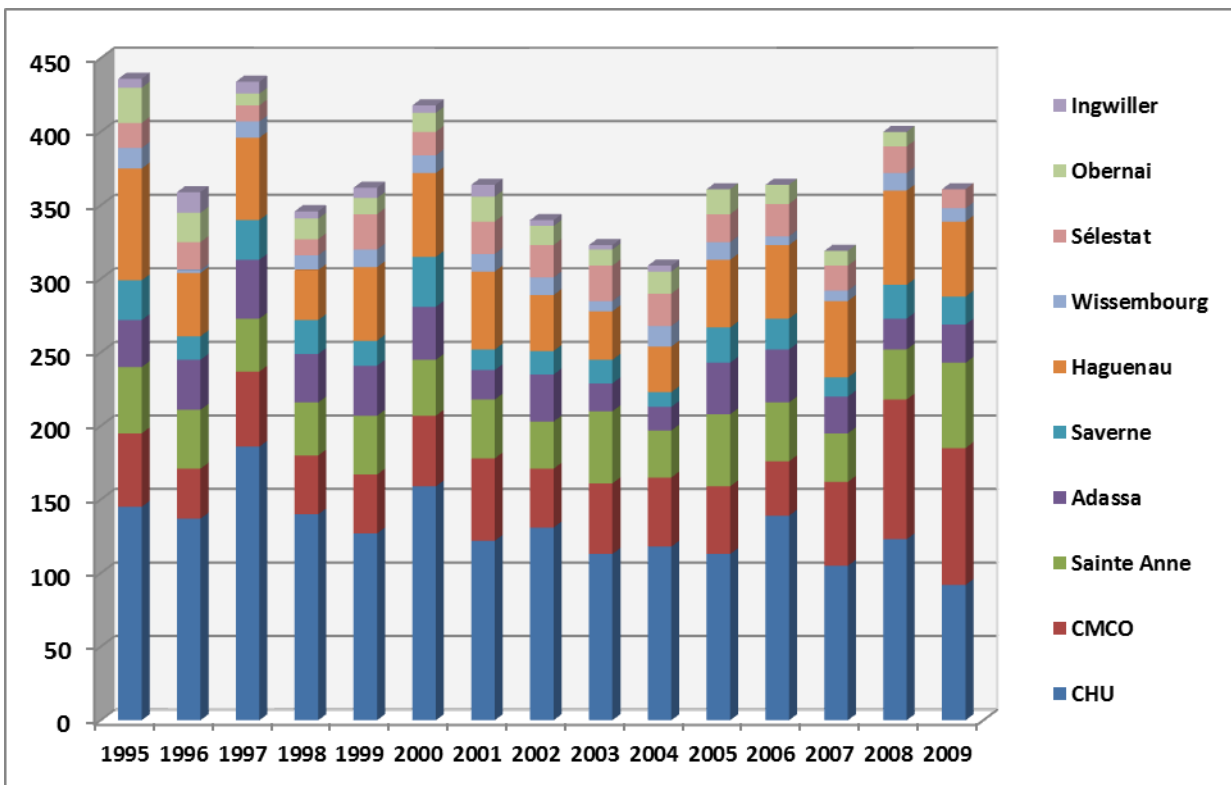


Figure II-8 : Répartition annuelle du nombre de naissances vivantes dans les différentes maternités du Bas-Rhin entre 1995 et 2009

La majorité des naissances a lieu à Strasbourg et son agglomération (68,5%), de façon stable au cours des 15 années analysées (Figure II-9).

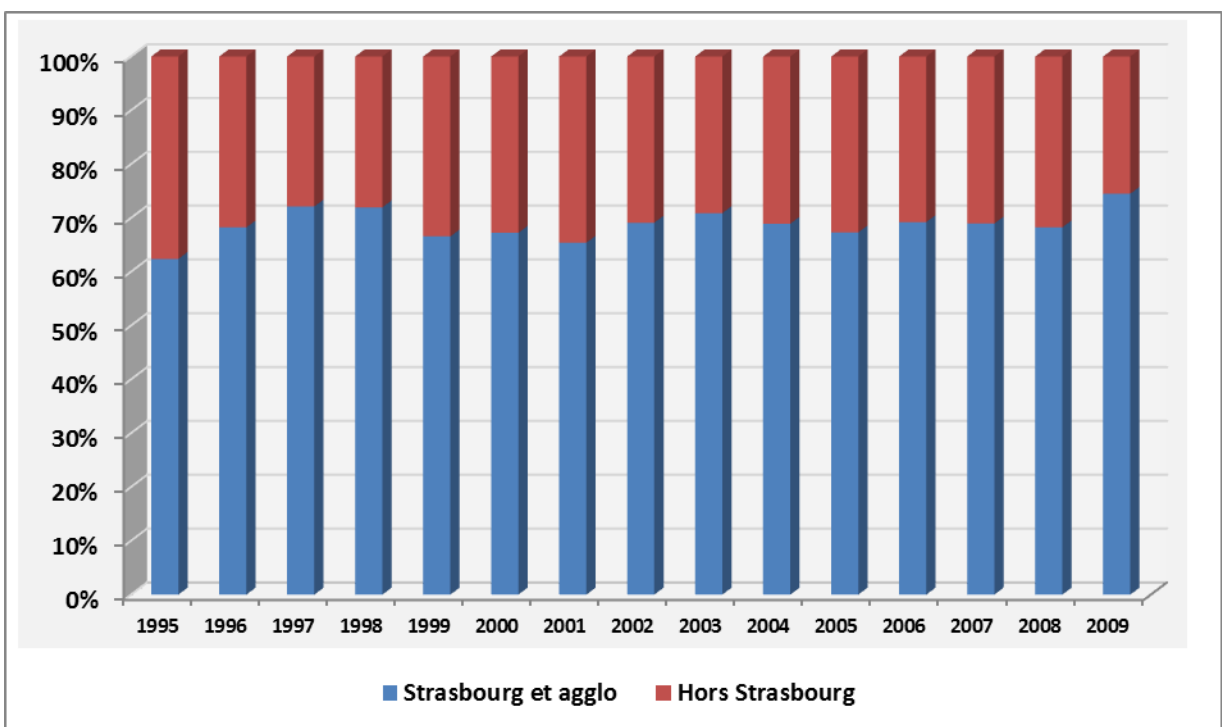


Figure II-9 : Proportions annuelles des naissances vivantes à Strasbourg et son agglomération (agglo) et hors Strasbourg

La majorité des naissances (81% ; 4 455/5 496) a lieu dans les structures publiques (Figure II-10) ; cette répartition est stable au cours des 15 années analysées.

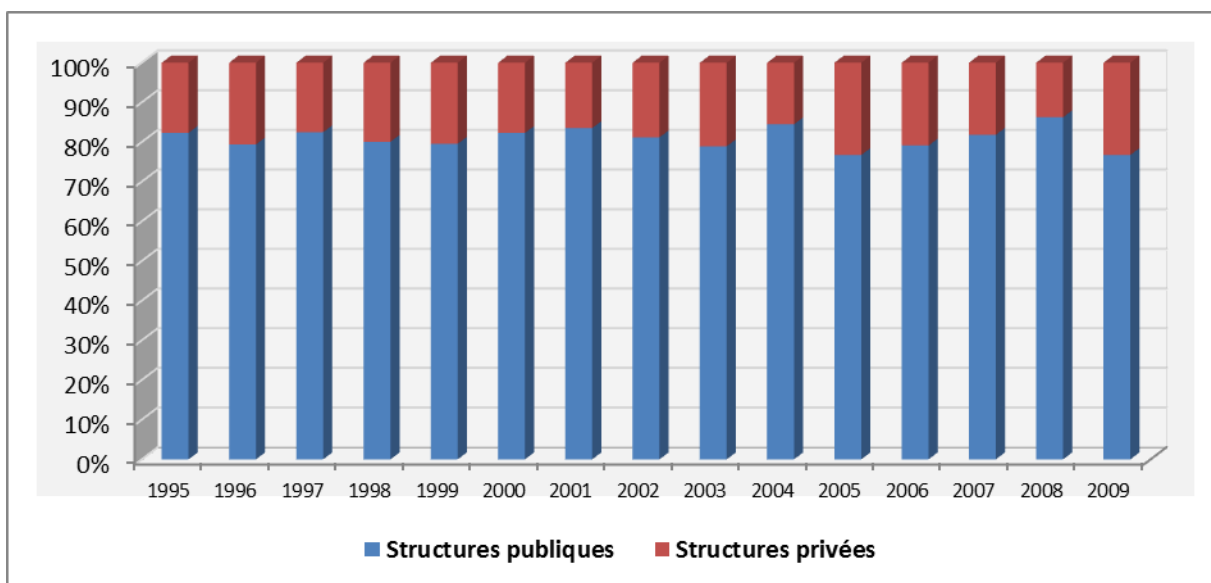


Figure II-10 : Proportions annuelles des naissances vivantes entre les structures publiques et privées du Bas-Rhin

II-2.1.2 Age gestationnel des enfants nés vivants

L'âge gestationnel moyen des naissances vivantes est de 38,7 semaines d'aménorrhée (SA). L'on observe un léger fléchissement depuis 2007 avec des chiffres de 37,3 SA en 2008 et 2009. (Figure II-11).

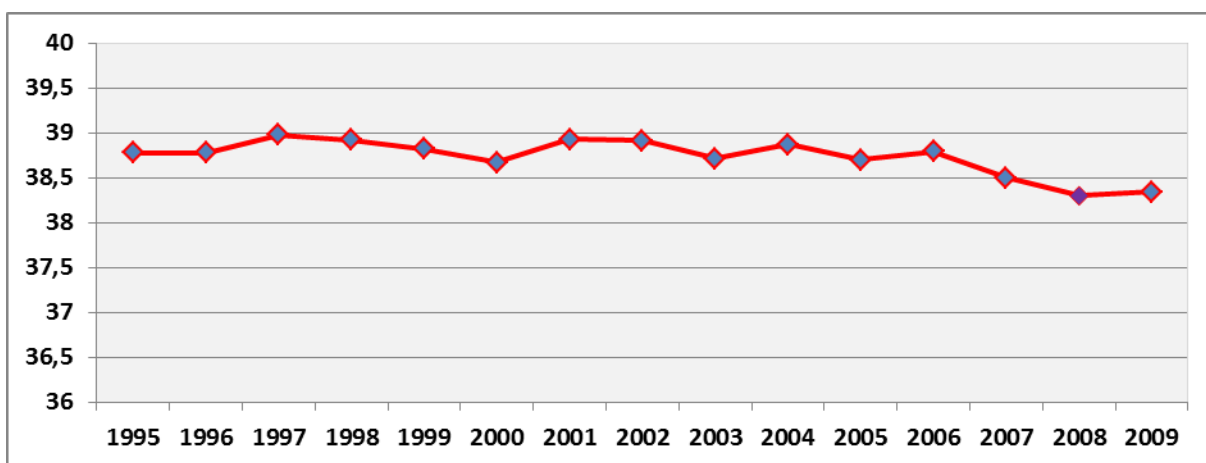


Figure II-11 : Age gestationnel à la naissance des enfants nés vivants entre 1995 et 2009

II-2.2 Interruptions médicales de grossesse (IMG)

L'on dénombre 1 277 interruptions médicales de grossesse (IMG), soit 18,7% de l'ensemble des cas.

La majorité des IMG a lieu (Figure II-12) :

- au Centre Médico-chirurgical et Obstétrical (CMCO) (43,7% ; 558/1 277)
- au Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg (35,7% ; 482/1 277)

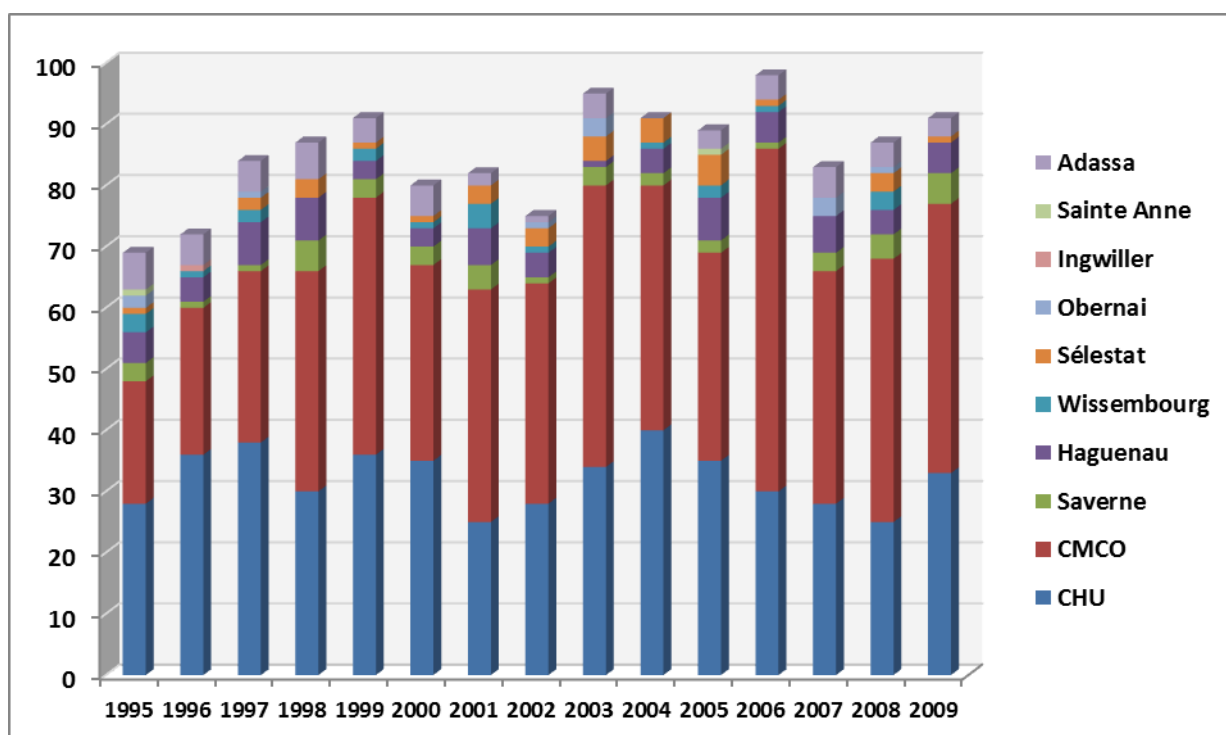


Figure II-12 : Répartition annuelle du nombre des IMG dans les différentes structures du Bas-Rhin entre 1995 et 2009

La majorité des IMG a lieu à Strasbourg et son agglomération (86,1%) ; cette répartition est stable au cours des 15 années analysées (Figure II-13).

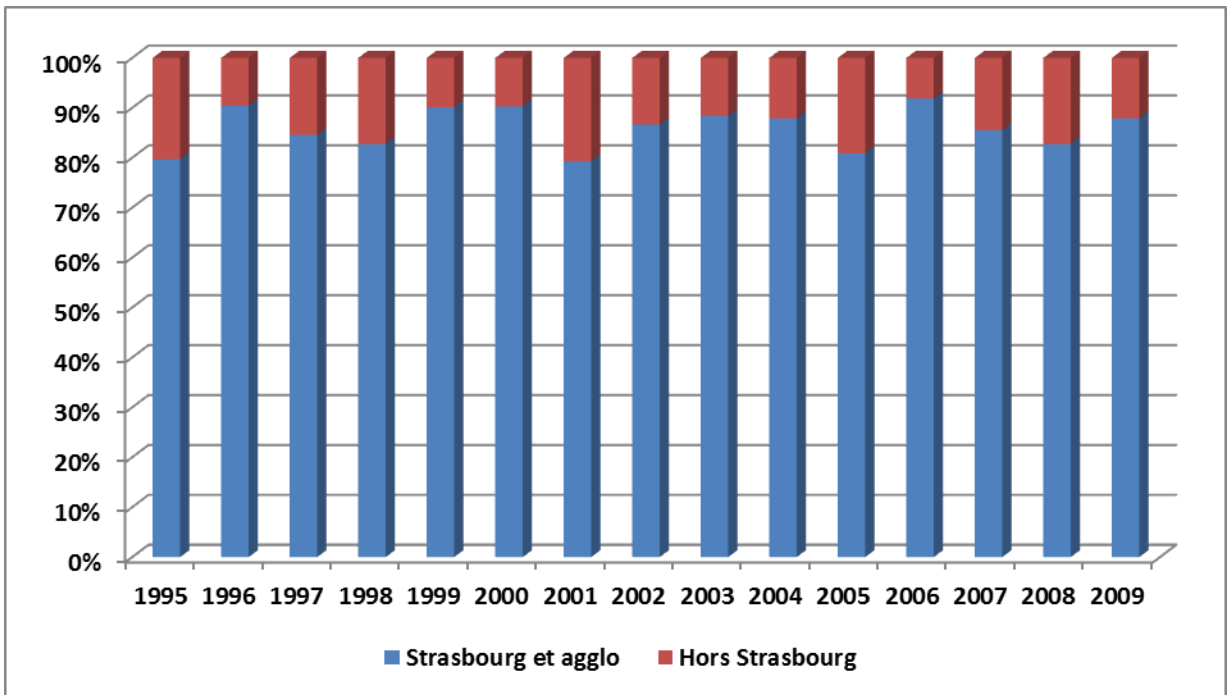


Figure II-13 : Proportions annuelles des IMG à Strasbourg et son agglomération et hors Strasbourg

La majorité des IMG (95,3% ; 1 217/1 277) a lieu dans les structures publiques (Figure II-14) ; cette répartition est stable au cours des 15 années analysées.

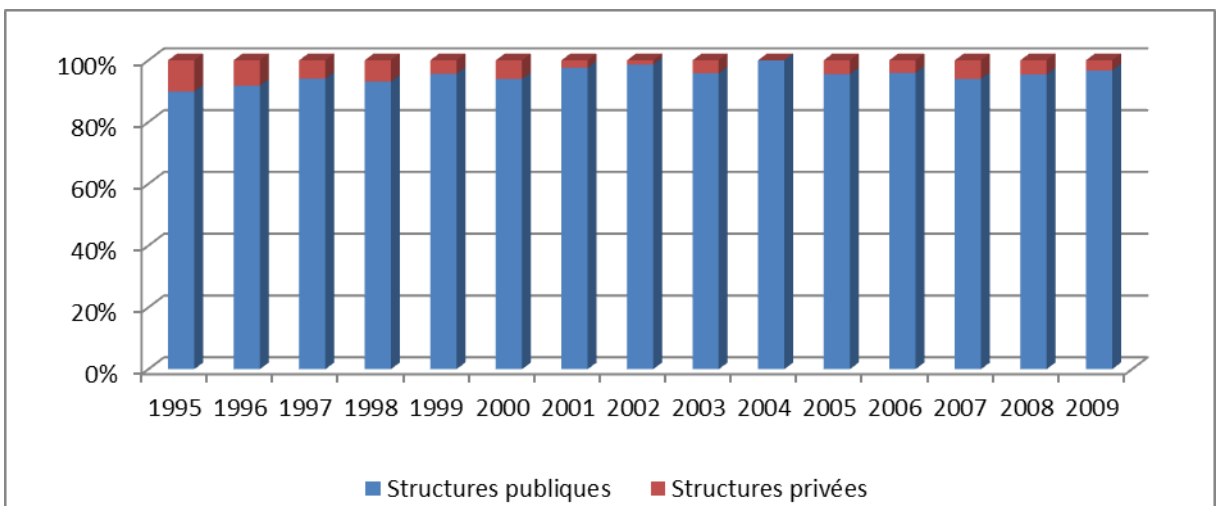


Figure II-14 : Proportions annuelles des IMG entre structures publiques et privées du Bas-Rhin

II-2.3 Morts fœtales *in utero* (MFIU)

L'âge moyen des MFIU est 29,5 SA. L'âge gestationnel lors de l'expulsion des MFIU est représenté sur la figure II-15. Par définition, il n'y a pas de MFIU enregistrée avant 22 SA. La majorité des MFIU a lieu entre 22 et 27 SA et il est signalé un pic à 34 SA.

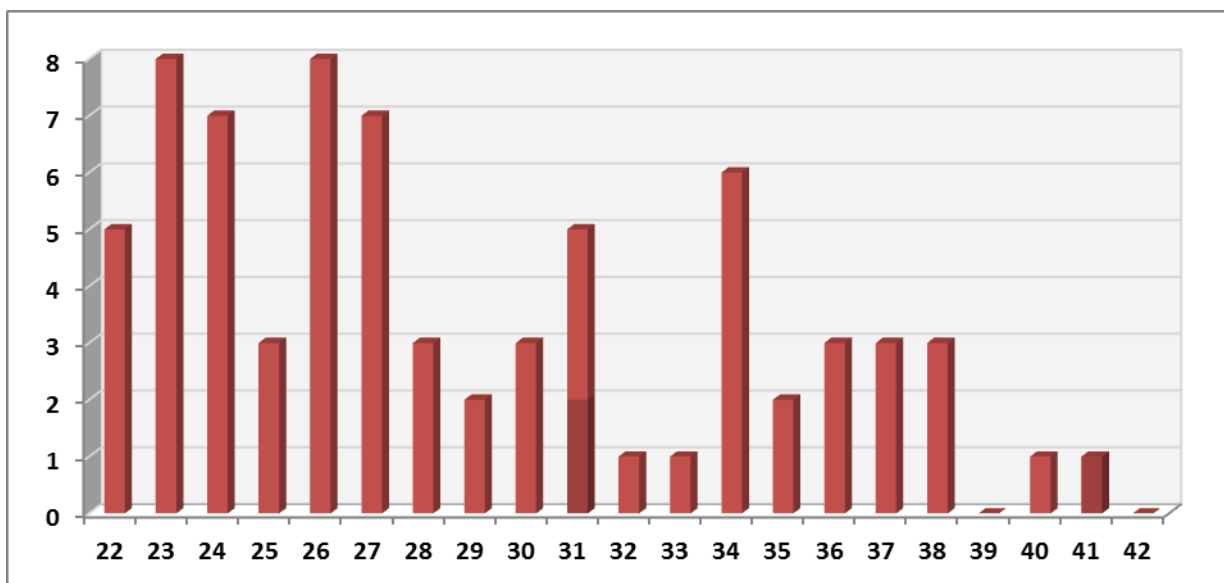


Figure II-15 : Répartition annuelle du nombre des MFIU entre 1995 et 2009

II-3 Moment du diagnostic

II-3.1 Diagnostic postnatal

Le diagnostic est dit postnatal s'il est :

- porté après la naissance d'un enfant né vivant et ceci jusqu'à ses deux ans
- porté après une interruption médicale de grossesse à l'occasion de l'examen externe post-expulsion ou de l'examen fœtopathologique. Un exemple est celui d'une IMG réalisée en raison d'un anamnios, consécutif à une agénésie rénale bilatérale, cette dernière n'étant mise en évidence qu'en cours d'autopsie.
- porté après une mort fœtale *in utero* lors de l'examen externe post-expulsion ou fœtopathologique.

Dans notre cohorte, le diagnostic est postnatal dans 63,1% des cas (4 319/6 845). Parmi ces 4 319 diagnostics postnataux, l'on recense (Figure II-16) :

- 2 010 diagnostics portés à la naissance (46,6%)
- 979 diagnostics réalisés lors de la première semaine de vie, schématiquement lors du séjour en maternité (22,7%)
- 318 diagnostics réalisés entre la deuxième et la quatrième semaine de vie (7,4%)
- 795 diagnostics réalisés entre le deuxième et le douzième mois de vie (18,4%)
- 195 cas réalisés entre le douzième et le vingt-quatrième mois de vie (4,5%)
- 22 cas réalisés à l'autopsie (réalisé après le décès d'un enfant né vivant, après IMG ou MFIU) (0,5 %)

Cette répartition évolue au cours de la période analysée, avec une augmentation significative de la proportion de cas diagnostiqués à la naissance, tandis que le taux de diagnostics entre les deuxième et douzième mois de vie diminue. Le taux de diagnostics établis à la naissance est significativement le plus élevé (test du chi-2 $p < 0,0001$)

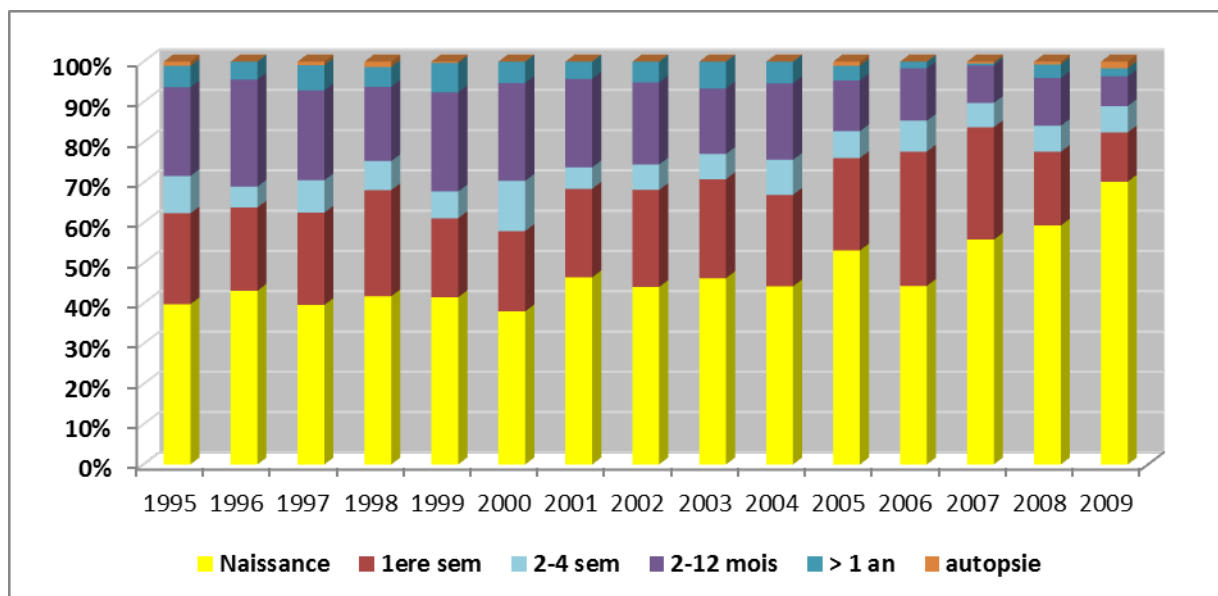


Figure II-16 : Répartition annuelle (en %) des âges des diagnostics postnataux

II-3.2 Diagnostic prénatal (DPN)

Au cours de la période 1995-2009, un diagnostic prénatal est réalisé dans 36,9% des cas (2 526/6 845).

Les quinze années de l'étude sont marquées par une augmentation progressive de la proportion de diagnostic prénatal par rapport à l'ensemble des cas. Cette proportion est de 26,1% en 1995 et de 46,5% en 2009 (figure II-17). L'augmentation de la proportion de DPN au cours de la période est statistiquement significative (Test de tendance de Cochran-Armitage, $p < 0,0001$).

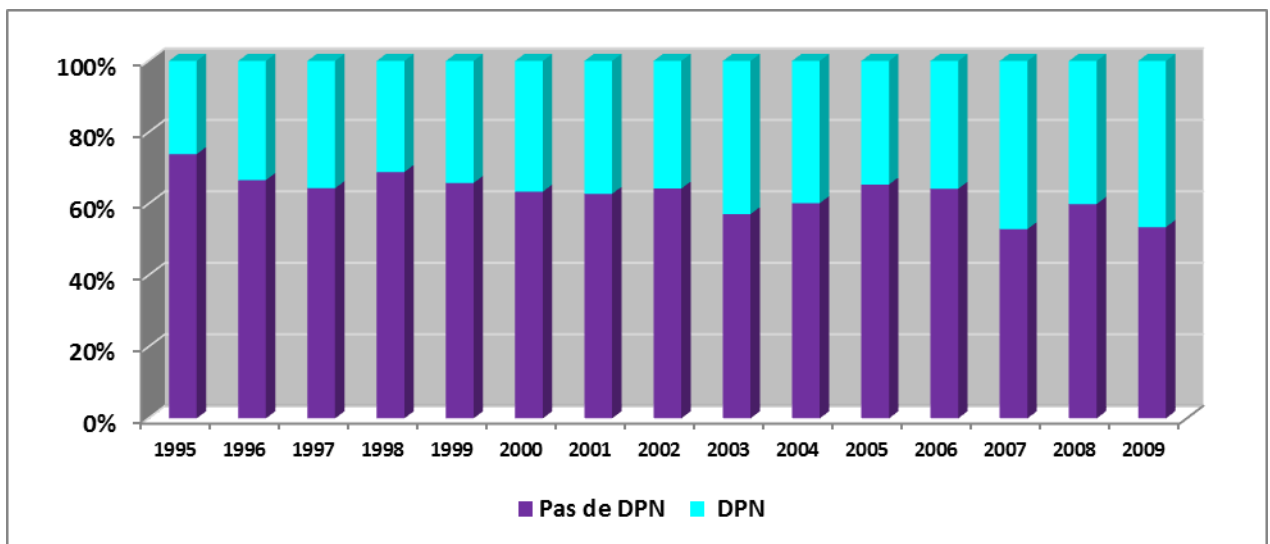


Figure II-17 : Proportions des cas diagnostiqués en prénatal (DPN) et des cas non diagnostiqués en prénatal (pas de DPN) entre 1995 et 2009

La figure II-18 visualise la diminution de l'âge moyen du diagnostic prénatal, passant de 22,2 SA en 1995 à 20,9 SA en 2009. Cette diminution est statistiquement significative (t-test de la pente de régression linéaire, $p=0.04$). Plusieurs explications peuvent être proposées telles que la mise au point d'échographes de plus en plus sensibles permettant une visualisation plus précoce des anomalies et la diffusion des procédures de dépistage du premier trimestre des anomalies chromosomiques.

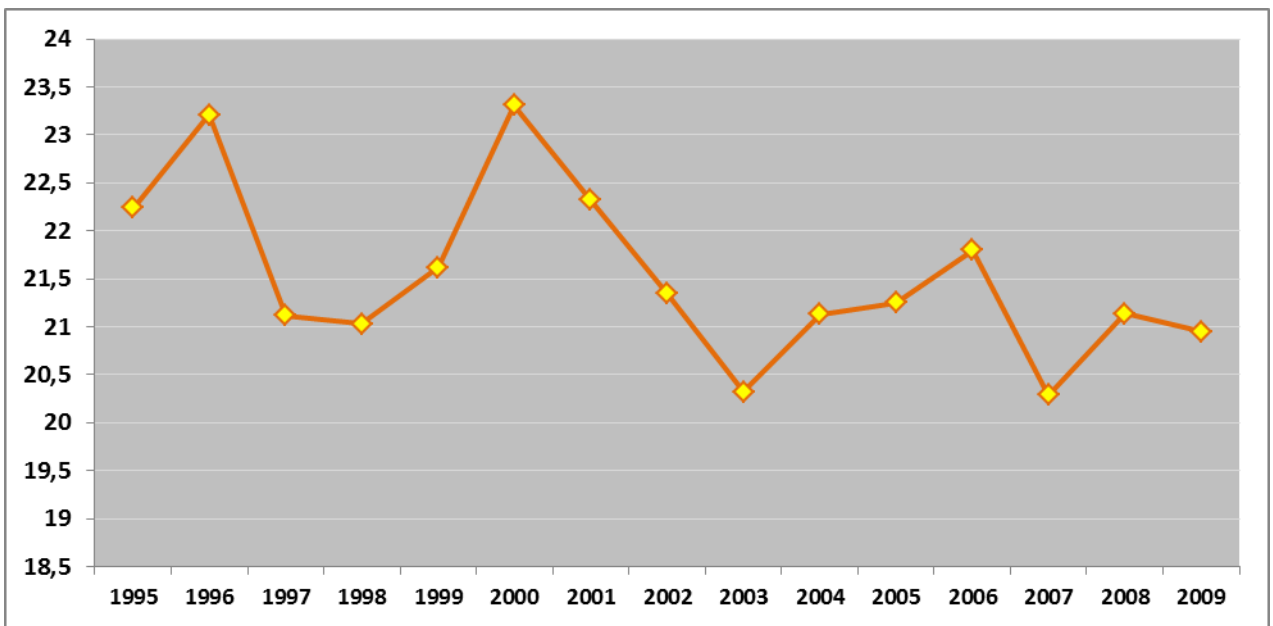


Figure II-18 : Age moyen du diagnostic prénatal pour chaque année en 1995 et 2009

II-4 Interruptions médicales de grossesse

L'on constate une augmentation régulière du nombre d'interruptions médicales de grossesse lors des 15 années de l'étude (Figure II-19), ainsi que de la proportion des interruptions médicales de grossesse par rapport à l'ensemble des cas recensés, passant de 13,5 % en 1995 à près de 20% en 2009 (Figure II-20).

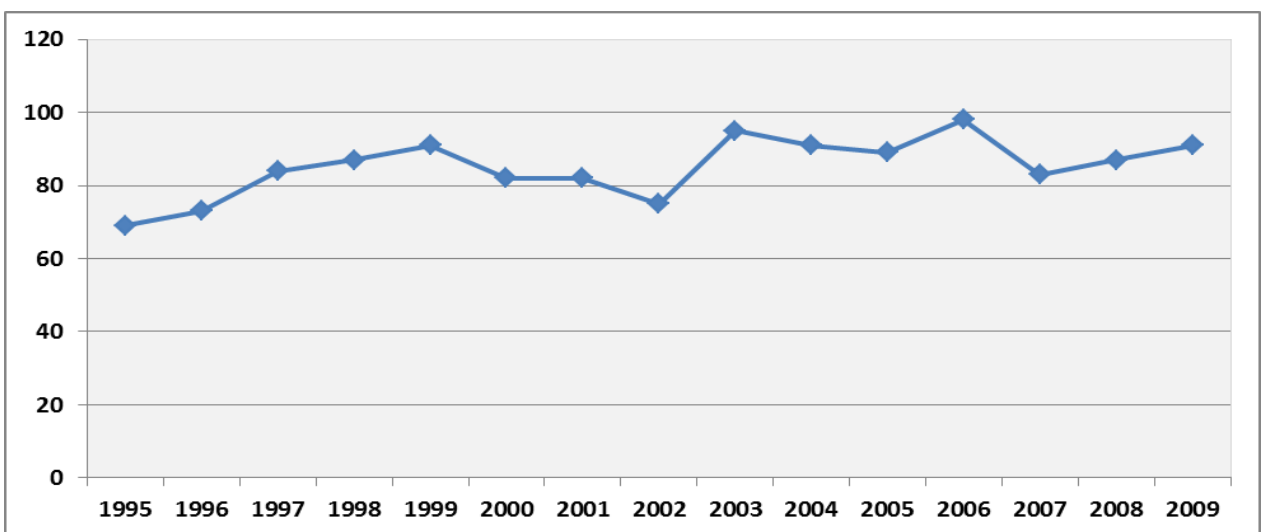


Figure II-19 : Nombre annuel d'IMG entre 1995 et 2009

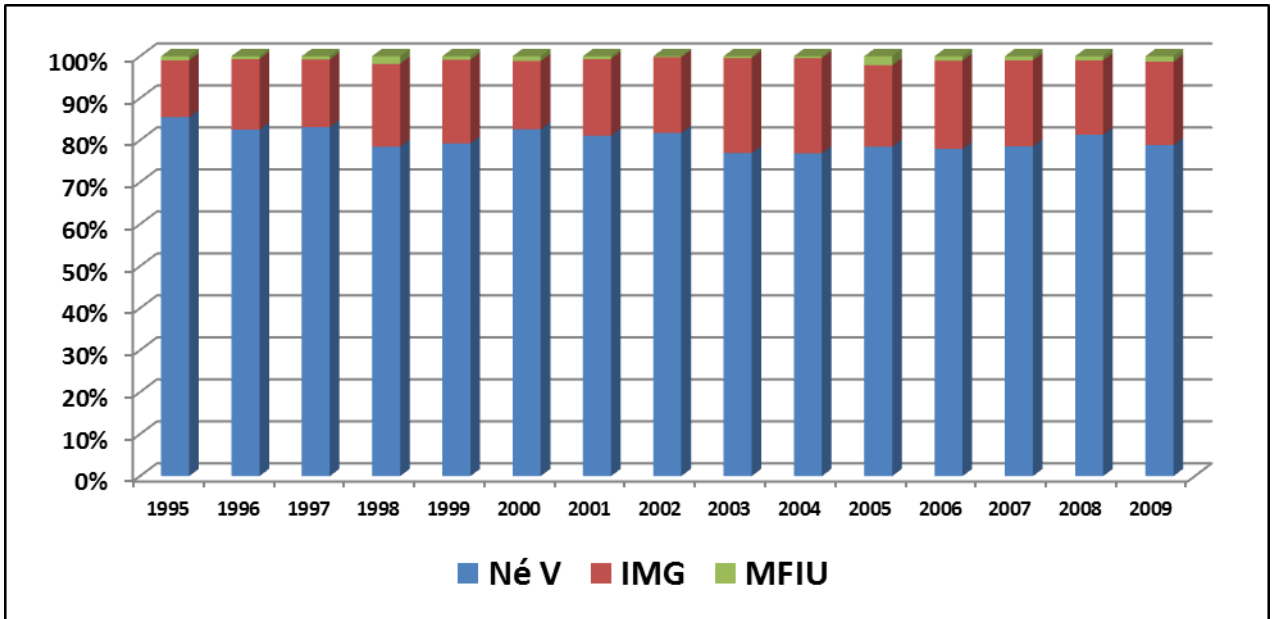


Figure II-20 : Proportions annuelles (%) des IMG, des nés vivants (Né V), et des MFIU entre 1995 et 2009

La proportion des IMG au cours des 3 périodes 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 est respectivement de 17,1% (404/2 365), 19,4% (425/2 193) et 19,6 % (448/2 283). Elle augmente significativement au cours des trois périodes (Cochran-Armitage trend test, $p < 0,03$).

L'âge gestationnel moyen des IMG est de 20,1 SA. Cet âge gestationnel ne varie pas (t-test de la pente de régression linéaire, $p = 0,53$, coefficient de corrélation de spearman $r = 0, p = 1$) et reste stable à 20 SA depuis 2006.

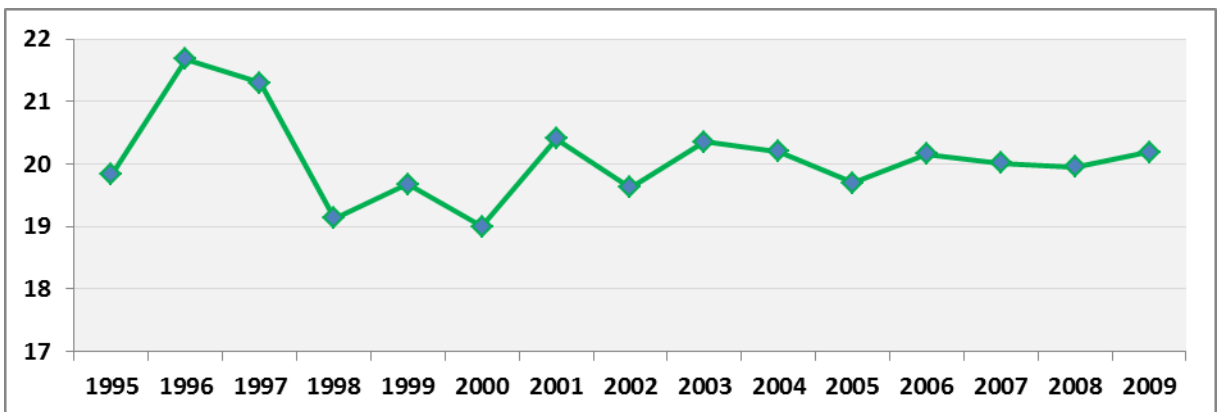


Figure II-21 : Age gestationnel moyen des IMG entre 1995 et 2009

II-5 Examen fœtopathologique

Systématiquement évoqué avec les couples en cas d'interruption médicale de grossesse, l'examen fœtopathologique, qui comporte d'une part un examen externe et d'autre part un examen autopsique avec prélèvement des organes et leur examen tant externe qu'histologique, constitue une étape fondamentale du diagnostic malformatif. L'examen fœtopathologique permet ainsi de confronter les données échographiques au phénotype fœtal, de confirmer ou rectifier les suspicions échographiques. L'examen fœtopathologique peut apporter des éléments essentiels à l'établissement du diagnostic étiologique précis, indispensable au conseil génétique approprié.

Dans notre cohorte, un examen fœtopathologique est réalisé dans 930 des 1 277 IMG (72,8%). Il existe une diminution statistiquement significative du taux d'examen fœtopathologique pratiqué après IMG, très nette à partir de 2005 (Chi-Square test $p < 0,0001$ et Cochran-Armitage trend test, $p < 0,0001$). Ainsi, le taux d'examen fœtopathologique, maximal en 2000 et 2001 à 91,5 %, chute régulièrement au cours des années suivantes, jusqu'à 44,9% en 2006. En 2009, il est de 48,4%.

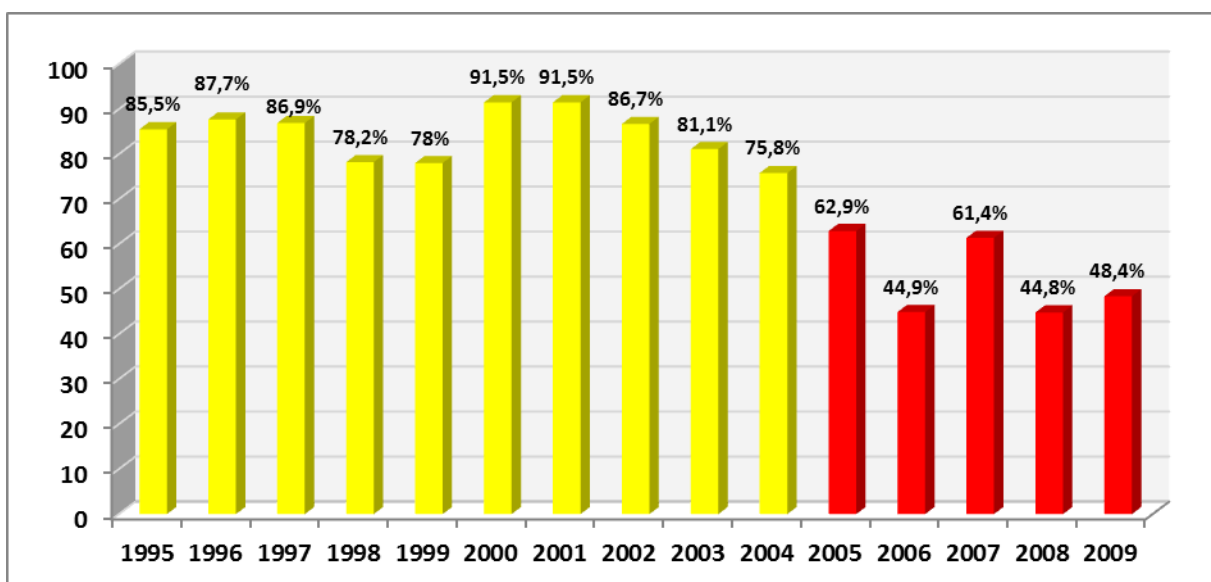


Figure II-22 : Pourcentage (%) d'examen fœtopathologique après IMG entre 1995 et 2009

Plusieurs explications peuvent être proposées :

- Le départ des deux fœtopathologistes de Strasbourg vers Mulhouse à partir de 2004-2005, dont le remplacement n'a pu être que partiellement pourvu, a contribué à cette baisse. Néanmoins, malgré l'offre médicale rétablie depuis 2011, les chiffres ne sont que très partiellement remontés (autour de 55 % actuellement).
- Certaines autopsies, réalisées quasi-systématiquement lors des premières années de l'étude, ne le sont plus, en particulier quand un diagnostic formel est établi avant l'IMG. C'est en particulier le cas pour la trisomie 21 : en 1995, 95% des IMG pour trisomie 21 ont conduit à un examen fœtopathologique, seulement 25% en 2009.
- Un refus parental plus fréquent de l'IMG. Signalé dans 5 % des cas d'IMG pour malformation sans diagnostic établi avant l'IMG en 1995, il l'est dans 18% des cas en 2009 dans cette même situation.

Cette situation doit amener à nous interroger sur nos pratiques. Si le diagnostic est clairement établi avant IMG, l'on peut en effet discuter l'indication formelle de l'examen fœtopathologique ; néanmoins, cet examen reste utile afin de préciser l'atteinte et la sévérité de la malformation fœtale ; pour certains couples, la confirmation en postnatal de malformations difficiles à apprécier sur les images échographiques est fondamentale, leur permettant d'être confortés dans leur choix d'interruption de grossesse. Enfin, dans le cas de syndromes très rares ou nouvellement décrits, cet examen est fondamental afin de décrire le phénotype et contribuer ainsi à l'amélioration des connaissances du monde médical. Cette notion semble très importante à considérer à l'heure où les nouvelles techniques d'exploration du génome, comme la CGH-array, appliquées en prénatal, vont conduire à identifier de nouveaux variants.

II-6 Caractéristiques des malformations

II-6.1 Type anatomique des malformations

La figure II-23 représente l'ensemble des malformations rapportées, et non le nombre d'individus enregistrés.

Les malformations les plus fréquentes sont cardiaques (2 198 malformations soit 26 % du total) et rénales (1 223, 15%) ; suivent les malformations des membres (723, 9%), de

l'appareil génital (677, 8%), des extrémités (666, 8%), puis de l'appareil digestif (451, 6%) et du cerveau (458, 5%).

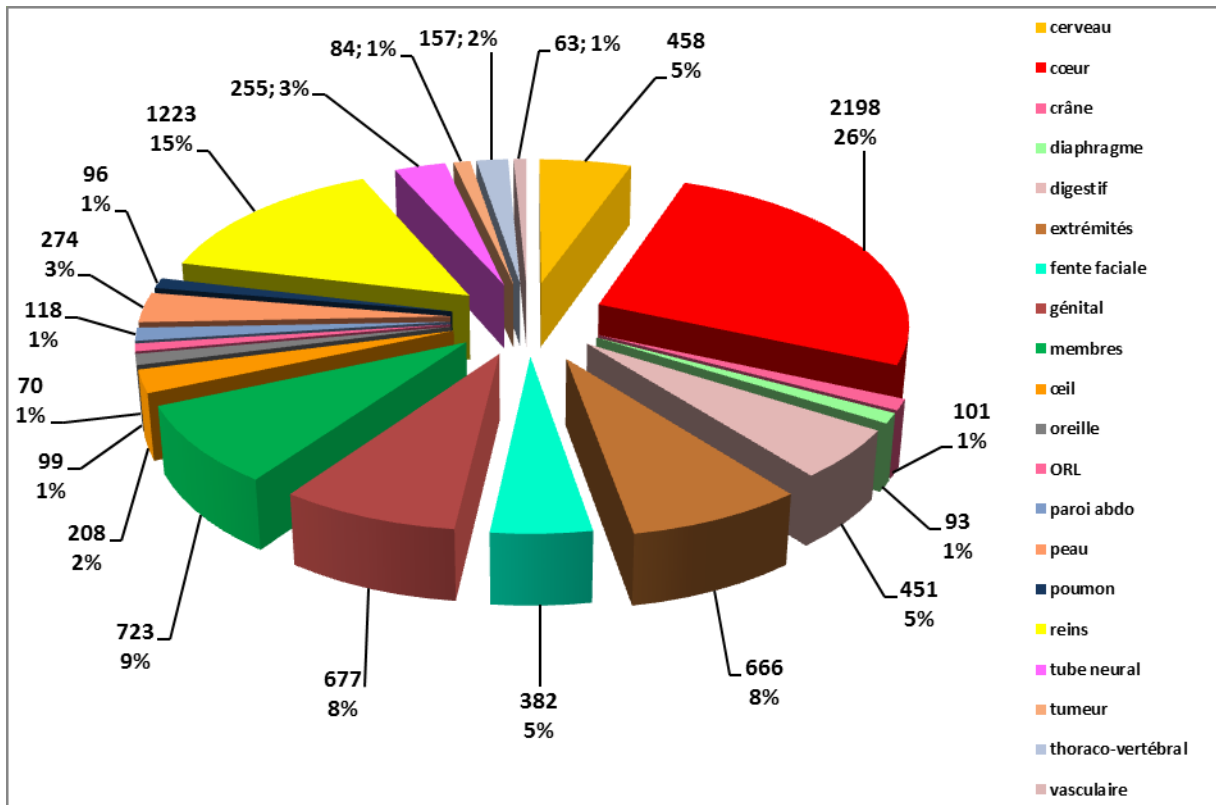


Figure II-23 : Répartition (%) des malformations suivant leur type anatomique

II-6.2 Caractère isolé ou non isolé des malformations

Les malformations sont soit :

- Isolées, c'est-à-dire ne concernant qu'un organe. L'existence de deux malformations du même organe (par exemple l'existence d'une communication inter-auriculaire et d'une communication inter-ventriculaire) sera considérée comme une malformation isolée du cœur.
- Non isolées : ce deuxième groupe englobe des malformations multiples (associées) impliquant des organes différents (par exemple, l'existence d'une communication inter-ventriculaire et d'une agénésie rénale sont classées dans les formes associées), mais aussi une malformation unique s'intégrant dans un syndrome ou une association malformative (une communication inter-ventriculaire chez un enfant atteint de trisomie

21 sera considérée comme une malformation « non isolée », même en l'absence d'autres malformations identifiées).

Au sein de notre cohorte, les malformations sont isolées dans 68,3% (4 672/6 845), et non isolées dans 31,7% (2 173/6 845). Cette proportion reste similaire tout au long de l'étude avec néanmoins une légère augmentation des formes non isolées, comme l'illustre la figure ci-dessous.

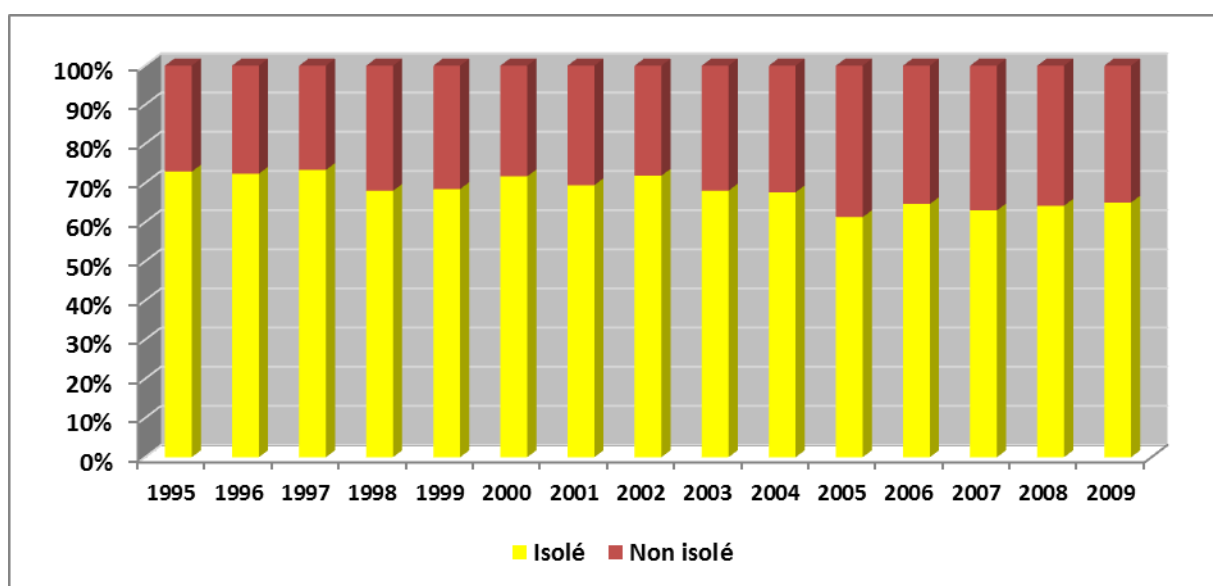


Figure II-24 : Répartition (%) des malformations suivant leur caractère isolé ou non isolé

Le caractère isolé ou non de la malformation diffère selon le type de malformation (Figure II-25) et il est possible de distinguer trois groupes malformatifs :

- Groupe 1 (malformation isolée dans PLUS de 65%) : cœur (72,7%), génital (65,9%), reins (69,9%), tumeur (65,5%),
- Groupe 2 (malformation isolée dans MOINS de 35%) : cerveau (20,3%), crâne (33,7%), diaphragme (33,3%), oreille (19,3%), paroi abdominale (19,2%), poumon (33,8%), thorax-vertèbres (4,5%), vasculaire (34,9%)
- Groupe 3 (malformation isolée dans 35 à 65%) : digestif (47,7%), extrémités (45,3%), fente faciale (58,4%), membres (46,1%), œil (42,3%), ORL (58,6%), peau (63,1%) et tube neural (38,8%)

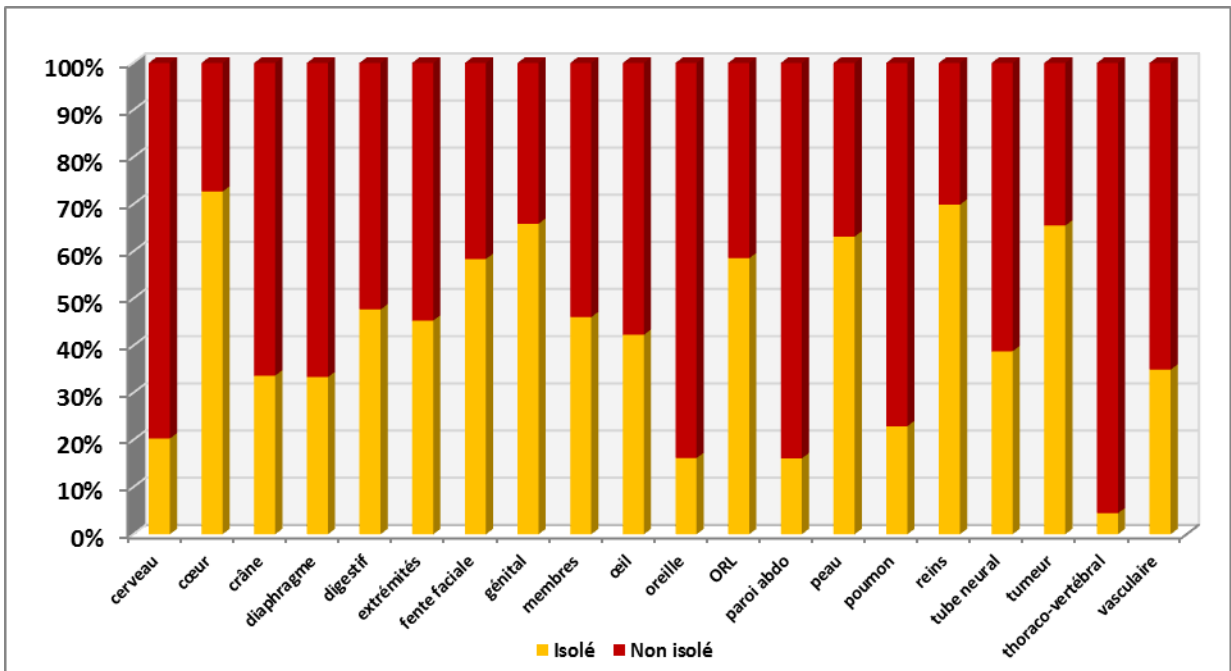


Figure II-25 : Répartition des formes isolées ou non isolées pour chaque type anatomique

Le tableau II-1 indique la répartition de chaque type anatomique parmi les cas isolés d'une part et parmi les cas non isolés d'autre part.

Le total des malformations isolées (4 672, colonne de gauche) correspond au nombre d'individus inclus avec formes isolées. Le total des malformations non isolées (3 724, colonne de droite) est supérieur au nombre d'individus avec malformations non isolées (2 173), un patient pouvant avoir une ou plusieurs malformations.

	Isolé 4 672 malformations (pour 4 672 cas)		Non Isolé 3 724 malformations (pour 2 173 cas)	
cerveau	93	2,0%	365	9,8%
cœur	1 598	34,2%	600	16,1%
crâne	34	0,7%	67	1,8%
diaphragme	31	0,7%	62	1,7%
digestif	215	4,6%	236	6,3%
extrémités	302	6,5%	364	9,8%
fente faciale	223	4,8%	159	4,3%
génital	446	9,5%	231	6,2%
membres	333	7,1%	390	10,5%
œil	88	1,9%	120	3,2%
oreille	16	0,3%	83	2,2%
ORL	41	0,9%	27	0,7%
paroi abdominale	19	0,4%	99	2,7%
peau	173	3,7%	101	2,7%
poumon	22	0,5%	74	2,0%
reins	855	18,3%	368	9,9%
tube neural	99	2,1%	156	4,2%
tumeur	55	1,2%	29	0,8%
thoraco-vertébral	7	0,1%	150	4,0%
vasculaire	22	0,5%	41	1,1%

Tableau II-1 : Nombre et répartition des malformations des différents organes selon leur caractère isolé ou non isolé

II-7 Prélèvements à visée génétique

II-7.1 Prélèvements à visée cytogénétique en postnatal

Un caryotype postnatal est réalisé dans 14,8% (814/5 496). La figure II-26 visualise le pourcentage des caryotypes postnataux sur lymphocytes sanguins réalisés par rapport à

l'ensemble des cas nés vivants pour chaque année considérée. Le pourcentage est multiplié par 2 entre 1995 et 2004 puis décroît avec une stabilisation autour de 13%.

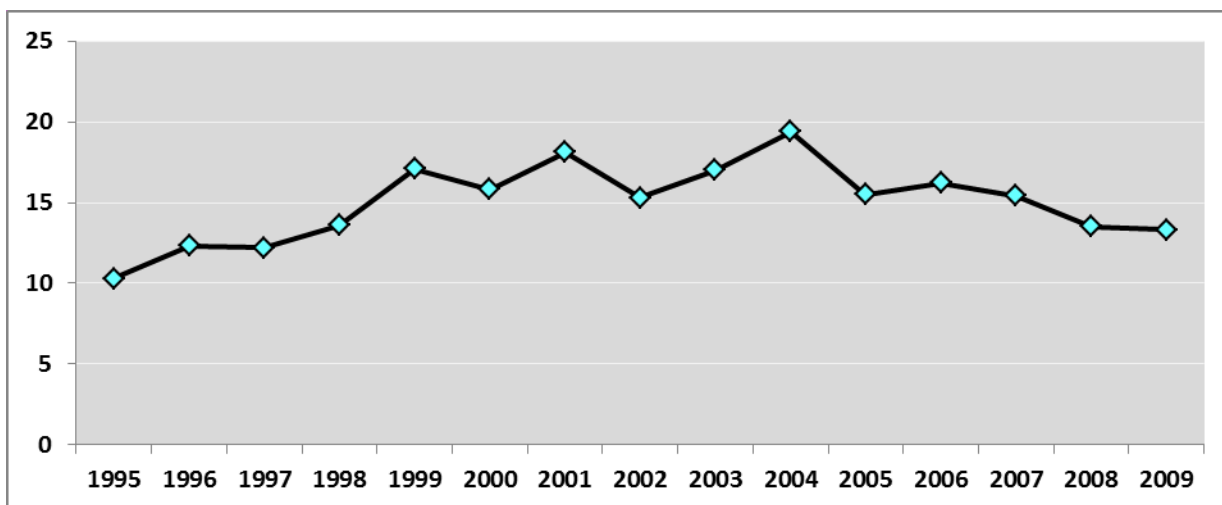


Figure II-26 : Pourcentage(%) de caryotypes postnataux par rapport à l'ensemble des cas nés vivants

II-7.2 Prélèvements à visée cytogénétique en prénatal

Un prélèvement à visée chromosomique est réalisé dans 30,5% des cas (2 090/6 845). La figure II-27 représente le pourcentage de caryotypes prénataux réalisés par rapport à l'ensemble des cas recensés pour chaque année considérée. Le pourcentage augmente de 1995 à 2004 puis diminue pour se stabiliser autour de 25% (Figure II-27).

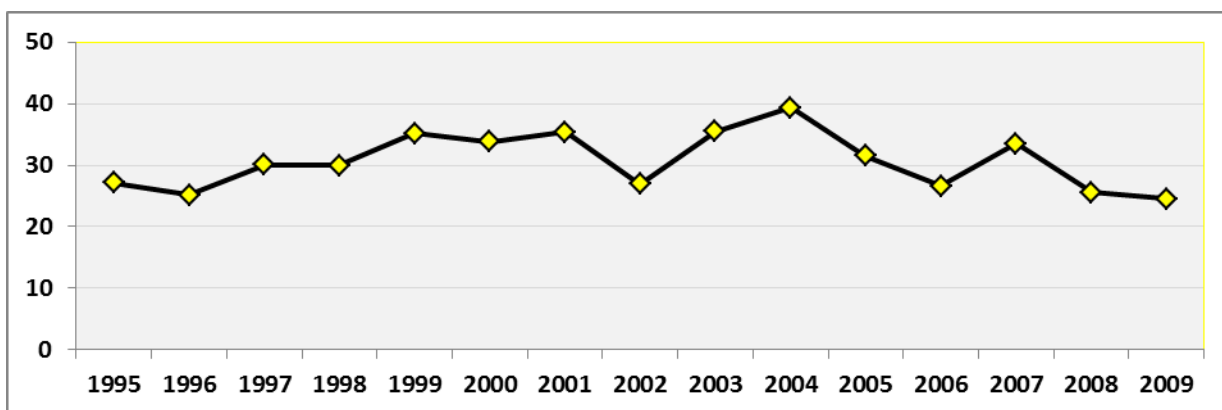


Figure II-27 : Pourcentage (%) de caryotypes prénataux par rapport à l'ensemble des cas.

Les différents types de prélèvements fœtaux et leur nombre respectif sont représentés sur la figure II-28. Les prélèvements sont majoritairement la biopsie de trophoblaste et l'amniocentèse. Le prélèvement de sang fœtal, non réalisable avant 20 SA et plus invasif que les techniques précédentes, représente 21% des prélèvements réalisés en 1996, tandis qu'il n'est actuellement réalisé que dans moins de 5%, réservé à des situations particulières (dosages biochimiques sanguins associés, prélèvement tardif, anamnios, recherche de certaines anomalies chromosomiques en mosaïque).

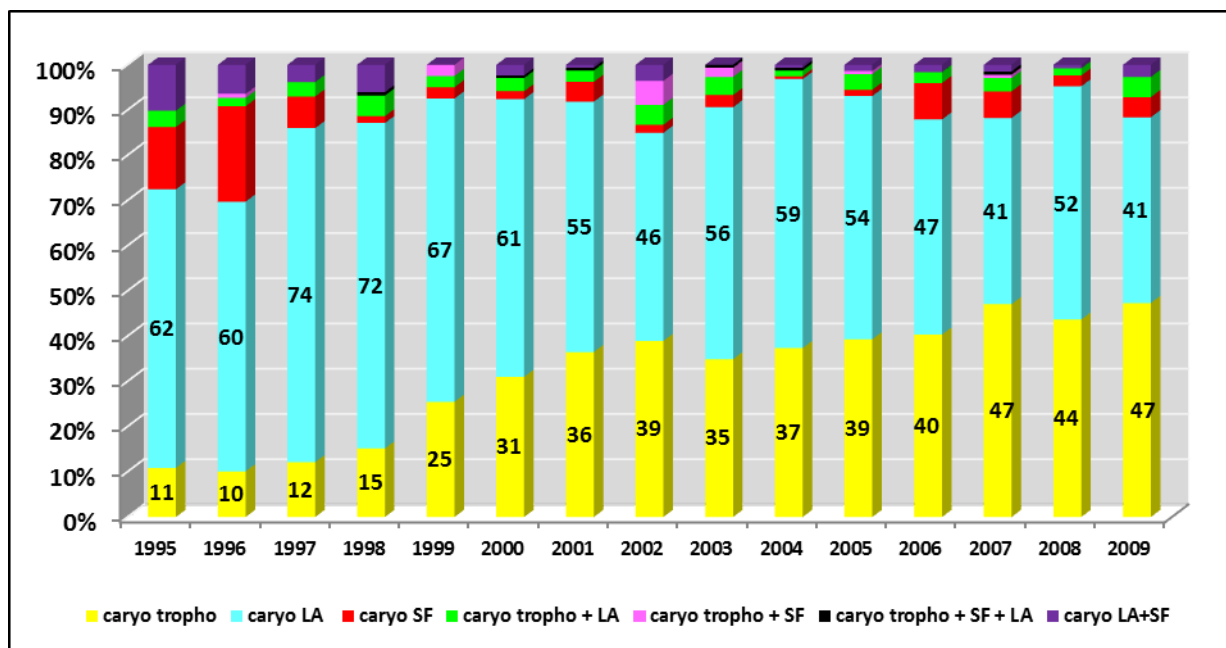


Figure II-28 : Répartition (nombre de cas) des types de prélèvements prénataux à visée cytogénétique

L'on assiste au cours de ces 15 années à une évolution du type de prélèvement fœtal réalisé, avec un accroissement régulier du pourcentage de prélèvements de trophoblaste (permettant une analyse chromosomique précoce dès 12 semaines d'aménorrhée) de 11% en 1995 à 47% en 2009 aux dépens de l'amniocentèse (réalisable plus tardivement, à partir de 16 semaines d'aménorrhée) dont la proportion diminue de 62% en 1995 à 41% en 2009. L'augmentation de la proportion de DPN par biopsie de trophoblaste est statistiquement significative (Chi-square test, $p < 0,0001$). Cette évolution dans les pratiques des gynécobstétriciens et des cytogénéticiens concorde avec l'introduction et la diffusion de la mesure de l'épaisseur de la nuque fœtale dans le cadre du dépistage chromosomique précoce. L'utilisation des marqueurs sériques du premier trimestre (PAPP-A, bêta HCG) à 12 SA débutée dès 2009 en Alsace (région pilote) a accentué cette évolution. La figure II-29 visualise les pourcentages des caryotypes réalisés après prélèvement de trophoblaste et des caryotypes

réalisés après amniocentèse (par rapport à l'ensemble des caryotypes pratiqués). Les proportions se croisent à partir de 2006.

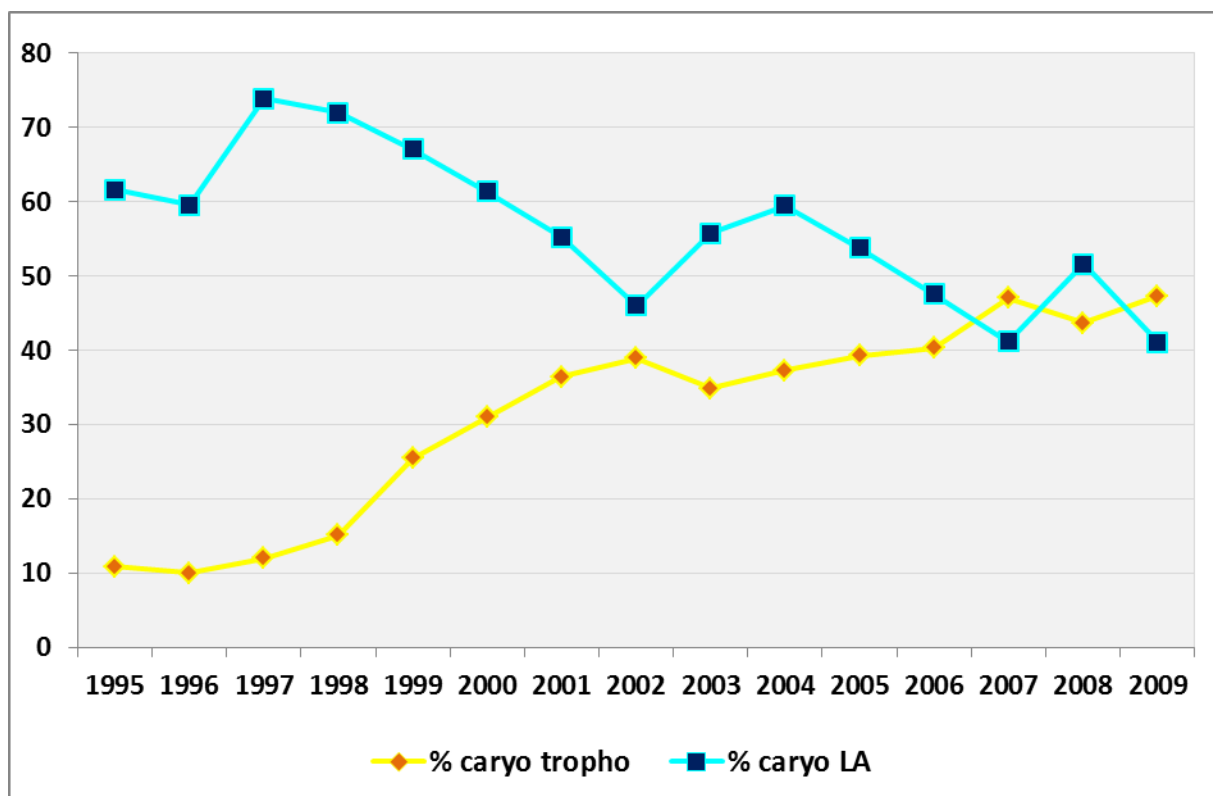


Figure II-29 : Répartition (% par rapport à l'ensemble des prélèvements réalisés) des caryotypes sur trophoblaste (caryo tropho) et des caryotype sur liquide amniotique (caryo LA) entre 1995 et 2009

Outre un diagnostic plus précoce, cette politique de dépistage du premier trimestre a également pour objectif de mieux cibler les grossesses à risque afin de diminuer le nombre de prélèvements invasifs, qui conduisaient jusqu'alors à 2% à 3% environ de pertes fœtales pour une trisomie 21 diagnostiquée. Sur le plan national, l'on constate entre 2008 et 2010 une diminution de 36% du nombre de caryotypes fœtaux pratiqués (passant de 83 596 à 53 678) (Agence de la Biomédecine). Dans notre étude, la diminution du nombre de caryotypes entre 2008 et 2009 est de 11,2% et l'évolution après 2009 (qui sort du champ de notre étude) va dans le même sens que les chiffres nationaux.

L'introduction prochaine du diagnostic prénatal non invasif de la trisomie 21 devrait bouleverser dans les prochaines années les pratiques médicales, en diminuant drastiquement les prélèvements invasifs réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

II-8 Diagnostic étiologique

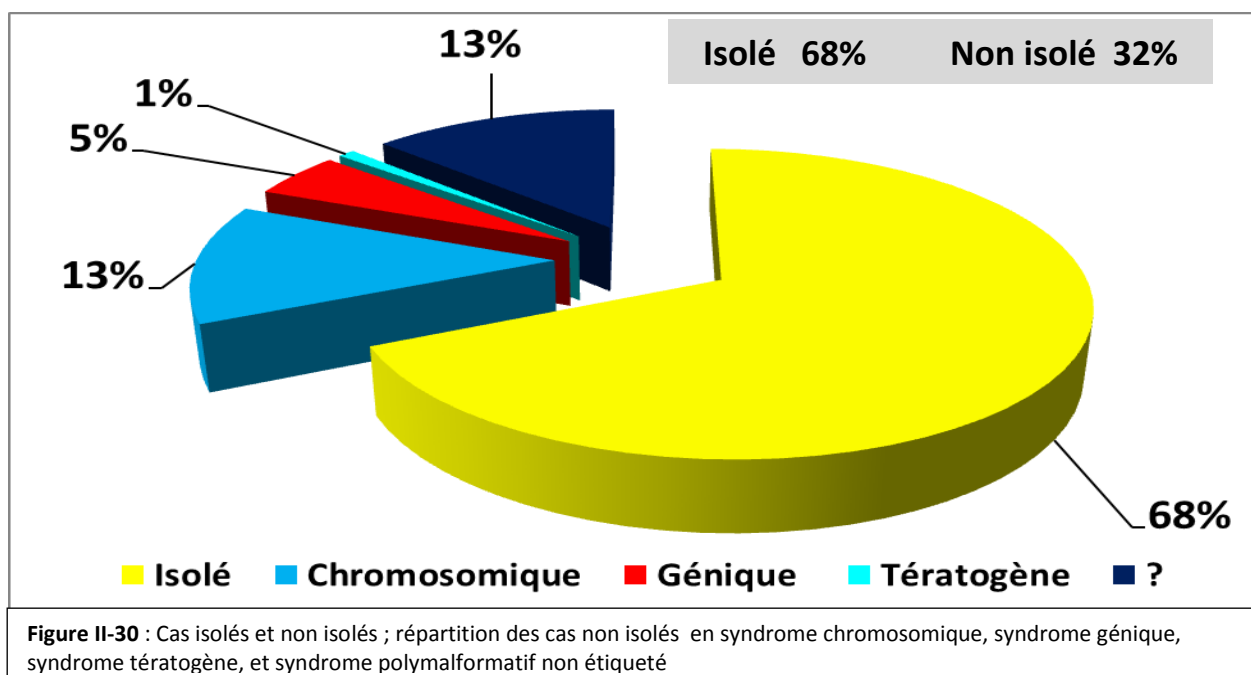
II-8.1 Répartition des étiologies

Un diagnostic étiologique précis est porté dans 1 278 cas, soit 18,7% de l'ensemble des cas et 58,9% des cas non isolés.

Ces 1 278 cas se répartissent en 882 syndromes chromosomiques (13% de l'ensemble des cas), 336 syndromes géniques (5% de l'ensemble des cas), et 60 syndromes tératogènes (1% de l'ensemble des cas). Parmi les 895 cas non isolés et pour lesquels un diagnostic syndromique n'est pas établi, l'on doit citer certaines entités que l'absence d'étiologie génétique ne nous permet pas de classer en syndrome :

- 12 cas de dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (spectre Goldenhar)
- 16 cas d'association VACTERL
- 35 cas de séquence des brides amniotiques
- 31 cas de séquence d'obstruction urinaire basse avec présence ou non d'un phénotype Prune-Belly
- 14 cas de séquence OEIS avec célosomie, omphalocèle, exstrophie vésicale, imperforation anale, anomalies sacrées
- 10 cas de séquence de Poland
- 1 cas de « syndrome » de Moebius

La cohorte comporte également 46 séquences de Potter et 31 séquences de Pierre Robin qui occupent une place nosologique particulière ; parmi les 46 séquences de Potter, 12 résultent d'un syndrome génique particulier (polykystose rénale autosomique récessive, syndrome de Meckel) ; parmi les 31 séquences de Pierre Robin, 8 s'intègrent dans un syndrome génique.



II- 8.2 Les anomalies chromosomiques

Parmi les 6 845 cas recensés, 882 anomalies chromosomiques sont diagnostiquées (12,9%). La prévalence totale est de 4,6/1000 naissances soit 1 cas pour 217 naissances.

La figure II-31 visualise la répartition de ces 882 anomalies chromosomiques. La trisomie 21, dans notre population, représente la moitié des anomalies chromosomiques diagnostiquées (446 cas). L'on recense 49 trisomies 13, 108 trisomies 18 et 103 cas d'anomalies des chromosomes sexuels. Parmi les syndromes microdélétionnels, l'on individualise 35 cas de syndromes vélo-cardio-facial (délétion 22q11.2), 2 cas de syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion 4p16), 3 cas de syndromes du « cri du chat » (délétion 5p15), 4 cas de syndrome de Williams (délétion 7q11), 7 cas de syndromes de Prader-Willi et 5 cas de syndrome d'Angelman (par microdélétion 15q11-q13). Un syndrome de Pallister-Killian est rapporté dans 5 cas, toujours dans un contexte de hernie diaphragmatique associée. Trois cas de trisomie 7 en mosaïque sont diagnostiqués dans le cadre d'un retard de croissance intra-utérin. De façon intéressante, 5 trisomies 8 en mosaïque sont rapportés, toujours recherchés spécifiquement sur sang postnatal ou sang fœtal dans un contexte d'agénésie du corps calleux : ces diagnostics de trisomie 8 en mosaïque ont tous été réalisés à partir de 2005, une fois ce syndrome mieux caractérisé tant sur le plan clinique et cytogénétique (intérêt du prélèvement de sang fœtal en prénatal), ce qui rend compte de l'impact des progrès scientifiques dans la

pratique médicale. Enfin, 86 anomalies autres, le plus souvent de structure, sont rapportées mais chacune dans un très faible nombre de cas.

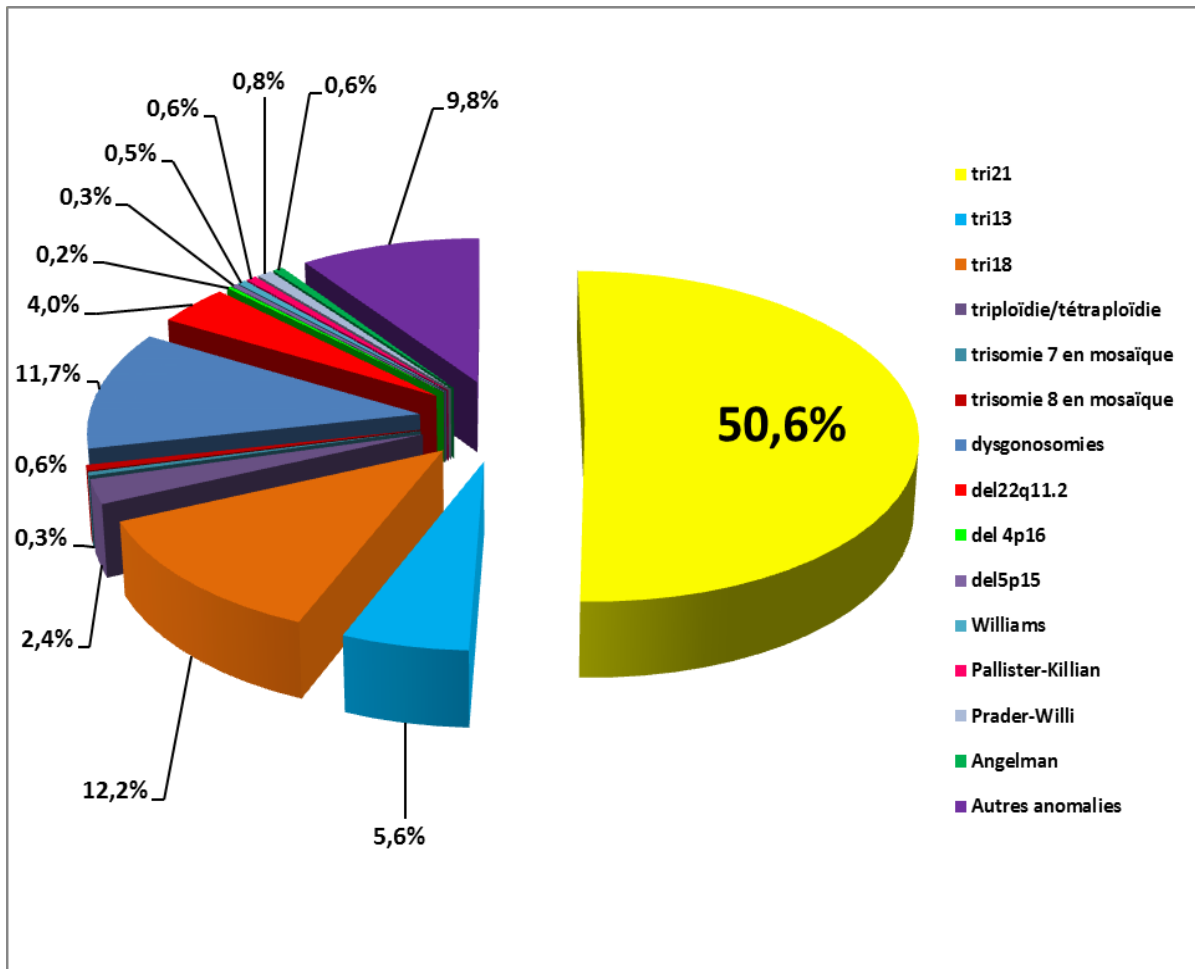


Figure II-31 Répartition (en %) des différentes anomalies chromosomiques au cours de la période 1995-2009

La répartition de ces différentes anomalies reste globalement la même chaque année, (figure II-32).

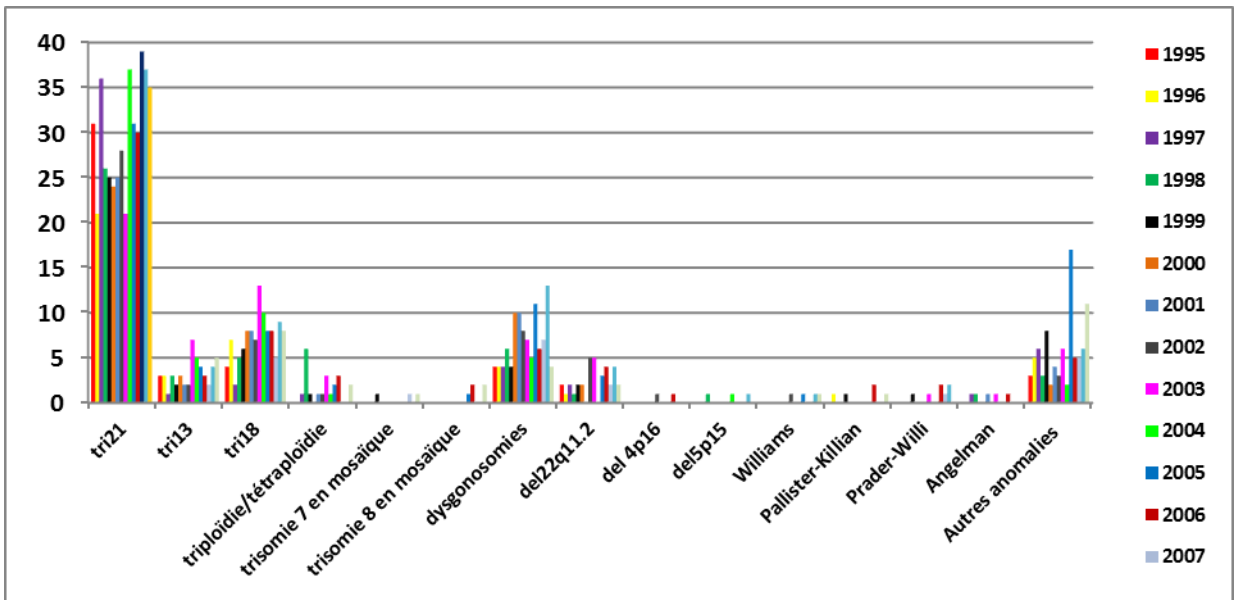


Figure II-32: Nombre de chaque anomalie chromosomique recensée annuellement entre 1995 et 2009

Le pourcentage d’anomalie chromosomique détectée parmi les cas malformés augmente tout au long de la période étudiée, passant d’environ 9% en 1995 à presque 16% en 2009 (figure II-33).

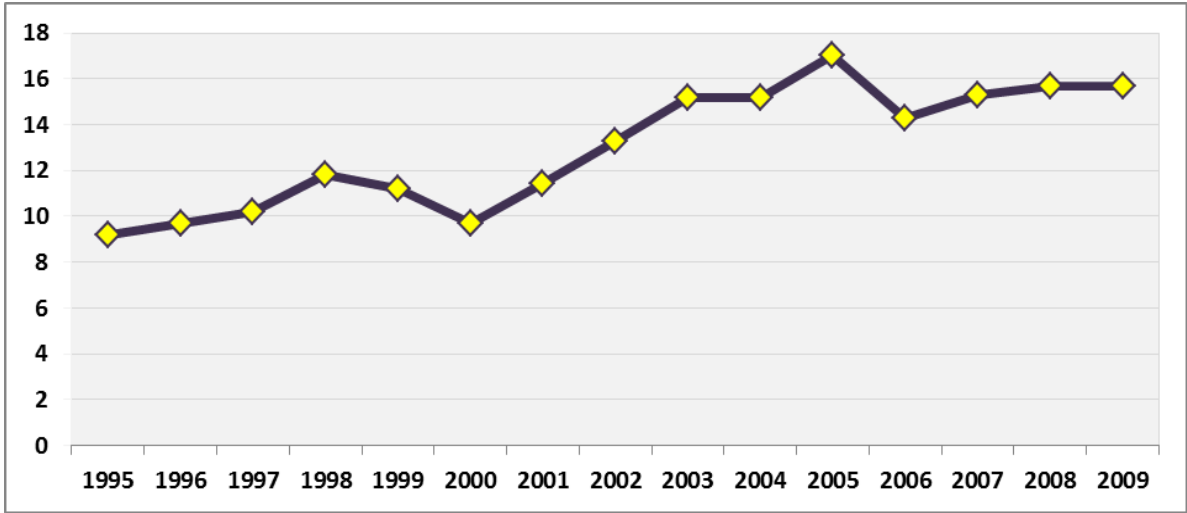


Figure II-33 : Répartitions (en %) des différentes anomalies chromosomiques au cours de la période 1995-2009

La prévalence totale des anomalies chromosomiques pour 1 000 naissances augmente également, de 3,7% en 1995 à 5,6% en 2009. Cette augmentation est statistiquement significative (Chi-square test $p < 0,015$ et Cochran-Armitage trend test, $p < 0,0001$). La figure II-34 visualise l’augmentation de la prévalence totale et des deux types d’anomalies chromosomiques les plus fréquentes, trisomie 21 et trisomie 18.

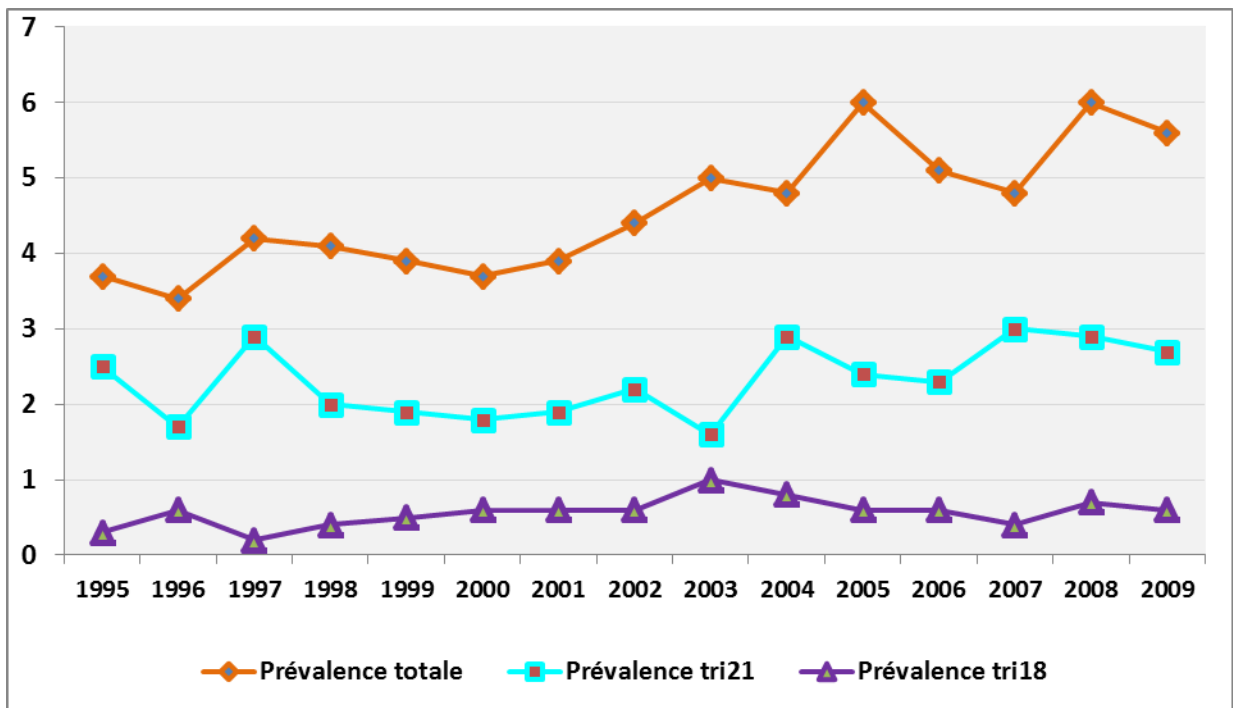


Figure II-34 : Prévalences totales (pour 1 000 naissances) de l'ensemble des anomalies chromosomiques, de la trisomie 21 et de la trisomie 18

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour tenter d'expliquer cette augmentation au cours du temps :

- Les progrès du diagnostic prénatal échographique, ainsi que le développement et la diffusion des techniques de dépistage chromosomique
- L'amélioration des connaissances et leur diffusion à l'ensemble des professionnels impliqués au sein des centres multidisciplinaires de diagnostic prénatal : par exemple, une fois l'agénésie du corps calleux identifiée comme un signe de trisomie 8 en mosaïque, il convient de la rechercher, ce qui aboutit à augmenter sa prévalence.
- L'augmentation de l'âge maternel, qui constitue le facteur de risque essentiel des anomalies chromosomiques par un mécanisme de non-disjonction chromosomique lors de la méiose maternelle. Dans notre population, l'âge maternel moyen sur toute la période est de 29 ans mais l'on assiste à une augmentation au cours de la période 1995-2009 (figure II-35). La figure II-36 représente la répartition des naissances de fœtus ou enfants malformés selon le groupe d'âge quinquennal de la mère : elle visualise une diminution du nombre de naissances annuelles dans le groupe d'âge 25-29 ans, tandis que le nombre de naissances chez les femmes du groupe 30-34 ans et surtout 35-39 ans augmente régulièrement.

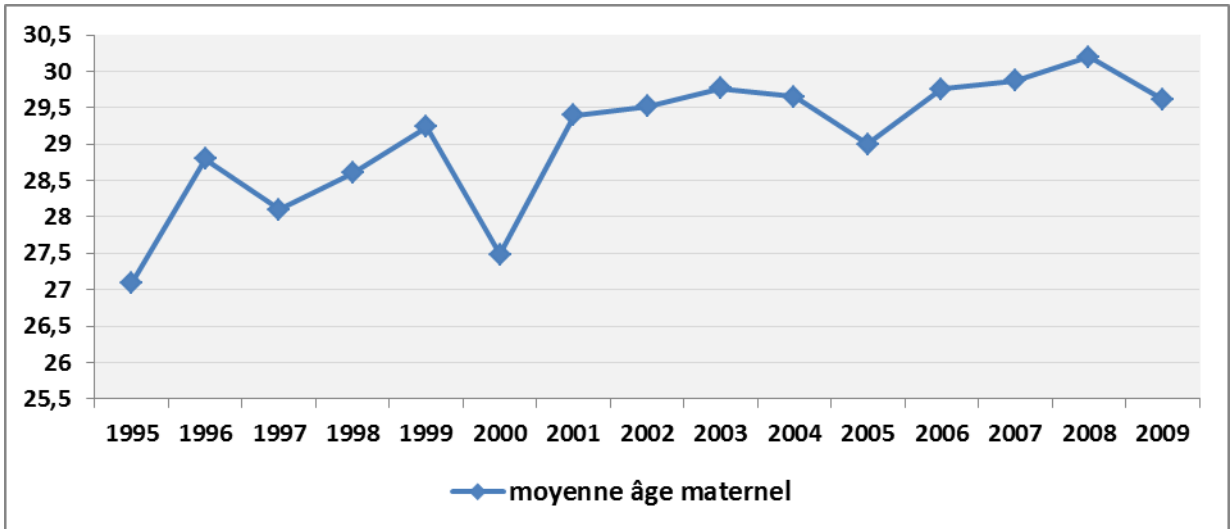


Figure II-35 : Moyenne des âges maternels entre 1995 et 2009

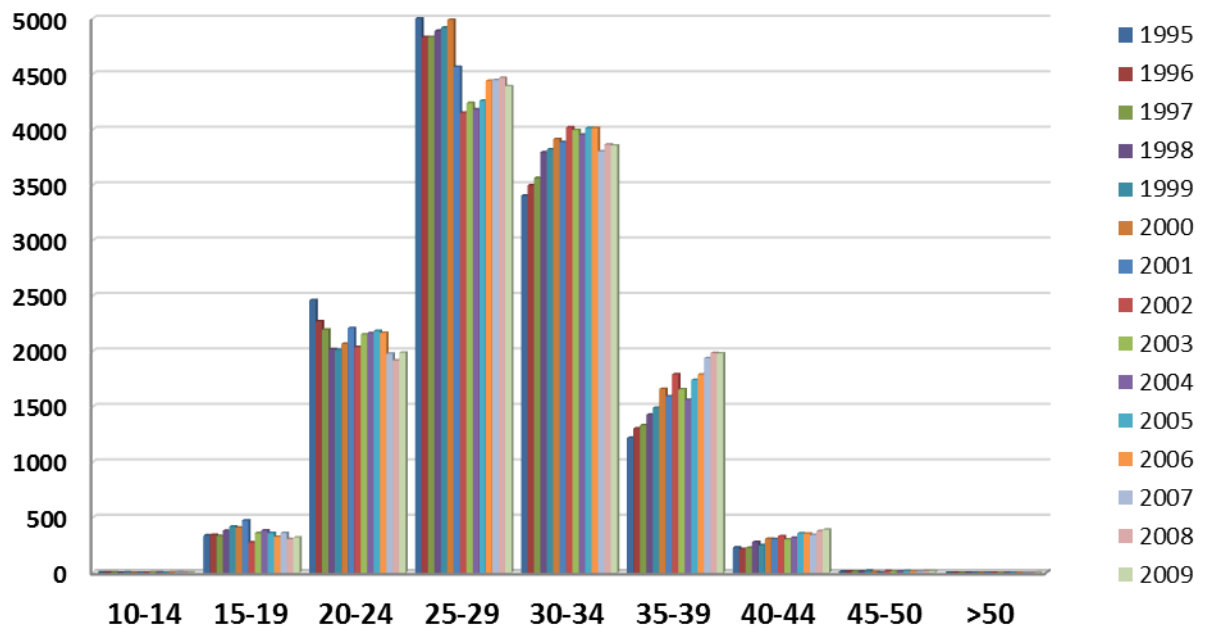


Figure II-36 : Nombre de naissances de cas malformés selon le groupe d'âge quinquennal de la mère entre 1995 et 2009

Au cours des quinze années, la proportion des mères âgées de 25 à 29 ans diminue de 38% à 35,4%, tandis que la proportion des mères âgées de 30 à 34 ans augmente de 24,9% à 27,5% et surtout celle des mères âgées de 35 à 39 ans de 10,4 % à 19% (Figure II-37).

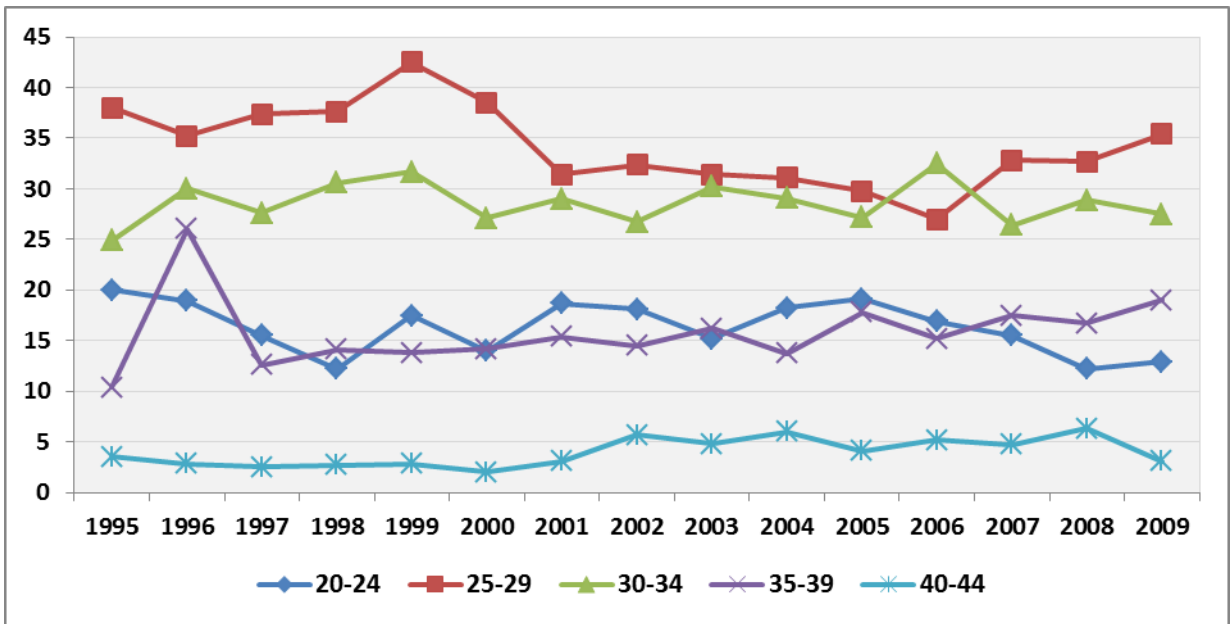


Figure II-37 : Répartition (%) des âges quinquennaux des mères des fœtus et enfants malformés

II-8.3 Les syndromes géniques

Un total de 336 syndromes géniques est répertorié, correspondant à 4,9% des cas recensés (336/6 845). La prévalence totale est de 1,7/1 000 [1,6 – 1,9] naissances soit 1 cas pour 588 naissances.

L'évolution de la proportion des syndromes géniques est représentée sur la figure II-38. Les proportions sont variables d'une année sur l'autre, avec des extrêmes de 2,2 et 6,6%.

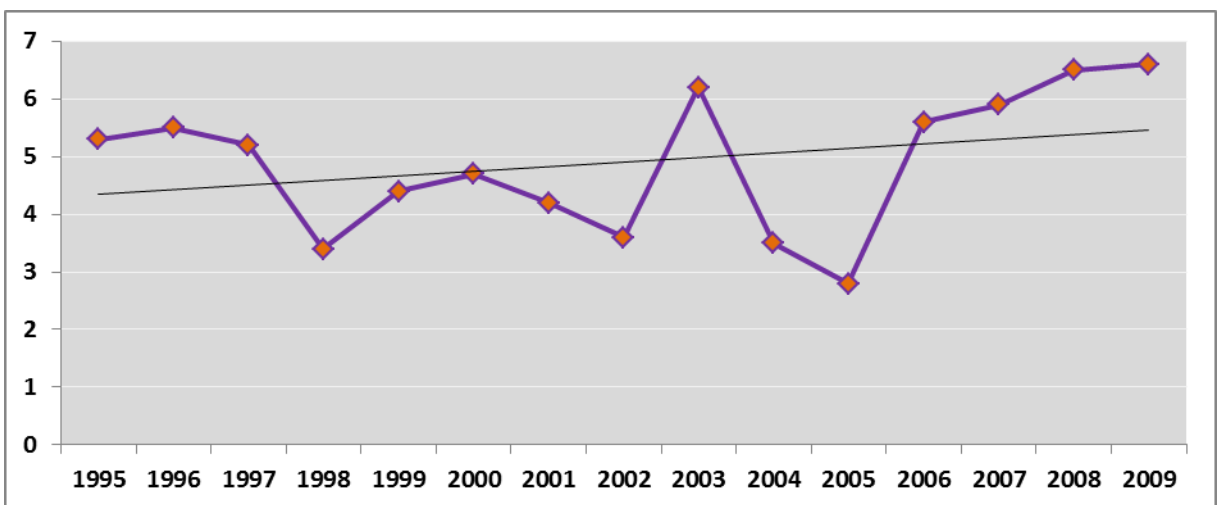


Figure II-38 : Pourcentage (%) des syndromes géniques diagnostiqués chaque année parmi l'ensemble des cas.

Plusieurs explications peuvent être proposées :

- Les progrès du diagnostic moléculaire permettant d'avoir accès plus aisément à une confirmation moléculaire, laquelle peut s'avérer déterminante pour établir définitivement le diagnostic. Citons l'exemple de la sclérose tubéreuse de Bourneville : l'identification d'une mutation dans les gènes *TSC1* ou *TSC2*, si elle n'est pas déterminante en cas de forme typique, est par contre incontournable chez un fœtus présentant des rhabdomyomes isolés afin de répertorier ce dossier, non pas en anomalie cardiaque isolée, mais en anomalie non isolée s'intégrant dans un syndrome génique.
- L'amélioration des connaissances et leur diffusion à l'ensemble des professionnels impliqués au sein des centres multidisciplinaires de diagnostic prénatal
- L'augmentation de l'âge paternel (figure II-39), qui constitue le facteur de risque essentiel de survenue de mutation génique au cours de la méiose paternelle. Parmi les pères des 6 enfants achondroplases, 5 avaient plus de 40 ans dont 3 plus de 45 ans.

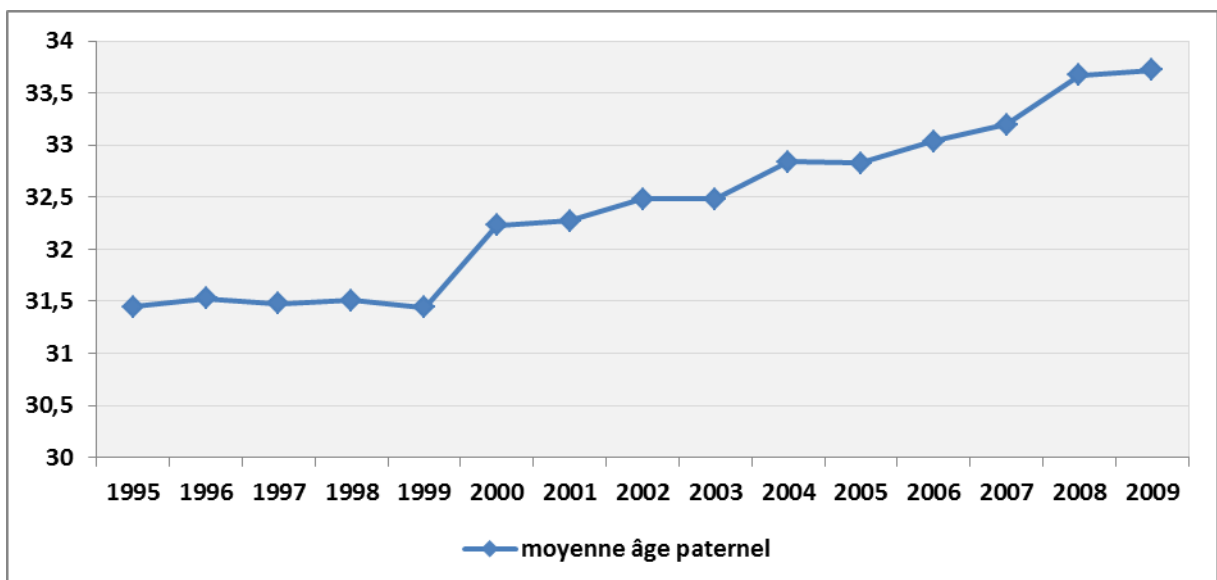


Figure II-39 : Moyenne des âges des pères de l'ensemble des cas, calculés à la naissance, entre 1995 et 2009

Les différents syndromes géniques sont représentés sur le tableau II-2. La première colonne indique le nombre de cas recensés, la deuxième colonne la prévalence totale observée

(PO), la troisième colonne la prévalence totale attendue (PA) d'après les données de la littérature, essentiellement ORPHANET. L'on peut distinguer trois catégories :

- PO et PA sont équivalentes (concordance = dans le tableau) : cela traduit un diagnostic réalisable précocement, en pratique dans les deux premières années de vie (période d'enregistrement au sein du registre)
- PO est inférieure à PA (concordance < dans le tableau) ; plusieurs explications peuvent être proposées
 - Le diagnostic est habituellement posé plus tardivement, après la deuxième année de vie : par exemple, dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, seules sont diagnostiquées précocément les formes avec rhabdomyomes cardiaques habituellement de survenue prénatale, et/ou les formes sévères précoces avec présence de tubers cérébraux, épilepsie et anomalie cutanée ; dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes, le diagnostic est habituellement difficile avant la puberté pour la forme complète...
 - La maladie n'est pas un syndrome malformatif à proprement parler, mais peut conduire dans certains cas à la survenue de malformations secondaires, lesquelles sont enregistrées dans le registre : amyotrophie spinale (pied bot), dystrophie musculaire congénitale (pied bot), mucoviscidose (atrésie du grêle), Steinert (pied bot, cataracte), syndrome X-Fragile (2 cas avec fente palatine)
 - La confirmation moléculaire n'était pas disponible tout au long de la période étudiée : dysplasie rénale liée à TCF2 (étiologie connue dès 1997, mais non réalisée avant 2008 dans notre cohorte), syndrome de Noonan (non affirmé dans les formes frustes en l'absence de confirmation moléculaire)
 - La prévalence est réellement plus faible dans notre population et/ou le faible nombre de cas enregistrés ne permet pas de conclure définitivement : c'est le cas par exemple pour le syndrome d'Apert, dont la craniosténose et la syndactylie doivent conduire à un diagnostic précoce avant deux ans
- PO est supérieure à PA (concordance > dans le tableau) ; plusieurs explications peuvent être proposées
 - Le diagnostic est surrévalué : chacun des dossiers a été réévalué individuellement et le diagnostic vérifié ; néanmoins, pour certains diagnostics très précoces, par exemple l'achondrogénèse pour lesquels nous n'avons pas de

confirmation moléculaire aisée, un diagnostic différentiel de maladie osseuse léthale ne peut être définitivement exclue.

- Une agrégation de cas familiaux, notamment dans les cas des syndromes géniques autosomiques récessifs : deux des trois cas d'ostéopétrose et 3 des 6 cas des syndromes de Walker-Warburg sont des membres d'une même fratrie

- Un taux de consanguinité élevé dans le Bas-Rhin contribuant à une surreprésentation des syndromes géniques autosomiques récessifs.

SYNDROME	Nombre	Prévalence observée	Prévalence ORPHANET	Concordance
3-M	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Aarskog	2	1 sur 96 195	1 sur 25 000	<
Achondrogénèse	6	1 sur 32 065	1 sur 10 000	>
Achondroplasie	6	1 sur 32 065	1 sur 28 000	=
Acro-calleux	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Adams-Oliver	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Alagille	2	1 sur 96 195	1 sur 70 000	=
Albinisme oculo-cutané	6	1 sur 32 065	1 sur 20 000	=
Amyotrophie spinale	1	1 sur 192 391	1 sur 10 000	<<
Apert	2	1 sur 96 195	1 sur 50 000	<
Arthrogryposes neuromusculaires	10	1 sur 19 239	1 sur 10 000	=
Ataxie-télangiectasie	1	1 sur 192 391	1 sur 100 000	=
Atélostéogénèse	1	1 sur 192 391	1 sur 100 000	=
Axenfeld-Rieger	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Bardet-Biedl	4	1 sur 48 098	1 sur 15 000 à 1 sur 150 000	=
Beckwith-Wiedemann	11	1 sur 17 490	1 sur 15 000	=
Blépharophémosis-épicanthus inversus	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Bourneville	8	1 sur 21 377	1 sur 7 000	<
Branchio-oculo-facial	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Campomélique	2	1 sur 96 195	1 sur 80 000	=
CHARGE	4	1 sur 48 098	1 sur 10 000	<
Chondrodysplasie diaphysaire pommelée	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=

Cockayne	1	1 sur 192 391	1 sur 200 000	=
Cornelia de Lange	7	1 sur 27 484	1 sur 50 000	=
Crouzon	3	1 sur 64 130	1 sur 50 000	=
Dermopathie restrictive	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Dysplasie cléido-crânienne	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Dysplasie dyssegmentaire	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Dysplasie ectodermique	5	1 sur 38 478	1 sur 80 000	>
Dysplasie rénale TCF2	2	1 sur 96 195	1 sur 50 000	<
Dysplasie septo-optique	1	1 sur 192 391	1 sur 10 000	<<
Dysgénésie tubulaire rénale	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Dysplasie thanatophore	8	1 sur 24 049	1 sur 20 000	=
Dystrophie musculaire congénitale	1	1 sur 192 391	1 sur 50 000	<<
Dysplasie spondylo-costale	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Ectrodactylie AD, EEC	3	1 sur 64 130	1 sur 80 000	=
Ellis Van Creveld	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Feingold	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Fibrochondrogénèse	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Fraser	1	1 sur 192 391	1 sur 230 000	=
Fryns	2	1 sur 96 195	1 sur 15 000	<
Galactosémie	1	1 sur 192 391	1 sur 50 000	<
Holoprosencéphalie non syndromique	2	1 sur 96 195	1 sur 80 000	=
Holt-Oram	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Hyperplasie congénitale des surrénales	3	1 sur 64 130	1 sur 15 000	<
Hypochondroplasie	3	1 sur 64 130	1 sur 33 000	<
Hypophosphatasie	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Ichtyose congénitale	13	1 sur 12 826	1 sur 5 000	<
Incontinentia pigmenti	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Insensibilité aux androgènes	2	1 sur 96 195	1 sur 30 000	<
Ivemark	13	1 sur 14 799	1 sur 15 000	=
Jeune	7	1 sur 27 484	1 sur 100 000	>>
Joubert	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	+
Kabuki	2	1 sur 96 195	1 sur 32 000	<
Kartagener	1	1 sur 192 391	1 sur 16 000	<<
Klippel-Trenaunay	6	1 sur 32 045	1 sur 30 000	=
Kniest	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Larsen forme AD	3	1 sur 64 130	1 sur 100 000	>
Lissencéphalie	2	1 sur 96 195	1 sur 25 000	<
Macrocéphalie-cutis marmorata	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Meckel	10	1 sur 19 239	1 sur 10 000 à 1 sur 100 000	=
Mucoviscidose	2	1 sur 96 195	1 sur 2 500	<<
Nager	4	1 sur 48 098	1 sur 50 000	=
Nail patella	1	1 sur 192 391	1 sur 50 000	<<
Neurofibromatose I	9	1 sur 21 377	1 sur 5 000	<<
Noonan et apparentés	12	1 sur 16 033	1 sur 2 000	<<

Orofaciodigital I	3	1 sur 64 130	1 sur 50 000	=
Ostéogénèse imparfaite	22	1 sur 8 745	1 sur 10 000	=
Ostéopétrose AR	8	1 sur 24 049	1 sur 100 000	>>
Otocéphalie	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Pallister-Hall	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Peters+	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Polydactylie-côtes courtes létales	3	1 sur 64 130	1 sur 70 000	=
Polykystose rénale AD	10	1 sur 19 239	1 sur 1 000	<<
Polykystose rénale AR	14	1 sur 13 742	1 sur 20 000	=
Prader-Willi (non délétionnel)	2	1 sur 96 195	1 sur 75 000	=
Rétinoschisis lié à l'X	1	1 sur 192 391	1 sur 15 000	<<
Roberts	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Rubinstein-Taybi	2	1 sur 96 195	1 sur 100 000	=
Schinzel-Giedion	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Smith-Lemli-Opitz	3	1 sur 64 130	1 sur 40 000	=
Silver-Russel	2	1 sur 96 195	1 sur 50 000	<
Sotos	2	1 sur 96 195	1 sur 15 000	<
Steinert	2	1 sur 96 195	1 sur 20 000	<
Stickler	6	1 sur 32 065	1 sur 7 500	<
Stüve-Wiedemann	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Sturge-Weber	2	1 sur 96 195	1 sur 50 000	<
Townes- Brockes	1	1 sur 192 391	<1 sur 100 000	=
Treacher-Collins	4	1 sur 48 098	1 sur 50 000	+
Van der Woude	3	1 sur 64 130	1 sur 60 000	=
Walker-Warburg	6	1 sur 32 065	1 sur 60 000	>
X-Fragile	5	1 sur 38 478	1 sur 3 500	<<
Zellweger	2	1 sur 96 195	1 sur 50 000	<

Tableau II-2 : Syndromes géniques : nombre de cas et prévalences observées et comparées à la littérature

II-8.4 Les syndromes tératogènes

La détermination de facteurs tératogènes constitue l'un des enjeux historiques des registres de malformations congénitales, depuis le drame de la thalidomide.

Au cours de ces quinze années de surveillance, 60 cas présentent des malformations liées à l'action tératogène de toxiques ou médicaments, soit 0,9% (60/6 845) de l'ensemble des cas et 2,8% (60/2 173) des cas non isolés. La prévalence totale est de 0,3 pour 1 000 naissances.

Les facteurs tératogènes les plus fréquemment rapportés sont :

- Toxiques, avec en priorité l'alcool (36 cas), responsable de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation maternelle, dont la forme la plus sévère, le syndrome d'alcoolisation fœtale. Le syndrome d'alcoolisation fait l'objet d'un chapitre ultérieur
- Infectieux, dominés par le cytomégalovirus (CMV) : 6 cas
- Médicamenteux, au premier rang desquels l'acide valproïque (Dépakine) : 5 cas
- Métabolique, avec 5 cas de diabète maternel

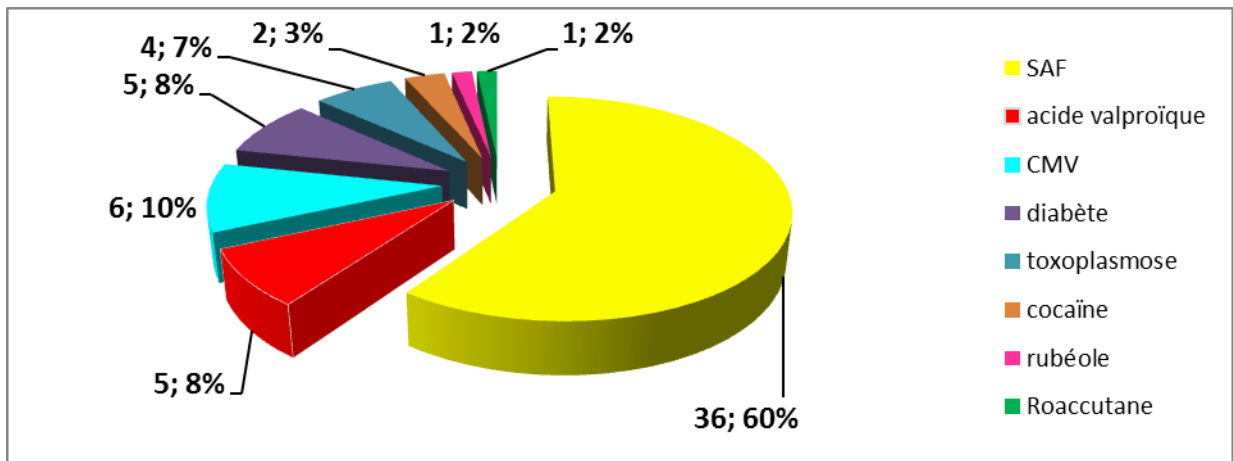


Figure II-40 : Nombre et pourcentage (%) des étiologies tératogènes

Conclusion

La période 1995-2009 a connu un développement majeur de la médecine fœtale, marqué par les progrès en termes d'imagerie, de biologie (biochimie fœtale et génétique), dans un nouveau cadre législatif dominé par l'instauration des centres multidisciplinaires de diagnostic prénatal et la diffusion des programmes nationaux de dépistage chromosomique.

Notre étude constitue une photographie précise de cette période de la fréquence et de la répartition des malformations, et surtout du diagnostic prénatal au cours de cette période 1995-2009. Ces résultats doivent servir de référence avant l'instauration d'une nouvelle ère du diagnostic prénatal, marquée notamment par le développement du diagnostic prénatal non invasif.

CHAPITRE III

Un exemple d'anomalie chromosomique

**Les dysgonosomies ou anomalies des
chromosomes sexuels**

I – Introduction

Des avancées importantes ont été réalisées au cours des 20 dernières années dans le domaine de la médecine fœtale et du diagnostic prénatal. Les progrès tant échographiques que biochimiques ont conduit à développer puis diffuser le dépistage prénatal des aneuploïdies, et en particulier la plus fréquente d'entre elles, la trisomie 21.

La loi Française de Bioéthique (adoptée en 1994 puis révisée en 2004) établit que l'«*interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale est légalement justifiée si le fœtus est atteint d'une maladie d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic*». Créés en 1997 conformément à la législation, les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) sont composés de spécialistes dans le domaine de la médecine fœtale et du diagnostic prénatal et constituent ainsi une structure d'expertise multidisciplinaire tant sur le plan du diagnostic fœtal que de la prise en charge de la grossesse et du fœtus. C'est au CPDPN que revient le pouvoir décisionnel en cas de demande d'interruption médicale de grossesse formulée par le couple.

Le dépistage chromosomique conduit, en cas de mise en évidence d'un risque chromosomique accru, à proposer un prélèvement fœtal invasif à visée cytogénétique. Bien souvent, l'information donnée au couple est alors centrée sur la trisomie 21 et la possibilité d'être confronté à un autre résultat, en particulier celui d'une anomalie des chromosomes sexuels (ou dysgonosomies), n'est que succinctement abordée, parfois même pas du tout discutée. Néanmoins, cette situation est loin d'être exceptionnelle, les anomalies des chromosomes sexuels représentant un des groupes d'anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrés lors du diagnostic prénatal ; les anomalies des chromosomes sexuels représentent 25 % de toutes les anomalies chromosomiques détectées après amniocentèse [Crandall 1980, Linden 1996] et sont présentes chez 0,3% des fœtus viables [Jacobs 1974]. La décision de continuer la grossesse pour ces couples confrontés à une anomalie chromosomique imprévue, mais dont le pronostic est totalement différent de la trisomie 21, peut être difficile. Très déstabilisés, le risque est grand que ces couples aillent quérir par eux-mêmes des informations, notamment *via* Internet, lesquelles peuvent s'avérer non adaptées voire très anxiogènes. Jusqu'à une période récente, les anomalies des chromosomes sexuels ont relayé des messages stéréotypés, souvent pessimistes en terme de pronostic cognitivo-comportemental, basés sur les résultats d'études biaisées effectués dans des établissements spécialisés pour déficients mentaux ou dans des établissements carcéraux [Christian 2000]. Par la suite, des études prospectives réalisés auprès d'individus diagnostiqués dès la naissance et

suivis jusqu'à l'âge adulte ont permis d'établir un pronostic à long terme plus optimiste [Rovet 1995, Linden 1996, Ratcliffe 1999, Bender 2001, Linden 2002, Linden 2002].

Les anomalies des chromosomes sexuels peuvent être divisées en deux groupes :

- un premier groupe, pour lequel le pronostic est habituellement favorable, inclut la monosomie X ou syndrome de Turner (formule chromosomique : 45,X), le syndrome de Klinefelter (formule chromosomique : 47,XXY), le syndrome triple X (formule chromosomique : 47,XXX) et le syndrome double Y (formule chromosomique 47,XYY). Le développement psychomoteur et cognitif est superposable à celui de la population générale (même si des difficultés d'apprentissage du langage et des troubles cognitivo-comportementaux légers peuvent survenir). Les progrès réalisés dans la prise en charge du retard de croissance en cas de syndrome 45,X ou des troubles endocriniens pubertaires dans les syndromes 45,X et 47,XXY ont permis d'améliorer le pronostic global et la qualité de vie de ces patients, même si l'infertilité reste la complication majeure à l'âge adulte de ces deux syndromes
- Le deuxième groupe concerne les anomalies des chromosomes sexuels avec une formule chromosomique comportant plus de 48 chromosomes (par exemple, 48,XXYY ou 49,XXXXY...) dont le pronostic est généralement médiocre, semblable à celui des anomalies des autosomes.

Les objectifs de cette étude sont d'analyser les données épidémiologiques des anomalies des chromosomes sexuels (prévalence et répartition de chaque syndrome), la fréquence et les circonstances du diagnostic prénatal, l'issue de la grossesse, l'influence éventuelle du conseil génétique et le rôle du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Jusqu'à présent, la plupart des publications dans ce domaine provenaient de cohortes obstétricales ou cytogénétiques. Les études en population, notamment françaises, sont rares [De Vigan 2001, Forrester 2003] et déjà anciennes [Perrotin 2000, Brin 2004].

II–Patients et Méthodes

II–1 Population de l'étude – critères d'inclusion et d'exclusion

Cette étude concerne la période 1995-2009, au cours de laquelle 192 391 naissances sont recensées. Tous les types de dysgonosomies sexuels sont inclus parmi les naissances vivantes (NV) (anomalie détectée pendant la grossesse ou après la naissance jusqu'au vingt-quatrième mois de vie), les fausses-couches (FC) tardives (entre 12 et 22 semaines d'aménorrhée), les morts fœtales *in utero* (MFIU) après 22 semaines d'aménorrhée et les interruptions médicales de grossesse (IMG) (quel que soit l'âge gestationnel). Le choix d'inclure dans notre étude les fausses-couches tardives est discutable. Bien que la majorité des études épidémiologiques réalisées au sein de notre registre ne concerne pas ces cas de fausses-couches tardives, ils sont néanmoins collectés depuis les premières années de fonctionnement du registre mais ni enregistrés dans la base informatique, ni adressés à EUROCAT. En France, la possibilité de déclarer à l'Etat-Civil ces FC avant 22 SA a été introduite récemment en 2008 et aucun dénominateur adéquat n'est disponible pour en calculer la prévalence. EUROCAT ne collecte pas ces cas pour lesquels les politiques d'enregistrement de chaque Etat diffèrent. Néanmoins, dans le cadre précis de cette étude, il est apparu pertinent de les recenser afin, d'une part, de mieux décrire l'histoire naturelle de chaque affection et, d'autre part, d'être en mesure de déterminer les proportions respectives de décès fœtaux spontanés et d'interruptions médicales de grossesse.

Les sources d'informations sont multiples : compte-rendus obstétricaux et échographiques, courriers issus des services de pédiatrie et de chirurgie infantile, certificats de santé des 8^{ème} jour, 9^{ème} mois et 24^{ème} mois de vie de l'enfant, compte-rendus des services de génétique et résultat écrit du caryotype, rapport de fœtopathologie.

Les cas avec anomalies des chromosomes sexuels mais associées à des remaniements des autosomes sont collectés puis secondairement exclus, compte tenu de l'impact spécifique de l'anomalie autosomique sur le pronostic fœtal.

II-2 Données analysées

Les données suivantes sont analysées uniquement pour les syndromes 45,X, 47,XXY, 47,XXX et 47,XYY : résultat chromosomique, âge et indication du diagnostic prénatal, résultats échographiques, issue de la grossesse, évolution postnatale, données fœtopathologiques, moment de la consultation de conseil génétique.

III- Résultats

III-1 Prévalence et répartition des anomalies des chromosomes sexuels

Cent trente-sept anomalies des chromosomes sexuels sont recensées, correspondant à une prévalence totale de 0,7/1 000 [IC95: 0,6 à 0,8]. La répartition est la suivante : syndrome de Turner 45,X (82/137, 60%), syndrome de Klinefelter 47,XXY (21/137, 15%), syndrome Triple X 47,XXX (20/137, 15%), syndrome Double Y 47,XYY (7/137, 5%), syndrome 45,X/46,XX avec phénotype masculin (4/137), syndrome 48,XXXXY (1/137) et syndrome XXXXY (2/137).

III-2 Syndrome 45,X

III-2.1 Données cytogénétiques

Les 82 cas consistent en

- 66 cas de 45,X (syndrome de Turner homogène) : 80%
- 9 cas de 45,X/46,XX (syndrome de Turner en mosaïque) : 11%
- 3 cas de 45,X/46,XX,delXp ou Xq (délétion partielle du bras court ou du bras long d'un chromosome X)
- 2 cas de 45,X/46,X,r(X) (anneau du chromosome X)
- 2 cas de 45,X/46,X,iXq (isochromosome du bras long du chromosome X).

En dehors de ces 82 cas, nous signalons l'exclusion de 2 cas associées à des anomalies autosomiques (un cas de 46,X,+13 et un cas de 46,X/47,XX,+ 8).

III-2.2 Mode de diagnostic (Tableau III-1)

- Le diagnostic est prénatal dans 96% des cas (79/82). Les circonstances de diagnostic comportent des anomalies échographiques dans 82% (65/79) dominées par la présence d'un hygroma colli, puis un dépistage chromosomique anormal (14/79, 18%) incluant des marqueurs sériques perturbés ou un âge maternel avancé.
- L'âge gestationnel lors du diagnostic cytogénétique est de 14 SA.

45,X

<i>Anomalies échographiques (65/79)</i>	82%
Hygroma colli + phénotype Bonnevie-Ulrich	36/79
Hygroma colli +/- mort fœtale <i>in utero</i> ou fausse couche	18/79
Hygroma +/- Bonnevie-Ulrich + malfo cœur/rein/omphalocèle	7/79
Hygroma + anomalie marqueurs sériques +/- Bonnevie-Ulrich	2/79
Retard de croissance + oligoamnios + hydronéphrose	1/79
Hypoplasie du ventricule gauche	1/79
<i>Dépistage chromosomique (14/79)</i>	18%
Anomalie marqueurs sériques (2ème trimestre) et/ou age > 38 ans	8/79
Anomalie marqueurs sériques (1 ^{er} trimestre)	2/79
Age maternel > 38 ans	4/79

Tableau III-1 : Indication du diagnostic prénatal parmi les syndromes de Turner

III-2.3 Devenir de la grossesse

Une interruption médicale de grossesse est réalisée dans 51 des 79 cas diagnostiqués en prénatal (65%) avec un âge gestationnel moyen de 17 SA. Sont recensés 12 enfants nés vivants (15%) et 16 décès fœtaux (20%).

Les cas prénataux sont divisés en deux groupes.

- Le groupe 1, comportant 20 cas (25%) de bon pronostic (examen échographique normal ou discret épaissement de la nuque, ou présence d'un hygroma colli mais non compliqué d'un syndrome de Bonnevie-Ulrich. Le devenir dans ce groupe 1 comporte 12 NV (60%), 8 IMG (40%) et aucune MFIU ou fausse-couche (FC) tardive.

- Le groupe 2, comportant 59 cas (75%) dont le pronostic péjoratif inclut des malformations fœtales et/ou un phénotype Bonnevie-Ulrich. Le devenir dans ce groupe 2 consiste en 43 IMG (73%), 16 MFIU ou FC et aucun NV.

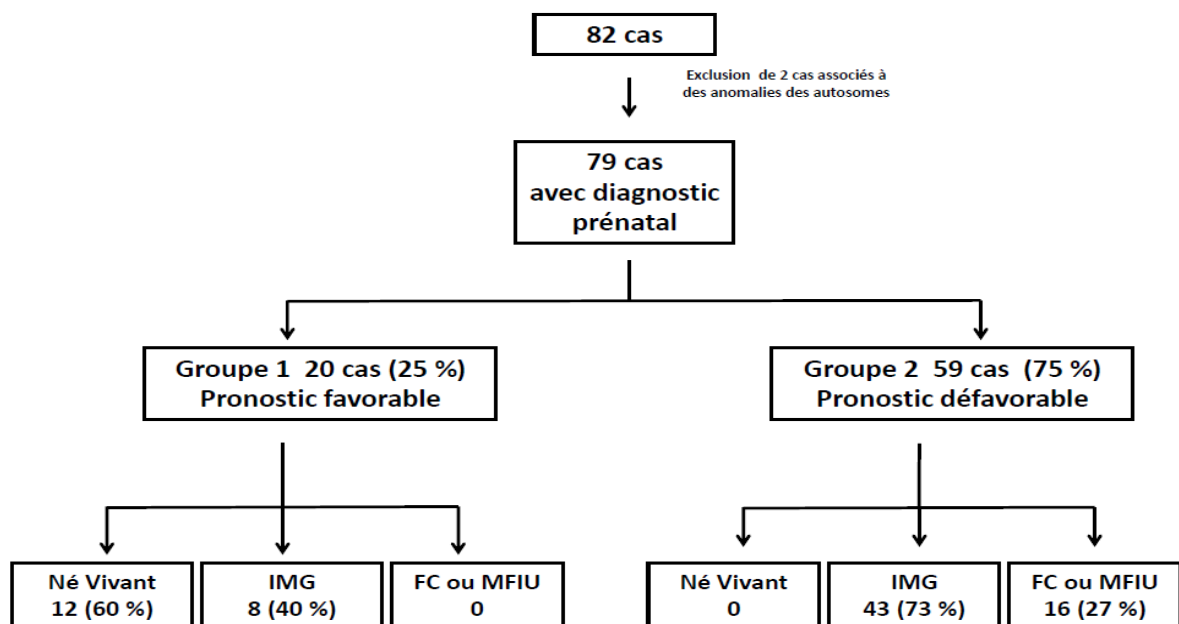


Tableau III-2 : devenir postnatal des grossesses 45,X

III-2.4 Conseil génétique

Une consultation de génétique est réalisée en prénatal pour 13 des 20 cas du groupe 1 (65%).

III-2.5 Evolution des IMG

Dans le groupe 1 uniquement, la fréquence des IMG est de 50% (4/8) entre 1995 et 2000 et 33% (4/12) entre 2001 et 2009.

III-3 Syndrome 47,XXY

III-3.1 Données cytogénétiques

21 cas sont rapportés incluant 18 cas homogènes de syndrome 47,XXY et 3 cas de mosaïque 47,XXY/46,XY. En dehors de ces 21 cas, un cas de syndrome de Klinefelter compliqué d'une trisomie 18 (48,XXY,+18) est exclu.

III-3.2 Mode de diagnostic (Tableau III-3)

- Le diagnostic est prénatal dans 100% (21/21). Les circonstances de diagnostic comportent majoritairement un dépistage chromosomique anormal (15/21, 71%), moins fréquemment une anomalie échographique (4/21, 19%) et l'anxiété maternelle (2/21, 10%). Les 4 anomalies échographiques consistent en 2 cas de pieds bots, 1 cas d'hydramnios et 1 cas de dilatation ventriculaire limite.
- L'âge gestationnel lors du diagnostic cytogénétique est de 18 SA.

47,XXY

<i>Anomalies échographiques) (4/21)</i>	19%
Pieds bots	2/21
Hydramnios	1/21
Hydrocéphalie	1/21
<i>Dépistage chromosomique (15/21)</i>	71%
Age maternel > 38 ans	9/21
Anomalie des marqueurs sériques (2ème trimestre)	3/21
Clarté nucale	1/21
Age + Anomalie des marqueurs sériques (2ème trimestre)	1/21
Age + clarté nucale	1/21
<i>Autres (2/21)</i>	10%
Anxiété maternelle	2/21

Tableau III-3 : Indication du diagnostic prénatal parmi les syndromes de Klinefelter

III-3.3 Devenir de la grossesse

Une IMG est réalisée pour 9 des 21 cas (43%) avec un âge gestationnel moyen de 19 SA. Vingt grossesses sont poursuivies, chacune donnant lieu à une naissance vivante (57%). Aucun cas de décès fœtal n'est rapporté. Parmi les 4 cas avec anomalie échographique, une IMG est pratiquée à 28 SA pour le cas compliqué d'un hydramnios.

III-3.4 Conseil génétique

Une consultation de génétique est réalisée en prénatal dans 18 des 21 cas (86%).

III-3.5 Evolution des IMG

Le taux d'IMG passe de 67% (8/12) entre 1995 et 2000 à 11% (1/9) entre 2001 et 2009.

III-4 Syndrome 47,XXX

III-4.1 Données cytogénétiques

20 cas sont rapportés incluant 19 cas homogènes de syndrome 47,XXX et 1 cas en mosaïque 47,XXX/46,XX.

III-4.2 Mode de diagnostic

Le diagnostic est prénatal dans 100% des cas (20/20). Les circonstances de diagnostic comportent majoritairement un dépistage chromosomique anormal (16/20, 80%); les anomalies échographiques sont rares (1/20, 5%) ainsi que les autres indications (3/20, 15%).

47,XXX

Anomalies échographiques (1/20)	5%
Omphalocèle	1/20
Dépistage chromosomique (16/20)	80%
Age > 38 ans et/ou marqueurs sériques	14/20
Clarté nucale	2/20
Autres (3/20)	15%
Age + Histoire familiale d'anomalie chromosomique	1/20
Histoire familiale de syndrome monogénique	1/20
Anxiété maternelle	1/20

Tableau III-4 : Indications du diagnostic prénatal parmi les syndromes 47,XXX

III-4.3 Devenir de la grossesse

Une IMG est réalisée dans 2 cas (10%) ; les 18 autres cas sont tous nés vivants. Un des nouveaux-nés avec omphalocèle visualisée *in utero* présente une détresse respiratoire néonatale liée à une hernie diaphragmatique associée diagnostiquée à la naissance et décède rapidement.

III-4.4 Conseil génétique

Une consultation de génétique est réalisée en prénatal dans 16 cas (80%).

III-4.5 Evolution des IMG

Le taux d'IMG diminue de 25% (2/8) entre 1995 et 2000 à 0% (0/12) entre 2001 et 2009.

III-5 Syndrome 47,XYY

III-5.1 Données cytogénétiques

7 cas sont rapportés, tous homogènes (47,XYY).

III-5.2 Mode de diagnostic

Le diagnostic est prénatal dans 4 des 7 cas (57%), toujours dans le cadre d'un dépistage chromosomique anormal.

III-5.3 Devenir de la grossesse

Toutes les grossesses sont poursuivies, aboutissant à 4 naissances vivantes.

III-5.4 Conseil génétique

Une consultation de génétique est réalisée en prénatal dans 3 des 4 cas (75%).

IV – Discussion

IV-1 Prévalence et répartition des cas

La prévalence globale de toutes les anomalies des chromosomes sexuels diagnostiquées avant la naissance ou dans les deux premières années de vie est de 0,7 pour 1 000 naissances [IC95: 0,6 à 0,8]. Dans notre étude, les syndromes les plus fréquents sont le syndrome de Turner (45,X), le syndrome de Klinefelter (47,XXY), le syndrome triple X (47,XXX) et le syndrome Double Y (47,XYY) qui représentent 95% (130/137) de l'ensemble des anomalies des chromosomes sexuels.

La proportion de monosomie X dans notre cohorte est de 60%.

La fréquence de chaque type d'anomalie des chromosomes sexuels à la naissance avait été évaluée dès les années 1970 à l'aide de programmes proposant un caryotype systématique à chaque nouveau-né. Les résultats donnaient une fréquence du syndrome de Turner de 1 nouveau-né sur 2 500 naissances féminines, celle du syndrome XXX de 1 nouveau-né sur 1 000 naissances féminines, celle des syndromes 47,XXY et 47,XYY de 1 nouveau-né pour 1 000 naissances masculines [Jacobs 1974, Hamerton 1975, Nielsen 1975]. Notre étude objective une prévalence de syndrome de Turner de 0,4 pour 1 000. Si nous considérons uniquement les 23 cas du groupe 1 (le groupe 2 n'étant constitué d'aucun cas d'enfant né vivant), la prévalence de la monosomie X devient 0,12 pour 1 000, ce qui correspond approximativement à la moitié de la prévalence attendue par rapport aux études réalisées dans les années 1970. La différence entre les prévalences observées et attendues est probablement liée au fait qu'une proportion conséquente de syndrome de Turner est diagnostiquée plus tardivement, dans l'enfance en raison du retard de croissance postnatal, voire même parfois à l'adolescence ou à l'âge adulte en raison de la dysgénésie gonadique.

En ce qui concerne les trois autres syndromes (47,XXX, 47,XXY and 47,XYY), la prévalence globale est de 0,25 pour 1 000 naissances, ce qui représente approximativement 17% de la prévalence attendue (environ 20 % pour les syndromes 47,XXY et 47,XXX et 12,5% pour le syndrome 47,XYY si l'ensemble des cas sont considérés). Il est par ailleurs bien établi que la probabilité de survenue des syndromes XXX et XXY augmente avec l'âge maternel [Ferguson-Smith 1984]. Etant donné l'augmentation de l'âge maternel au cours de ces dernières décennies, les prévalences établies dans les années 1970 pour les syndromes 47,XXX et 47,XXY sont probablement actuellement sous-estimées. Abramsky et Chapple [18] ont comparé les nombres d'individus 47,XXY et 47,XYY diagnostiqués en prénatal et en postnatal entre 1990 et 1993 à l'aide des taux fournis par les études de caryotypes systématiques néonataux. Pour le syndrome XXY, les auteurs estiment qu'approximativement 12% sont diagnostiqués en prénatal, 1% en postnatal avant l'âge de 1 an, aucun entre 1 et 10 ans, 7% entre 11 et 20 ans, et 19% après 20 ans. Pour les cas XYY, approximativement 5% sont diagnostiqués en prénatal, 1% avant 1 an, 5% entre 1 et 12 ans et 6% après 20 ans. Notre étude montre une fréquence plus élevée de syndrome XXY qu'attendue, possiblement du fait de la diffusion des pratiques de dépistage chromosomique, notamment pour âge maternel, tandis que la prévalence plus faible mais concordante des cas 47,XYY pourrait s'expliquer par l'absence d'association avec l'âge maternel avancé.

IV-2 Diagnostic prénatal

La majorité des dysgonosomies est diagnostiquée en prénatal dans notre étude (124/130, 95%). Le taux de diagnostic prénatal est supérieur dans notre cohorte à celui rapporté par Forrester (64%) en 2003 dans une autre étude en population [Forrester 2003] ; notre résultat est également légèrement supérieur à celui de l'étude menée par Boyd au sein du réseau EUROCAT en 2011 qui retrouve un taux de 89% mais ne concernant que les syndromes 47,XXX, 47,XXY et 47,XYY [Boyd 2011]. L'inclusion des syndromes de Turner et des fausses couches tardives peut expliquer une partie de cette différence.

Les circonstances du diagnostic prénatal sont radicalement différentes entre la monosomie X et les trois polysomies. En ce qui concerne le syndrome de Turner, le DPN est principalement basé sur les anomalies échographiques présentes dans 81% des cas ; ce DPN ne devrait donc pas être considéré comme fortuit (dans la mesure où les parents sont informés de la possibilité de syndrome de Turner devant un hygroma colli, ce qui n'est probablement pas

toujours le cas, avec une information volontiers axée sur la trisomie 21 uniquement). Pour les autres syndromes, le diagnostic prénatal est habituellement fortuit, pratiqué en raison d'un âge maternel avancé (lequel, après 2009, n'est plus retenu comme indication d'un prélèvement fœtal si isolé) et/ou d'un dépistage sérique perturbé. En ce qui concerne les 4 cas de syndrome de Klinefelter avec anomalies échographiques, celles-ci n'étaient pas suffisamment spécifiques pour pouvoir évoquer d'emblée ce résultat.

IV-3 Devenir de la grossesse

IV-3.1 Données générales

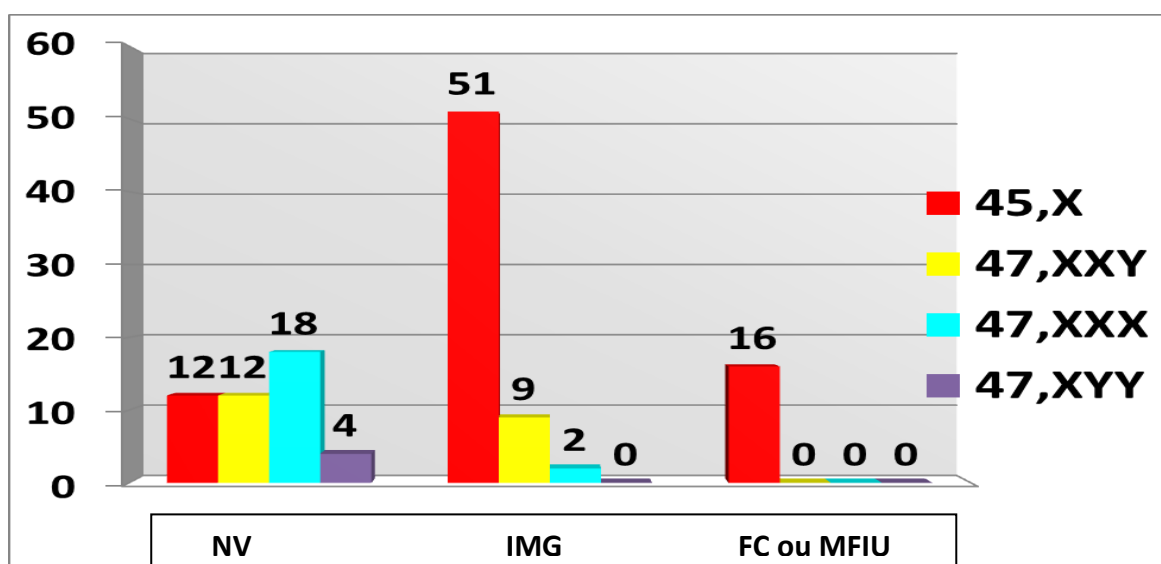


Figure III-1 : Devenir des grossesses en fonction de l'anomalie chromosomique : naissance vivante (NV), interruption médicale de grossesse (IMG), fausse-couche tardive (FC) ou mort fœtale *in utero* (MFIU)

Un risque élevé (20%) de décès fœtal (fausse-couche tardive ou mort fœtale *in utero*) n'est observé que dans le syndrome de Turner ; ce résultat est concordant avec d'autres études rapportant une proportion élevée de perte fœtale parmi les conceptions 45,X tandis que la majorité des autres dysgonosomies vont à terme [Hassold 1984, Hook 1989]. Ce risque de perte fœtale est probablement bien moindre en cas de mosaïque turnérienne et, parmi nos 9 cas 45,X/46,XX, seulement un a évolué vers un œdème généralisé puis une mort fœtale *in utero*.

Le taux global d'IMG dans notre étude est de 50% mais d'importantes variations sont constatées entre les 4 types de dysgonosomie. De façon similaire, les études publiées font état

de taux d'IMG différents, plus élevés pour le syndrome de Turner [Holmes-Siedle 1987, Verp 1988, Clayton-Smith 1989, Vincent 1991, Robinson 1992, Perrotin 2000, De Vigan 2001, Sagi 2001, Forrester 2003, Brun 2004, Hamamy 2004, Shaw 2008]. Les études rapportant un taux plus élevé d'IMG pour le syndrome de Klinefelter sont beaucoup plus rares [Nielsen 1984, Christian 2000, Ataman 2012].

Auteur	Pays	Période	IMG après diagnostic prénatal d'une ACS spécifique			
			45,X	47,XXY	47,XXX	47,YYY
Daniel et al. (1982)	Australie	<1982	-	60 % (3/5)	-	-
Murken and Stengel-Rutkowski (1984)	Allemagne	<1984	-	92 % (23/25)	-	-
Nielsen and Videbeck (1984)	Danemark	<1984	71 % (5/7)	75 % (9/12)	-	-
Benn et al. (1985)	Etats-Unis	<1985	-	63 % (5/8)	-	-
Holmes-Siedle et al. (1987)	Royaume-Uni, Finlande	1979-1984	100 % (6/6)	63 % (10/15)	38 % (3/8)	33 % (1/3)
Verp et al. (1988)	Etats-Unis	1976-1987	75 % (35/47)	60 % (3/5)	-	-
Clayton-Smith et al. (1989)	Royaume-Uni	<1989	71 % (5/7)	36 % (4/11)	-	-
Vincent et al. (1991)	Etats-Unis	1986	78 % (7/9)	35.5 % (11/31)	46.7 % (5/15)	54.5 % (8/11)
Robinson et al. (1992)	Etats-Unis	1984-1991	54 % (7/13)	40 % (51/127)	35 % (57/161)	28 % (31/110)
Hojbjerg Gravholt et al. (1996)	Danemark	1970-1993	90 % (56/62)	-	-	-
Meschede et al. (1998)	Allemagne	1989-1997	-	17 % (4/23)	17 % (2/12)	10 % (1/10)
Christian et al. (2000)	Canada	1971-1997	86 % (6/7)	87 % (21/24)	65 % (17/26)	20 % (3/15)
Perrotin et al. (2000)	France	1990-1998	88 % (22/25)	42 % (5/12)	33 % (2/6)	50 % (1/2)
De Vigan et al. (2001)	Europe	1996-1998	66 %	60 %	20 %	20 %
Sagi et al. (2001)	Israël	1999-1998	100 % (5/5)	85 % (17/20)	67 % (4/6)	75 % (6/8)
Forrester and Merz (2003)	Hawaï	1988-1999	49 % (26/106)	39 % (13/41)	17 % (2/12)	29 % (2/7)
Bojesen and al. (2003)	Danemark	1970-2000	-	70 % (114/163)	-	-
Brun et al. (2004)	France	1991-2001	93 % (38/41)	32 % (10/31)	25 % (4/16)	20 % (2/10)
Hamamy and Dahoum (2004)	Suisse	1980-2001	100 % (13/13)	74 % (17/23)	70 % (7/10)	50 % (4/8)
Shaw et al. (2008)	Taiwan	1991-2005	84 % (16/19)	33 % (4/12)	38 % (5/13)	29 % (2/7)
Boyd et al. (2011)	Europe	2000-2005	-	-	36 % (16/89)	-
Gruchy et al. (2011)	France	1985-2009	-	24 % (43/177)	-	-
Ataman et al. (2012)	Turquie (Ouest)	1998-2009	78 %	100 %	-	-

- Absence de données ACS : anomalies des chromosomes sexuels IMG : interruption médicale de grossesse

Tableau III-5 : Données de la littérature concernant le taux d'IMG pour chacune des dysgonosomies

IV-3.2 Syndrome de Turner

Le taux d'IMG pour le syndrome de Turner est de 65% dans notre étude, ce qui correspond à un chiffre relativement bas par rapport aux données de la littérature (Tableau III-5) [Nielsen 1984, Holmes-Siedle 1987, Verp 1988, Clayton-Smith 1989, Vincent 1991, Robinson 1992, Hojbjerg 1996, Christian 2000, Perrotin 2000, de Vigan 2001, Sagi 2001, Brun 2004, Hamamy 2004, Shaw 2008, Ataman 2012]. Néanmoins, il apparaît fondamental de séparer les formes «favorables» des formes «défavorables», entités radicalement distinctes en terme de pronostic : dans le groupe «défavorable», l'IMG est habituellement choisie par les parents compte tenu du pronostic sévère et souvent pour éviter une mort fœtale spontanée à plus ou moins court terme, notamment en cas de phénotype Bonnevie-Ulrich avec anasarque ; dans le groupe favorable, le choix de l'IMG reflète probablement mieux la perception du

couple vis-à-vis du phénotype postnatal, et notamment du morphotype et de l'infertilité ultérieurs. Les IMG sont significativement plus fréquentes dans le groupe défavorable (75% versus 40%; Chi-square test $p=0.0079$). A notre connaissance, notre étude est la seule qui distingue de façon formelle ces deux présentations cliniques ; jusqu'à maintenant, la plupart des études différenciaient les cas avec ou sans anomalies échographiques fœtales (sans évaluer leur impact potentiel sur le pronostic) et rapportaient un taux plus élevé d'IMG en cas d'anomalie. Ceci nous semble discutable en pratique : dans le syndrome de Turner, la découverte d'une anasarque généralisée (faisant craindre un arrêt à court terme de la grossesse) ou d'une hypoplasie du cœur gauche (de pronostic postnatal péjoratif) n'auront évidemment pas les mêmes conséquences que la mise en évidence d'une clarté nucale modérée et transitoire ou d'une hydronéphrose. De plus, il a été rapporté dans le syndrome de Turner que l'existence d'anomalies liées à des troubles de la circulation lymphatique (hygroma colli, lymphoedème) n'était pas incompatible avec la naissance d'un nouveau-né viable [Saenger 2001].

Les cas de mosaïque Turnérienne dans notre cohorte sont trop peu nombreux pour tirer des conclusions définitives. Néanmoins, parmi les 8 cas de mosaïques 45X/46,XX inclus dans le groupe 1 « bon pronostic », l'on recense 8 enfants nés vivants et 2 fœtus interrompus.

IV-3.3 Syndrome de Klinefelter

Une IMG est pratiquée dans 43% des cas (9/21), ce qui correspond à un taux moyen par rapport aux données de la littérature (Tableau III-5) [Daniel 1982, Murken 1984, Nielsen 1984, Benn 1985, Holmes-Siedle 1987, Verp 1988, Clayton-Smith 1989, Vincent 1991, Robinson 1992, Meschede 1998, Christian 2000, Perrotin 2000, de Vigan 2001, Sagi 2001, Bojesen 2003, Brun 2004, Hamamy 2004, Shaw 2008, Gruchy 2011, Boyd 2011]. Comparé aux résultats d'autres études Françaises, notre résultat est similaire à celui rapporté par Perrotin *et al.* (42% entre 1990 and 1998) mais supérieur à ceux de Brun *et al.* (32% entre 1991 and 2001) et Gruchy *et al.* (24% entre 1986 et 2009) [Perrotin 2000, Brun 2004, Gruchy 2011].

IV – 3.4 Syndromes XXX et XXY

Leurs taux d'IMG sont bas, respectivement de 10% et 0%, ce qui est également très inférieur aux chiffres publiés dans la littérature, entre 17% et 70% pour le syndrome XXX et entre 10% et 75% pour le syndrome XYY. (Tableau III- 2)

IV-4 Evolution des interruptions médicales de grossesse entre 1995 et 2009

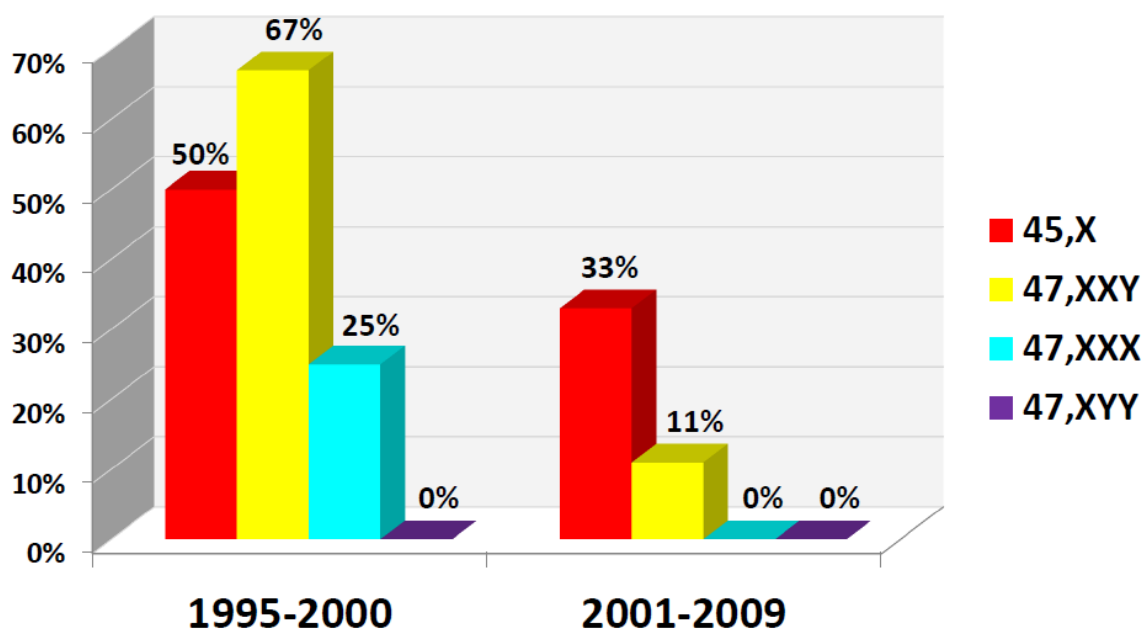


Figure III-2 : Evolution des taux d'IMG selon le type de dysgonosomie entre 1995-2000 et 2001-2009

Les taux d'IMG pour dysgonosomie diminuent au cours des dernières années [Hojbjerg 1996, Christian 2000, Brun 2004]. En 2000, Christian *et al.* rapportent un taux global d'IMG passant de 100% dans les années 1970 à 69% dans les années 1980 et 49% [Christian 2000]. Notre étude démontre une chute des taux d'IMG pour chaque type de dysgonosomie au cours des deux périodes 1995-2000 et 2001-2009 (Figure III-3). Ce phénomène est le plus marqué (et le seul statistiquement significatif) pour le syndrome de Klinefelter avec des taux passant de 67 à 11% (Cochran-Armitage one sided Exact Trend test, $p=0,016$) ; ce résultat est concordant avec l'étude Française de Gruchy *et al.* qui observe sur la période totale 1985-2009 une

diminution des taux d'IMG pour syndrome de Klinefelter de 46,9% avant 1997 à 11,6% après 1997. Pour les autres syndromes, la diminution dans notre étude est importante mais non statistiquement significative : 50% versus 33% pour la monosomie X du groupe avec bon pronostic (Cochran-Armitage one sided Exact Trend test, $p=0,65$) et 25% versus 0% pour le syndrome 47,XXX (Cochran-Armitage one sided Exact Trend test, $p=0,15$). Néanmoins, cette tendance n'est pas retrouvée dans tous les pays et Ataman *et al.* ont rapporté récemment en 2012, dans l'Ouest de la Turquie, des taux élevés d'IMG pour les syndromes de Turner et Klinefelter (78% and 100% respectivement) [Ataman 2012].

L'impact de la consultation de génétique est intéressant à étudier. En ce qui concerne le syndrome de Turner (formes favorables uniquement), 83% des couples qui ont bénéficié d'une consultation choisissent de poursuivre la grossesse contre 33% des couples qui n'en ont pas bénéficié (Fisher's exact test $p=0,11$). Les mêmes résultats sont observés pour le syndrome de Klinefelter : 61% des couples poursuivent la grossesse après une consultation de génétique *versus* 33% en son absence (Fisher's exact test $p=0,11$). En 2002, Marteau *et al.* considèrent que le seul facteur prédictif vis-à-vis de la poursuite de la grossesse en cas de syndrome de Klinefelter est la spécialité du professionnel en charge de l'annonce diagnostique, avec une probabilité de poursuite de la grossesse plus élevée après une consultation auprès d'un généticien [Marteau 2002]. Des résultats similaires sont retrouvés par Robinson *et al.* avec 25% des couples optant pour une IMG après une consultation auprès d'un généticien *versus* 41% après une consultation auprès d'un autre spécialiste [Robinson 1992].

La diminution des taux d'IMG au cours de ces dernières années peut aussi être attribuée à un meilleur niveau de connaissances médicales des dysgonosomies (notamment à propos de leur histoire naturelle et du pronostic à long terme), non seulement de la part des généticiens mais aussi de l'ensemble des professionnels impliqués. L'un des objectifs de la mise en place des CPDPN était de faciliter les discussions entre gynécologues-obstétriciens, généticiens, pédiatres, radiologues, psychiatres. Le CPDPN de Strasbourg, instauré en 1999, a clairement conduit à une plus grande interaction entre les différents professionnels, permettant une meilleure diffusion des connaissances. Dans notre centre, cela a certainement contribué de façon importante à la diminution nette des taux d'IMG constatées entre les deux périodes 1995-2000 et 2001-2009, grâce à :

- Une intervention en amont: avant tout examen cytogénétique prénatal, il convient de discuter avec les couples de la possibilité de découvrir une anomalie des chromosomes sexuels et d'être capable de leur en expliquer le phénotype.

- Une intervention en aval : en cas de découverte d'une dysgonosomie, l'annonce immédiate est réalisée par le gynécologue-obstétricien dont le niveau de connaissances doit lui permettre de donner des informations préliminaires appropriées et un rendez-vous après du généticien et également de l'endocrino-pédiatre (syndromes 45,X et 47,XXY) est programmé dans un délai rapide.

Conclusion

Cette étude met en évidence une prévalence élevée de dysgonosomies diagnostiquées en prénatal et jusqu'à l'âge de 2 ans, ainsi qu'un taux élevé d'interruptions médicales de grossesse après diagnostic prénatal. Néanmoins, les taux varient selon le type de dysgonosomies, les circonstances de diagnostic (découverte fortuite ou après la mise en évidence d'anomalies échographiques) et le type de prise en charge médicale proposé aux couples. De plus, il existe une diminution importante des taux d'IMG au cours des 15 ans de cette étude

Cette question constitue un sujet d'actualité important avec le développement des techniques de diagnostic prénatal non invasif [Lo 2009], basées pour la plupart d'entre elles sur la détection des aneuploïdies les plus fréquentes (trisomies 21, 13 et 18) à l'aide de sondes correspondantes mais pouvant inclure également des sondes des chromosomes X et Y conduisant, d'une part à une détermination précoce du sexe fœtal, d'autre part à la détection des dysgonosomies. Plusieurs auteurs proposent d'exclure les sondes X et Y des tests diagnostiques afin d'éviter ce type de situation [Lo 2009, Palomaki 2011, Palomaki 2012]. Cette question reste actuellement controversée. L'identification d'une anomalie des chromosomes sexuels en prénatal constitue pour les couples une situation très anxiogène. On ne peut néanmoins ignorer le fait qu'une connaissance précoce du diagnostic permettra d'anticiper la survenue d'éventuelles complications médicales et de proposer une prise en charge précoce et adaptée.

CHAPITRE IV

Les troubles de fermeture du tube neural

I – Généralités – Anatomie – Embryologie

Le terme « troubles de fermeture du tube neural » (TFTN) désigne un ensemble de malformations congénitales résultant d'un défaut de fermeture du tube neural lors de la 4^{ème} semaine de développement embryonnaire. Cette malformation peut siéger à tout niveau de la plaque neurale, de l'extrémité céphalique à l'extrémité caudale, sur une étendue variable. Les conséquences sont des anomalies des méninges, des structures osseuses (crâne et/ou vertèbres), et des téguments en regard, avec un retentissement variable sur le tissu nerveux sous-jacent (cerveau et/ou moëlle épinière).

Les TFTN comportent :

- l'anencéphalie et anomalies apparentées : l'absence de fermeture du tube neural dans le territoire céphalique induit l'absence de développement de la voûte crânienne. Le tissu cérébral, dysgénétique et exposé au liquide amniotique, laisse place à un tissu conjonctivo-vasculaire tapissant la base du crâne tandis que le tronc cérébral est généralement présent. Le fœtus présente une dysmorphie faciale caractéristique, avec une protrusion exagérée des globes oculaires.



Figure IV-1 : Anencéphalie

D'après Embryologie humaine

Larsen 2^{ème} Edition française

Edition de Boeck page 101

Dans environ 50% des cas, l'anomalie se prolonge par une non-fermeture plus ou moins étendue du tube neural rachidien conduisant au craniorachischis.



D'après Embryologie humaine
Larsen 2^{ème} Edition française
Edition de Boeck page 101

Figure IV-2 : Craniorachischisis

L'iniencéphalie, plus rare, associe une agénésie de l'os occipital avec rétroflexion fixée de la tête, une nécrose des lobes occipitaux et du cervelet, un rachischisis cervical et une fusion des corps vertébraux.

L'exencéphalie est souvent considérée comme l'équivalent de l'anencéphalie, mais à un degré moindre (absence partielle de la voûte crânienne), ou à un stade évolutif plus tardif (nécrose moins avancée du tissu cérébral). L'existence de méninges permet pour certains de distinguer l'exencéphalie de l'anencéphalie. La présence de surrénales fœtales, traduisant une sécrétion d'ACTH par l'hypophyse fœtale, constitue également un élément en faveur de l'exencéphalie.

- la méningo-encéphalocèle : Il s'agit d'un défaut localisé d'ossification de la voûte crânienne ; il en résulte une hernie de méninges et de liquide céphalo-rachidien (méningocèle), et éventuellement de tissu cérébral (méningo-encéphalocèle). En cas de méningocèle de petite taille, l'encéphale ne présente pas de modifications notables ; en cas de méningo-encéphalocèle, le volume de tissu cérébral hernié est très variable mais il s'y associe toujours des anomalies de développement cérébral (troubles de la gyration et de la migration neuronale). Ces malformations sont le plus souvent occipitales, parfois fronto-ethmoïdales, et plus rarement pariétales.



D'après Embryologie humaine
Larsen 2^{ème} Edition française
Edition de Boeck page 102

Figure IV-3 : Méningo-encéphalocèle

- le spina bifida : sur le plan étymologique, le terme spina bifida désigne une «épine bifide» consécutive de l'absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs. Plusieurs formes anatomiques peuvent être distinguées :
 - les dysraphismes ouverts avec rupture du revêtement cutané au sein des quels l'on décrit :
 - le spina bifida cystica avec saillie des structures méningées et nerveuses à travers les arcs vertébraux ouverts, formant une tuméfaction plus ou moins épidermée. Il s'agit d'une méningocèle si cette tuméfaction est une simple poche d'arachnoïde contenant du liquide céphalo-rachidien, ou plus fréquemment d'une myéломéningocèle (laquelle constitue la forme la plus grave) si les structures nerveuses sont incluses dans la tuméfaction.



D'après Embryologie humaine
Larsen 2^{ème} Edition française
Edition de Boeck page 101

Figure IV-4 : Myéломéningocèle

- le spina bifida aperta («ouvert») ou myéloschisis, lequel conduit à une rupture des téguments et des méninges en regard de l'ouverture des arcs vertébraux ; la moelle présente alors un aspect de plaque neurale dont les bords sont en continuité avec le revêtement cutané.

Le spina bifida siège le plus souvent en région lombosacrée.

Une malformation d'Arnold-Chiari de type II est généralement associée aux spina bifida cystica ou aperta (80 à 90% des cas) : cette malformation résulte en une fosse postérieure de dimension réduite, un engagement du cervelet dans le trou occipital, une déformation avec allongement du tronc cérébral et un rétrécissement de la lumière de l'aqueduc de Sylvius responsable d'une hydrocéphalie triventriculaire. L'hypothèse selon laquelle la malformation d'Arnold-Chiari serait due à la fuite de liquide céphalo-rachidien dans la myéломéningocèle, responsable d'une hypotension du liquide céphalo-rachidien (qui limiterait le développement de la vésicule rhombencéphalique et de la base du crâne) reste controversée.

- Les dysraphismes fermés (sans altération des téguments en regard) dont l'intégration à la catégorie des TFTN est discutée
 - spina bifida occulta n'intéressant que l'arc vertébral postérieur, le plus souvent en région lombosacrée, et souvent asymptomatique

- spina-lipome: anomalie située en région lombosacrée, qui associe l'ouverture d'un ou plusieurs arcs vertébraux postérieurs (et de la dure-mère en regard), et un lipome intra et extra-rachidien. Le spina-lipome s'associe généralement à une fixation caudale de la moelle.

Les TFTN résultant d'une insuffisance primaire de fermeture du tube neural survenant entre le 17^{ème} jour et le 30^{ème} jour rendent compte des anomalies cliniquement ouvertes (anencéphalie, spina bifida) tandis que les malformations fermées, recouvertes d'un revêtement épidermique, surviennent après la neurulation [Campbell 1986, Dias 2004]. Le développement du tube neural est un processus qui nécessite plusieurs étapes contrôlées génétiquement mais modulée par de nombreux facteurs environnementaux [Padmanabhan 2006]. L'étiologie des TFTN reste mal comprise ; si certaines résultent d'une anomalie chromosomique ou d'un syndrome monogénique, il est généralement admis que la plupart ont une origine multifactorielle, résultant de l'interaction de facteurs génétiques avec des facteurs de risques environnementaux [Volcik 2002, Frey 2003]. Les TFTN constituent un modèle de prévention primaire, avec la mise en place selon les pays de programmes de supplémentation ou de fortification [MCR Vitamin study Research Group 1991, Czeizel 1992].

Des progrès significatifs en médecine fœtale ont été réalisés au cours des 20 dernières années. De nos jours, la majorité des TFTN est diagnostiquée en prénatal.

II – Etude à partir du registre de Malformations Congénitales d'Alsace

Les objectifs de cette étude sont d'analyser, entre 1995 et 2009, les données suivantes à propos des TFTN : données épidémiologiques, fréquence et type de malformations associées et syndromes, circonstances et évolution du diagnostic prénatal et issue de la grossesse. Il s'agit de la première étude fournissant des données précises non agrégées à propos des TFTN en France [Boyd 2000, Stoll 2002, Garne 2005, Boyd 2008, Khoshnood 2011].

II-1 Patients et Méthodes

Sont inclus les cas de TFTN dont les mères vivent et accouchent dans le seul département du Bas-Rhin entre 1995 et 2009. Au cours de cette période de 15 ans, 192 391 naissances (nés vivants et morts fœtales *in utero*) sont enregistrées.

Les TFTN sont répartis en trois groupes: 1-) le groupe « anencéphalie » comportant les cas rapportés sous la dénomination anencéphalie/exencéphalie/acrânie et définie par l'absence de voûte crânienne avec absence totale ou partielle du cerveau ; 2-) le groupe céphalocèle, incluant méningocèle et encéphalocèle à travers un défaut de la voûte crânienne ; 3-) le groupe spina bifida incluant dysraphisme spinal ouvert (méningocèle, myéломéningocèle, myéloschisis) et spina bifida occulta.

La classification pouvant être difficile, chaque cas a été revu individuellement. Lorsqu'il est rapporté plusieurs TFTN chez un même patient, une seule anomalie est enregistrée en retenant la malformation la plus sévère (par exemple, en présence d'un spina bifida et d'une anencéphalie, le diagnostic d'anencéphalie sera retenu).

Les données proviennent de multiples sources d'information (dossiers obstétricaux, incluant les résultats d'échographie fœtale, services de neurochirurgie, de chirurgie infantile et de pédiatrie, certificats de santé de l'enfant du 8^{ème} jour et du 9^{ème} mois, compte-rendus de consultation de génétique, résultats cytogénétiques, rapports fœtopathologiques et données radiologiques). Sont analysées les données suivantes : type anatomique, niveau de la malformation, malformations associées, diagnostic syndromique, diagnostic prénatal (DPN) ou postnatal, âge au diagnostic, issue de la grossesse.

Les TFTN sont recensés parmi les naissances vivantes (anomalie détectée pendant la grossesse ou après la naissance jusqu'au vingt-quatrième mois de vie), les morts fœtales *in utero* (MFIU) après 22 semaines d'aménorrhée (SA) et les interruptions médicales de grossesse (IMG), quel que soit le terme de la grossesse.

En France, trois échographies fœtales systématiques sont recommandées, mais non obligatoires. La première durant le premier trimestre (entre 11 et 14 SA) est utile pour dater la grossesse, identifier et caractériser les grossesses multiples, mettre en évidence certaines malformations de survenue précoce et évaluer le risque d'anomalies chromosomiques (en particulier la trisomie 21) par la mesure de la clarté nucale ; les objectifs de la seconde

échographie (entre 20 et 25 SA) sont prioritairement la détection de malformations fœtales ; la troisième sert à apprécier la croissance et permet également d'identifier un déficit de croissance intra-utérin, des malformations fœtales, la localisation et l'aspect du placenta et la présentation fœtale.

Dans cette étude, tous les cas ont eu au moins une échographie fœtale. Le nombre d'échographies fœtales est de 6 pour 65 % des femmes (177/272), de 5 pour 18 % des femmes (49/272), de 4 pour 12 % des femmes (32/272), de 3 pour 4% (11/272) et de 1 pour 1 % (3/272) .

II-2 Résultats et Discussion

II-2.1 Prévalence et répartition des TFTN (figure IV-5)

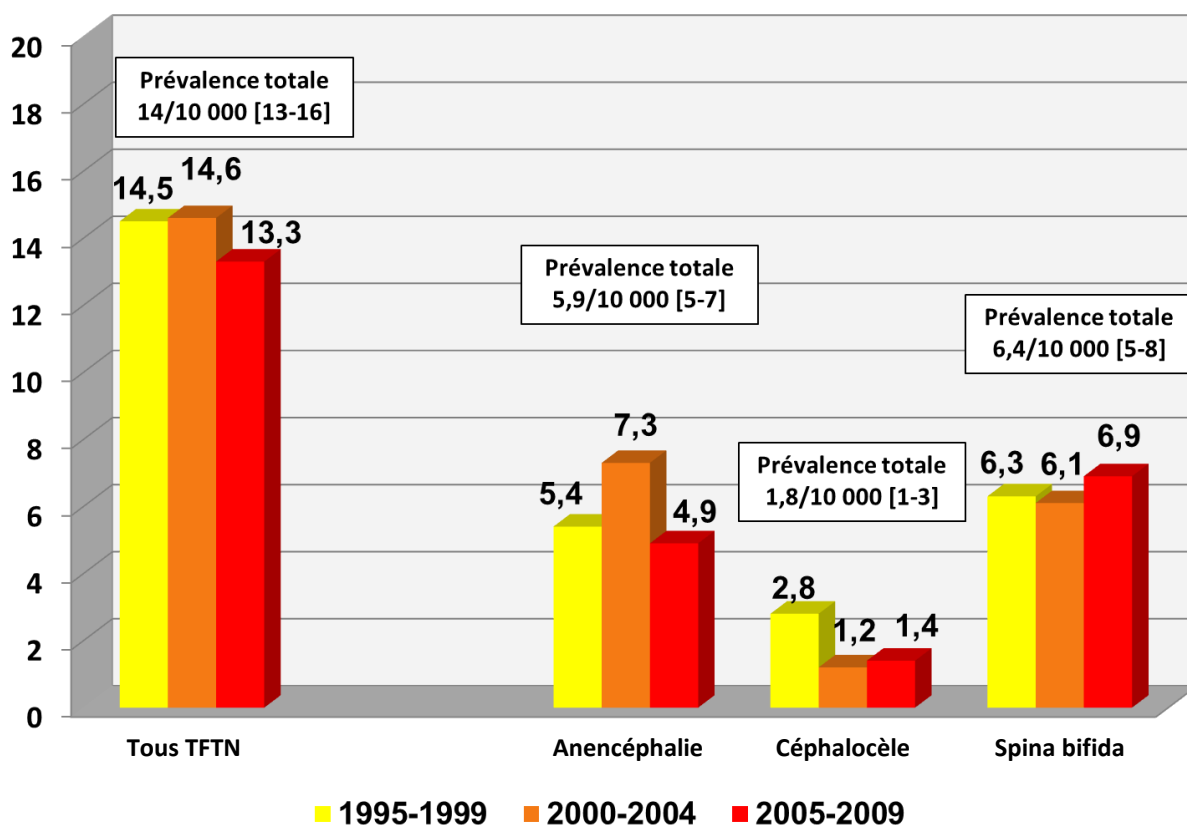


Figure IV-5 : Prévalences entre 1995 et 2009 et par périodes de 5 ans de l'ensemble des TFTN et de chaque type anatomique (anencéphalie, céphalocèle et spina bifida)

Si les TFTN comptent parmi les malformations congénitales les plus fréquentes [Main 1986, Botto 1999], leur prévalence varie selon la région géographique, la saison climatique lors de la conception, le sexe de l'enfant atteint, les conditions socio-économiques, l'origine géographique des parents, leurs conditions socio-économiques, l'âge maternel et la parité [Laurence 1968, Xiao 1990].

Dans notre étude, 272 cas sont collectés pendant la période 1995-2009, divisés en 113 cas (41%) d'anencéphalie (parmi lesquels 18 craniorachischisis), 35 cas (13%) de céphalocèle et 124 cas (46%) de spina bifida.

La prévalence totale de l'ensemble des TFTN est de 14/10 000 naissances (IC 95%, 13-16]), ce qui est similaire aux résultats de la plupart des études publiées, intermédiaire entre la prévalence la plus élevée de 17,9 pour 10 000 rapportée dans le Nord du Royaume-Uni [Rankin 2000] et la plus basse de 9,5 pour 10 000 en Espagne [Salvador 2011]. La répartition de chaque malformation dans notre étude est similaire à celles rapportées dans ces deux dernières publications : 41% d'anencéphalie (versus 43% and 46% respectivement), 13% de céphalocèle (versus 6,5% et 10%) et 46% de spina bifida (versus 51% et 44%).

La prévalence totale diminue au cours de la troisième période, passant de 14,5 pour 10 000 naissances (IC 12-18) entre 1995 et 1999 à 14,6/10 000 (IC 12-18) entre 2000 et 2004 puis 13,3/10 000 (IC 11-16) entre 2005 et 2009 mais de façon non significative (Test du Chi², p=0.77). Les variations de chaque prévalence au cours du temps ne sont également pas significatives (Test Chi², p=0.065, p=0.17, p=0.81 pour anencéphalie, céphalocèle, et spina bifida respectivement) (figure IV-5). Cette absence de significativité au cours de la période 1995-2009 interroge sur l'efficacité de la prévention primaire par acide folique en France. En l'absence de programme de fortification, la prévention est basée sur une supplémentation périconceptionnelle. Néanmoins, cette supplémentation est médiocrement suivie par les femmes enceintes. En Alsace, la prise d'acide folique n'est adéquate que chez 10 % de l'ensemble des femmes entre 2000 et 2005 (données personnelles basées sur l'interrogatoire systématique des femmes reçues en consultation de génétique, quel qu'en soit le motif, et dont l'accouchement datait de moins de 6 mois). Les motifs principaux sont un défaut d'informations des femmes et des professionnels de santé concernés, une prescription souvent trop tardive lors d'une grossesse non planifiée et une compliance insuffisante au traitement. Concernant notre étude, les données sur la prise éventuelle d'acide folique sont très pauvres et se résument en une supplémentation appropriée pour 6 femmes (2 enceintes d'un fœtus anencéphale et 4 enceintes d'un fœtus avec spina bifida), une prise trop tardive (après 6 SA)

chez une femme enceinte d'un fœtus anencéphale et une prise à une date non précisée chez une femme enceinte d'un fœtus porteur d'un spina bifida.

II-2.2 Sexe-Ratio, récurrence, fécondation, consanguinité, gémellité

- Sexe-ratio : Il est de 0,9 (53/59) dans le groupe anencéphalie, de 0,7 (14/21) dans le groupe céphalocèle et de 0,8 (55/69) dans le groupe spina bifida. Cet excès de cas féminins est concordant avec les données de la littérature même s'il a pu être rapporté un déséquilibre plus marqué, de 3 contre 1 [Padmanabhan 2006].
- Ages parentaux : Alors que l'âge maternel moyen pour l'ensemble des cas recensés dans le registre est de 29 ans, l'âge maternel moyen dans le groupe des TFTN est inférieur pour les groupes anencéphalie (27,6 ans) et céphalocèle (28,3 ans) et légèrement supérieur dans le groupe spina bifida (29,6 ans). Concernant l'âge paternel, alors que celui-ci est de 32,3 ans pour l'ensemble des cas du registre, il est inférieur dans les groupes anencéphalie (31,4 ans) et céphalocèle (31,5 ans) et supérieur dans le groupe spina bifida (33,3 ans).
- Une consanguinité parentale est identifiée dans 2 cas d'anencéphalie, 3 cas de céphalocèle et 3 cas de spina bifida.
- Récurrence intra-familiale :
 - o dans le groupe des anencéphalies, 6 cas avec récurrence familiale sont identifiés (un cas avec spina bifida occulta chez les deux parents, un cas de spina occulta chez la mère, un cas de spina bifida chez une cousine et sa fille, deux frères et sœurs avec craniorachischisis et deux frères porteurs d'une translocation (2;15) conduisant à un craniorachischisis chez l'un et une anencéphalie chez l'autre
 - o dans le groupe des céphalocèles, l'on observe une récurrence intra-familiale dans une seule famille avec encéphalocèle syndromique (syndrome de Meckel) chez le cas index (consanguinité parentale) et antécédents de syndrome de Meckel chez 3 cousins.
 - o dans le groupe des spina bifida, six cas de récurrence intra-familiale sont rapportés (2 cas isolés avec spina bifida occulta chez un parent et 4 cas de spina bifida occulta chez des apparentés plus éloignés).

Dans la littérature, la fréquence d'un TFTN isolé parmi les apparentés au premier ou second degré d'un individu atteint est significativement plus élevée (2 à 5 fois supérieure) que celle rapportée dans la population générale [Sebold 2005]. Dans notre étude, après exclusion des formes syndromiques, la récurrence intra-familiale est ainsi présente dans 4

cas d'anencéphalie et 6 cas de spina bifida soit respectivement 4% et 6% des TFTN non syndromiques.

- Fécondation : la fécondation est spontanée dans 110 des 113 cas avec anencéphalie (3 cas relèvent d'une induction d'ovulation), 33 des 35 cas avec céphalocèle (2 cas de fécondation *in vitro*) et 122 des 124 cas avec spina bifida (2 cas de fécondation *in vitro*).
- Gémellité : dans le groupe des anencéphalies, 2 cas de grossesse bichoriales biamniotiques, avec un seul des deux fœtus atteints sont rapportés. Aucun cas de grossesse gémellaire n'est rapporté dans le groupe céphalocèle. Dans le groupe des spina bifida, 5 cas de grossesse bichoriales biamniotiques avec un seul des deux fœtus atteints sont recensés.

La gémellité est rapportée dans la littérature comme un facteur de risque de survenue d'un TFTN [Windham 1982]. Dans notre registre, toutes les grossesses gémellaires, qu'il y ait présence ou non de malformations congénitales sont enregistrées. Ceci permet de calculer que le spina bifida survient trois fois plus souvent dans les grossesses gémellaires que dans les grossesses simples tandis que les fréquences d'anencéphalie au sein des deux groupes sont similaires (données personnelles). Les hypothèses proposées dans la littérature restent incertaines : il a été suggéré qu'une supplémentation d'acide folique, prescrite pour diminuer le risque de TFTN, puisse favoriser la survenue d'une grossesse gémellaire mais cela reste controversé [Li 2003] et parmi nos 5 cas de grossesses gémellaires avec spina bifida, une seule femme avait une supplémentation en folates appropriée.

Ces données sont résumées dans le tableau IV-1.

	Anencéphalie	Céphalocèle	Spina Bifida
Sexe-Ratio	0,9 (53/59)*	0,7 (14/21)	0,8 (55/69)
Age maternel	27,6	28,3	29,6
Age paternel	31,4	31,5	33,3
Fécondation			
Spontanée	110	33	122
Induction d'ovulation	3	0	0
Fécondation <i>in vitro</i>	0	2	2
Consanguinité			
Pas de consanguinité	111	31	21
Consanguinité au 4ème degré	0	3	3
Consanguinité >4ème degré	2	1	0
Grossesse gémellaire			
Bichoriale-biamniotique (un seul foetus atteint dans chaque cas)	2	0	5
Récurrence intra-familiale	6**	2***	6****

* Sexe non identifié pour un cas

** un cas avec spina bifida occulta chez les deux parents, un cas avec spina bifida occulta chez une mère, un cas de spina bifida chez un cousin et son fils, deux frères et sœur avec craniorachischisis et deux frères porteurs d'une translocation déséquilibrée (2;15) avec craniorachischisis chez l'un et anencéphalie chez l'autre

*** un cas avec 3 antécédents de fœtus interrompus pour syndrome de Meckel dans la descendance d'une tante maternelle

**** 2 cas isolés avec spina bifida occulta chez un parent et 4 cas de spina bifida occulta chez des apparentés plus lointains

Tableau IV-1 : Sexe-ratio, type de fécondation, consanguinité, gémellité et récurrence intra-familiale pour chaque TFTN

II-2.3 Types anatomiques

- Anencéphalie : Ce groupe est divisé en 95 anencéphalies (84%) et 18 craniorachischisis (16%). Parmi les craniorachischisis, 15 sont cervicaux, 1 cervico-thoracique, 1 cervico-thoraco-lombaire et 1 cervico-thoraco-lombo-sacré.

- Céphalocèle : Ce groupe est composé de 22 cas d'encéphalocèle (63%) et 13 cas de méningocèle (37%). Parmi les encéphalocèles, 4 sont antérieures (18%) et 18 sont postérieures (82%) ; toutes les méningocèles ont une localisation postérieure.
- Spina bifida: Ils sont majoritairement thoraco-lombaires (14/124, 11%), lombaires (43/124; 35%) ou lombo-sacrés (56/124; 45%); les autres formes sont rares, cervicale (1 cas), cervico-thoracique (1 cas), thoracique (1 cas), sacrées (6 cas) et thoraco-lombo-sacrées (2 cas).

II-2.4 Malformations associées et syndromes

- Anencéphalie (figure IV-6) : L'anencéphalie est isolée dans 87 cas (77%). Parmi les 92 cas qui ont bénéficié d'un caryotype (81%), 9 anomalies chromosomiques sont identifiées (10%), incluant 4 cas de trisomie 18. Parmi les anomalies non chromosomiques, 8 séquences des brides amniotiques et 4 cas de célosomies complexes sont rapportées. Dans 5 cas, des malformations associées sont présentes mais ne permettent pas de diagnostiquer un syndrome précis.
- Céphalocèle (figure IV-7) : Un caryotype est réalisé dans 30 cas (86%). Aucune anomalie chromosomique n'est identifiée. Des malformations associées sont présentes dans 22 des 35 cas (63%), 50% (2/4) des encéphalocèles antérieures, 59% (10/17) des encéphalocèles postérieures et 71% (10/14) des méningocèles postérieures. Un syndrome monogénique est rapporté dans 8 cas, dominé par le syndrome de Meckel (6 cas), toujours dans un contexte de consanguinité parentale.
- Spina bifida (figure IV-8): un caryotype est réalisé dans 100 des 124 cas (81%) permettant d'identifier 18 anomalies chromosomiques (18%), parmi lesquelles 11 trisomies 18. En dehors des anomalies chromosomiques, l'on rapporte 1 séquence des brides amniotiques, 1 séquence de régression caudale et 2 cas de célosomies. D'autres malformations sont identifiées dans 27 cas, sans qu'il ne soit possible de reconnaître une entité malformative précise.

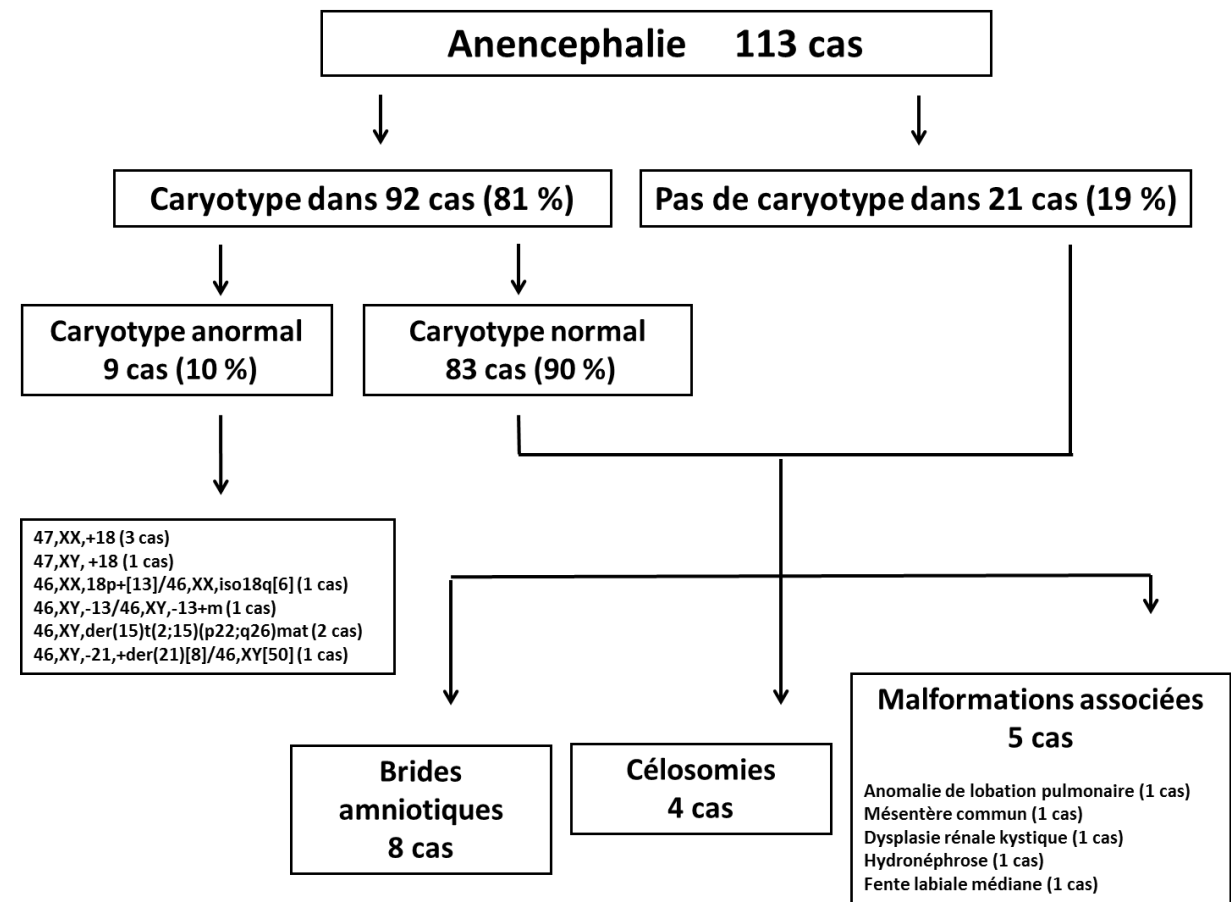


Figure IV-6: Répartition et description des anencéphalies isolées ou non isolées (syndromiques et non syndromiques)

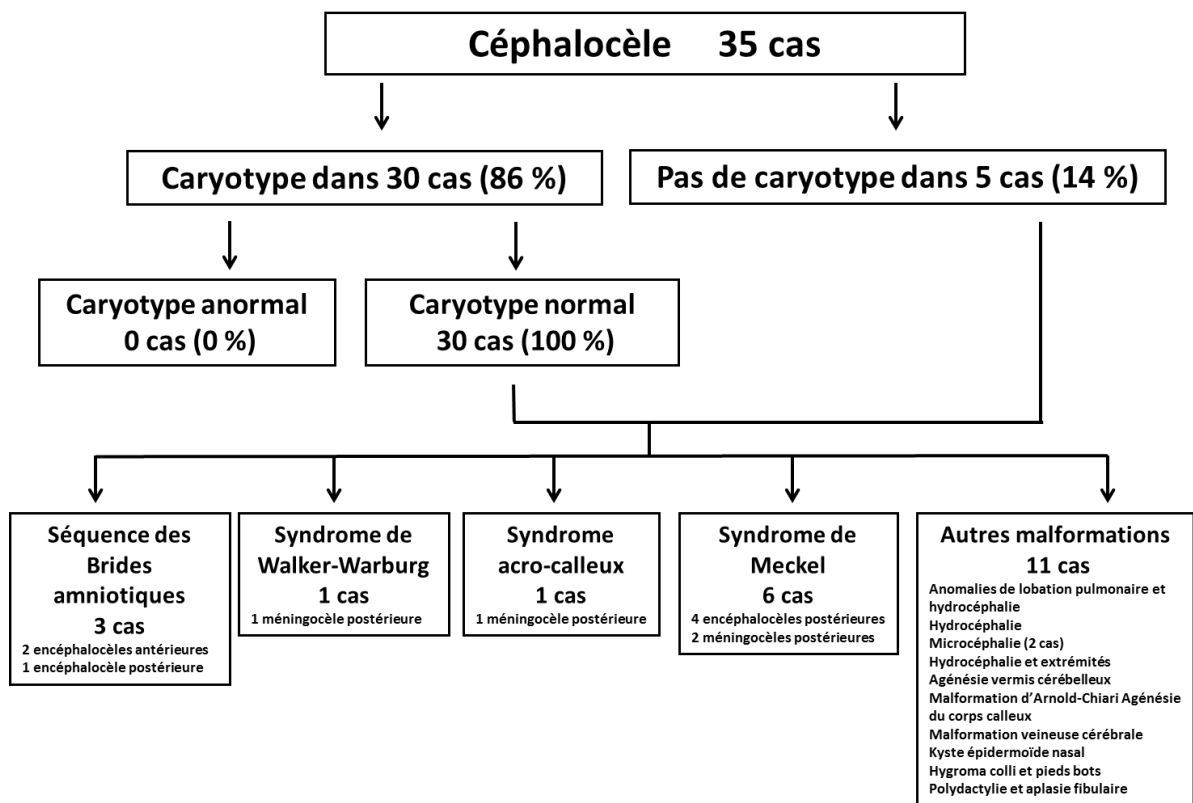


Figure IV-7 : Répartition et description des céphalocèles isolées ou non isolées (syndromiques et non syndromiques)

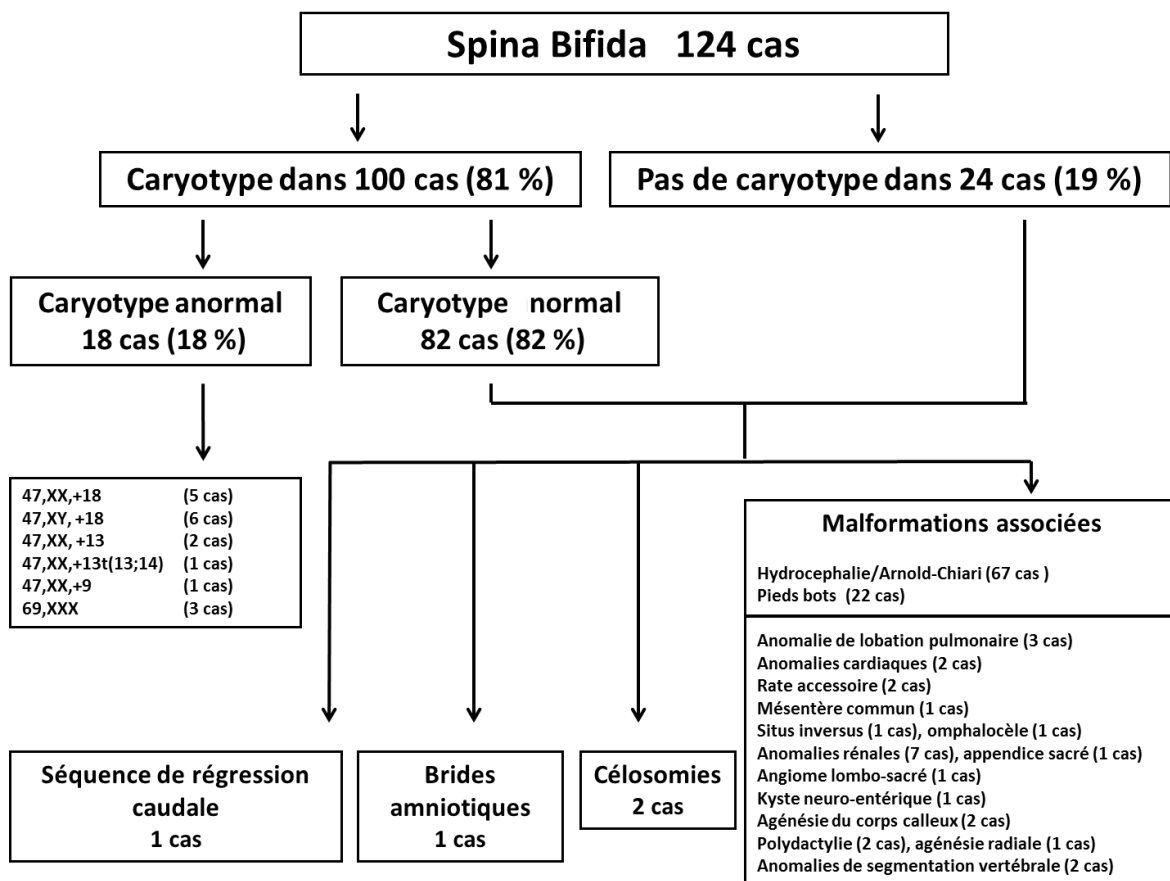


Figure IV-8 : Répartition et description des spina bifida isolés ou non isolés (syndromiques et non syndromiques)

L'hydrocéphalie associée à une malformation d'Arnold-Chiari (rendant compte du classique « signe du citron » échographique) appartient au spectre malformatif du spina bifida ; dans notre étude, nous rapportons cette anomalie dans 67 cas (54%). Sa fréquence varie selon le niveau de la lésion rachidienne, puisqu'il est retrouvé dans 17% (2/12) des formes thoraco-lombaires, 76% (28/37) des formes lombaires et 80% (37/46) des formes lombo-sacrées.

Les pieds bots varus équins constituent également une anomalie secondaire fréquente en cas de spina bifida, traduisant les conséquences motrices au niveau des membres inférieurs de l'atteinte médullaire. Il ne s'agit donc pas d'une malformation au sens strict du terme, mais d'une déformation. Les pieds bots sont rapportés dans 18% des cas (22/124), 17% (2/12) des formes thoraco-lombaires, 30% (11/37) des formes lombaires et 20% (9/46) des formes lombo-sacrées.

Le lien entre TFTN et aneuploïdies fait l'objet de nombreuses publications [Flannery 1986, Moore 1988, Rodriguez 1990, Seller 1995]. Arguant du fait que la majorité des TFTN ont une origine multifactorielle [Main 1986, Botto 1999], certains auteurs ont suggéré que les analyses cytogénétiques prénatales n'étaient pas justifiées en routine, en particulier en cas d'anomalie isolée [Nicolaidis 1992]. Cette opinion semble renforcée par le fait que la sévérité même de la malformation conduit le plus souvent à une demande d'interruption de grossesse, quel que soit le résultat de l'analyse chromosomique éventuellement réalisée [Sturgiss 1995]. Néanmoins, d'autres auteurs ont rappelé l'importance d'un tel examen du fait de la fréquence élevée des anomalies chromosomiques et surtout de l'importance du diagnostic chromosomique pour le conseil génétique [Babcock 1995, Harmon 1995, Hume 1996, Kennedy 1998]. Dans notre étude, une anomalie chromosomique est identifiée dans 27 cas (12% de l'ensemble des cas ayant bénéficié d'un caryotype), toujours associés à d'autres malformations, constamment diagnostiquées par l'échographie anténatale. L'anomalie chromosomique la plus fréquente est la trisomie 18 (15/27, 56%).

Nos résultats objectivent une fréquence plus élevée d'anomalies chromosomiques que les taux de 5-10% rapportées dans des études antérieures [Hume 1996, Kennedy 1998, Sepulveda 2004]. De plus, la distribution des anomalies chromosomiques dépend du type de TFTN ; 18% (18/100) des cas de spina bifida présentent une anomalie chromosomique, ce qui est plus élevé que les 8-10% rapportés dans la littérature [Hume 1996, Kennedy 1998, Sepulveda 2004] mais concordant avec les 16-20% rapportés dans deux autres études [Babcock 1995, Harmon 1995]. Dans notre registre, une anomalie chromosomique est identifiée dans 10% des anencéphalies ; ceci contraste avec les résultats de Sepulveda *et al.* [Sepulveda 2004] qui rapporte seulement un cas d'anomalie chromosomique parmi 57 cas d'anencéphalie. De façon intéressante, aucune anomalie chromosomique n'est identifiée dans le groupe des céphalocèles, contrastant avec une fréquence d'environ 15% dans la littérature [Sepulveda 2004, Goldstein 1991, Winniger 1994, Budorick 1995]. Nous n'avons pas d'explication pour tenter d'expliquer cette différence d'autant qu'un caryotype a été réalisé dans la majorité des céphalocèles (30/35) et en particulier dans tous les cas associés à d'autres malformations.

II-2.5 Age au diagnostic (figures IV-9 et IV-10, tableau IV-2)

Le taux global de diagnostic échographique des TFTN est de 88% entre 1995 et 2009 dans notre étude. Les données de la littérature varient selon que l'on considère des populations à haut-risque en Amérique du Nord ou en Europe avec un taux de détection entre 79% et 100% [Romero 1989, Jorgensen 1999, Dashe 2006], ou des populations « tout-venant » à bas-risque comme la nôtre avec des taux entre 62 et 94% [Stoll 2002, Rankin 2000, Forrester 2000, Norem 2005, Van Allen 2006]. Le taux de 88% de détection dans notre population est l'un des plus élevés rapportés dans la littérature ; seule l'étude de Salvador *et al.* [Salvador 2011] réalisée en Espagne entre 1992 et 2006 rapporte des chiffres plus élevés de 94%. L'évolution au cours des quinze années ne montre pas d'augmentation de la détection échographique des TFTN.

Si l'on considère chacune des anomalies du tube neural :

- Anencéphalie : Le taux global de détection échographique est de 99% (112/113) entre 1995 et 2009, ce qui correspond à une valeur élevée au regard des chiffres de la littérature situés entre 87-100% [Johnson 1997, Cameron 2009]. L'on ne constate pas de variation statistiquement significative entre les trois périodes 1995-1999, 2000-2004 and 2005-2009 (Test exact de Fischer, $p=1$). Le seul cas diagnostiqué à la naissance concerne une femme dont la grossesse n'était pas suivie et dont l'unique échographie, réalisée tardivement à 38 SA était considérée comme normale. Le diagnostic échographique est réalisé à un âge gestationnel moyen de 14 SA : cet âge diminue au cours des trois périodes, mais de façon non significative (Test de Kruskal-Wallis, $p=0.10$). L'anencéphalie est diagnostiqué dans notre cohorte au premier trimestre dans 69,6% ce qui est comparable aux 60% rapporté par Salvador *et al* [Salvador 2011] entre 1997 and 2006.

- Céphalocèle : Le taux global de détection échographique est de 74% (26/35), ce qui reste difficile à comparer par rapport à la littérature existante en raison d'une grande variabilité des chiffres allant de 8% au Niger à 92% en Californie et 100% en Espagne [Salvador 2011, Winniger 1994, Adetiloye 1993] ; ce taux augmente mais de façon non significative, de 67% entre 1995 et 1999 à 75% entre 2000 et 2004 et 89% entre 2005 et 2009 (Test exact de

Cochran-Armitage, $p=0.26$). Le diagnostic échographique est réalisé à un âge gestationnel moyen de 16,2 SA : cet âge diminue au cours des trois périodes, mais de façon non significative (Test de Kruskal-Wallis, $p=0.37$). Cette malformation est détectée au deuxième trimestre dans 57,7% ; son taux de détection au premier trimestre est de 42,3% dans notre étude, bien inférieur au taux de 83,3% de Salvador *et al.* [Salvador 2011] sans qu'une explication pertinente ne puisse être avancée.

- Spina bifida: Le taux global de détection échographique est de 81% (100/124), chiffre situé dans les valeurs hautes de la littérature avec des taux allant de 38% à 84% [Boyd 2008, Salvador 2011] ; ce taux augmente mais de façon non significative, de 75% entre 1995 et 1999 à 82% entre 2000 et 2004 et 84% entre 2005 et 2009 (Test exact de Cochran-Armitage, $p=0.34$). Le diagnostic échographique est réalisé à un âge gestationnel moyen de 20,9 SA : cet âge diminue au cours des trois périodes, de façon significative (Test de Kruskal-Wallis, $p=0,018$). Le spina bifida reste néanmoins dans notre étude un diagnostic échographique du deuxième trimestre (81.0% des diagnostics au deuxième trimestre dans notre étude versus 72.7% dans l'étude de Salvador [Salvador 2011]).

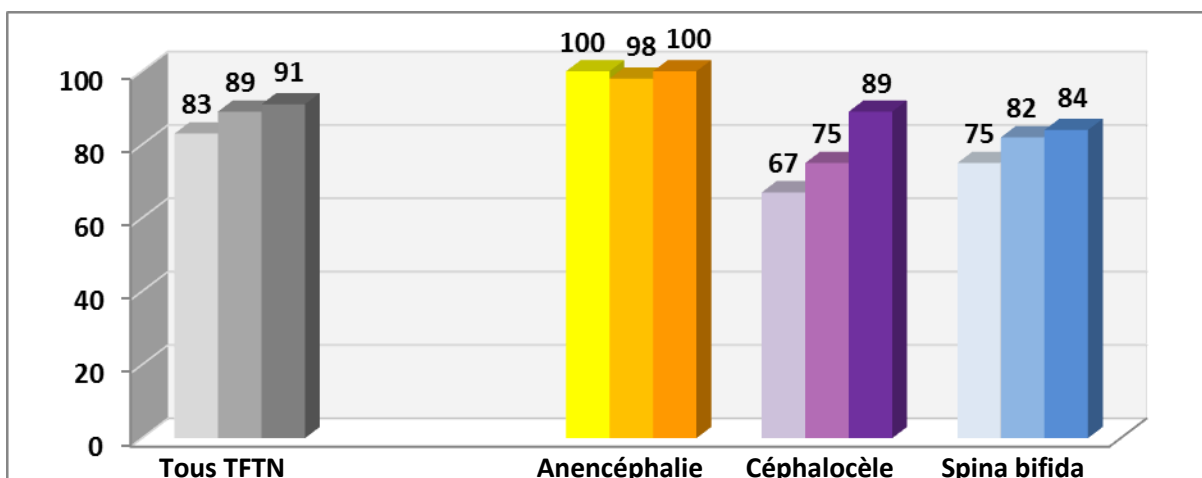


Figure IV-9 : Taux (%) de diagnostic prénatal échographique parmi l'ensemble des TFTN, les anencéphalies, les céphalocèles et les spina bifida entre 1995-1999 (premières colonnes), 2000-2004 (deuxièmes colonnes) et 2005-2009 (troisièmes colonnes)

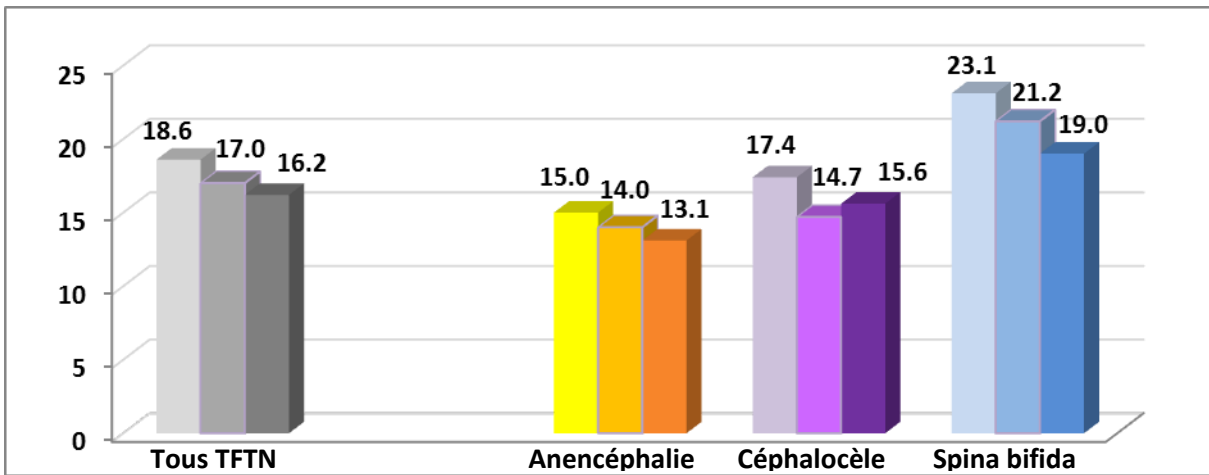


Figure IV-10 : Age (en SA) au diagnostic prénatal de l'ensemble des TFTN, des anencéphalies, céphalocèles et spina bifida entre 1995-1999 (premières colonnes), 2000-2004 (deuxièmes colonnes) et 2005-2009 (troisièmes colonnes)

Trimestres	Anencéphalie		Céphalocèle		Spina Bifida		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1^{er} trimestre								
1-10 SA	5	4.4	1	3.8	0	0.0	6	2.5
11-14 SA	73	65.2	10	38.5	10	10.0	93	39.1
2^{ème} trimestre								
15-20 SA	28	25.0	12	46.2	36	36.0	76	31.9
21-28 SA	4	3.6	3	11.5	45	45.0	52	21.9
3^{ème} trimestre								
29-32 SA	2	1.8	0	0.0	5	5.0	7	2.9
33-42 SA	0	0.0	0	0.0	4	4.0	4	1.7
Total	112		26		100		238	

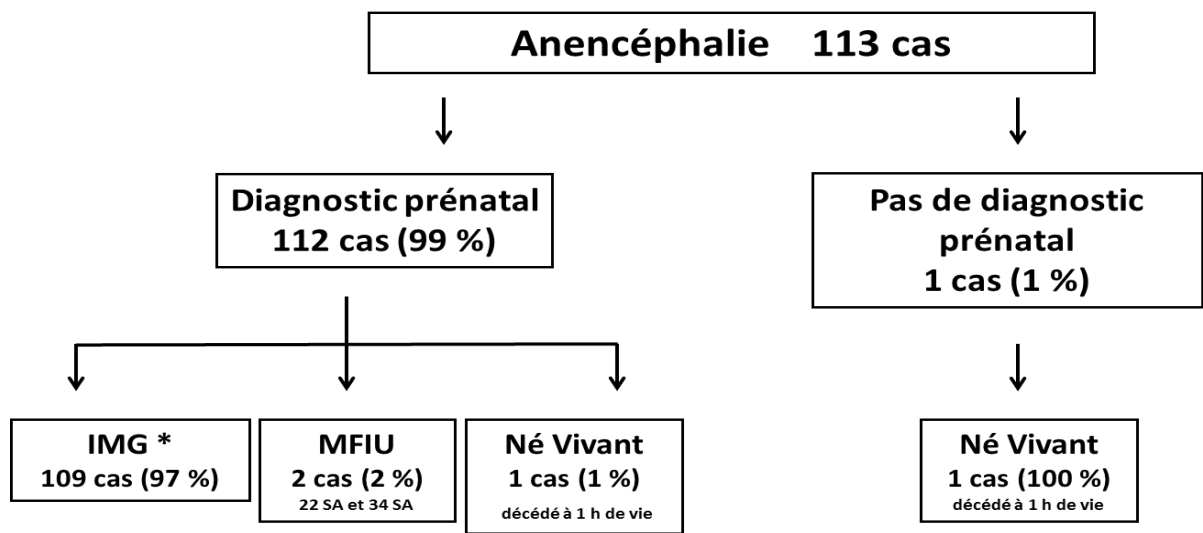
Tableau IV-2 : Taux de détection échographique des différents TFTN aux premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse

A partir des années 1980, les programmes de dépistage anténatal reposaient sur le dosage sérique maternel de l'alphafœtoprotéine (AFP). Au cours des années 1990, l'AFP sérique est largement utilisée compte tenu de la diffusion du dépistage sérique du deuxième trimestre de la trisomie 21 (comportant β -HCG, œstriol et AFP). En France, la surveillance échographique comportant trois échographies à 12, 22 et 32 SA, l'intérêt de l'AFP maternelle est d'alerter sur le risque de TFTN dès 16 SA, avant l'échographie morphologique ; ainsi, dans notre cohorte, parmi les 100 spina bifida diagnostiquées *in utero*, nous avons pu identifier 27 cas pour lesquels le taux perturbé d'AFP constituait le premier indicateur de TFTN conduisant à avancer la date de l'échographie. Actuellement, l'AFP est progressivement abandonnée avec le transfert au premier trimestre du dépistage chromosomique (basé sur le dosage de l'HCG et de la PAPP-A). Il sera ainsi intéressant d'étudier l'impact de cette évolution du dépistage sur le diagnostic prénatal des TFTN [Borrel 2006].

II – 2.6 Devenir de la grossesse

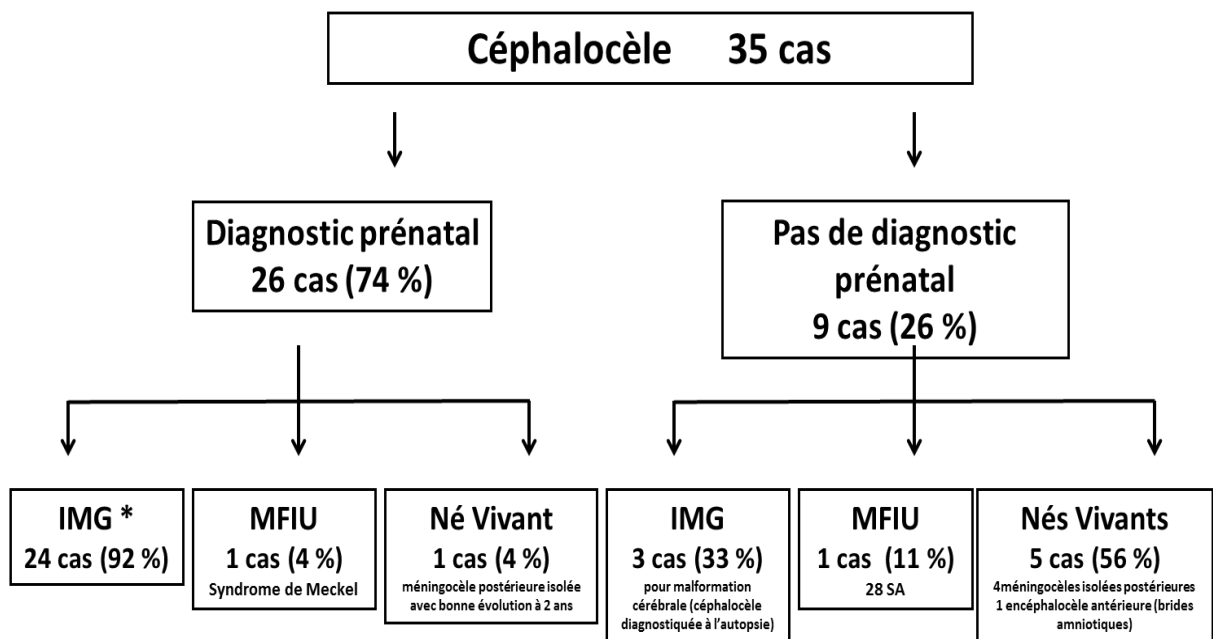
Une interruption médicale de grossesse est réalisée dans 97% (230/238) de l'ensemble des TFTN. Ce chiffre est similaire au 98,3% d'IMG publié dans la récente étude chinoise réalisée par Lu en 2011 [Lu 2011] et plus élevé que le taux moyen (88%) dans 12 pays européens (incluant la France) publié par Boyd en 2008 [Boyd 2008]. L'on ne constate pas de différence statistiquement significative entre les taux d'IMG des différents TFTN (97% pour anencéphalie, 92% pour céphalocèle, 97% pour spina bifida). (Test exact de Fischer, $p=0.37$).

Les âges gestationnels moyens lors de l'IMG sont de 15 SA, 17,3 SA, et 22,9 SA respectivement pour anencéphalie, céphalocèle et spina bifida.



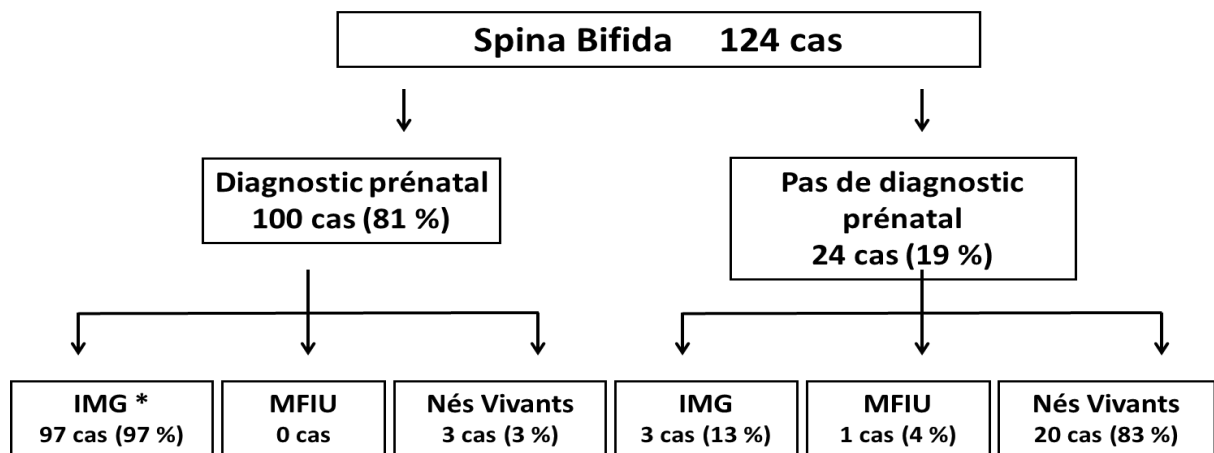
- Age gestationnel moyen lors de l'IMG : 15,0
15,5 SA entre 1995 et 1999
14,5 SA entre 2000 et 2004
15,1 SA entre 2005 et 2009

Figure IV-11 : Devenir des anencéphalies



- * Age gestationnel à l'IMG : 17,3 SA
18,1 SA entre 1995 et 1999
15,8 SA entre 2000 et 2004
17,3 SA entre 2005 et 2009

Figure IV-12 : Devenir des céphalocèles



* Age gestationnel moyen à l'IMG : 22,9 SA
 24,5 SA entre 1995 et 1999
 24,1 SA entre 2000 et 2004
 20,4 SA entre 2005 et 2009

Figure IV-13 : Devenir des spina bifida

De nombreux facteurs sont susceptibles de moduler les taux d'interruptions médicales de grossesse, en particulier les politiques nationales de dépistage et diagnostic prénatal, les possibilités thérapeutiques et leur coût ainsi que les facteurs culturels. En France, la loi de bioéthique adoptée en 1994 et révisée en 2004 établit que « l'interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale peut être pratiquée à tout moment de la grossesse si le fœtus présente une affection d'une particulière gravité, incurable au moment diagnostique ». L'absence d'âge gestationnel seuil peut expliquer les taux élevés d'IMG pour le spina bifida, classiquement diagnostiqué entre 21 et 28 SA. Les développements actuels de chirurgie fœtale des myéломéningocèles pourraient constituer une alternative susceptible de faire évoluer nos pratiques dans un avenir proche [Aztick 2011].

CHAPITRE V

Les fentes oro-faciales

I-Introduction

I-1 Embryologie de la face

Les bourgeons faciaux se développent autour de la 4^{ème} semaine de développement embryonnaire autour du stomodéum (bouche primitive), provisoirement obturé par la membrane pharyngienne. Ces bourgeons sont constitués de tissu mésenchymateux (au sein duquel se développent les structures cartilagineuses, musculaires et osseuses) et d'un revêtement épiblastique. Vers la cinquième semaine, l'on distingue (Figure V-1) :

- le bourgeon frontal (BF), médian, présentant latéralement trois paires de différenciation épithéliale : les placodes olfactives, optiques et otiques. Ce bourgeon donnera à partir de la 6^{ème} semaine les bourgeons nasaux internes (BNI) et les bourgeons nasaux externes (BNE) droits et gauches, séparés par le processus naso-frontal (PNF).
- les deux bourgeons maxillaires (BMS)
- les deux bourgeons mandibulaires ou maxillaires inférieurs (BMI), issus du premier arc branchial.

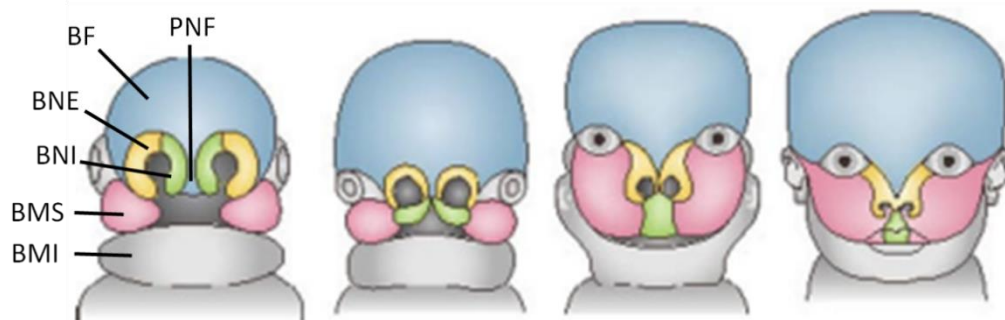


Figure V-1 : Constitution de la face à 3 semaines, 7 semaines, 10 semaines et à terme

(adapté de <http://umvf.univ-nantes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement>)

Vers la 7^{ème} semaine, le cloisonnement de la bouche primitive débute par la fusion médiane des bourgeons nasaux et maxillaires supérieurs, qui vont former à la partie antérieure de la bouche primitive le palais primaire (I). A ce stade, il existe une communication normale entre les cavités nasale et buccale qui ne sont pas encore cloisonnées. Une cloison sagittale médiane, le septum nasal, va descendre du plafond des fosses nasales séparant

nez droit et gauche pendant que les processus palatins, se développant à partir des régions latérales du palais primaire, forment une cloison horizontale. Après abaissement de la langue entre la 7^{ème} et la 10^{ème} semaine, ces différentes cloisons se réunissent sur la ligne médiane, d'avant (sur la papille rétro-incisive) vers l'arrière jusqu'à la luette pour former le palais secondaire (II) (Figure V-2).

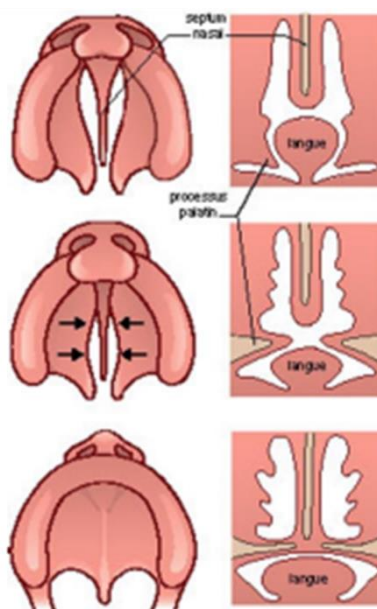


Figure V-2 : Cloisonnement de la bouche primitive à 7 semaines, 8 semaines et 10 semaines

(adapté de <http://umvf.univ-nantes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement>)

I-2 Formation des fentes oro-faciales (Figure V-3)

Les fentes orofaciales représentent un des groupes les plus fréquents de malformations congénitales [Canfield 2006]. Elles regroupent les fentes labiales (FL) et labio-palatines (FLP) d'une part et les fentes palatines (FP) sans fente labiale d'autre part.

La fente labiale ou labio-palatine (FL±P) résulte d'un défaut de fusion total ou partiel du bourgeon maxillaire avec le bourgeon nasal interne lors du 2^{ème} mois embryonnaire (30^{ème} à 45^{ème} jours) [Encha-Razavi 2006]. Cette fente peut être uni- ou bilatérale et réalise un spectre de sévérité étendu allant de la fente labiale simple (encoche de la lèvre rouge), à la fente labio-narinaire (Figure V-3 c,d) et labio-alvéolaire (se prolongeant vers l'arcade dentaire entre l'incisive latérale et la canine) (Figure V-3 e,f) dans le cadre d'une atteinte du seul palais primaire, jusqu'à la forme la plus complète labio-alvéolo-palatine réalisant une atteinte du palais primaire et du palais secondaire (Figure V 3 g,h).

La fente palatine survient plus tard, entre les 7^{ème} et 12^{ème} semaines (après que les bourgeons constitutifs de la lèvre et du palais primaire aient fusionné) et résulte d'une anomalie de fermeture du palais secondaire. Le processus dynamique de fermeture d'avant en arrière est à l'origine de différentes formes anatomiques de fentes postérieures : fente palatine totale concernant le palais dur et le palais mou (ou voile du palais) (Figure V-3 i), fente palatine postérieure ou vélo-palatine ne concernant que le voile (Figure V-3 j). Ces deux types de fentes peuvent être associés à une luvette bifide (Figure V-3 k). La fente postérieure est parfois uniquement sous-muqueuse, de diagnostic difficile.

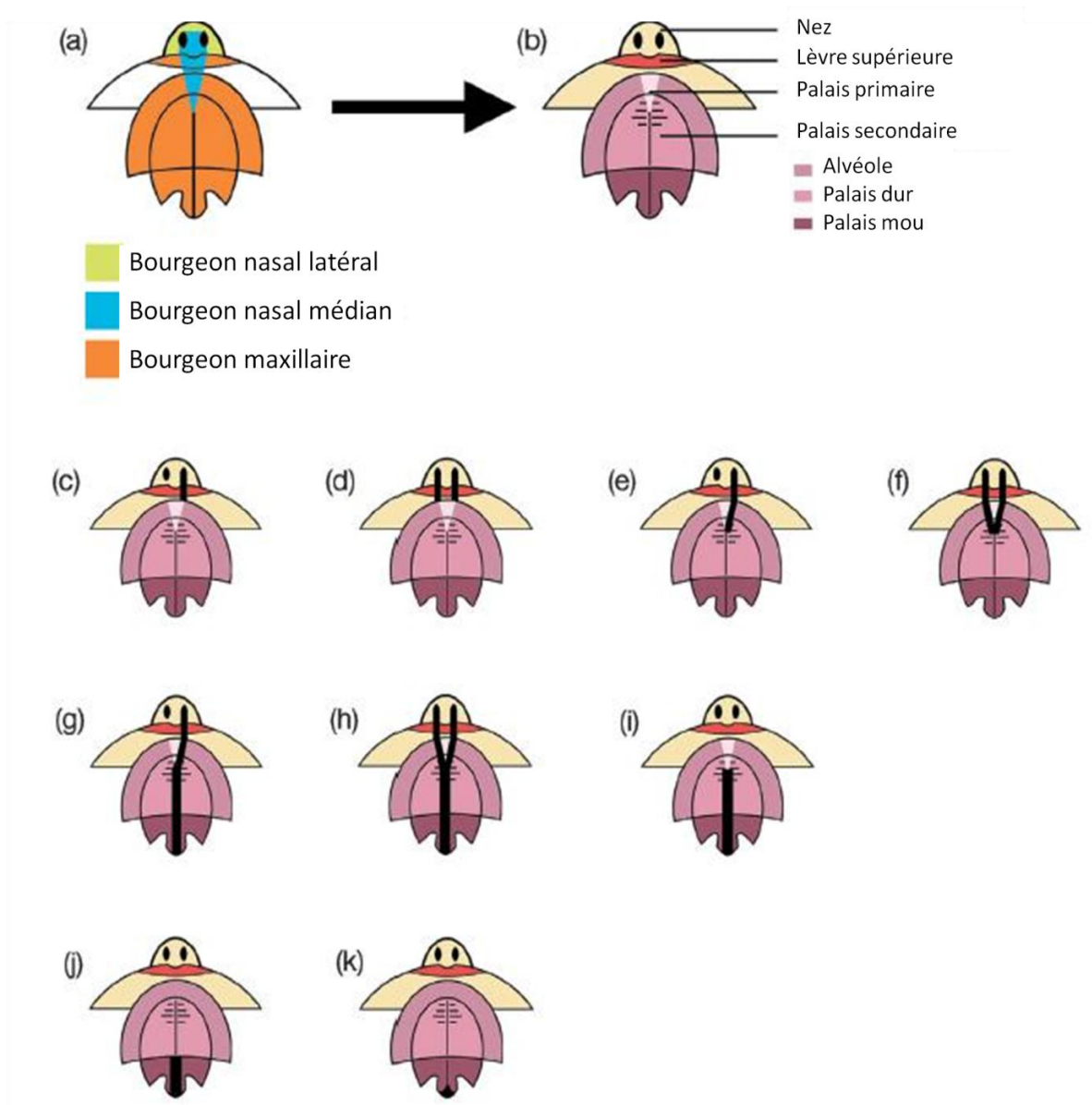


Figure V-3 : Différentes formes anatomiques des fentes labiales, labio-palatines et palatines

I-3 Epidémiologie des fentes oro-faciales

La fréquence des fentes et leur répartition anatomique varient selon les origines géographiques et ethniques et le sexe [Derijke 1996, Croen 1998, Canfield 2006, Murthy 2009]. La prévalence des fentes oro-faciales est de 1/1 000 chez les Caucasiens alors qu'elle est de 2 à 3/1 000 chez les Asiatiques et de 0,2 à 0,3/1 000 chez les Africains [IPDTC Working group 2011]. Le sexe ratio montre une prédominance de garçons pour les FL±P avec un sexe ratio de 1,4 et une prédominance de filles pour les FP avec un sexe ratio de 0,8 [Genisca 2009].

I-4 Etiopathogénie des fentes oro-faciales

Les différences embryologiques, mais aussi épidémiologiques et génétiques ont conduit à distinguer les fentes du palais primaire éventuellement associées à une atteinte du palais secondaire (FL±P) des fentes du seul palais secondaire (FP) [Sprintz 2001, Murray 2002].

Les fentes peuvent être isolées résultant d'une interaction entre facteurs environnementaux et génétiques, ou associées à d'autres malformations congénitales dans le cadre d'éventuels syndromes d'origine génétique ou tératogène [Derijke 1996, Croen 1998, Sprintz 2001, Murray 2002, Canfield 2006, Encha-Razavi 2008, Genisca 2009, Murthy 2009, IPDTC Working group 2011].

I-4.1 Facteurs génétiques

- Fentes isolées : Dans les formes isolées, l'existence de facteurs génétiques est corroborée par les variations ethniques (persistant après migration), le sexe-ratio mais également les études de jumeaux, avec une concordance phénotypique de 40 à 50% en cas de grossesse monozygote, et de seulement 3 à 5% en cas de grossesse dizygote [Mitchell 2002].
 - *Fentes labiales et labio-palatines* : Le risque de récurrence de FL ou FLP augmente de façon empirique en fonction du nombre d'individus atteints dans la

famille : si un seul individu est atteint, le risque de récurrence est de 4% pour sa fratrie et 4% pour sa descendance ; si un parent et son enfant sont atteints, le risque pour un autre enfant devient 14% ; si deux frères ou sœurs sont atteints, le risque pour un troisième membre de la fratrie passe à 9% [Curtis 1961].

L'implication de plusieurs gènes a été discutée dans les FL ou FLP isolées (*OFC1* à *OFC13*). Certains de ces gènes sont également impliqués dans des formes syndromiques de fentes. Ainsi, le gène *MSX1* (*OFC5*), initialement décrit chez des individus présentant de façon variable une fente labiale et/ou palatine, des agénésies dentaires, et des malformations des ongles avec une transmission autosomique dominante, serait responsable de 2% des fentes isolées ou associées à des agénésies dentaires [Jezevski 2003]. De même, des polymorphismes intragéniques du gène *IRF6* (*OFC6*), impliqué dans le syndrome de Van Der Woude associant une FL±P ou une FP à des fistules ou dépressions de la lèvre inférieure, ont été identifiés dans des familles porteuses de FL±P isolées, démontrant l'implication de ce gène dans la formation de la face [Zuccherro 2004 ; Rahimov 2008]. Nous citerons également le gène *PVRL1* (*OFC7*), rapporté dans un type de dysplasie ectodermique avec FL±P, malformations des mains et possible déficience intellectuelle mais également dans des FL±P isolées [Sozen 2001]. Des mutations dans le gène *P63* (*OFC8*) sont responsables de nombreux syndromes avec fentes (Syndrome Ectrodactylie - Dysplasie Ectodermique - Fente faciale (EEC3), syndrome des mains et pieds fendus (SHFM4 et 6), syndrome Ankyloblépharon - anomalies Ectodermiques - Fente labiopalatine (AEC), syndrome ADULT (acro-dermato-unguéal-lacrimal-dentaire), syndrome « Limb-Mammary », syndrome Rapp-Hodgkin), mais ont été également identifiées dans des formes non syndromiques de fentes [Leoyklang 2006]. Enfin, le gène *BMP4* (*OFC11*), impliqué dans la microphthalmie de type 6, est également muté dans des cas familiaux de FLP [Suzuki 2004] : de façon intéressante, la même mutation, Arg198Ser, a été identifiée chez un enfant présentant une FLP et chez un enfant atteint de microphthalmie de type 6 [Reis 2011].

- *Fentes palatines* : Le risque de récurrence en cas de fente palatine est estimé à 2% pour la fratrie, 6% pour la descendance et 15% en cas de fente dans la fratrie et chez un parent [Curtis 2011].

Les gènes identifiés dans les FP isolées sont moins nombreux que ceux impliqués dans les FLP même si plusieurs familles avec une transmission autosomique dominante ont été rapportées [Jenkins 1980]. Nous citerons le gène *SATB2* dans lequel une mutation a été identifiée chez un patient présentant une FP et une déficience intellectuelle [Leoyklang 2007] et les gènes *MSX1* et *IRF6*, précédemment cités dans les FLP isolées [Van den Boogaard 2000, Zuccherro 2004].

Que ce soit pour les FLP ou les FP, des études d'association ont permis de démontrer que certains polymorphismes étaient préférentiellement associés à la survenue de la fente, corroborant ainsi l'hypothèse du modèle multifactoriel [Beaty 2011, Ludwig 2012].

- Fentes syndromiques

A ce jour, il existe plus de 500 syndromes génétiques avec FL±P (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/). Le tableau V-1 en propose une synthèse (adapté de Dixon et al., 2011) [Dixon 2011]

Type de Fente	Syndrome	Gène
FL±P	Anomalies du développement – Surdité – Dystonie (AD)	<i>ACTB1</i>
	Cancer gastrique familial et FLP	<i>CDH1</i>
	Dysplasie cranio-fronto-nasale	<i>EFNB1</i>
	Syndrome de Roberts	<i>ESCO2</i>
	Holoprosencéphalie	<i>GLI2</i>
	Syndrome type « Oro-facio-digital »	<i>GLI3</i>
	Syndrome Hydrolethalus	<i>HYLS1</i>
	Syndrome de Van Der Woude/ des pterygia poplités	<i>IRF6</i>
	Retard mental liée à l'X et FL±P	<i>PHF8</i>
	Syndrome de Gorlin	<i>PTCH1</i>
	Dysplasie ectodermique – FLP	<i>PVRL1</i>
	Holoprosencéphalie	<i>SHH</i>
	Holoprosenc�phalie	<i>SIX3</i>
	Syndrome Branchio-oculo-facial	<i>TFAP2A</i>

	Holoprosencéphalie	<i>TGIF</i>
	Ectrodactylie-Dysplasie ectodermique-Fente	<i>TP73L</i>
	Ankyloblépharon- Dysplasie ectodermique-Fente	<i>TP73L</i>
	Tétra-amélie avec FLP	<i>WNT3</i>
FP	Syndrome Oculo-facio-cardio-dentaire	<i>BCOR</i>
	Syndrome CHARGE	<i>CHD7</i>
	Syndrome des pterygia multiple de type Escobar	<i>CHRNG</i>
	Syndrome de Stickler type 1	<i>COL2A1</i>
	Syndrome de Stickler type 2	<i>COL11A1</i>
	Syndrome de Stickler type 3	<i>COL11A2</i>
	Desmostérolose	<i>DHCR24</i>
	Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>
	Syndrome de Miller	<i>DHOH</i>
	Dysplasie crânio-fronto-nasale	<i>EFNB1</i>
	Syndrome de Kallmann	<i>FGFR1</i>
	Syndrome de Crouzon	<i>FGFR2</i>
	Syndrome d'Apert	<i>FGFR2</i>
	Syndromes Oto-Palato-Digital de type 1 et 2	<i>FLNA</i>
	Syndrome de Larsen ; Atélostéogénèse	<i>FLNB</i>
	Lymphoedème héréditaire-distichiasis	<i>FOXC2</i>
	Syndrome de Bamforth-Lazarus	<i>FOXE1</i>
	Syndrome de type « Oro-Facio-Digital »	<i>GLI3</i>
	Syndrome de Van Der Woude/ des pterygia poplités	<i>IRF6</i>
	Syndrome d'Andersen	<i>KCNJ2</i>
	Syndrome de Kabuki	<i>MLL2</i>
	Syndrome de Cornelia de Lange	<i>NIPBL</i>
	Retard mental lié à l'X	<i>PQBPI</i>
	Nanisme diastrophique	<i>SLC26A2</i>
	Dysplasie campomélique	<i>SOX9</i>
	Séquence de Pierre Robin	<i>SOX9</i>
	Syndrome de DiGeorge	<i>TBX1</i>
	FP et ankyloglossie liées à l'X	<i>TBX22</i>
	Syndrome de Treacher Collins	<i>TCOF1</i>

	Syndrome de Loeys-Dietz	<i>TGFBR1</i>
	Syndrome de Loeys-Dietz	<i>TGFBR2</i>
	Syndrome de Saethre-Chotzen	<i>TWIST1</i>
FL médiane	Syndrome d'Opitz G/BBB	<i>MID1</i>
	Syndrome Oro-Facio-Digital de type 1	<i>OFD1</i>

I- 4.2 Facteurs environnementaux

Le rôle des facteurs environnementaux a été mis en évidence dans la survenue des fentes labio/palatines et palatines. Nous citerons les toxiques (tabac, alcool, nitrosamines, solvants organiques, radiations ionisantes, certains médicaments (topiramate) et certains facteurs maternels (déficit en folates, hyperthermie, stress, obésité) [Murray 2002, Murthy 2009].

I-5 Fentes oro-faciales et diagnostic prénatal

Depuis les années 1980, le diagnostic prénatal des FL ou FLP est possible grâce à l'échographie. La découverte d'une fente oro-faciale en anténatal conduit à réaliser un bilan échographique approfondi à la recherche d'autres malformations pouvant faire évoquer un syndrome polymalformatif. La découverte prénatale permet également aux parents de se préparer psychologiquement à la naissance de l'enfant et d'appréhender le schéma de réparation chirurgicale postnatale.

II – Etude à partir du registre de malformations congénitales d'Alsace

Cette étude a pour objectifs d'analyser les données cliniques (types anatomiques, malformations associées et syndromes) et épidémiologiques (prévalence, sexe-ratio) des fentes oro-faciales et d'évaluer l'efficacité du diagnostic prénatal (fréquence et concordance du diagnostic, devenir des fœtus).

II-1 Patients et Méthodes

II-1.1 Critères d'inclusion

La population d'intérêt est celle des mères vivant et accouchant dans le seul département du Bas-Rhin entre 1995 et 2009. Au cours de cette période de 15 ans, 192 391 naissances (nés vivants et morts fœtales *in utero*) sont enregistrées.

Sont inclus les dossiers de fentes du palais primaire FL±P (fentes labiales (FL), labio-alvéolaires (FLA) et labio-alvéolo-palatines (FLAP)) ainsi que les fentes palatines (FP) sans atteinte du palais primaire chez les enfants nés vivants et jusqu'à l'âge de 24 mois, les morts fœtales *in utero* après 22 semaines d'aménorrhée, ainsi que les fœtus ayant fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (IMG) quel que soit le terme. Les autres types de fentes faciales (fentes latérales, défauts faciaux dans le cadre de séquence des brides amniotiques) sont exclus. Le diagnostic est établi après recueil et analyse des données échographiques, pédiatriques, opératoires ou fœtopathologiques pour chaque dossier recensé.

II-1.2 Critères d'analyse

Les données suivantes sont analysées : type anatomique (à partir de l'examen clinique et du compte-rendu opératoire), latéralité, malformations associées, syndromes chromosomiques ou géniques associés, âge au diagnostic, données échographiques prénatales, issue de la grossesse et survie postnatale.

L'exhaustivité du recueil au sein du registre est probablement proche de 100 % pour les enfants porteurs d'une FL±P et pris en charge dans les services de pédiatrie et chirurgie infantile. Les cas non repérés peuvent correspondre à des enfants dont la fente, notamment postérieure et sous-muqueuse, n'aurait pas été diagnostiquée avant l'âge de 2 ans, ou à des fœtus ou des enfants décédés sans diagnostic posé ni en anténatal ni en postnatal (notamment à l'examen fœtopathologique).

II-2 Résultats

II- 2.1 Prévalence, Type et Répartition des fentes oro-faciales

Un total de 398 FL±P et FP est collecté, se répartissant en 252 FL±P (63%) et 146 FP (37%). La prévalence de l'ensemble des fentes est de 2,1/1000 [1,9-2,3] pour l'ensemble des naissances (1,3 pour les FL±P ; 0,8 pour les FP). La répartition annuelle des cas est représentée sur la figure V-4.

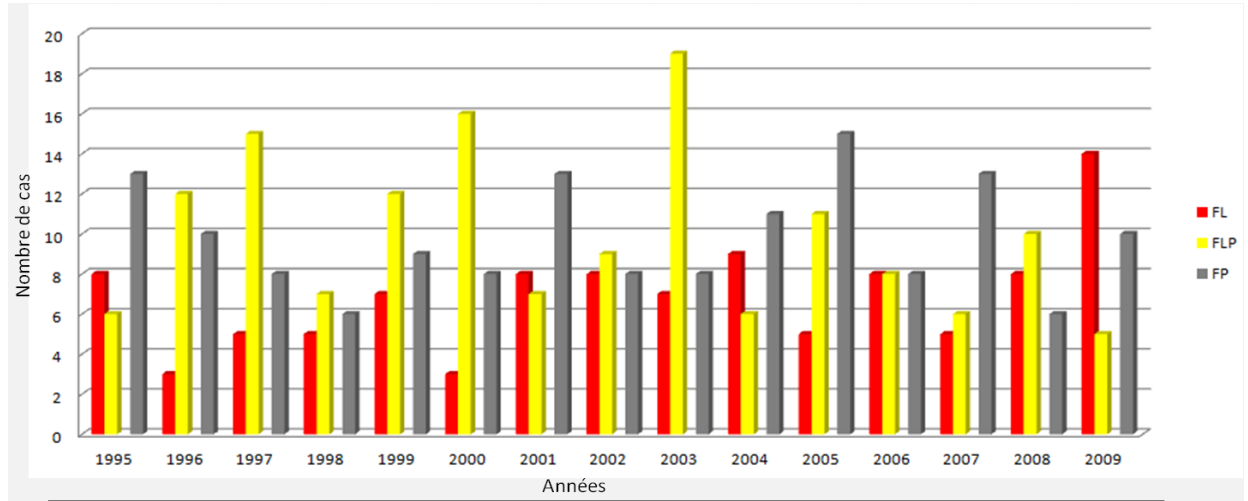


Figure V-4 : Répartition des fentes, FL, FLP et FP au cours de la période 1995-2009

II – 2.2 Caractéristiques générales

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

Il existe un excès de garçons avec un sexe ratio de 1,6 (157/96). L'âge maternel moyen est de 28,9 ans, l'âge paternel moyen de 32,2 ans.

Parmi les 162 formes isolées non syndromiques, une récurrence intra-familiale est retrouvée dans 42 cas (26%), à 9 reprises dans la fratrie (6%), à 7 reprises chez un parent (4%), à 5 reprises chez un grand-parent (3%) et à 21 reprises chez des apparentés plus éloignés (13%).

La fécondation est naturelle et spontanée dans 243 cas ; 2 cas d'induction d'ovulation, 2 cas d'insémination intra-utérine et 5 cas de fécondation *in vitro* (FIV) dont 1 FIV ICSI (intracytoplasmic sperm injection) sont signalés.

Une grossesse gémellaire est rapportée pour 5 dossiers. Il s'agit de 3 grossesses bichoriales biamniotiques et de 2 monochoriales biamniotiques dizygotes mais à chaque fois avec un seul des jumeaux atteints.

Une consanguinité est rapportée à 5 reprises avec 3 cas d'unions entre cousins germains (une fente isolée, deux fentes associées mais non étiquetées précisément sur le plan syndromique) et 2 cas d'unions entre apparentés plus éloignés (fentes isolées).

- Fentes Palatines

Il y a autant de garçons que de filles. Le sexe ratio est de 1. L'âge maternel moyen est de 28,9 ans, l'âge paternel moyen de 32 ans.

Parmi les 63 formes isolées non syndromiques, une récurrence intra-familiale est retrouvée dans 11 cas (17%), à 2 reprises dans la fratrie, à 2 reprises chez un parent et à 7 reprises chez des apparentés plus éloignés. Des antécédents familiaux sont retrouvés dans les cas de fentes palatines syndromiques : 1 cas de syndrome de Larsen chez un père et son fils, 1 cas de syndrome de Stickler chez un père et son fils.

La fécondation est naturelle et spontanée dans 142 cas ; 1 cas d'induction d'ovulation, 1 cas d'insémination intra-utérine et 2 cas de fécondation *in vitro* sont signalés.

Une grossesse gémellaire est rapportée pour 6 dossiers. Il s'agit de 5 grossesses bichoriales biamniotiques avec un seul des jumeaux atteints et une monochoriale biamniotique avec les deux atteints (l'un d'une FP complète et l'autre d'une FP postérieure).

Une consanguinité est rapportée à 9 reprises avec 6 cas d'unions entre cousins germains (1 cas de séquence d'immobilité fœtale syndromique d'origine musculaire de transmission autosomique récessive, 1 cas de syndrome de Meckel, 2 cas de fentes associées avec diagnostic syndromique non étiqueté, 2 cas de fente isolée) et 3 cas d'unions entre apparentés plus éloignés (1 cas de syndrome de Larsen, 1 cas de syndrome de Meckel et 1 cas de fente associée avec diagnostic syndromique non étiqueté).

II – 2.3 Formes anatomiques

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

Les FL±P se répartissent en 41% (103/252) de fente labiale ou labio-alvéolaire (FL) et 59% (149/252) de fente labio-palatine (FLP). Parmi les fentes labiales ou labio-alvéolaires,

76% sont unilatérales (78/103) dont 47% droites (37/78) et 53% gauches (41/78), 18% sont bilatérales (19/103) et 6% sont médianes (6/103). Parmi les fentes labio-palatines, 59% sont unilatérales (88/149) dont 44% droites (39/88) et 56% gauches (49/88), 40% sont bilatérales (59/149) et 1% sont médianes (2/149). Le caractère unilatéral ou bilatéral ainsi que la latéralité sont schématisés sur la figure V-5.

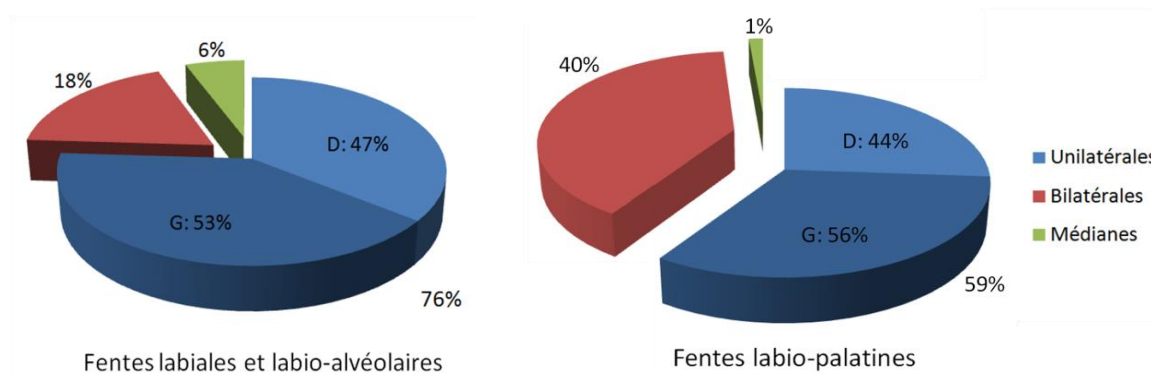


Figure V-4 : Répartition des fentes labiales et labio-alvéolaires et des fentes labio-palatines suivant leur caractère unilatéral, bilatéral ou médian

- Fentes Palatines

Les 146 cas de FP se répartissent en 65 FP totales avec une atteinte du palais osseux et du voile (45%) et 81 postérieures avec une atteinte exclusive du voile du palais (55%) ; 29 séquences de Pierre Robin sont recensées (20% de l'ensemble des FP). La fente postérieure est uniquement sous-muqueuse dans 12 cas (8%). Parmi les 146 FP, 12 (8%) sont associées à une lèvre bifide.

II – 2.4 Malformations et syndromes associés (Figure V-6)

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

Les FL±P sont isolées dans 64% des cas (162/252), associées à d'autres malformations congénitales dans 36% (90/252). Les malformations les plus fréquentes concernent le cerveau (36 cas), les extrémités (33 cas), le cœur (30 cas), les reins (25 cas), l'œil (15 cas) et le tube digestif (13 cas).

Un caryotype est réalisé dans 69% des FL±P (174/252). Les 78 cas sans caryotype sont tous isolés (sauf 1 cas uniquement associé à une duplicité pyélo-calicielle mais sans autre argument pour un syndrome particulier) et les enfants présentent tous un développement psycho-moteur normal à l'âge de deux ans. Quarante anomalies chromosomiques sont identifiées correspondant à 23% (40/174) des FL±P caryotypées et 44% (40/90) de l'ensemble des FL±P associées. Les anomalies chromosomiques sont dominées par la trisomie 13 (22 cas, 24% des FL±P associées) et la trisomie 18 (7 cas, 8% des FL±P associées) qui représentent, à elles deux 73% (29/40) des FL±P chromosomiques. Les autres anomalies de nombre des chromosomes sont : 2 triploïdies, 1 tétrasomie 9p homogène, 1 trisomie 22 en mosaïque, 1 tétrasomie 12 p en mosaïque et 1 monosomie 21 en mosaïque. Les anomalies chromosomiques de structure comprennent 1 délétion 1q23-q25, 1 délétion 4pter, 1 inversion – duplication du bras court du chromosome 9, 1 délétion 7q33-qter et 1 translocation déséquilibrée avec trisomie partielle 14q et monosomie partielle 6q.

Des syndromes géniques ou des associations génétiques sont identifiés dans 15 cas de FL±P, soit 6% (15/252) de l'ensemble des FL±P et 17% (15/90) des fentes associées : 3 syndromes de Van der Woude, 3 holoprosencéphalies syndromiques, 2 syndromes CHARGE, 2 syndromes EEC (Ectrodactylie – dysplasie Ectodermique – Fente faciale), 1 syndrome BOF (branchio-oculo-facial), 1 syndrome de Treacher-Collins, 1 syndrome de Nager, 1 dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (Goldenhar) et 1 syndrome de Meckel.

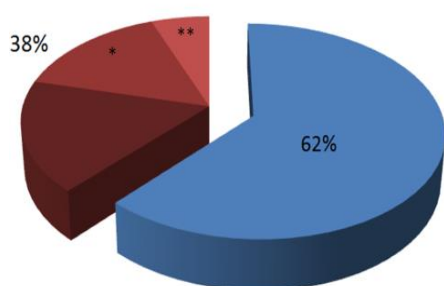
- Fentes Palatines

Les FP sont isolées dans 43% des cas (63/146), associées à d'autres malformations congénitales dans 57% des cas (83/146). Les malformations les plus fréquentes concernent le cœur (22 cas), le cerveau (21 cas), les reins (20 cas), les extrémités (18 cas) et les membres (14 cas). Une dysmorphie faciale est rapportée dans 29 cas.

Un caryotype est réalisé dans 67% de FP (98/146). Les 48 cas sans caryotype sont 46 formes isolées et 2 formes associées non syndromiques chez des enfants dont le développement psycho-moteur à l'âge de deux ans est normal. Douze anomalies chromosomiques sont identifiées correspondant à 12% (12/98) des FP caryotypées et 14% (12/83) des FP associées. Les anomalies chromosomiques sont dominées par la microdélétion 22q11.2 ou syndrome vélo-cardio-facial ou de « Di George » (5 cas, 6% des FP associées). Les autres anomalies de nombre des chromosomes sont : 2 triploïdies, 1 trisomie 18 et 1 syndrome des aneuploïdies

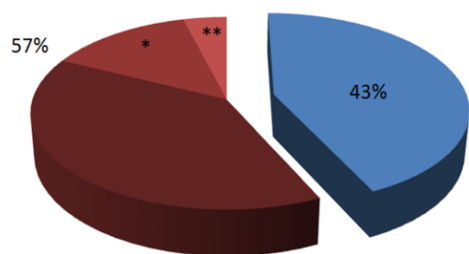
variées. Les anomalies chromosomiques de structure comprennent 1 chromosome 15 en anneau, 1 délétion 4qter, et 1 délétion 11q13.5-q14.2.

Des syndromes géniques ou apparentés sont identifiés dans 17 cas de FP, soit 12% (17/146) de l'ensemble des FP et 20% (17/83) des FP associées. Sont recensés : 2 syndromes X-Fragile, 2 syndromes de Meckel, 2 syndromes de Stickler, 2 syndromes de Larsen, 1 syndrome de Nager, 1 syndrome oro-facio-digital de type 1 (OFD1), 1 syndrome de Kniest, 1 syndrome de Cornelia de Lange, 1 nanisme thanatophore et 1 cas d'ostéochondrodysplasie non étiquetée, 1 syndrome de Fryns, 1 cas de séquence d'immobilité fœtale d'origine myogène et 1 cas de syndrome de Silver-Russel-like.



Fentes Labiales et labio-palatines

Figure V-5 : Répartition des fentes labiales et labio-palatines selon leur caractère isolé ou associé



Fentes Palatines

- Isolées
- Associées
- * Anomalies chromosomiques
- ** Syndromes géniques

II – 2.5 Diagnostic prénatal – Diagnostic postnatal

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

Le diagnostic des FL±P est prénatal dans 136 cas sur 252 cas (54%) et postnatal dans 116 cas (46%). Le taux de détection échographique varie selon les années, de 29% en 1995 (4/14)

et 2002 (5/17), à 88% (14/16) en 2006 (Figure V-7). L'âge gestationnel moyen de diagnostic échographique est de 24 SA.

Le taux de détection passe de 43% (34/80) entre 1995 et 1999 à 53% (49/92) entre 2000 et 2004 et à 66% (53/80) entre 2005 et 2009. L'âge gestationnel moyen de diagnostic échographique évolue de 25,6 à 23,3 puis 22,6 SA sur ces mêmes périodes. Parmi les 136 FL±P diagnostiquées en anténatal, 99 (73%) étaient considérées comme isolées à l'échographie ; 22 parmi ces 99 cas (22%) se sont avérées finalement associées à d'autres malformations.

Parmi les 116 diagnostics postnataux de FL±P, 25 (22%) sont réalisés à l'autopsie après IMG pour un syndrome malformatif avec fente non vue en anténatal et 91 (78%) à la naissance.

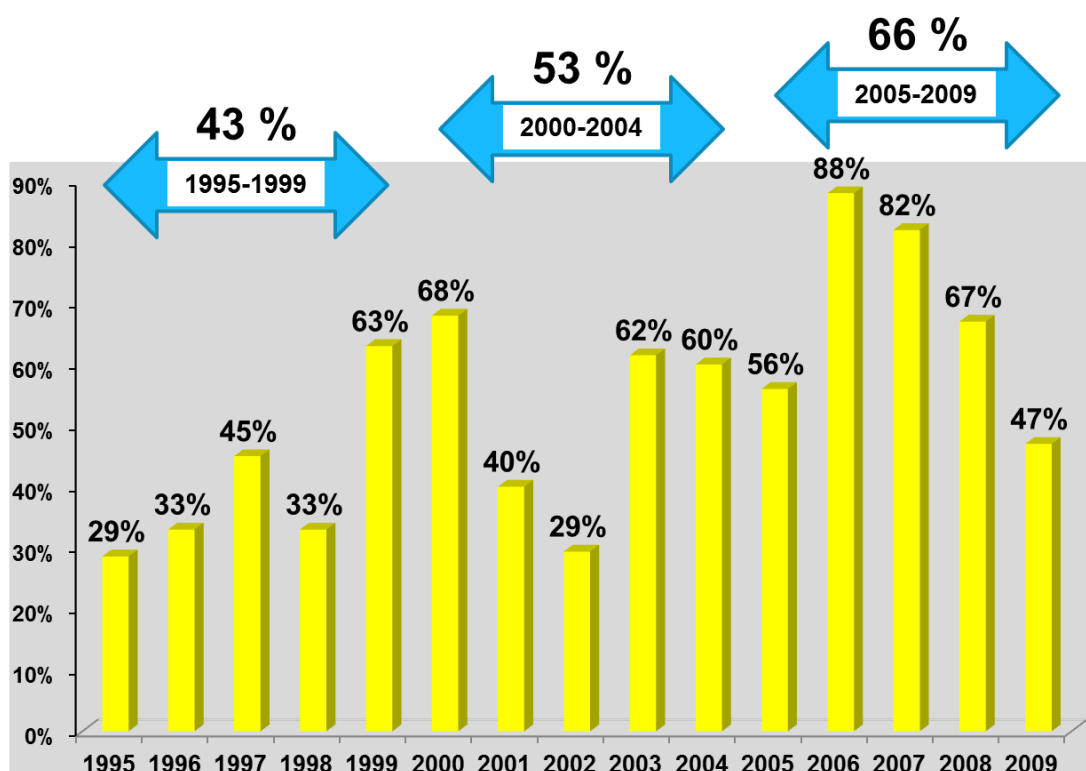


Figure V-6 : Taux de diagnostic prénatal des FLP entre 1995 et 2009, les flèches représentent les périodes de 5 ans 1995-1999, 2000-2004 et 2005-2009.

- Fentes Palatines

Le diagnostic est prénatal dans 3 cas seulement (2%) et postnatal dans 143 cas (98%). Parmi les 143 diagnostics postnatals de FP, 19 (13%) sont réalisés à l'autopsie après IMG pour syndrome malformatif avec fente non vue en anténatal ou MFIU, 80 (56%) à la naissance, 24 (17%) au cours de la première semaine, 4 (3%) entre la deuxième semaine et la quatrième semaine, 10 (7%) entre 2 mois et 1 an, et 1 (1%) après l'âge de 1 an.

II – 2.6 Issues

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

197 enfants sont nés vivants (78%) et leur survie est supérieure à 5 ans dans 193 cas. Les issues défavorables en postnatal concernent 4 cas de décès postnataux (1 décès à la naissance, 1 à 4 mois, 1 à 16 mois, 1 à 2 ans 7 mois) dans des formes associées. Les issues défavorables en prénatal concernent 55 FL±P toutes associées et se répartissent en 48 cas d'IMG (19%) et 7 MFIU (3%).

- Fentes Palatines

Parmi les 128 enfants (88%) nés vivants, la survie est supérieure à 5 ans dans 123 cas. Les issues défavorables en postnatal concernent 5 cas de FP toutes associées (2 décès dans la première semaine, 2 décès entre 2 et 12 mois et 1 décès à 4 ans et demi). Les issues défavorables en prénatal concernent 18 FP toutes associées et se répartissent en 15 cas (10%) d'IMG et 3 cas (2%) de MFIU.

II – 3 Discussion

II – 3.1 Prévalence

Dans notre étude, la prévalence des fentes oro-faciales est de 2,1 pour 1 000 naissances totales [1,9-2,3], soit environ 1 cas pour 475 naissances. La prévalence des FL±P est de 1,3 pour 1 000 [1,2–1,5], tandis que la prévalence des FP est de 0,8 pour 1 000 [0,6-0,9]. La proportion des fentes oro-faciales est de 6% parmi l'ensemble des cas malformés au cours de la période 1995-2009 dans le registre de Malformations Congénitales d'Alsace.

La prévalence des fentes est supérieure à celle rapportée par le registre de Paris au cours de la même période avec 1,5 pour 1 000 naissances totales, 0,9 pour 1 000 pour les FL±P et 0,6 pour les FP (www.eurocat-network.eu). Si la période de recrutement (jusqu'aux 2 ans de l'enfant pour le registre Alsacien, uniquement au cours du séjour en maternité pour celui de Paris) peut expliquer la différence pour les FP dont le diagnostic est parfois tardif, à l'âge de plusieurs semaines ou mois, il ne peut rendre compte de la différence de prévalence pour les FL±P dont le diagnostic est aisé et précoce.

La prévalence des FL±P a été rapportée dans de nombreux pays et parmi différents groupes ethniques, révélant d'importantes variations allant de 0,2/1 000 en Afrique du Sud à 2/1 000 au Japon ou en Chine [Tolarova 1987, Derijke 1996, Hagberg 1998, Shaw 2001, DeRoo 2003, Forrester 2004, Hashmi 2005, Li 2008, Murthy 2009, IPDTC Working Group 2011, Greenless 2011]. La prévalence des FL±P dans notre étude est concordante avec celles rapportées en Europe de l'Ouest autour de 1,2 pour 1 000 [Deijke 1996]. Une des hypothèses pouvant expliquer la différence de prévalence des FL±P entre les Registre de Paris et d'Alsace pourrait être la proportion de population immigrée d'Afrique plus importante à Paris et sa périphérie qu'en Alsace.

La prévalence des FP est plus faible et ne semble pas subir les mêmes variations ethniques ; les prévalences rapportées par les différentes études sont autour de 0,6-0,9/1 000 [Hagberg 1998, DeRoo 2003, Forrester 2004, Hashmi 2005, Li 2008, IPDTC Working Group 2011] ce qui est concordant avec notre étude.

II – 3.2 Sexe ratio

Il existe une prédominance masculine nette pour les FL±P (sexe ratio : 1,6) non retrouvée pour les FP (sexe-ratio : 1). Cette différence de répartition est retrouvée chez d'autres auteurs : Genisca *et al.*, en 2009, retrouve un sexe ratio de 1,3 et de 1,5 pour les FL et les FLP mais de 0,8 pour les FP [Genisca 2009] ; d'autres études observent des chiffres comparables [Tolarova 1987, Hagberg 1998, Shaw 2001, DeRoo 2003, Forrester 2004, Hashmi 2005, Vallino-Napoli 2006, Li 2008, Gregg 2008, Murthy 2009, Basseri 2011].

Les différences de sexe-ratio font suggérer des mécanismes étiologiques différents entre ces deux formes anatomiques.

II – 3.3 Type anatomique

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

Les FLP sont significativement plus fréquentes (149/252, 59%) dans notre registre que les fentes labiales ou labio-alvéolaires (103/252, 41%) ($p < 0,0001$). Ces chiffres sont tout à fait concordants avec ceux de la littérature. Dans la récente étude de l'International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC) *Working Group* publiée en 2011 à partir des données de 54 registres (dont le nôtre) répartis dans 30 pays différents, la proportion globale des FLP est de 66,9% avec des extrêmes allant de 31,6% (Israël) à 85,7% (Michigan) [IPDTC 2011]. Au sein des 11 registres d'Europe de l'Ouest, cette proportion est de 65%. Dans l'étude de Calzolari *et al.* incluant 23 registres (dont le nôtre) dans 14 pays européens, la proportion de FLP est de 63,4% [Calzolari 2007].

Les FL sont bilatérales seulement dans 18% des cas (19/103) alors que les FLP le sont dans 40% des cas (59/149) ; la différence est statistiquement significative ($p = 0,0004$). Ces chiffres sont supérieurs à ceux rapportés par l'IPDTC *Working Group*, respectivement de 10,3% et 30,2% [IPDTC 2011]. Dans son étude, Genisca *et al.* observe une fréquence de fentes bilatérales de 7% pour les FL et de 30% pour les FLP [Genisca 2009]. Dans notre registre, les FL±P unilatérales sont à prédominance gauche tant les FL (42/79, 53%), que les FLP (48/88, 55%). Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,86$). Dans la littérature, les FL et les FLP sont également plus fréquemment rapportées à gauche,

respectivement 62 et 59% dans l'étude de Genisca *et al.* et 63,1 et 58,9% dans l'étude de l'IPDTC Working Group [Genisca 2009, IPDTC 2011].

- Fentes Palatines

Parmi les fentes palatines, les fentes uniquement vélares sont prédominantes (55%), ce qui rend compte probablement du délai de diagnostic (parmi les 126 cas de FP nés vivants, 15 n'ont été diagnostiqués qu'après la première semaine de vie). Les séquences de Pierre Robin représentent 22% de l'ensemble des FP dans notre étude ; ce résultat est concordant avec l'étude de Genisca *et al.* retrouvant 23% de séquences de Pierre Robin parmi les FP [Genisca 2009].

II – 3.4 Malformations associées et syndromes chromosomiques

- Fentes Labiales et Labio-Palatines

Les FL±P sont associées dans 36% des cas (29% pour les FL, 41% pour les FLP ; différence non significative ($p=0,06$)), ce qui est plus élevé que les chiffres d'autres équipes [Derijke 1996, IDTOC Working Group 2011], plutôt autour de 10% pour les FL et 20% pour les FLP. La réalisation d'un bilan malformatif quasi-systématique chez les enfants nés-vivants ainsi que l'inclusion de fœtus polymalformés ayant donné lieu à une IMG dans notre registre, ce qui n'est pas le cas dans toutes les études, peut expliquer cette différence. Nos résultats ont une meilleure concordance avec ceux rapportés par Calzolari *et al.* en Europe [Calzolari 2007] qui retrouve 20,8% de FL associées et 34% de FLP associées. Néanmoins, nos résultats qui mettent en évidence un risque de malformations associées d'autant plus important que la fente est importante et bilatérale sont concordants avec ceux énoncés par d'autres équipes [Derijke 1996, Tolarova 1987, Stoll 2000, Harville 2005] ; l'IPDTC Working Group retrouve 14,4% de malformations associées dans les FL unilatérales, 23,4% de malformations associées dans les FL bilatérales, 25,8% dans les FLP unilatérales et 35,3% dans les FLP bilatérales [IPDTC Working Group 2011].

- Fentes Palatines

Les FP sont isolées dans 43% des cas (63/146), associées à d'autres malformations congénitales dans 57% (83/146). Dans la littérature, la fréquence des malformations associées

pour les FP est très variable, avec des études retrouvant 25% ou moins d'anomalies associées [IPDTC Working Group 2011] et d'autres qui rapportent de 40 à 70% [Tolarova 1987, Stoll 2000, Shaw 2001, Forrester 2004]. Les séquences de Pierre Robin sont plus souvent associées (21/32, 66%) que les FP sans séquence de Pierre Robin (60/114, 53%) mais de façon non significative ($p=0,19$).

Notre étude montre que les FP sont significativement plus fréquemment associées à d'autres malformations que les FL±P ($p<0,0001$). Les malformations les plus fréquentes pour l'ensemble des fentes concernent le cerveau, les extrémités, les reins, et le cœur, ce qui est concordant avec la littérature [Calzolari 2007, IPDTC Working Group 2011].

Parmi les FL±P, 40 anomalies chromosomiques sont identifiées soit 16% (40/252) de l'ensemble des FL±P et 44% (40/90) des fentes associées. Parmi les FP, 12 anomalies chromosomiques sont identifiées correspondant à 8% (12/146) de l'ensemble des FP et 14% (12/83) des fentes associées. Ces résultats sont concordants mais un peu plus élevés que ceux de Russel *et al.* en 2008 [Russel 2008] qui retrouve 12,6% d'anomalies chromosomiques parmi les FL±P et 6,1% parmi les FP. Les anomalies chromosomiques sont différentes suivant le type de fentes, dominées par les trisomies 13 et 18 en cas de FL±P et par la microdélétion 22q11.2 (syndrome vélo-cardio-facial) en cas de FP. Dans notre série, aucun cas de microdélétion 22q11.2 n'a été retrouvé parmi les FL±P. La trisomie 21 n'est pas classiquement associée aux fentes oro-faciales ce qui est retrouvé dans notre étude avec aucun cas recensé.

Trente-deux syndromes génétiques sont identifiés cliniquement dans cette étude. Seuls 5 ont été confirmés sur le plan moléculaire (syndrome X fragile, syndrome de Meckel, syndrome CHARGE, syndrome de Stickler et syndrome de Kniest) en raison d'une indisponibilité du test génétique au moment du diagnostic ou parce que les enfants n'ont pas été revus par la suite dans le service de Génétique Médicale.

Dans notre étude, nous retrouvons des syndromes pour lesquels:

- **la fente est labio-palatine ou palatine et constitue un signe MAJEUR**

Dans le syndrome de Van Der Woude, syndrome le plus fréquent (1/60 000) avec fente oro-faciale, la fente est labio/palatine dans 2/3 des cas et palatine dans 1/3 des cas. Trois cas de syndrome de Van der Woude avec FL±P sont recensés dans notre étude.

Le syndrome CHARGE (Colobome-anomalie cardiaque (Heart) - Atrésie des choanes - Retard de croissance et/ou de développement - hypoplasie Génitale – anomalie des oreilles (Ears) et/ou surdité) est défini par la présence de 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 3 critères mineurs [Blake 1998]. La FP est un critère clinique majeur au même titre que l'atrésie des choanes. La FL±P est un critère mineur. Notre étude rapporte 2 cas de syndrome CHARGE avec FL±P.

- **la fente est labio/palatine ou palatine et constitue un signe MINEUR**

Les deux types de fentes sont décrits dans l'holoprosencéphalie syndromique ; la FL±P est le plus souvent médiane ou bilatérale. Nous rapportons 3 cas d'holoprosencéphalie syndromique avec FL±P dont 2 médianes et 1 bilatérale. Dans le syndrome de Treacher-Collins (TCS), la présence d'une fente est fréquente (28%) et le plus souvent palatine mais des cas de FL±P sont également. Nous rapportons un cas de TCS avec FL±P. Nous citerons également dans cette catégorie le syndrome de Meckel (1 cas avec FL±P et 2 cas avec FP), le syndrome de Nager (1 cas avec FL±P et 1 cas avec FP) et la dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (Goldenhar) (1 cas avec FL±P).

- **la fente est labio-palatine et constitue un signe MAJEUR :** syndrome EEC *Ectrodactylie – dysplasie Ectodermique – Fente faciale* (2 cas) et syndrome BOF Branchio-Oculo-Facial (1 cas).

- **la fente est palatine et constitue un signe MAJEUR** (souvent associée à une séquence de Pierre Robin) : syndrome de Stickler (2 cas) et syndrome de Kniest (1 cas).

- **la fente est palatine et constitue un signe MINEUR :** syndrome de Larsen (2 cas), syndrome de Cornelia de Lange (1 cas), syndrome de Fryns (1 cas), syndrome oro-facio-digital de type 1 (OFD1) (1 cas), syndrome de Silver-Russel (1 cas). Il est possible d'intégrer dans cette catégorie le cas d'ostéochondrodysplasie non étiquetée avec FP et le cas d'immobilisme fœtal avec FP.

- **la fente est labio-palatine ou palatine mais rarement rapportée**

C'est le cas du syndrome X fragile : alors que dans la description originelle, 5 patients sur 61 présentaient une fente palatine [Partington 1984], peu de cas ont été rapportés par la suite (avec FL±P ou FP). Notre étude, qui recense 2 cas de syndrome X fragile avec FP, est d'autant plus intéressante que ce signe est rarement décrit. La fente est également rarement rapportée dans le nanisme thanatophore (1 cas).

II – 3.5 Diagnostic prénatal

Dans notre étude, le diagnostic de la FL±P est prénatal dans 136 cas sur 252 cas (54%). Le taux de détection augmente significativement entre les périodes 1995-1999, 2000-2004 et 2005-2009, passant respectivement de 43% (34/80) à 53% (49/92) et enfin 66% (53/80) ($p=0,0013$). De façon parallèle, l'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic échographique diminue significativement passant de 25,6 SA à 23,3 SA puis 22,6 SA sur ces mêmes périodes ($p=0,02$). Le caractère isolé de la fente en anténatal constitue un critère diagnostique et pronostique fondamental et, au cours de la période considérée, aucun cas de fente étiquetée comme isolée en prénatal n'a fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse au sein du Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de Strasbourg. Néanmoins, notre étude démontre que l'appréciation de ce caractère « isolé » reste difficile puisque 28% des FL±P diagnostiquées en prénatal et considérées comme isolées se sont avérées être associées à d'autres malformations détectées en postnatal, notamment dans le cadre de syndromes (1 cas de syndrome de Nager, 1 cas de syndrome de Treacher-Collins, 2 cas de syndrome de Van der Woude et 1 cas de syndrome EEC).

Nos résultats sont globalement concordants avec ceux rapportés par d'autres études, réalisées dans des populations non sélectionnées et à bas-risque. Russel *et al.* au Canada retrouve un taux de détection de 23% de FL±P entre 1992 et 2002 chez des femmes bénéficiant d'une échographie anténatale entre 18 et 20 semaines de gestation avec évaluation systématique de la face fœtale [Russel 2008]. Le taux de détection augmente avec le temps, de 15% entre 1992 et 1996 à 30% de 1996 à 2002. Offerdal *et al.* confirme ces résultats avec un taux de détection global en Norvège entre 1987 et 2004 de 45% (34/77) dans une population à bas risque de FL±P isolées mais avec une augmentation significative de 35 à 58% au cours des 9 ans de leur étude [Offerdal 2008]. De même, Johnson *et al.*, aux Etats-Unis, retrouve un taux de détection de 29% entre 1998 et 2004 [Johnson 2009]. Plus récemment, Maarse *et al.*, aux Pays-Bas, rapporte un taux de détection élevé de FL±P entre janvier 2007 et décembre 2008 de 88% (36/43) tandis qu'aucun cas de FP n'est identifié [Maarse 2011]. Pour les auteurs, ce taux élevé de détection rend compte de l'expérience acquise des échographistes et des progrès technologiques de l'échographie 2-D et 3-D. La place croissante de la CGH-array en anténatal pose également la question de son application lors de la découverte d'une fente en anténatal. Une étude récente retrouve des anomalies chromosomiques significatives dans 5 cas de fente labiale et/ou palatine isolée sur 55 cas testés (9,1%) et dans 9 cas de fente associée sur 81 cas

testés (11%) [Shaffer 2012]. L'écueil de cette étude est l'absence de données postnatales permettant ou non de confirmer le caractère isolé ou associé établi en anténatal.

L'ensemble de ces études confirme également la grande difficulté du diagnostic prénatal des FP. Dans notre étude, seulement 3 cas ont été identifiés :

- l'un dans un contexte diagnostique évocateur puisqu'il s'agissait d'une fente palatine avec une séquence de Pierre Robin, chez un fœtus dont le père était atteint de syndrome de Stickler
- les 2 autres dans un tableau d'hydramnios (avec estomac vu) faisant suspecter une anomalie de la déglutition.

Aucun cas de FP n'a été diagnostiqué dans la plupart des études récentes portant sur le diagnostic prénatal [Russel 2008, Offerdal 2008, Maarse 2011] ; celle de Johnson *et al.* retrouve un taux de détection très faible de 0,3% [Johnson 2009].

Conclusion

Cette étude révèle une prévalence globale élevée des fentes oro-faciales de 2,1 pour 1 000 (1,3 pour 1 000 pour les FL±P, 0,8 pour les FP). Les fentes labio-palatines sont associées à d'autres malformations congénitales dans un tiers des cas, les FP dans plus de la moitié des cas, ce qui impose la réalisation d'un bilan malformatif et génétique systématique. Le diagnostic prénatal échographique des FL/P est difficile avec un taux moyen de détection des fentes labio-palatines d'environ 50 % entre 1995 et 2009, mais avec une progression au cours de la période, tandis que la détection anténatale des FP reste anecdotique.

ARTICLE PUBLIE

ARCHIVES DE PEDIATRIE OCTOBRE 2012

Reçu le :
5 août 2011
Accepté le :
4 juillet 2012
Disponible en ligne
24 août 2012

Épidémiologie des fentes labio-palatines : expérience du Registre de malformations congénitales d'Alsace entre 1995 et 2006

Epidemiology of orofacial clefts (1995–2006) in France
(Congenital Malformations of Alsace Registry)

B. Doray^{a,b,*}, D. Badila-Timbolschi^b, E. Schaefer^{a,b}, D. Fattori^c, B. Monga^a,
B. Dott^d, R. Favre^c, M. Kohler^e, L. Nisand^d, B. Vville^d, L. Kauffmann^a,
C. Bruant-Rodier^f, B. Grollemund^g, R. Rinckenbach^g, D. Astruc^h, B. Gasserⁱ,
V. Lindner^j, L. Marcellin^j, E. Flori^k, F. Girard-Lemaire^k, H. Dollfus^{a,b}

^a Laboratoire de génétique médicale EA Inserm 3949, faculté de médecine, université de
Strasbourg, Strasbourg, France

^b Service de génétique médicale, hôpitaux universitaires de Strasbourg, CHU de Hautepierre,
avenue Mollère, 67000 Strasbourg cedex, France

^c Service de gynécologie-obstétrique, CMCO-SIH-CUS, 67303 Schiltigheim cedex, France

^d Département de gynécologie-obstétrique, hôpitaux universitaires de Strasbourg,
67098 Strasbourg cedex, France

^e Service de chirurgie infantile, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg cedex,
France

^f Service de chirurgie plastique et maxillofaciale, hôpitaux universitaires de Strasbourg,
67091 Strasbourg cedex, France

^g Pôle de médecine chirurgie buccodentaire, hôpitaux universitaires de Strasbourg,
67000 Strasbourg, France

^h Service de pédiatrie II, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg cedex, France

ⁱ Service d'anatomie pathologique, centre hospitalier général de Mulhouse, 68100 Mulhouse
cedex, France

^j Service d'anatomie pathologique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg
cedex, France

^k Service de cytogénétique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg, France

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Objectives. To review clinical and epidemiologic data of orofacial clefts and to evaluate the efficacy and the impact of prenatal diagnosis.

Material and methods. A population-based retrospective study was carried out on data from the Congenital Malformations of Alsace Registry (France) between 1995 and 2006.

Results. A total of 321 orofacial clefts were recorded (overall prevalence, 2.1 per 1000), divided into cleft lip (CL) or cleft lip palate (CLP) (204 cases) and cleft palate (117 cases). The cleft lip and cleft lip palate CL ± P sex-ratio was 1.87, whereas the CP sex-ratio was 1. CLs were more often unilateral than CLPs (79% versus 59%). CLs were unilateral in 79% of the cases (60/76), bilateral in 20% of the cases (15/76), and median in 1% (1/76); 55% of the

Résumé

Objectifs. Analyse des données cliniques et épidémiologiques des fentes oro-faciales et évaluation du diagnostic prénatal.

Matériels et méthodes. Étude rétrospective à partir des données du Registre de malformations congénitales d'Alsace (département du Bas-Rhin) entre 1995 et 2006.

Résultats. Trois cent vingt et une fentes ont été colligées (prévalence globale de 2,1 pour 1000 naissances), dont 204 fentes labiales et labio-palatines (FL ± P) et 117 fentes palatines (FP). Parmi les FL ± P, 70 (34 %) étaient associées à d'autres malformations congénitales dans le cadre de syndromes chromosomiques (31 cas) ou de syndromes géniques ou apparentés (12 cas). Les 117 cas de FP se répartissaient en 50 FP totales (43 %) et 67 postérieures (57 %) ; 25 séquences de Pierre Robin ont été

* Auteur correspondant.
e-mail : Berenice.Doray@chru-strasbourg.fr

unilateral CLs were right and 45% were left. CLPs were unilateral in 59% of the cases (76/128), bilateral in 39% of the cases (50/128), and median in 2% (2/128); 45% of the unilateral CLPs were right and 55% were left. The 117 CPs were divided into 50 clefts of the total palate (43%) and 67 clefts of the posterior palate (57%); 25 cases (21%) of Pierre Robin sequence were collected. Sixty-six percent of CL ± P (134/204) were associated with other congenital anomalies, including chromosome abnormality in 31 cases and identified monogenic syndrome or association in 12 cases. The most frequent chromosome abnormalities were 16 cases of trisomy 13 and 7 cases of trisomy 18. No cases of 22q11.2 microdeletion or duplication were detected among CL ± P. Monogenic syndromes were identified in 6% (12/204) of CL ± P cases: Van der Woude syndrome (2 cases); CHARGE syndrome (2 cases); ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip palate (EEC) syndrome (2 cases); branchiooculofacial (BOF) syndrome (1 case); Treacher-Collins syndrome (1 case); Nager syndrome (1 case); Goldenhar syndrome (1 case); holoprosencephaly spectrum (1 case); and Meckel syndrome (1 case). Forty-two percent of CPs (49/117) were associated with other congenital anomalies; chromosome abnormality was identified in 12 cases and monogenic syndrome was diagnosed in 14 cases. The most frequent chromosome abnormality was 22q11 microdeletion (5 cases). Monogenic syndromes were recognized in 12% of the CP cases (14/117): fragile X syndrome (2 cases), Meckel syndrome (2 cases), Orofaciodigital syndrome type I (OFD1) (1 case), Stickler syndrome (1 case), Larsen syndrome (1 case), Kniest syndrome (1 case), Cornelia de Lange syndrome (1 case), thanatophoric dysplasia (1 case), other unknown bone chondrodysplasia (1 case), Fryns syndrome (1 case), fetal akinesia sequence (1 case), and Silver-Russell syndrome (1 case). Fifty-two percent of CL cases (106/204) were prenatally diagnosed. An increasing tendency was observed between the 1995–2000 and 2001–2006 periods with a detection rate increasing from 47% to 56%. During the whole period, only 1 case of CP was prenatally diagnosed. Eighty-two percent of all cases (263/321) were livebirths; 8 stillbirths were reported (2%); 50 syndromic or associated cases (16%) led to medical abortion (no termination of pregnancy was performed for isolated cleft).

Conclusion. Orofacial clefts are a frequent malformation with a total prevalence of 2.1 per 1000 total births. Sonographic prenatal diagnosis of orofacial clefts remains difficult with a mean detection rate about 50% for CL ± P and is extremely rare for CP. Associated malformations and genetic syndromes are frequent and require a systematic survey. This study also highlights the different pathogenic background of CL ± P compared to CP, regarding the sex-ratio and the proportion and type of associated malformations.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Les fentes orofaciales représentent un des groupes de malformations congénitales les plus fréquentes [1]. Elles regroupent les fentes labiales (FL) et labio-palatines (FLP) d'une part et les fentes palatines (FP) sans fente labiale d'autre part. Sur

le plan embryologique [2], la fente labiale ou labio-palatine (FL ± P) résulte d'un défaut de fusion total ou partiel du bourgeon maxillaire avec le bourgeon nasal interne lors du 2^e mois embryonnaire (30–45^e j). Cette fente peut être uni- ou bilatérale et réalise un spectre de sévérité étendu allant de la fente labiale simple (encoche de la lèvre rouge), à la fente recensées (21 %). Les FP étaient associées à d'autres anomalies congénitales dans 68 cas (58 %), dont 12 syndromes chromosomiques et 14 syndromes géniques identifiés. Parmi les 204 cas de FL ± P, 106 avaient été diagnostiqués par l'échographie anténatale (52 %). Seul 1 cas de FP avait été diagnostiqué in utero. Parmi l'ensemble des cas, 263 (82 %) étaient nés vivants; une interruption médicale de grossesse avait été réalisée dans 50 cas (16 %), tous associés à d'autres anomalies et 8 morts fœtales in utero avaient été rapportées (2 %).

Conclusion. La prévalence globale des fentes orofaciales est élevée (2,1 pour 1000 naissances). L'association fréquente à d'autres anomalies congénitales impose la réalisation d'un bilan malformatif et génétique systématique. Le diagnostic prénatal échographique reste difficile comme en témoigne le taux moyen de détection d'environ 50 %.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

le plan embryologique [2], la fente labiale ou labio-palatine (FL ± P) résulte d'un défaut de fusion total ou partiel du bourgeon maxillaire avec le bourgeon nasal interne lors du 2^e mois embryonnaire (30–45^e j). Cette fente peut être uni- ou bilatérale et réalise un spectre de sévérité étendu allant de la fente labiale simple (encoche de la lèvre rouge), à la fente

labio-narinaire (FIN) et labio-alvéolaire (FLA) (se prolongeant vers l'arcade dentaire entre l'incisive latérale et la canine) dans le cadre d'une atteinte du seul palais primaire jusqu'à la forme la plus complète labio-alvéolo-palatine (FLAP) (réalisant une atteinte du palais primaire et du palais secondaire). La FP survient plus tard, entre les 7^e et 12^e semaines (après que les bourgeons constitutifs de la lèvre et du palais primaire aient fusionné) ; à ce stade, il existe une communication normale entre les cavités nasale et buccale qui ne sont pas encore cloisonnées. Une cloison sagittale médiane descend du plafond des fosses nasales séparant nez droit et gauche pendant que les processus palatins se développant à partir des régions latérales du palais primaire forment une cloison horizontale. Ces différentes cloisons se réunissent sur la ligne médiane, d'avant (sur la papille rétro-incisive) vers l'arrière jusqu'à la luette. De ce processus dynamique résultent différentes formes anatomiques de fentes du palais secondaire : FP totale concernant le palais dur et le palais mou (ou voile du palais), FP postérieure ou vélo-palatine ne concernant que le voile. Ces 2 types de fentes peuvent être associées à une lèvre bifide. La fente postérieure est parfois uniquement sous-muqueuse, de diagnostic difficile. Les différences embryologiques, mais aussi épidémiologiques et génétiques ont conduit à distinguer les fentes du palais primaire éventuellement associées à une atteinte du palais secondaire (FL ± P) des fentes du seul palais secondaire (FP) [3,4].

La fréquence des fentes et leur répartition anatomique varient selon les origines géographiques et ethniques et le sexe [1,5-7]. Les fentes peuvent être isolées, résultant d'une interaction entre facteurs environnementaux et génétiques, ou associées à d'autres malformations congénitales dans le cadre de syndromes d'origine génétique ou tératogène [2-9]. Cette étude avait pour objectifs d'analyser les données cliniques (types anatomiques, malformations associées et syndromes) et épidémiologiques (prévalence, sex-ratio) des fentes oro-faciales et d'évaluer l'efficacité et l'impact du diagnostic prénatal (fréquence et concordance du diagnostic, devenir des fœtus).

2. Matériel et méthodes

2.1. Fonctionnement du Registre de malformations congénitales d'Alsace

Le Registre de malformations congénitales d'Alsace a succédé à partir de l'année 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 en Alsace, dans les 2 départements (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et accouchant en Alsace. La population globale est de 1 million 800 000 habitants environ. Le nombre annuel moyen de naissances est, dans le Bas-Rhin, de 13 800 et dans le Haut-Rhin de 9000, 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 avant ou après la naissance jusqu'au 24^e mois de vie de l'enfant, les morts-nés (dont le terme est supérieur ou égal à 22 semaines d'aménorrhée [SA]) et les interruptions médicales de grossesse, quel qu'en soit le terme.

Les malformations congénitales, les anomalies morphologiques et les anomalies chromosomiques ont été colligées. Étaient exclues certaines anomalies mineures isolées faisant partie d'une liste d'anomalies exclues de l'enregistrement dans les registres du réseau européen European Surveillance Systems of Congenital Anomalies (EUROCAT - www.eurocat-network.eu). Les anomalies congénitales sont codées de façon standardisée depuis 2001 selon la classification internationale des maladies (CIM 10).

Le recensement des cas a été effectué de façon active à partir de multiples sources d'information : maternités, services de pédiatrie et de chirurgie infantiles, 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 Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDAS). La confrontation de ces différentes sources était indispensable afin d'améliorer l'exhaustivité et la qualité des données. Le Registre de malformations congénitales d'Alsace est membre du réseau EUROCAT [10] et de l'International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (www.icbdsr.org).

2.2. Population de l'étude-critères d'inclusion-données analysées

La population concernée a regroupé l'ensemble des naissances de la période 1995-2006 dans le département du Bas-Rhin (67), soit un total de 153 644 naissances.

Ont été inclus les dossiers de fentes du palais primaire FL ± P qu'elles soient labiales (FL), labio-alvéolaires (FLA) ou labio-alvéolo-palatines (FLAP) ainsi que les fentes palatines sans atteinte du palais primaire (FP) chez les enfants nés vivants et jusqu'à l'âge de 24 mois, les fausses-couches et morts-nés ainsi que les fœtus ayant fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (IMG). Les autres types de fentes faciales (latérales, défauts dans le cadre de séquence des brides amniotiques) étaient exclus. Le diagnostic a été établi après le recueil et l'analyse des données échographiques, pédiatriques, opératoires ou fœtopathologiques. Les données suivantes ont été analysées : type anatomique (à partir de l'examen clinique et du compte-rendu opératoire), latéralité, malformations associées, syndromes chromosomiques ou génétiques associés, âge au diagnostic, données échographiques prénatales, issue de la grossesse et survie postnatale.

Le taux de recueil des fentes dans le registre était probablement proche de 100 %, pour les enfants porteurs d'une FL±P nés vivants pris en charge en pédiatrie et chirurgie infantile. Les cas non repérés pouvaient correspondre à des enfants dont la fente, notamment postérieure et sous-muqueuse, n'aurait pas été diagnostiquée avant l'âge de 2 ans, ou à des fœtus ou des enfants décédés sans diagnostic.

3. Résultats

3.1. Prévalence, nature et répartition des malformations

Trois cent vingt et une FL±P et FP ont été colligées, se répartissant en 204 FL±P (64 %) et 117 FP (36 %). La prévalence de l'ensemble des fentes était de 2,1/1000 [intervalle de confiance 95 % : 1,9–2,3] pour l'ensemble des naissances (1,3 pour les FL±P, 0,8 pour les FP). La répartition annuelle des cas est représentée sur la *fig. 1*.

3.2. Sex-ratio, récurrence, fécondation, consanguinité, gémellité

FL±P : le sex-ratio était de 1,9 (93/71). L'âge maternel moyen était de 28,8 ans, l'âge paternel moyen de 31,7 ans. Parmi les 134 formes non syndromiques, une récurrence intrafamiliale avait été observée dans 35 cas (26 %), 8 fois dans la fratrie (6 %), 6 fois chez un parent (4 %), 4 fois chez un grand-parent (3 %) et 17 fois chez des apparentés plus éloignés. La fécondation était naturelle et spontanée dans 197 cas ; 1 cas d'induction d'ovulation, 1 cas d'insémination in-tra-utérine et 5 cas de fécondation in vitro (FIV) dont 1 FIV par *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) ont été signalés. Deux cas de grossesses gémellaires dizygotes (avec un seul des jumeaux atteints) avaient été signalés. Une consanguinité avait été rapportée dans 3 cas avec 2 cas d'unions entre cousins germains (une

fente isolée, une fente associée mais non étiquetée précisément sur le plan syndromique) et 1 cas d'union entre apparentés plus éloignés (fente isolée).

FP : le sex-ratio était de 1 (59/58). L'âge maternel moyen était de 29,2 ans, l'âge paternel moyen de 32 ans. Parmi les 49 formes non syndromiques, une récurrence intrafamiliale avait été observée dans 9 cas (18 %), 1 fois dans la fratrie, 2 fois chez un parent et 6 fois chez des apparentés plus éloignés. Des antécédents familiaux avaient été observés dans les cas de fentes palatines syndromiques (1 cas de syndrome de Larsen entre un père et son fils, 1 cas de syndrome de Stickler entre un père et son fils). La fécondation avait été naturelle et spontanée dans 114 cas ; 1 cas d'induction d'ovulation et 2 cas de fécondation in vitro avaient été signalés. Cinq cas de grossesses gémellaires (avec un seul des jumeaux atteints) avaient été signalés.

Une consanguinité avait été rapportée dans 8 cas avec 6 cas d'unions entre cousins germains (1 cas de séquence d'immobilité fœtale syndromique d'origine musculaire de transmission autosomique récessive, 1 cas de syndrome de Meckel, 2 cas de fentes associées avec diagnostic syndromique non étiqueté, 2 cas de fente isolée) et 2 cas d'unions entre apparentés plus éloignés (1 cas de syndrome de Meckel et 1 cas de fente associée avec diagnostic syndromique non étiqueté).

3.3. Formes anatomiques

FL±P : elles se composaient de 37 % (76/204) de FL ou FLA et 63 % (128/204) de FLP. Le caractère unilatéral ou bilatéral ainsi que la latéralité sont schématisés sur la *fig. 2*.

FP : les 117 cas se répartissaient en 50 FP totales avec atteinte du palais osseux et du voile (43 %) et 67 postérieures avec atteinte exclusive du voile du palais (57 %) ; 25 séquences de Pierre Robin avaient été recensées (21 %). La fente postérieure était uniquement sous-muqueuse dans 12 cas. Parmi les 117 FP, 10 avaient été associées à une lèvre bifide.

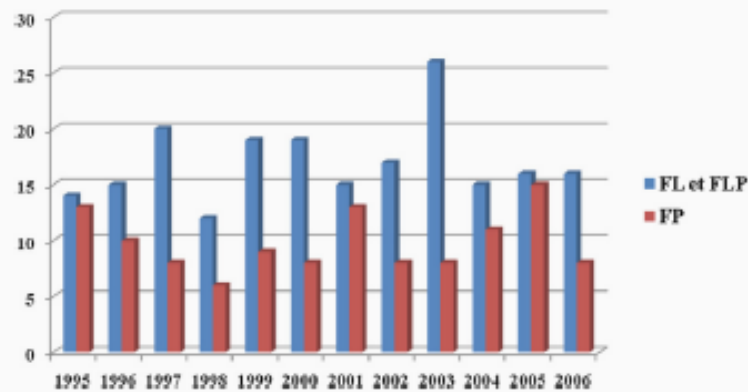


Figure 1. Répartition annuelle des fentes labiales (FL) ou labio-palatines (FLP) et des fentes palatines (FP).

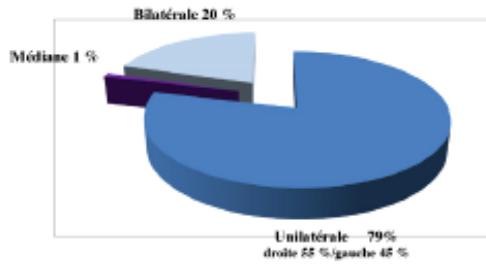
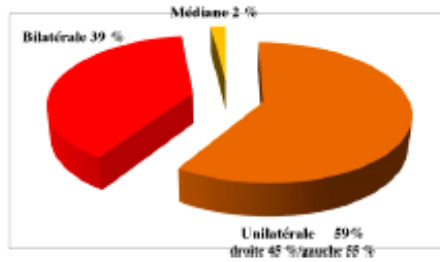
FENTES LABIALES (FL)**FENTES LABIO-PALATINES (FLP)**

Figure 2. Caractère unilatéral ou bilatéral et latéralité des fentes.

3.4. Malformations et syndromes associés

FL ± P : elles étaient isolées dans 66 % des cas (134/204), associées à d'autres malformations congénitales dans 34 % (70/204) (fig. 3). Les malformations les plus fréquentes concernaient le cerveau (28 cas), les extrémités (26 cas), les reins (22 cas), le cœur (20 cas), le tube digestif (12 cas) et l'œil (1 cas).

Un caryotype avait été réalisé dans 74 % des FL ± P (151/204). Les 53 cas pour lesquels un caryotype n'avait pas été réalisé étaient des formes isolées chez des enfants dont le développement psychomoteur à l'âge de 2 ans était normal. Trente et une anomalies chromosomiques avaient été identifiées correspondant à 21 % (31/151) des FL ± P ayant bénéficié d'un caryotype et 44 % (31/70) de l'ensemble des FL ± P avec association malformative. Les anomalies chromosomiques étaient dominées par la trisomie 13 (16 cas, 23 % des FL ± P associées) et la trisomie 18 (7 cas, 10 % des FL ± P associées) qui représentaient, à elles 2, 74 % (23/31) des FL ± P d'origine chromosomique. Les autres anomalies de nombre des chromosomes étaient : 1 triploidie, 1 tétrasomie 9p homogène, 1 trisomie 22 en mosaïque, 1 tétrasomie 12 p en mosaïque et 1 monosomie 21 en mosaïque ; les anomalies chromosomiques de structure comprenaient 1 délétion 4pter, 1 délétion 7q33-qter et 1 translocation déséquilibrée avec trisomie partielle 14q et monosomie partielle 6q. Des syndromes génétiques ou des associations génétiques ont été identifiés dans 12 cas de FL ± P, soit 6 % (12/204) de l'ensemble de FL ± P et 17 % (12/70) des fentes associées : syndrome de Van-der-Woude (2 cas), syndrome CHARGE (2 cas), syndrome *Ectrodactyl-Ectodermal dysplasia-Facial cleft* (EEC) (2 cas), syndrome brachio-oculo-facial (1 cas), syndrome de Treadler-Collins (1 cas), syndrome de Nager (1 cas), dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (Goldenhar) (1 cas), holoprosencéphalie syndromique (1 cas) et syndrome de Meckel (1 cas).

FP : les FP étaient isolées dans 42 % des cas (49/117), associées à d'autres malformations congénitales dans 58 % des cas (68/117). Les malformations les plus fréquentes concernaient le cœur (17 cas), les extrémités (17 cas), le cerveau (16 cas), les reins (15 cas), les membres (10 cas). Une dysmorphie faciale a été rapportée dans 24 cas.

Un caryotype avait été réalisé dans 73 % des FP (85/117). Les 32 FP n'ayant pas bénéficié d'un caryotype étaient des formes

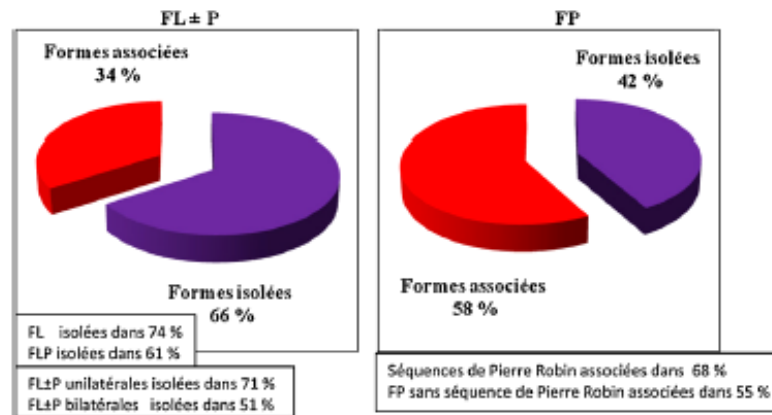


Figure 3. Répartition des formes isolées ou associées suivant le type de fente.

isolées chez des enfants dont le développement psychomoteur à l'âge de 2 ans était normal. Douze anomalies chromosomiques avaient été identifiées correspondant à 14 % (12/85) des FP caryotypées et 18 % (12/68) des FP associées. Les anomalies chromosomiques étaient dominées par la micro-délétion 22q11.2 ou syndrome vélo-cardiofacial ou de Di George (5 cas, 7 % des FP associées). Les autres anomalies de nombre des chromosomes étaient : 2 triploïdies, 1 trisomie 18 et 1 syndrome des aneuploïdies variées ; les anomalies chromosomiques de structure comprenaient 1 chromosome 15 en anneau, 1 délétion 4pter et 1 délétion 11q13.5-q14.2. Des syndromes géniques ou apparentés ont été identifiés dans 14 cas de FP, soit 12 % (14/117) de l'ensemble des FP et 21 % (14/68) des FP associées. Ont été recensés : 2 syndromes X-Fragile, 2 syndromes de Meckel, 1 syndrome oro-facio-digital de type 1, 1 syndrome de Stickler, 1 syndrome de Larsen, 1 syndrome de Kniest, 1 syndrome de Cornelia-de-Lange, 1 nanisme thanatophore et 1 cas d'ostéochondrodysplasie non étiquetée précisément, 1 syndrome de Fryns, 1 cas de séquence d'immobilité foetale d'origine myogène et 1 cas de syndrome de Silver-Russell-like.

3.5. Diagnostic prénatal - Diagnostic postnatal

FL ± P : le diagnostic avait été prénatal dans 106/204 cas (52 %) et postnatal dans 98 cas (48 %). Le taux de détection échographique avait varié selon les années, de 29 % en 1995 (4/14) et 2002 (5/17) à 88 % (14/16) en 2006 (fig. 4). L'âge gestationnel moyen de diagnostic échographique était de 24 SA. Le taux de détection était passé de 47 % (47/99) entre 1995 et 2000 à 56 % (59/105) entre 2001 et 2006. L'âge gestationnel moyen de diagnostic échographique était passé de 25 à 23 SA sur cette même période. Parmi

les 106 FL ± P diagnostiquées en anténatal, 78 (74 %) avaient été considérées comme isolées à l'échographie ; 17 parmi ces 78 cas s'étaient avérées finalement associées à d'autres malformations, témoignant des limites de l'échographie dans le cadre du bilan malformatif foetal. Parmi les 98 diagnostics postnatals de FL ± P, 21 avaient été réalisés à l'autopsie après IMG pour un syndrome malformatif avec une fente non vue à l'échographie, et 77 à la naissance.

FP : le diagnostic avait été prénatal dans 1 cas seulement et postnatal dans 116 cas (99 %). Parmi ces 116 cas, 16 (14 %) avaient été réalisés à l'autopsie après IMG pour syndrome malformatif avec fente non vue à l'échographie ou MFIU, 61 (53 %) à la naissance, 24 (20 %) au cours de la première semaine, 4 (3 %) entre la 2^e semaine et la 4^e semaine, 10 (9 %) entre 2 mois et 1 an, et 1 (1 %) après l'âge de 1 an.

3.6. Issues

FL ± P : 161 enfants étaient nés vivants (79 %) et leur survie était supérieure à 5 ans dans 157 cas. Les issues défavorables en postnatal concernaient 4 cas de décès (1 décès à la naissance, 1 à 4 mois, 1 à 16 mois, 1 à 2 ans 7 mois) dans des formes associées. Les issues défavorables en prénatal avaient concerné uniquement des FL ± Passodées et se répartissaient en 38 cas d'IMG (19 %) et 5 MFIU (2 %).

FP : parmi les 102 enfants (87 %) nés vivants, la survie était supérieure à 5 ans dans 98 cas. Les issues défavorables en postnatal avaient concerné 4 cas de FP associées (1 décès dans la première semaine, 2 décès entre 2 et 12 mois, et 1 décès à 4 ans et demi). Les issues défavorables en prénatal avaient également concerné des FP associées et se répartissaient en 12 cas (10 %) d'IMG et 3 cas (3 %) de MFIU.

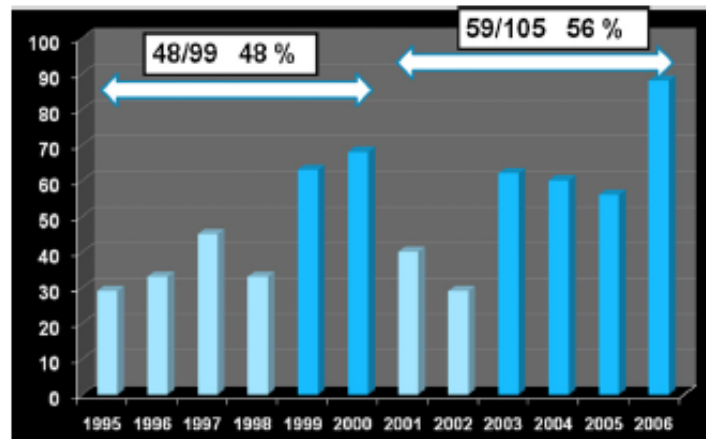


Figure 4. Pourcentage annuel de diagnostic prénatal des fentes labiales et labiopalatines. Les flèches indiquent les pourcentages de diagnostic prénatal pour les périodes 1995-2000 et 2001-2006.

4. Discussion

La prévalence des FL \pm P était de 1,3 pour 1000 naissances totales, soit environ 1 cas sur 770, tandis que la prévalence des FP était de 0,8 pour 1000. La proportion des fentes oro-faciales était donc de 6 % parmi l'ensemble des cas malformés au cours de la période 1995–2006 dans le Registre de malformations congénitales d'Alsace. Cette prévalence est supérieure à celle rapportée par le registre de Paris au cours de la même période (0,9 pour 1000 naissances totales pour les FL \pm P et 0,6 pour les FP) (www.eurocat-network.eu). Si la période de recrutement (jusqu'aux 2 ans de l'enfant pour le registre Alsacien, uniquement au cours du séjour en maternité pour celui de Paris) peut expliquer la différence pour les FP dont le diagnostic est parfois tardif, à l'âge de plusieurs semaines ou mois, il ne peut rendre compte de la différence de prévalence pour les FL \pm P dont le diagnostic est précoce. La prévalence des FL \pm P a été rapportée dans de nombreux pays et parmi différents groupes ethniques, révélant d'importantes variations allant de 0,2 en Afrique du Sud à 2/1000 au Japon ou en Chine [5,7,9–17]. La prévalence des FL \pm P dans notre étude est concordante avec celles rapportées en Europe de l'Ouest autour de 1,2 pour 1000 [7]. La prévalence des FP est plus faible et ne semble pas subir les mêmes variations ethniques ; les prévalences rapportées suivant les études sont autour de 0,6–0,9/1000 [9,13–17] et les prévalences varient entre 0,6 et 0,9/1000 suivant les études, ce qui est concordant avec notre étude.

Il existe une prédominance masculine nette pour les FL \pm P (sex-ratio : 1,9) non retrouvée pour les FP (sex-ratio : 1). Cette différence de répartition a été observée par d'autres auteurs : Genisca et al. [8], en 2009, avaient trouvé un sex-ratio de 1,3 et de 1,5 pour les FL et les FLP mais de 0,8 pour les FP ; d'autres études ont trouvé des chiffres comparables [5,11–20], ce qui suggère des mécanismes étiologiques différents entre ces 2 formes anatomiques.

Les FLP étaient plus fréquentes dans notre registre que les FL ou FLA. Ces chiffres sont concordants avec ceux de la littérature. Dans la récente étude de l'IPDTC Working Group [9] publiée à partir des données de 54 registres (dont le nôtre) répartis dans 30 pays différents, la proportion globale des FLP était de 66,9 % avec des extrêmes allant de 31,6 % (Israël) à 85,7 % (Michigan). Au sein des 11 registres d'Europe de l'Ouest, cette proportion est de 65 %. Dans l'étude de Calzolari et al. [21] incluant 23 registres (dont le nôtre dans 14 pays européens), la proportion de FLP était de 63,4 %.

Dans notre étude, les FL étaient bilatérales dans 20 % des cas, les FLP dans 61 % des cas. Ces chiffres sont supérieurs à ceux rapportés par l'International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC) Working Group [9], respectivement de 10,3 % et 30,2 %. Dans son étude, Genisca et al. [8] avaient trouvé une fréquence de fentes bilatérales de 7 % pour les FL et de 30 % pour les FLP. Dans notre registre, les FL unilatérales étaient à prédominance droite, tandis que les FLP étaient à

prédominance gauche. Dans la littérature, les FL et les FLP sont plus fréquemment rapportées à gauche, respectivement 62 et 59 % dans l'étude de Genisca et al. [8] et 63,1 et 58,9 % dans celle de l'IPDTC Working Group [9]. Nous ne pouvons exclure que cette différence soit liée au nombre de cas limité de FL dans notre étude.

Parmi les FP, les fentes uniquement vélares étaient prédominantes (57 %), ce qui rend compte probablement du délai de diagnostic (parmi les 100 cas de FP nés vivants, 15 n'avaient été diagnostiqués qu'après la 1^{re} semaine de vie). La fréquence des séquences de Pierre Robin (21 %) dans l'ensemble des FP est concordante avec l'étude de Genisca et al. [8] qui en avait trouvé 23 %.

Nous avons observé une proportion de FL \pm P avec malformations associées de 34 % (26 % pour les FL, 39 % pour les FLP), plus élevée que d'autres équipes [7,9] qui ont trouvé plutôt des chiffres autour de 10 % pour les FL et 20 % pour les FLP ; la réalisation d'un bilan malformatif quasi systématique chez les enfants nés vivants ainsi que l'inclusion de foetus polymalformés ayant donné lieu à une IMG dans notre registre peut expliquer cette différence. Nos résultats ont une meilleure concordance avec ceux rapportés par Calzolari et al. en Europe [21] qui avaient observé 20,8 % de FL et 34 % de FLP associées. Néanmoins, nos résultats qui mettent en évidence un risque de malformations associées d'autant plus important que la fente est importante et bilatérale sont concordants avec ceux énoncés par d'autres équipes [7,11,22,23] ; l'IPDTC Working Group [9] a rapporté 14,4 % de malformations associées dans les FL unilatérales, 23,4 % de malformations associées dans les FL bilatérales, 25,8 % dans les FLP unilatérales et 35,3 % dans les FLP bilatérales.

Les FP étaient isolées dans 42 % des cas et associées à d'autres malformations congénitales dans 58 %. Dans la littérature, la fréquence des malformations associées aux FP est très variable, allant de 25 % ou moins [9] à 40 à 70 % [11,12,15,22]. Dans notre étude, les séquences de Pierre Robin étaient plus souvent associées (68 %) que les FP sans séquence de Pierre Robin (55 %) mais de façon non significative. Les malformations les plus fréquentes pour l'ensemble des fentes concernaient le cerveau, les extrémités, les reins et le cœur, ce qui est concordant avec d'autres études [9,21]. Parmi les FL \pm P, 31 anomalies chromosomiques avaient été identifiées correspondant à 15 % de l'ensemble des FL \pm P et 43 % des fentes associées. Parmi les FP, 12 anomalies chromosomiques avaient été identifiées correspondant à 10 % de l'ensemble des FP et 18 % des fentes associées. Ces résultats sont concordants mais un peu plus élevés que ceux de Russel et al. [24] qui avaient trouvé 12,6 % d'anomalies chromosomiques parmi les FL \pm P et 6,1 % parmi les FP. Les anomalies chromosomiques étaient différentes suivant le type de fentes, dominées par les trisomies 13 et 18 en cas de FL \pm P et par la micro-délétion 22q11.2 en cas de FP. Aucun cas de micro-délétion 22q11.2 n'avait été observé parmi les FL \pm P. La trisomie

21 n'est pas classiquement associée aux fentes oro-faciales ce qui a été retrouvé dans notre étude (aucun cas recensé).

Le diagnostic de la FL ± P avait été prénatal dans 52 % de cas. Le taux de détection avait augmenté, mais de façon non significative, entre les périodes 1995-2000 et 2001-2006, passant respectivement de 47 % (47/99) à 56 % (59/105). Le caractère isolé ou non d'une fente découverte en anténatal constitue un critère diagnostique et pronostic essentiel : au cours de la période considérée, aucun cas de fente considérée comme isolée en prénatal n'avait fait l'objet d'une IMG au sein du centre pluridisciplinaire de Strasbourg. Néanmoins, notre étude démontre que l'appréciation de ce caractère « isolé » reste difficile puisque 22 % des FL ± P diagnostiquées en prénatal et considérées comme isolées se sont avérées être associées à d'autres malformations après la naissance, notamment dans le cadre de syndromes (1 cas de syndrome de Nager et 1 cas de syndrome de Treacher-Collins, pour lesquels les anomalies de l'oreille n'avaient pas été détectées, 2 cas de syndrome de Van-der-Woude et 1 cas de syndrome EEC). Nos résultats sont globalement concordants avec ceux rapportés par d'autres études, réalisées dans des populations non sélectionnées et à bas risque. Russel et al. [24] au Canada ont observé un taux de détection de 23 % de FL ± P entre 1992 et 2002 chez des femmes bénéficiant d'une échographie anténatale entre 18 et 20 semaines de gestation avec évaluation systématique de la face fœtale. Le taux de détection avait augmenté avec le temps de 15 % entre 1992 et 1996 à 30 % de 1996 à 2002. Offerdal et al. [25] ont confirmé ces résultats avec un taux de détection global en Norvège entre 1987 et 2004 de 45 % dans une population à bas risque de FL ± P isolées mais avec une augmentation significative de 35 à 58 % au cours des 9 ans de leur étude ; Johnson et al. [26], aux États-Unis, ont rapporté un taux de détection de 29 % entre 1998 et 2004. Plus récemment, Maarse et al. [27] aux Pays-Bas ont observé un taux de détection des FL ± P de 88 % entre janvier 2007 et décembre 2008 tandis qu'aucun cas de FP n'avait été identifié. Pour les auteurs, ce taux élevé de détection rendait compte de l'expérience des échographistes et des progrès technologiques de l'échographie 2-D et 3-D. S'il s'avère que le taux de détection était également de 88 % (14/16) au cours de la dernière année de notre étude, cette tendance devra être confirmée au cours des années suivantes. L'ensemble de ces études confirme la grande difficulté du diagnostic prénatal des FP. Dans notre étude, un cas seulement avait été identifié, dans un contexte diagnostique évocateur puisqu'il s'agissait d'une FP associée à une séquence de Pierre Robin, chez un fœtus dont le père était atteint de syndrome de Stickler. Aucun cas de FP n'a été diagnostiqué dans les études de Russel et al. [24], d'Offerdal et al. [25] et de Maarse et al. [27]. Celle de Johnson et al. [26] rapportait un taux de 0,3 %.

5. Conclusion

Cette étude révèle une prévalence globale élevée des fentes oro-faciales de 2,1 pour 1000 (1,3 pour 1000 pour les FL ± P, 0,8 pour les FP). Les fentes labio-palatines sont associées à d'autres malformations congénitales dans un tiers des cas, les FP dans plus de la moitié des cas, ce qui impose la réalisation d'un bilan malformatif et génétique systématique. Le diagnostic prénatal échographique des FL ± P est difficile comme en témoigne le taux moyen de détection des fentes labio-palatines d'environ 50 % entre 1995 et 2006, mais avec une progression au cours de la même période, tandis que la détection anténatale des FP reste anecdotique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Insem et le Centre régional de génétique médicale de Strasbourg (CRÉGEMES) pour leur soutien financier, l'ensemble des gynécologues-obstétriciens, échographistes, pédiatres, chirurgiens infantiles, radiologues et généticiens d'Alsace pour l'obtention des données.

Références

- [1] Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:747-56.
- [2] Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie humaine. De la molécule à la clinique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
- [3] Sprintz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:556-60.
- [4] Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-56.
- [5] Murthy J, Bhaskar L. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast* 2009;42:68-76.
- [6] Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of oral clefts in California: 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79:42-7.
- [7] Derjoke A, Eemens A, Carels C. The incidence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:488-94.
- [8] Genisca AE, Frias JL, Brousard CS, et al. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention study, 1997-2004. *Am J Med J* 2009;149A:1149-58.
- [9] IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of typical oral clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J* 2010;48:66-78.
- [10] Greenlees R, Neville A, Addor MC, et al. Paper 6: EUROCAT member registries: organization and activities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;9(Suppl. 1):51-100.
- [11] Tolarova MM. Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-period. *Plast Reconstr Surg* 1987;21:19-25.

- [12] Shaw GM, Savitz DA, Nelson V, et al. Role of structural birth defects in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:106-9.
- [13] Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:40-5.
- [14] DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in Washington State. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:67-72.
- [15] Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of oral clefts in multiethnic population, Hawaii, 1986-2000. *Cleft palate Craniofac J* 2004;41:62-8.
- [16] Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, et al. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. *Am J Med Genet Part A* 2005;134A:68-72.
- [17] Li Z, Ren A, Liu J, et al. High prevalence of orofacial clefts in Shanxi Province in Northern China, 2003-2004. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:2697-53.
- [18] Gregg TA, Leonard AG, Hayden C, et al. Birth prevalence of cleft lip and palate in Northern Ireland (1981 to 2000). *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45:147-7.
- [19] Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:571-6.
- [20] Basseri B, Kianmahd B, Rostaeeian J, et al. Current national incidence, trends and health care resource utilization of cleft lip-palate. *Plast Reconstr Surg* 2010;127:1255-62.
- [21] Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, et al. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: an epidemiologic study of nearly 6 million births in 29 EUROCAT registries. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:528-37.
- [22] Skoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2000;37:41-7.
- [23] Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, et al. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects. *Am J Epidemiol* 2005; 162:448-53.
- [24] Russel KA, Allen VM, MacDonald ME, et al. A population-based evaluation of antenatal diagnosis of orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45:148-53.
- [25] Offedal K, Jebens N, Syvertsen T, et al. Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:639-46.
- [26] Johnson CY, Honein MA, Hobbs CA, et al. Prenatal diagnosis of orofacial clefts, National Birth Defects Prevention Study, 1998-2004. *Prenat Diagn* 2009;29:833-9.
- [27] Maiese W, Pistonus LR, van Eeten WK, et al. Prenatal orofacial cleft; accuracy of ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:434-9.

CHAPITRE VI

Le syndrome d'alcoolisation fœtale

Prévalence

Connaissances et Pratiques des professionnels de santé

L'alcool a de tout temps fait partie de nombreux rites sociaux. Suspectées de longue date, les conséquences de la consommation d'alcool pendant la grossesse n'ont été reconnues que tardivement, à la fin du 20^{ème} siècle, avec la description du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF).

A ce jour, les effets de l'alcoolisation fœtale restent néanmoins sous-diagnostiqués alors qu'un diagnostic et une prise en charge précoces permettent d'en limiter les handicaps secondaires chez l'enfant et de prévenir la récurrence par une prise en charge appropriée de la mère.

En France, pays du vin par excellence, ce sujet reste difficile à aborder, tant auprès du grand public que des professionnels de santé dont la formation est clairement insuffisante.

I–Généralités

I-1 Historique

A travers l'histoire, de nombreux écrits rapportent les effets négatifs de l'alcoolisation maternelle sur les enfants à naître. Pour Aristote, « les femmes stupides, ivres, et écervelées mettent au monde des enfants qui leur ressemblent, moroses et abattus » [Titran 2005]. A Carthage et Sparte, des lois interdisent l'usage de l'alcool par les jeunes mariés pour éviter une conception en état d'ivresse. Au 18^{ème} siècle, en Angleterre, des médecins avertissent des effets néfastes de l'alcool durant la grossesse, lequel serait responsable d'enfants « faibles et idiots », « qui à peine nés ont déjà l'air vieux et ont une drôle de tête ». En 1899, Sullivan décrit les enfants de femmes alcooliques incarcérées à Liverpool ; il conclut que ces femmes donnent naissance à des enfants porteurs, avec une fréquence anormalement élevée, de malformations congénitales et qu'elles ont un risque plus important de fausse-couche. A l'inverse, les femmes emprisonnées (et donc abstinentes) durant toute la durée de leur grossesse accouchent d'enfants normaux, ce qui témoigne du rôle préventif de l'abstinence.

La description clinique du syndrome d'alcoolisation fœtale est récente. En 1968, Lemoine publie les résultats d'une étude sur 127 enfants de parents alcooliques. Il rapporte la « ressemblance très particulière que présentent les enfants issus de parents (et en particulier de

mères) alcooliques ». Lemoine décrit les critères cliniques (faciès particulier, hypotrophie staturo-pondérale importante, fréquence élevée de malformations et perturbations psychomotrices) mais sans les regrouper sous un vocable précis [Lemoine 1968]. Ce rapport passe inaperçu dans la communauté scientifique. En 1973, Jones et Smith, sans connaître le rapport de Lemoine, décrivent des résultats similaires et définissent les critères du « Fetal Alcohol Syndrome », initialement traduit en français par la terminologie « Syndrome d'alcoolisme fœtal » [Jones 1973]. Dehaene, pédiatre français, préfère l'appellation Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), plus appropriée, le fœtus étant victime et non acteur de ce processus d'alcoolisation.

Depuis ces premières descriptions, de nombreux articles ont été publiés décrivant les effets de l'exposition prénatale à l'alcool. L'alcool est un agent tératogène désormais reconnu. Il constitue la première cause de déficit cognitif, plus fréquent que la trisomie 21. Donnée fondamentale, il en constitue une cause évitable.

I-2 Définition et diagnostic

Les effets de l'alcool sur le fœtus sont responsables d'un spectre clinique varié dénommé « Fetal Alcohol Spectrum Disorder » (FASD), ou « Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation du Fœtus » (ETCAF) ; il regroupe les entités suivantes [Lejeune 2001] :

- Mort fœtale *in utero*
- Syndrome d'alcoolisation fœtale : association d'une dysmorphie faciale très évocatrice, d'un retard de croissance pré et postnatal, de troubles du développement neurologique et éventuellement de malformations associées
- Effets fœtaux liés à l'alcool, tableaux incomplets en particulier sans dysmorphie faciale
- Troubles du Développement Neurologique Liés à l'Alcool (TDNLA) : troubles cognitifs et comportementaux isolés sans morphotype associé ni trouble de croissance
- Absence d'effets remarquables de l'alcool, pour des quantités ingérées très faibles

Les conséquences de l'alcoolisation prénatale dépendent de facteurs maîtrisables tels que durée d'alcoolisation [Vitu 1991], ancienneté de l'alcoolisation (le risque augmente avec

l'ancienneté et dans une même fratrie les enfants les plus jeunes sont les plus atteints), importance de la dose ingérée, période d'exposition ; elles dépendent également de facteurs non maîtrisables que sont la susceptibilité de la mère et celle du fœtus : la détermination de facteurs génétiques aussi bien prédisposants que protecteurs fait actuellement l'objet de nombreuses recherches.

Le diagnostic du syndrome d'alcoolisation fœtale est basé sur l'anamnèse, la mise en évidence d'un retard de croissance intra-utérin persistant en postnatal, de malformations non spécifiques et d'un syndrome dysmorphique crânio-facial évocateur. Néanmoins, ce dernier peut être difficile à apprécier, notamment chez le nouveau-né et chez l'adulte. Chez le nourrisson et l'enfant, l'on décrit une microcéphalie, une rétraction bitemporale, une implantation basse des cheveux, des sourcils arrondis avec un synophris fréquent, des fentes palpébrales étroites, un ptosis, un nez court avec des narines antéversées, un philtrum long et effacé de face et bombant de profil et une lèvre supérieure fine. Une fente labiale ou labio-palatine n'est pas rare.



Figure VI-1 : Nourrisson présentant un SAF - Collection P. Dehaene

I-3 Santé publique

La prévalence du SAF est estimée à 1 pour 1 000 naissances vivantes. Elle varie selon les pays et dépend de facteurs socio-économiques et ethniques. Aux Etats-Unis, la prévalence du SAF varie de 1 à 4,8 pour 1 000 selon les études. Cette prévalence s'élève à 9,1 pour 1 000 si l'on considère l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale [Sokol 2003].

Le SAF constitue donc un enjeu de santé publique : le coût de sa prise en charge est élevé (l'on considère que le coût total d'un individu atteint tout au long de sa vie est de 0,6 à 5 millions d'euros [Therby 2006]. Le coût du SAF est en grande partie lié aux handicaps secondaires. Le diagnostic précoce du SAF en limitant ces handicaps secondaires pourrait réduire ce coût [Peadon 2008].

Dès 1981, aux Etats-Unis, l'Autorité de Santé émet un avertissement sur la responsabilité éventuelle de la consommation d'alcool pendant la grossesse dans la survenue des malformations congénitales ; cet avertissement est renouvelé en 2004.

En France, malgré la description des effets de l'alcool sur le fœtus par Lemoine dès 1968, l'Etat ne se prononce pas sur l'effet négatif de l'alcool pendant la grossesse avant 2003, date à laquelle Jean-François Mattéi, alors ministre de la santé, déclare vouloir «diminuer de 25% la proportion de femmes qui consomment de l'alcool pendant leur grossesse» pour les cinq années qui suivent, avec pour « objectif à terme 0% de consommation d'alcool pendant la grossesse». Anne-Marie Payet, sénatrice de l'Ile de la Réunion, dépose en janvier 2004 un amendement imposant que les boissons alcoolisées comportent toutes «un message sanitaire mentionnant les dangers que représente la consommation excessive d'alcool et préconisant l'absence de consommation par les femmes enceintes». Avec le soutien du Collège National des gynécologues-obstétriciens et de l'Académie Nationale de Médecine, cet amendement est adopté en octobre 2004 et son décret d'application publié en octobre 2007. A partir de cette date, toutes les unités de conditionnement de boissons alcoolisées doivent mentionner sur leur étiquette le pictogramme représenté ci-dessous.



Figure VI-2 : Pictogramme avec message de mise en garde sur la consommation d'alcool pendant la grossesse

En 2004, à la même période, trois mères d'enfants atteints de SAF portent plainte en contre l'Etat en raison d'un défaut d'information sur les dangers de l'alcool pendant la grossesse dont elles estiment avoir été victimes. Leur plainte, finalement rejetée, a largement contribué à sensibiliser la communauté médicale et les pouvoirs publics lors des débats parlementaires à propos du pictogramme.

Philippe Douste-Blazy, ministre de la Santé, confie alors à l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) la mission de « mettre en place une surveillance du syndrome d'alcoolisation fœtale, afin de quantifier l'importance du problème puis de documenter l'impact de mesures à venir (entretien au 4^{ème} mois de grossesse, étiquetage des bouteilles contenant de l'alcool). L'InVS propose la réalisation d'une étude de faisabilité de la surveillance du SAF par l'identification, à la naissance, des formes les plus graves de ce syndrome à partir des registres des malformations congénitales, ceux-ci bénéficiant d'une implantation régionale, notamment au sein des réseaux de périnatalité.

II–Etude de faisabilité du dépistage néonatal du syndrome d'alcoolisation fœtale

II-1 Déroulement de l'étude

L'étude a concerné les naissances en 2006 et 2007 :

- de cinq maternités parisiennes : Hôpital Bichat, Hôpital Rothschild, Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Robert Debré et Hôpital Tenon
- de toutes les maternités publiques et privées du département du Rhône (à l'exception de celle des Hospices Civils de Lyon) et de toutes les maternités publiques et privées du secteur sanitaire 4 de l'Isère
- des maternités publiques et privées du Puy de Dôme, du Cantal et de la Haute Loire
- de quatre maternités publiques alsaciennes suivantes : Hôpital de Hautepierre à Strasbourg, CMCO-Sihcus à Schiltigheim, Centre Hospitalier de Haguenau, Centre Hospitalier de Mulhouse.

En considérant une incidence de 1 pour 1 000, plus d'une centaine de cas de SAF (parmi les 60 000 naissances annuelles faisant l'objet d'une surveillance) étaient attendus.

L'étude consistait à repérer les nouveaux-nés de plus de 30 SA, hypotrophes (inférieurs au 10ème percentile) et présentant une dysmorphie faciale évocatrice (basée sur l'aspect du philtrum et de la lèvre supérieure) puis à interroger leurs mères à l'aide d'un questionnaire

portant sur les habitudes alimentaires dont la prise de toxique(s) avant et en cours de grossesse. A l'issue du questionnaire alimentaire, le nouveau-né était considéré porteur d'un :

- SAF confirmé : si hypotrophie, un ou deux signes de dysmorphie, consommation d'alcool maternelle très probable (et/ou antécédent de problèmes liés à l'alcool)
- SAF suspect : si hypotrophie, un signe de dysmorphie et une consommation d'alcool suspectée ou antécédents personnels ou familiaux en faveur ;
- SAF douteux : si hypotrophie et deux signes de dysmorphie mais pas de consommation d'alcool déclarée, ni d'antécédent en faveur de l'origine de cette hypotrophie.

Les inclusions ont eu lieu en 2006 et 2007. Un suivi des nouveaux-nés systématiquement proposé a été mené à bien chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 12 mois.

II-2 Résultats

En Alsace, 9 nouveaux-nés ont été dépistés et confirmés lors des consultations de suivi. La prévalence moyenne sur les deux années 2006-2007 était ainsi de 0,47 pour 1 000 naissances [0,22-0,90], 0,69 [0,25-1,51] en 2006 et 0,29 [0,06-0,86] en 2007. Le taux de 1,09 rapporté dans l'article joint correspondait à un résultat préliminaire incluant des cas douteux et/ou suspects mais finalement non confirmés par le suivi.

La prévalence dans le Rhône était seulement de 0,06 [0,01-0,18] et aucun cas n'a été repéré à Paris, en Isère, et en Auvergne.

II-3 Discussion

Les taux obtenus sont vraisemblablement des valeurs « plancher » sous-estimant les taux réels, et très « opérateurs dépendants ». Les taux les plus élevés ont été obtenus en Alsace, l'étude étant certainement facilitée par le fait que la responsable du registre, de Dr Bérénice DORAY, généticienne, était amenée à examiner elle-même l'ensemble des enfants.

Néanmoins, malgré ses limites, cette étude a largement contribué à alerter les professionnels sur la place du syndrome d'alcoolisation fœtale en Alsace, et a ouvert la voie à un travail plus large de sensibilisation.

III – Enquête sur les connaissances et pratiques des pédiatres, gynécologues-obstétriciens et sages-femmes d'Alsace

III – 1 Dérroulement de l'étude

Trois questionnaires, inspirés d'une étude similaire réalisée aux Etats-Unis en 2006 [Gahagan 2006], ont été élaborés. Les questionnaires comportaient une trame globale identique et des spécificités propres à chaque profession. A titre d'exemple, le questionnaire destiné aux sages-femmes est disponible en annexe (Annexe 2).

Les questionnaires anonymes ont été adressés par voie postale à l'ensemble des pédiatres et gynécologues-obstétriciens du Bas-Rhin et du Haut-Rhin respectivement en janvier et septembre 2007 et aux sages-femmes exerçant dans le seul département du Bas-Rhin en décembre 2009.

III – 2 Résultats

La participation est de 27% pour les pédiatres (60/220), 22% pour les gynécologues (41/186) et 32% pour les sages-femmes (155 /189).

La plupart des professionnels connaissent la dénomination SAF pour «syndrome d'alcoolisation fœtale» (respectivement 92%, 88% et 89% pour les pédiatres (P), gynécologues (G) et sages-femmes (SF)) ainsi que les effets tératogènes principaux de la consommation d'alcool en cours de grossesse notamment le déficit psychomoteur cité dans 93% (P), 98% (G) et 88% (SF) des cas, et le retard de croissance intra-utérin dans 65% (P), 61% (G) et 6 % (SF) des cas.

La moitié seulement des professionnels connaît la fréquence approximative du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), de 1 sur 1 000 naissances (53% (P), 59% (G) et 53% (SF)). Le syndrome dysmorphique (repéré en particulier par l'existence de fentes palpébrales étroites, d'un philtrum lisse et bombant et d'une lèvre supérieure fine) est très difficile à

reconnaître par l'ensemble des professionnels avec une appréciation correcte chez seulement 12% des pédiatres, 2% des gynécologues et 13% des sages-femmes.

Sur le plan pratique, 50% des pédiatres, 34% des gynécologues et 26% des sages-femmes ont suspecté au moins un cas de SAF dans l'année précédant le questionnaire mais seulement 17% des pédiatres, 17% des gynécologues et 5 % des sages-femmes ont porté un diagnostic formel de SAF. Les causes de ce défaut de diagnostic les plus souvent citées sont :

- une connaissance insuffisante du syndrome 73% (P), 78 % (G), 59% (SF)
- le risque de stigmatisation de l'enfant et de sa famille 50% (P), 36% (G), 51% (SF)
- le sentiment de porter un diagnostic inutile car non curable 13% (P), 10% (G), 9% (SF)
- le manque de temps à consacrer à ce diagnostic 10% (P), 10% (G), 8% (SF)

La majorité des professionnels connaît les recommandations actuelles de prévention pendant la grossesse basées sur l'abstinence. Néanmoins, seulement 42% des gynécologues et 20% des sages-femmes impliqués dans le suivi de grossesse déclarent suspecter toujours ou presque toujours un SAF en cas de retard de croissance intra-utérin. De plus, même en cas de suspicion, ces mêmes professionnels ne discutent avec leur patiente de cette thématique que que pour 42% des gynécologues et 26% des sages-femmes.

En terme de prévention, 78% des gynécologues déclarent donner des informations sur les risques de la consommation d'alcool en début de grossesse ; 52% des sages-femmes interrogent constamment la femme enceinte sur sa consommation en début de grossesse et seulement 44% lors de l'entretien du quatrième mois. La prévention primaire est difficile puisque seulement 25% des pédiatres et 22% des gynécologues déclarent délivrer systématiquement des informations aux adolescentes tandis que 22% des gynécologues et 27% des sages-femmes informent les jeunes femmes en âge de procréer de façon systématique.

III – 3 Discussion - Perspectives

Cette étude a mis en évidence une connaissance théorique satisfaisante des effets de l'alcoolisation fœtale parmi les pédiatres, gynécologues et sages-femmes de la région Alsace. Les difficultés sont par contre importantes dans la pratique quotidienne, tant en matière de diagnostic et de prévention avec des résultats très similaires entre les trois groupes de

professionnels. Cette étude a démontré la nécessité d'une information plus large concernant le syndrome d'alcoolisation fœtale au sein des programmes de formation continue.

Dans les mois qui ont suivi ces deux études (faisabilité du dépistage néonatal et connaissances et pratiques des professionnels), de nombreuses réunions de formation ont été organisées dans les maternités, les services de pédiatrie et auprès des associations de formation continue des médecins généralistes. En décembre 2011 s'est tenu à Strasbourg le deuxième Colloque International du syndrome d'alcoolisation fœtale regroupant les plus grands spécialistes mondiaux de cette affection.

IV–Evolution de la prévalence du SAF au sein du registre de Malformations Congénitales d'Alsace entre 1995 et 2009

IV–1 Patients et Méthodes

La population d'intérêt est celle des mères vivant et accouchant dans le seul département du Bas-Rhin entre 1995 et 2009. Au cours de cette période de 15 ans, 192 391 naissances (nés vivants et morts fœtales *in utero*) sont enregistrées.

Sont inclus tous les dossiers de syndrome d'alcoolisation fœtale chez les enfants nés-vivants et jusqu'à l'âge de 24 mois, les morts fœtales *in utero* après 22 SA, et les interruptions médicales de grossesse quel que soit le terme. Le diagnostic est établi après recueil et analyse des données échographiques, pédiatriques, ou fœtopathologiques pour chaque dossier recensé. A partir de 2007, tous les cas sont confirmés par un médecin généticien, dans le cadre de la consultation de diagnostic et de suivi mise en place par le Centre de Référence Anomalies du développement embryonnaire et syndromes malformatifs.

IV-2 Résultats

Tous les cas diagnostiqués sont des nouveaux-nés vivants ; aucun cas d'IMG ou de MFIU n'est rapporté. L'on observe entre 1995 et 2009 une augmentation du nombre de nouveaux-nés atteints de SAF : alors que seulement 0 à 3 cas par an sont rapportés entre 1995 et 2005, ce sont 5 à 7 qui sont diagnostiqués par an à partir de 2006. La prévalence totale augmente significativement au cours de la période pour avoisiner 0,5 pour 1 000 (Chi-Square test $p < 0,0001$ et Cochran-Armitage trend test, $p < 0,0003$).

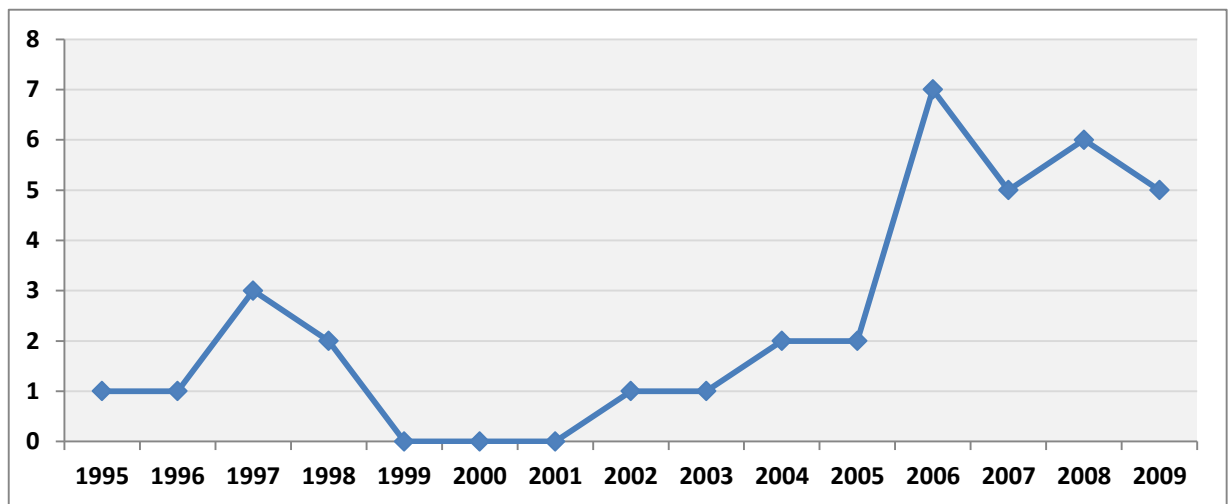


Figure VI-3 : Nombre annuel de cas avec syndrome d'alcoolisation fœtale

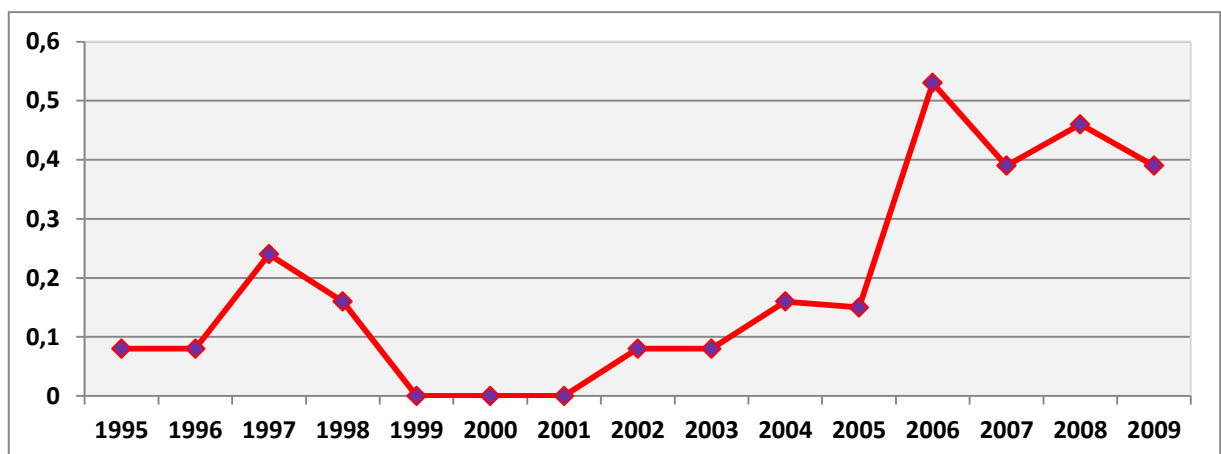


Figure VI-4 : Prévalence totale du SAF pour 1 000 naissances entre 1995 et 2009

IV-3 Discussion

L'augmentation de la prévalence du SAF au sein du registre peut être consécutive à :

- une augmentation réelle du nombre d'enfants nés avec cette affection, possiblement en lien avec une majoration de la consommation d'alcool chez les femmes enceintes et/ou à
- une amélioration de la détection des nouveaux-nés atteints


Alors que la prévalence est relativement stable entre 1995 et 2005, elle augmente de façon très brutale en 2006 puis se maintient à des taux élevés. L'année 2006 correspond à l'année de mise en place de l'étude de faisabilité du syndrome d'alcoolisation fœtale coordonnée par l'InVS. Cette étude s'est poursuivie en 2007. Le fait que la prévalence reste élevée en 2008 et 2009, une fois l'étude terminée, incite à penser que des progrès réels ont été réalisés en termes de repérage précoce du SAF. Notre hypothèse est que cette étude de faisabilité, complétée par le questionnaire de connaissances et pratiques, mais aussi l'organisation de réunions d'informations, notamment *via* le réseau de périnatalité, ont permis de sensibiliser les différents professionnels à l'importance d'un diagnostic précoce afin d'organiser la prise en charge de ces enfants. Actuellement, en cas de suspicion, une consultation auprès du médecin généticien est systématiquement proposée, afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Si le diagnostic est confirmé, un suivi coordonné par le médecin généticien est mis en place afin d'organiser la prise en charge multidisciplinaire de l'enfant.

ARTICLE PARU DANS

ARCHIVES DE PEDIATRIE

2008 Jun;15(5) :507-509



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : syndrome d'alcoolisation fœtale

Faisabilité de la surveillance du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF)

Feasibility of the fetal alcohol syndrome surveillance

J. Bloch*, C. Cans, C. de Vigan, L. de Brosses, B. Doray, B. Larroque, I. Perthus

Département des maladies chroniques et des traumatismes, Institut de veille sanitaire, 12, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex.

Contexte épidémiologique

La surveillance du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est un vrai défi épidémiologique. Les cas les plus sévères associent un syndrome dysmorphique facial, difficile à mettre en évidence, notamment à la naissance, une consommation maternelle d'alcool importante pendant la grossesse, rarement recherchée et avouée, un retard de croissance, non spécifique et un défaut de développement neurologique [1].

Il n'existe pas de diagnostic biologique ou radiologique. Les ethyl esters d'acides gras dosés dans le méconium des nouveau-nés pourraient être un marqueur de la consommation maternelle, mais leur dosage n'est pas validé pour une utilisation en routine [2]. D'autres anomalies sont parfois associées, telles une microcéphalie, des malformations structurelles du cerveau, des malformations cardiaques, mais aucune n'est spécifique [1]. Enfin, l'absence de traitement spécifique, la difficulté de l'annonce puis de la prise en charge ajoutent encore à l'absence de motivation pour dépister ce syndrome. Pourtant, il s'agit d'une pathologie dont le retentissement pour la vie de l'enfant et du futur adulte est majeur, puisque le pronostic intellectuel peut être fortement compromis. Ce serait même la première cause de retard intellectuel accessible à la prévention. Une prise en charge psychomotrice adaptée améliore le pronostic, et le diagnostic chez un enfant peut permettre de prévenir le syndrome chez les enfants à venir.

Tout ceci explique l'absence de chiffres récents sur la prévalence de ce syndrome dans la population française. Les dernières données publiées sont celles de l'équipe de Dehaene, estimant, à la fin des années 80, parmi les naissances de la maternité de Roubaix, l'incidence du SAF à 1 cas pour 820 naissances. Par extrapolation à la France entière, ce serait 800 à 1 000 enfants qui seraient touchés par an ; la fréquence pourrait atteindre 1 sur 200 pour les formes moins sévères [3]. Aux États-Unis, les fréquences de SAF étaient de 0,3 à 4,8 pour 1 000 naissances vivantes en fonction des caractéristiques ethniques et socioculturelles [4]. En Australie, les chiffres rapportés entre 1990 et 2000 allaient de 0,02 à 4,71 pour 1 000 naissances en fonction des zones géographiques et des caractéristiques ethniques des populations [5]. Les prévalences estimées varient grandement en fonction du système de surveillance utilisé. Le croisement de plusieurs sources d'information est recommandé,

à l'image du réseau FASSN et américain (*Fetal alcohol syndrome surveillance network*). Ce système de surveillance recoupe les signalements venant de tout professionnel de santé susceptible de prendre en charge ces enfants à moment ou à un autre, avec les données des bases médico-administratives des hôpitaux et services de santé. La comparaison de ce système avec une surveillance passive par les registres américains de malformations congénitales montre que la prévalence est multipliée par deux ou trois avec le système multisource [6]. La sensibilisation des professionnels à la reconnaissance de ce syndrome permet aussi d'en augmenter la détection. Ainsi, en Norvège, la prévalence estimée passait de 0,3 pour 1 000 à 1,5 pour 1 000 avant et après une information active des professionnels de santé [7].

Contexte politique

En août 2004, trois femmes originaires de Roubaix et ayant donné naissance à des nouveau-nés atteints du SAF portaient plainte contre le gouvernement pour défaut d'information sur les méfaits de la consommation d'alcool pendant la grossesse. Le ministre de la santé, Monsieur Douste-Blazy demandait alors à l'Institut de veille sanitaire (InVS) de mettre en place une surveillance de ce syndrome, afin de quantifier l'importance du problème puis de pouvoir documenter l'impact de mesures à venir, tels que l'entretien au 4^e mois de grossesse et l'étiquetage des bouteilles de vin mettant en garde contre la consommation pendant la grossesse. L'InVS a proposé une étude de faisabilité de la surveillance du SAF par l'identification à la naissance des formes les plus graves de ce syndrome à partir du réseau des registres de malformations congénitales.

Étude de faisabilité de la surveillance du syndrome d'alcoolisation fœtale à la naissance

L'étude a porté sur le repérage à la naissance des enfants hypotrophes, présentant un ou deux des éléments du syndrome facial caractéristique et dont la mère pouvait avoir consommé de l'alcool de manière excessive pendant la grossesse, ou présentait des antécédents connus de difficultés avec l'alcool. Cette étude reposait initialement sur la base géographiquement définie par les zones d'implantation des registres de malformations congénitales et de handicap de l'enfant, permettant de rapporter le nombre de cas

* Auteur correspondant.
e-mail : j.bloch@invs.santa.fr

détectés à un nombre de naissances pour le calcul de l'incidence. En pratique, il a été difficile d'inclure toutes les maternités de régions concernées, en particulier les maternités privées mais aussi certaines maternités publiques qui ont refusé de participer à l'étude.

Population source de l'étude

Au total, l'étude a concerné les naissances de cinq maternités parisiennes, Hôpital Bichat, Hôpital Rothschild, Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Robert-Debré et Hôpital Tenon, de toutes les maternités publiques et privées du département du Rhône, à l'exception de celle des Hospices Civils de Lyon, les maternités publiques et privées du Puy de Dôme, du Cantal et de la Haute Loire, quatre maternités publiques alsaciennes, Hôpital de Hautepierre à Strasbourg, CMCO-Cihcus à Schiltigheim, Centre Hospitalier de Haguenau, Centre Hospitalier de Mulhouse et toutes les maternités publiques et privées du secteur sanitaire 4 de l'Isère. En tout plus d'une centaine de cas de SAF confirmés devaient être observés sur deux ans pour une incidence estimée de 1 pour 1 000, sur environ 60 000 naissances annuelles.

Critères d'inclusion

Devait être inclus dans l'étude tout nouveau-né à plus de 30 semaines d'aménorrhée, présentant une hypotrophie (poids ou taille ou PC < 10^e percentile selon les courbes de Mamelle et al. 1996), une dysmorphie faciale évocatrice de SAF [8] car comportant au moins un philtrum plat (niveaux 4 ou 5 du guide philtrum-lèvre) ou une lèvre supérieure fine (niveaux 4 ou 5 du guide philtrum-lèvre). Le critère des fentes palpébrales petites (longueur inférieure à -2 DS par rapport à la moyenne) n'a pas été pris en compte pour l'inclusion tant il est difficile à évaluer dans les premiers jours de vie.

Organisation de l'étude

L'inclusion se faisait pendant le séjour en maternité ou en néonatalogie en cas de transfert. Le pédiatre qui sélectionnait un enfant selon les critères précédents appelait l'équipe du registre pour que l'enquêteur puisse venir interroger la maman. En cas de transfert, cet interrogatoire se déroulait dans le service de néonatalogie, lors d'une visite de la maman. Le recueil de données comportait des renseignements cliniques sur l'enfant, les antécédents maternels, dont la notion éventuelle de consommation d'alcool évaluée par les professionnels (sage-femme, obstétricien, travailleur social). La consommation d'alcool était abordée par l'enquêteur au travers d'un questionnaire général sur l'alimentation pendant la grossesse : consommation de tous les types d'aliments et de boisson, avant et pendant la grossesse. L'enquête était présentée aux mamans comme une enquête sur l'alimentation maternelle des enfants hypotrophes, afin de ne pas amener l'enquêteur à révéler un diagnostic de SAF qui n'aurait pas encore été annoncé par le pédiatre. Cette méthode avait été approuvée par le comité scientifique de l'étude, le CCTIRS et la CNIL. En effet, la période immédiate de la naissance n'est pas la plus appropriée pour parler de la responsabilité de la consommation de la mère sur l'état de l'enfant. La mère pouvait refuser de participer à l'enquête. Ces cas ont été comptabilisés pour le calcul de l'incidence, sans recueil de données.

À l'issue de l'enquête alimentaire, le cas était classé en :

- SAF confirmé : hypotrophie, un ou deux signes de dysmorphie et consommation d'alcool très probable par la mère (et/ou antécédent de problèmes liés à l'alcool) ;

- SAF suspect : hypotrophie, un signe de dysmorphie et une consommation d'alcool suspectée ou antécédents personnels ou familiaux en faveur ;

- SAF douteux : hypotrophie et deux signes de dysmorphie mais pas de consommation d'alcool déclarée, ni d'antécédent en faveur de l'origine de cette hypotrophie.

Les coordonnées de la maman et celles du médecin traitant étaient recueillies avec son accord, afin d'obtenir des nouvelles de l'enfant entre 6 mois et 9 mois, la persistance d'une hypotrophie et/ou des anomalies du développement psychomoteur étant très évocatrices de SAF. Bien entendu, l'enquête n'interférait pas avec la prise en charge organisée par le pédiatre avec le réseau de proximité (signalement au secteur de PMI).

Un travail de préparation de l'ensemble des partenaires de l'enquête, pédiatres, sages-femmes, Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMPS), Protection Maternelle et Infantile (PMI), assistantes sociales a été réalisé avant le début de l'enquête et au cours de celle-ci par les équipes des registres. Les documents de recueil de l'information nécessaires à l'identification de la dysmorphie ont été distribués dans les maternités.

Enfin, afin de permettre d'identifier des enfants de SAF qui auraient échappé au dépistage à la naissance, le secteur PMI et le CAMPS ont été interrogés régulièrement.

Résultats préliminaires

Les inclusions prenaient fin en février 2008. A la fin de la première année d'étude, 30 enfants avaient été inclus, deux mères d'enfants suspects avaient refusé de participer. Au total, 25 enfants avaient été considérés comme SAF confirmés ou suspects. Les taux d'incidence calculés variaient de 0,17 pour 1 000 naissances à Paris (IC95 [0,02 ; 0,61]) et dans le Rhône (IC95 [0,05 ; 0,43]), 0,20 en Isère (IC95 [0,02 ; 0,71]), 0,64 dans le Puy de Dôme (IC95 [0,21 ; 1,49]) et 1,17 en Alsace (IC95 [0,58 ; 2,09]). La consommation d'alcool avait été plus souvent déclarée comme survenue avant le diagnostic de grossesse, tardif dans la plupart des cas (3 à 4 mois). Le suivi à 6-9 mois n'était pas encore connu chez tous les enfants. Les pédiatres des maternités avaient eu de grandes difficultés à reconnaître la dysmorphie et d'une manière générale, la mobilisation autour de cette enquête était difficile à maintenir. Les taux obtenus sont vraisemblablement des valeurs « plancher » sous-estimant les taux réels, et très « opérateurs dépendants ». Les taux les plus élevés étaient obtenus en Alsace où la responsable du registre est une généticienne clinique, à qui étaient adressées toutes les dysmorphies. Par ailleurs, plusieurs enfants de mère connue pour avoir des problèmes de consommation d'alcool présentaient la dysmorphie caractéristique mais n'étaient pas hypotrophes. Ils n'ont donc pu être inclus. Il est vraisemblable que l'amélioration de la prise en charge des femmes enceintes associée à une prévalence plus élevée de l'obésité conduisent à améliorer la croissance in utero des fœtus exposés à l'alcool.

Conclusion

Cette étude montre que le SAF est toujours présent avec une incidence d'au moins 0,17 pour 1 000 naissances, mais plus vraisemblablement autour de 0,5 pour 1 000 naissances. Le repérage à la naissance reste difficile en dehors d'un dépistage actif préalable des mères à risque. Un système de surveillance ne peut fonctionner sans un réseau très actif et très mobilisé de sages femmes, d'obstétriciens et de pédiatres.

Références

1. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, et al. A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics* 2005;115:39-47.
2. Ostrea EM, Hernandez JD, Bielawski DM, et al. Fatty acid ethyl esters in meconium: are they biomarkers of fetal alcohol exposure and effect? *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:1152-9.
3. Dehaene P, Samaille-Villette C, Boulanger-Fasquelle P, et al. Diagnostic et prévalence de l'alcoolisation fœtale en maternité. *Presse Med* 1991;20:1002.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Fetal Alcohol Syndrome. Alaska, Arizona, Colorado and New-York. *MMWR* 2002;51:433-5.
5. O'Leary CM. Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *J Paediatr Child Health* 2004;40:2-7.
6. Meaney FJ, Miller LA, and the FASSN et Team. A Comparison of Fetal Alcohol Syndrome Surveillance Network and Birth Defects Surveillance Methodology in Determining Prevalence Rates of Fetal Alcohol Syndrome Birth Defects Research (Part A) 2003;67:819-21.
7. Elgen I, Bruaroy S, Laegreid LM. Lack of recognition and complexity of foetal alcohol neuroimpairments. *Acta Paediatrica* 2007;96:237-41.
8. Chambers CD, Braddock SR, Briggs GG, et al. Post-marketing surveillance for human teratogenicity: a model approach. *Teratology* 2001;64:252-61

CONCLUSION

A l'issue de ce travail, il est opportun de revenir aux objectifs d'un registre de malformations congénitales et s'interroger : le Registre de Malformations Congénitales d'Alsace remplit-il ces objectifs ? Quels sont les points forts, les atouts du registre ? Quelles sont ses limites ?

Sur le plan épidémiologique

L'objectif majeur qui consiste à déterminer la prévalence globale des malformations et la prévalence individuelle de chaque malformation peut être considéré comme rempli, tout en tenant compte des observations suivantes :

- au préalable, il s'avère fondamental de définir précisément le type de prévalence étudiée (prévalence totale ? prévalence parmi les naissances vivantes ?) et de connaître la durée d'enregistrement des dossiers (à la naissance, à 1 an, aux 12 ou 24 mois de l'enfant), notamment dans le cadre d'une éventuelle comparaison de résultats inter-registres.
- il est également primordial de toujours confronter la prévalence d'une malformation ou d'un syndrome malformatif établie par un registre de malformations congénitales à l'histoire naturelle de l'entité considérée. Citons l'exemple du syndrome de Klinefelter : majoritairement diagnostiqué à la puberté ou à l'âge adulte, la prévalence dans notre registre est, de façon attendue, sous-estimée (en l'occurrence d'un facteur 10).
- un écueil majeur tient au fait que les prévalences résultent également de la capacité des professionnels à diagnostiquer la malformation ou le syndrome considéré. Les syndromes malformations constituent des entités rares, requérant des compétences particulières en dysmorphologie maîtrisées par une proportion restreinte de praticiens (ce qui renvoie aux « compétences appropriées » indispensables à la qualification du registre par le CNR).

Les données du registre permettent d'identifier une augmentation de prévalence d'une malformation. Outre nos analyses individuelles, le réseau EUROCAT fournit dans ce domaine des outils statistiques très performants pour identifier clusters et tendances. Néanmoins, toute alerte doit être vérifiée et analysée avant d'être confirmée. Une augmentation de la prévalence de la trisomie 18 nous avait été signalée par EUROCAT ces dernières années. Après vérification des données, il s'agissait d'une fausse alerte, cette évolution apparente de la

prévalence étant liée au fait que le diagnostic de plus en plus précoce (en raison notamment du dépistage du premier trimestre et des progrès échographiques) conduit à un nombre plus élevé d'interruption médicale de grossesse (recensée dans le registre) de fœtus, lesquels en l'absence de diagnostic auraient pu donner lieu à une fausse-couche tardive (laquelle est non recensée). Concernant le syndrome d'alcoolisation fœtale, il est constaté une augmentation de la prévalence, qui rend compte, non pas d'une augmentation réelle du nombre de patients affectés mais d'une meilleure capacité du professionnel de santé à la diagnostiquer.

Sur le plan de la Santé Publique

L'objectif du registre d'étudier l'impact des politiques de santé en médecine périnatale est rempli. L'exemple des dysgonosomies est démonstratif : il est démontré une chute des taux d'interruptions médicales de grossesse entre les deux périodes 1995-2000 et 2001-2009, résultant d'une meilleure diffusion des informations médicales entre professionnels (la clé de voûte de cette multidisciplinarité étant représentée par le Centre Multidisciplinaire de Diagnostic Périnatal).

Sur le plan Sanitaire

En ce qui concerne les besoins sanitaires, le registre peut également répondre présent comme l'atteste l'exemple des lieux d'accouchements. Si, dans le cas d'une naissance vivante, l'accouchement a lieu dans 50% des cas au CHU de Strasbourg ou au CMCO de Schiltigheim et dans 50% dans toutes les autres maternités publiques et privées du département, force est de constater que les interruptions médicales de grossesse sont pratiquées à près de 80% au CMCO surtout et au CHU. Ces chiffres doivent être pris en compte, en termes d'activité, mais également de besoins en formation appropriée des personnels de santé.

Le registre est également utile à la mesure de l'impact des politiques de santé dans le domaine de la médecine périnatale et périnatale et des pratiques obstétricales, tel l'effet du dépistage chromosomique précoce, au premier trimestre, sur le type de prélèvement fœtal (avec remplacement progressif de l'amniocentèse par le prélèvement de trophoblaste) ou l'impact de la création du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Périnatal sur la diminution du taux d'interruption médicale de grossesse des dysgonosomies.

Sur le plan Clinique

L'objectif du registre sur le plan clinique est également rempli. Les données du registre nous permettent de déterminer le caractère isolé, non isolé ou syndromique d'une malformation, ainsi que l'issue de la grossesse. De nouveau, la fiabilité de nos résultats et la pertinence de nos analyses dépendent de façon critique de la qualité des données médicales obtenues dans les dossiers.

Au total, le Registre de Malformations Congénitales d'Alsace constitue un outil épidémiologique de choix pour l'étude des malformations en Alsace

Notre étude constitue une photographie précise de l'ensemble des malformations congénitales et anomalies chromosomiques au cours de la période 1995-2009 (fréquence, répartition, étiologies et diagnostic prénatal) avec un zoom sur certaines pathologies sélectionnées.

Nos résultats doivent servir de référence avant l'instauration d'une nouvelle ère du diagnostic prénatal, marquée notamment par l'introduction du diagnostic prénatal non invasif et la diffusion de la CGH-array.

ANNEXES

ANNEXE 1 DOSSIER DE RECUEIL

Registre de malformations congénitales d'Alsace

REGISTRE DE MALFORMATIONS CONGENITALES D'ALSACE

N° IDENTIFIANT :

CAS MALFORME :

Nom :

Prénom :

Sexe : M / F

Date de Naissance :

Lieu de Naissance :

Date de Décès :

MERE :

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Adresse :

DOSSIERS MEDICAUX SOURCES:

Baby & Mother	Malformations	Exposure	Family History & Sociodemographic	Local Vars(1)	Local Vars(2)
Local ID No.:	<input type="text"/>	Mother's residence code:	<input type="text"/>		
Date of Birth (dd/mm/yy):	<input type="text"/> Year: <input type="text"/>	Total no. of previous pregnancies:	<input type="text"/>		
DOB / Year Unknown:	<input type="checkbox"/>	When discovered:	<input type="text"/>		
Sex:	<input type="text"/>	Condition at discovery:	<input type="text"/>		
No. of babies delivered:	<input type="text"/>	Gestational age at discovery:	<input type="text"/>		
Specify twin type of birth, like or unlike sex, zygosity:	<input type="text"/>	First positive prenatal test:	<input type="text"/>		
No. of malformed (in multiple set):	<input type="text"/>	Specify 'other' prenatal test:	<input type="text"/>		
Type of birth:	<input type="text"/>	Karyotype of infant / fetus:	<input type="text"/>		
Civil registration status:	<input type="text"/>	Specify karyotype:	<input type="text"/>		
Birth weight (g):	<input type="text"/> Confirmed: <input type="checkbox"/>	Post mortem examination:	<input type="text"/>		
Length of gestation (weeks):	<input type="text"/> Confirmed: <input type="checkbox"/>	First surgical procedure:	<input type="text"/>		
Survival beyond one week of age:	<input type="text"/>				
Date of death (dd/mm/yy):	<input type="text"/> Year: <input type="text"/>				
Date of birth of mother (dd/mm/yy):	<input type="text"/> Year: <input type="text"/> Confirmed: <input type="checkbox"/>				
Age of mother at delivery:	<input type="text"/>				

Baby & Mother	Malformations	Exposure	Family History & Sociodemographic	Local Vars(1)	Local Vars(2)
Syndrome:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 1:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 2:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 3:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 4:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 5:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 6:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 7:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Malformation 8:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
McKusick code:	<input type="text"/>				
Aetiology:	<input type="text"/>				
<input type="button" value="View Anomaly Sub Group(s)"/>					

Baby & Mother	Malformations	Exposure	Family History & Sociodemographic	Local Vars(1)	Local Vars(2)
Consanguinity:			<input type="text"/>		
Specify information on consanguinity:			<input type="text"/>		
Sibs with anomalies:			<input type="text"/>		
Previous sibs notified to Eurocat:			<input type="text"/>		
Local ID No. of previous sib notified to Eurocat(1):			<input type="text"/>		
Local ID No. of previous sib notified to Eurocat(2):			<input type="text"/>		
Local ID No. of previous sib notified to Eurocat(3):			<input type="text"/>		
			Specify		
Mother's Family with anomalies:			<input type="text"/>		
Father's Family with anomalies:			<input type="text"/>		
Maternal education:			<input type="text"/>		
Socioeconomic status of mother:			<input type="text"/>		
Socioeconomic status of father:			<input type="text"/>		
Migrant status:			<input type="text"/>		
General additional comments:			<input type="text"/>		

Baby & Mother	Malformations	Exposure	Family History & Sociodemographic	Local Vars(1)	Local Vars(2)
Place of birth:			<input type="text"/>		
Birth order (in multiple set):			<input type="text"/>		
Date of discovery (dd/mm/yy):			Year: <input type="text"/>		
Amniocentesis:			<input type="text"/>		
Ultrasound:			<input type="text"/>		
Chorionic villi sampling:			<input type="text"/>		
Other techniques:			<input type="text"/>		
Specify other technique for prenatal diagnosis:			<input type="text"/>		
No. of previous spontaneous abortions:			<input type="text"/>		
No. of previous TOP:			<input type="text"/>		
No. of previous live births:			<input type="text"/>		
No. of previous stillbirths:			<input type="text"/>		
Mode of transmission:			<input type="text"/>		
Habitual exposures 1:			<input type="text"/>		
Habitual exposures 2:			<input type="text"/>		
Unusual exposures:			<input type="text"/>		
Date of birth of father:			Year: <input type="text"/> Age of father: <input type="text"/>		
Occupation of father:			<input type="text"/>		

These local variables, for optional use, follow the coding rules specified in Eurocat guide 1.2 where appropriate.

Baby & Mother	Malformations	Exposure	Family History & Sociodemographic	Local Vars(1)	Local Vars(2)
<p>Date of last LMP: <input type="text"/></p> <p>Certainty of LMP: <input type="text"/></p>					<p>These local variables, for optional use, follow the coding rules specified in Eurocat guide 1.2 where appropriate.</p>
<p>Chronic illness (of Father): <input type="text"/></p> <p>Confirmation of diagnosis: <input type="text"/></p> <p>Time of diagnosis Malformation 1: <input type="text"/></p> <p>Time of diagnosis Malformation 2: <input type="text"/></p> <p>Time of diagnosis Malformation 3: <input type="text"/></p> <p>Time of diagnosis Malformation 4: <input type="text"/></p> <p>Time of diagnosis Malformation 5: <input type="text"/></p>					<p>Change spare variable label name</p>

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRE SYNDROME D'ALCOOLISATION FŒTALE

à destination des sages-femmes

ALCOOLISATION FŒTALE LE POINT DE VUE DES SAGES-FEMMES
--

INFORMATIONS GENERALES

1. Etes-vous un homme une femme (cocher la case appropriée)
2. Quel est votre âge ans
3. Précisez votre nombre d'années d'exercice années
4. Où avez-vous réalisé votre formation professionnelle (Ecole de Sages-Femmes) ?
(cocher la case appropriée)
 Alsace Autre région française, précisez Etranger
5. Précisez votre mode d'activité professionnelle : (cocher la case appropriée)
 Activité salariée (hôpital ou clinique) Activité libérale
 Activité mixte (salariée et libérale) Activité territoriale en P.M.I.
 Ecole de Sages-Femmes
 Autre, précisez
6. Où exercez-vous ? (cocher la case appropriée)
 ville supérieure à 100 000 habitants
 ville entre 50 000 et 100 000 habitants
 ville entre 10 000 et 50 000 habitants
 ville inférieure à 10 000 habitants
 Autre, précisez
7. Au cours d'une semaine type, combien d'heures par semaine consacrez-vous aux activités professionnelles suivantes (indiquez le nombre d'heures)
- soin direct au patient (activité libérale)
- soin direct au patient (activité hospitalière ou clinique)
- travail administratif
- enseignement
- recherche
- formation (séminaires, congrès, réunions)
- autres, précisez

8. Précisez votre type d'activité principale (cocher la case appropriée)

- Suivi de grossesse Salle d'accouchement
 Post-partum Echographie fœtale
 Autre, précisez

9. Etes-vous membre d'un groupe de formation continue ? (cocher la case appropriée)

- oui non

CONNAISSANCES GENERALES

10. Connaissez-vous le terme SAF pour syndrome d'alcoolisation fœtale ?

- oui non

11. Le SAF représente la forme d'atteinte la plus sévère liée à l'alcoolisation prénatale chez l'enfant ? (cocher la case appropriée)

- oui non

12. A votre avis, quelle est la fréquence estimée du SAF en France (cocher la case appropriée)

- 1 sur 10 1 sur 100 1 sur 1 000 1 sur 10 000 1 sur 100 000

13. Indiquez la réponse correspondant le mieux à votre opinion personnelle (choisir une seule case)

- les femmes enceintes ou désireuses d'être enceintes devraient s'abstenir de consommer toute boisson alcoolisée
 une consommation d'alcool de 1 à 2 verres par jour durant la grossesse n'est pas dangereuse pour le fœtus
 une consommation d'alcool de 2 à 3 verres par jour n'est dangereuse qu'au cours du premier trimestre de grossesse
 une alcoolisation aiguë (un seul épisode) au cours de la grossesse est sans risque pour le fœtus

14. D'après vous, à partir de combien de verres PAR SEMAINE parle-t-on de consommation excessive pour une femme enceinte (cocher la case appropriée)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14 +
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	------

15. D'après vous, à partir de combien de verres lors d'une même occasion parle-t-on de consommation aiguë excessive (cocher la case appropriée)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14 +
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	------

16. A quantité d'alcool égale, quelles sont les boissons alcoolisées qui vous paraissent les plus dangereuses pour le fœtus (plusieurs choix possibles)

- vin porto bière whisky cidre tequila
 toutes sont équivalentes

17. Etes-vous d'accord, ou pas d'accord, avec les propositions suivantes (cocher la case appropriée pour chaque item)

	D'accord	Pas d'accord	Je ne sais pas
Le SAF concerne tous les groupes socio-économiques, dans des proportions similaires			
Le SAF concerne tous les groupes culturels et ethniques, dans des proportions similaires			
Les effets cliniques de l'alcool sur le développement fœtal ne sont pas à ce jour clairement démontrés			
L'exposition prénatale à l'alcool confère un risque significatif de lésions cérébrales			
La survenue d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né témoigne de dommages cérébraux irréversibles			
Les jeunes adultes SAF avec QI normal ou subnormal ont une insertion socio-familiale toujours meilleure que les adultes SAF avec QI bas			

18. Parmi les propositions suivantes concernant la clinique du SAF, quelles sont celles qui vous paraissent exactes (cocher la ou les cases appropriées)

- Le retard de croissance intra-utérin est constant oui non ne sais pas
- Une microcéphalie pré et postnatale est habituelle oui non ne sais pas
- Le RCIU est volontiers précoce oui non ne sais pas
- Un syndrome polymalformatif (anomalies septales cardiaques, agénésie du corps calleux) est classique oui non ne sais pas
- Une hypotonie néonatale est fréquente oui non ne sais pas
- Le nourrisson présente souvent des difficultés alimentaires oui non ne sais pas
- Un décalage des acquisitions psychomotrices est fréquent oui non ne sais pas
- Le quotient intellectuel est toujours abaissé oui non ne sais pas
- Les troubles du comportement sont fréquents oui non ne sais pas
- L'apparition d'un trouble psychiatrique à l'adolescence est exceptionnelle oui non ne sais pas

19. Quels signes dysmorphiques faciaux sont évocateurs d'un SAF (cocher la ou les cases appropriées)

- hypertélorisme épicanthus fentes palpébrales étroites
- nez long narines antéversées philtrum court
- philtrum bombant reliefs du philtrum très marqués
- lèvres épaisses arc de cupidon indistinct
- ne sais pas

20. A quelle période le diagnostic de SAF vous paraît-il le plus aisé ? (cocher la ou les cases appropriées)

- échographie prénatale naissance enfance adolescence adulte ne sais pas

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE

Les questions suivantes concernent les sages-femmes qui exercent une activité directe (soins/diagnostic) au patient.
Si ce n'est pas le cas, merci de cocher cette case et aller à la question 29

21. Au cours des 12 derniers mois, chez combien de patientes enceintes avez-vous :

	Nombre de patientes au cours des 12 derniers mois
Suspecté un SAF	
Diagnostiqué un SAF formel	
Suivi avec un diagnostic de SAF posé	

22. Fournissez-vous des conseils et des informations sur les conséquences de la consommation d'alcool en cours de grossesse, chez les jeunes femmes dans les situations suivantes :

a) Jeunes filles en âge de procréer, adolescentes :

- toujours / presque toujours
- parfois
- rarement / jamais
- sans objet (compte tenu du type d'activité du praticien)

23. Interrogez-vous les femmes enceintes en début de grossesse (premier trimestre de grossesse) à propos de leur consommation d'alcool ?

- toujours / presque toujours
- parfois
- rarement / jamais
- sans objet (compte tenu du type d'activité du praticien)

24. Interrogez-vous les femmes enceintes à propos de leur consommation d'alcool lors de l'entretien du 4^{ème} mois ?

- toujours / presque toujours
- parfois
- rarement / jamais
- sans objet (compte tenu du type d'activité du praticien)

25. En cas de retard de croissance intra-utérin fœtal, en particulier harmonieux, vous posez-vous la question d'un SAF ?

- toujours / presque toujours
- parfois
- rarement / jamais
- sans objet (compte tenu du type d'activité du praticien)

26. En cas de retard de croissance intra-utérin fœtal, en particulier harmonieux, interrogez-vous la mère sur sa consommation éventuelle de boissons alcoolisées ?

- toujours / presque toujours
- parfois
- rarement / jamais
- sans objet (compte tenu du type d'activité du praticien)

27. En général, vous sentez-vous préparé à suivre et prendre en charge une femme enceinte présentant une addiction à l'alcool (cocher la case appropriée)

- bien préparé
- un peu préparé
- peu préparé
- pas préparé
- sans objet

28. Nombreux professionnels de santé déclarent ne pas évoquer le diagnostic de SAF dans leur pratique. A votre avis, quels facteurs peuvent contribuer à cette situation ? (cocher la ou les cases appropriées)

- manque de temps
- méconnaissance du syndrome
- désintérêt ("poser le diagnostic ne modifiera pas le pronostic")
- crainte de stigmatiser l'enfant, sa mère et la famille
- autres (précisez)

29. Concernant le SAF et les autres troubles liés à l'alcoolisation prénatale, avez-vous reçu une formation dans les domaines suivants ? Merci d'indiquer si vous jugez cette formation satisfaisante, peu satisfaisante, insuffisante, très insuffisante.

	Non	1 ^{er} , 2 ^{ème} cycles Etudes Médicales	Internat, Clinicat	Formation Médicale Continue
Epidémiologie				
Physiopathologie				
Aspects cliniques				
Education des femmes enceintes ou en âge de procréer				
Dépistage et prise en charge des consommatrices à risque (clinique, technique de communication)				
Prise en charge médicale de l'enfant atteint de SAF				
Prise en charge psycho-sociale de l'enfant atteint de SAF et de sa famille				

30. Pouvez-vous préciser si des actions d'information dans les domaines cités ci-dessous vous semblent utiles à organiser (cocher la case correspondante). Parmi les moyens d'information actuellement disponibles, ou pas encore disponibles (le préciser dans la case appropriée), préciser ceux qui vous paraissent très utiles, plutôt utiles, peu utiles, pas du tout utiles.

	Très utile	Plutôt utile	Peu utile	Pas du tout utile
Epidémiologie et physiopathologie				
Aspects cliniques et diagnostiques				
Prise en charge médicale et psychosociale. Acteurs et structures disponibles				
Education des enfants et adolescents vis à vis des conséquences de l'alcool				

	Disponibles	Non disponibles	Très utile	Plutôt utile	Peu utile	Pas du tout utile
Conférences médicales						
Articles médicaux						
CDRom de formation						
Sites internet						
Plaquettes d'information (à usage médical)						
Plaquettes d'information (à usage du grand public)						

Merci de votre collaboration

Questionnaire à renvoyer à :
Docteur Bérénice DORAY
 Service de Génétique Médicale
 Hôpital de Hautepierre
 Avenue Molière
 67098 STRASBOURG cedex

BIBLIOGRAPHIE

1. Adetiloye VA, Dare FO, Oyelami OA. A ten-year review of encephalocele in a teaching hospital. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;41: 241-249.
2. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.
3. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. *Prenat Diagn*. 1997; 17: 363-368.
4. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Bicolaidis KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 332.
5. Ataman E, Cogulu O, Durmaz A, Karaca E, Durmaz B, Akin H, Ozkinay F. The rate of sex chromosome aneuploidies in prenatal diagnosis and subsequent decisions in Western Turkey. *Genet Test Mol Bio*. 2012; 16(2): 150-153.
6. Babcook CJ, Golstein RB, Filly RA. Prenatally detected fetal myelomeningocele: is karyotype analysis warranted? *Radiology* 1995; 94:491-494.
7. Basseri B, Kianmahd B, Roostaiean J, Kohan E, Wasson KL, Basseri RJ, Bradley JP. Current national incidence, trends and health care resource utilization of cleft lip-palate. *Plastic and Reconstr Surg* 2011;127:1255-62.
8. Beaty TH, Ruczinski I, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Helmanski JB, Murray T, Redett RJ, Fallin MD, Liang KY, Wu T, Patel PJ, Jin SC, Zhang TX, Schwender H, Wu-Chou YH, Chen PK, Chong SS, Cheah F, Yeow V, Ye X, Wang H, Huang S, Jabs EW, Shi B, Wilcox AJ, Lie RT, Jee SH, Christensen K, Doheny KF, Pugh EW, Ling H, Scott AF. Evidence for gene-environment interaction in a genome wide study of nonsyndromic cleft palate. *Genet Epidemiol* 2011;35:469-78
9. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ. Neuropsychological and functional cognitive skills of 35 unselected adults with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet*. 2001; 102:309-313.
10. Benn P, Hsu L, Carlson A, Tannenbaum H. The centralized prenatal genetic screening program of New York City III: the first 7,000 cases. *Am J Med Genet* 1985; 20:369-384.
11. Bianchi DW, Platt JL, Goldberg JD. Genome-wide fetal aneuploidy detected by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol*. 2012; 119(5): 890-901.
12. Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, Lin AE, Graham JM Jr. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998 ;37:159-73.
13. Bojesen A, Juul S, Hojbjerg Gravholt C. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 622-626.
14. Borrel A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, Soler A, Cararach V, Vanrell JA. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004;24(7):541-545.
15. Botto LD, Moore CA, Houry MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341:1509-1519.
16. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GR, Stoll C, Clementi M. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000;7:169-174.
17. Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H, and a EUROCAT working group. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(2): 231-234.
18. Boyd PA, De Vigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, EUROCAT Working Group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008;689-696.
19. Brun JL, Gangbo F, Wen ZQ, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, Roux D, Mangione R, Horowitz J, Saura R. Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenat Diagn*. 2004; 24(3): 213-218.
20. Budorick NE, Pretorius DH, McGahan JP, Grafe MR, James HE, Slivka J. Cephalocele detection in utero: sonographic and clinical features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:77-85.
21. Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:528-37.
22. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2009;29:402-411;
23. Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. Studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology* 1986;34:171-187.

24. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:747-56.
25. Cherie-Challine L. La situation des registres en France en 1997. *Bull Epidemiol Hebd.* 1997; 17:71-2.
26. Christian SM, Pillay R, MacDougall A, Wilson RD. Prenatal decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: a trend over time. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 37-40.
27. Clayton-Smith J, Andrews T, Donai D. Genetic counseling and parental decisions following antenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies. *J Obstet Gynecol.* 1989; 10: 5-7.
28. Crandall BF, Leberz TB, Rubinstein L, Robertson RD, Sample WF, Sarti D, Howard J. Chromosome findings in 2500 second trimester amniocenteses. *Am J Med Genet.* 1980; 5: 345-356.
29. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarova MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of oral clefts in California : 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79:42-47.
30. Curtis, EJ, Fraser FC, Warburton D. Congenital cleft lip and palate. *Am J Dis Child* 1961;102:853-57.
31. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-1835.
32. Daniel A, Stewart L, Saville T, Daniel A, Stewart L, Saville T, Brookwell R, Paull H, Purvis-Smith S, Lam-Po-Tang PR. Prenatal diagnosis for 3,000 women, X-linked and metabolic disorders. *Am J Med Genet.* 1982; 11: 61-75.
33. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 623-1628.
34. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral clefts: A review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:488-494.
35. DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations : Associations with maternal and infant characteristics in Washington State. *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol* 2003;67:637-42.
36. De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C and EUROSCAN Working Group. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Genet.* 2001; 44: 209-217.
37. Dias MS, Partington M. 2004. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. *Neurosurg Focus* 2004;16:E1.
38. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011;12:167-78.
39. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie humaine. De la molécule à la clinique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2008.
40. Ferguson-Smith MA, Yates JRW: Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52965 amniocenteses. *Prenat Diagn.* 1984; 4: 5-44.
41. Flannery DB, Kahler SG. Neural tube defects in trisomy 18. *Prenat Diagn* 1986;6:97-99.
42. Forrester MB, Merz RD. Prenatal diagnosis and elective termination of neural tube defects in Hawaii, 1986-1997. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:146-151.
43. Forrester MB, Merz RD. Pregnancy outcome and prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet.* 2003; 15; 119 A(3): 305-310.
44. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of oral clefts in multiethnic population, Hawaiï, 1986-2000. *Cleft palate Craniofac J* 2004;41:622-8.
45. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44:4-13.
46. Gahagan S, Telfair SharpeT, Brimacombe M, Fry-Johnson Y, Levine R, Mengel M, O'ConnorM, Paley B, Aduabato S, Brenneman G. Pediatricians' knowledge, training, and experience in the care of children with fetal alcohol syndrome, *Pediatrics*, 2006;118(3):e657-e668
47. Garne E, Loane M, Dolk H, de Vigan C, Scarano G, Tucker D, Stoll C, Gener B, Pierini A, Nelen V, Rösch C, Gillerot Y, Feijoo M, Tincheva R, Queisser-Luft A, Addor MC, Mosquera C, Gatt M, Narisic I. Prenatal diagnosis of severe structural malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:6-11.
48. Genisca AE, Frias JL, Broussard CS, Honein MA, Lammer EJ, Moore CA, Shaw GM, Murray JC, Yang W, Rasmussen SA ; National Birth Defects Prevention Study. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention study, 1997-2004. *Am J Med Genet* 2009;149A:1149-58.
49. Greenlees R, Neville A, Addor MC, Amar MC, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Boyd PA, Calzolari E, Doray B, Draper E, Vollset SE, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Kallen, Khoshnood B, Latos-Bielanska A, Martinez-Frias ML, Materna-Kirylyuk A, Dias CM, McDonnell M, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianivo-Ranjatoelina H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Salvador J, Sipek A, Tucker D, Verellen(Dumoulin C, Wellesley D, Wertelecki W. Paper 6: EUROCAT member registries: organization and activities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1:51-100.
50. Gregg TA, Leonard AG, Hayden C, Howard KE, Coyle CF. Birth prevalence of cleft lip and palate in Northern Ireland (1981 to 2000). *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45:141-7.

51. Goldstein RB, LaPridus AS, Filly RA. Fetal cephaloceles: diagnosis with ultrasound. *Radiology* 1991;180:803-808.
52. Greenlees R, Neville A, Addor MC, Amar E, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Boyd PA, Calzolari E, Doray B, Draper E, Vollset SE, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Kallen K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Martinez-Frias ML, Materna-Kiryluk A, Dias CM, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Salvador J, Sipek A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wertelecki W. Paper 6: EUROCAT member registries: organization and activities. *Birth defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1:S51-S100.
53. Gruchy N, Vialard F, Decamp M, Choiset A, Rossi A, Le Meur N, Moiro H, Yardin C, Bonnet-Dupeyron MN, Lespinasse J, Herbaut-Graux, Till M, Layet V, Leporrier NN. Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2011; 26: 2570-2575.
54. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:40-5.
55. Hamamy HA, Dahoun S. Parental decisions following the prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. *Eur J Obst Gyn and Reprod Bio.* 2004; 116: 58-62.
56. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic study of 14 069 newborn infants. *Clin Genet.* 1975; 8: 223-243.
57. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F. Cleft lip and palate versus cleft lip only : are they distinct defects ? *Am J Epidemiol* 2005;162:448-53.
58. Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, Canfield M, Hecht JT. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in Texas : 1995-1999. *Am J Med Genet Part A* 2005;134A:368-72.
59. Harmon JP, Hiatt AK, Palmer CG, Golichowski AM. Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects: is cytogenetic evaluation warranted? *Obstet Gynecol* 1995; 86: 595-599.
60. Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in man. *Annu Rev Genet.* 1984; 18: 69-97.
61. Hatton F, Bouvier-Colle MH, Blondel B, Pequignot F, Letoullec A. Evolution de la mortalité infantile en France : fréquence et causes de 1950 à 1997. *Arch Pédiatr* 2000 ;7 :489-500.
62. Hojbjerg Gravholt CH, Juul S, Weis Naeraa R, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner syndrome: a registry study. *BMJ* 1996; 312: 16-21.
63. Holmes-Siedle M, Ryyanen M, Lindenbaum RH. Prenatal decisions regarding termination of pregnancy following prenatal detection of sex chromosome abnormality. *Prenat Diagn.* 1987; 7: 239-244.
64. Hook EB, Topol BB, Cross PK. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively. New data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47, +21 and some other abnormal karyotypes. *Am J Hum Genet.* 1989; 45:855-861.
65. Hume RF, Drugan A, Reichler A, Lampinen J, Martin LS, Johnson MP, Evans MI. Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996;61:171-173.
66. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, Daack-Hirsch S, Schultz RE, Weber A, Nepomucena B, Romitti PA, Christensen K, Orioli IM, Castilla EE, Machida J, Natsume N, Murray JC. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 2003;40:399-407.
67. Johnson SP, Sebire NJ, SNijders RJ, Nicolaidis KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:14-16.
68. Johnson CY, Honein MA, Hobbs CA, Rasmussen SA ; National Birth Defects Prevention study. Prenatal diagnosis of orofacial clefts, National Birth Defects Prevention Study, 1998-2004. *Prenat Diagn* 2009;29:833-9.
69. Jorgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jorgensen C, Jensen FR, Bang J, Eik-Nes SH, Madsen M, Marsal K, Persson PH, Philip J, Bogstad JW, Norgaard-Pedersen B. MULTISCAN – A Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:501-510.
70. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJ, Silver M, Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet* 1998;77:317-321.
71. Khoshnood B, Greenless R, Loane M, Dolk H; EUROCAT Project Management Committee; EUROCAT working group. Paper 2: EUROCAT Public Health indicators for Congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res* 2011;91:S16-S22.
72. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate : Data from the International Perinatal Database of typical oral clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J* 2011;48:66-78
73. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J. A cytogenetic survey of 11 680 newborn infants. *Ann Hum Genet.* 1974; 37: 359-376.
74. Jenkins M, Stady C. Dominant inheritance of cleft of the soft palate. *Hum Genet* 1980;53: 341-2.
75. Jones KL, Dmuth DW, Ulleland CN, Streissguth. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet.* 1973 Jun 9;1(7815):1267-71
76. Laurence KM, Carter CO, David PA. Major central nervous system and malformations in South Wales II. Pregnancy factors, seasonal variation, and social class effects. *Br J Pre Soc Med* 1968;22:212-222.

77. Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol* 2001;98:620-629.
78. Lejeune C. Syndrome d'alcoolisation fœtale, *Devenir*, 2001; 13(4):77-94
79. Lelong N, Thieulin AC, Vodovar V, Goffinet F, Khoshnood B. Surveillance épidémiologique et diagnostic prénatal des malformations congénitales en population parisienne : évolution sur 27 ans, 1981-2007. *Arch Pediatr* 2012 ;19 :1030-1038.
80. Lemoine P, Harrousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants de mères alcooliques. Anomalies observées. A propos de 127 cas, *Ouest Médical*, 25 mars 1968; 21:476-482
81. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988; 38:203-19.
82. Leoyklang P, Siriwan P, Shotelersuk V. A mutation of the p63 gene in non-syndromic cleft lip. (Letter) *J Med Genet* 2006;43:e28.
83. Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Siriwan P, et al. Heterozygous nonsense mutation SATB2 associated with cleft palate, osteoporosis, and cognitive defects. *Hum Mutat* 2007;28:732-8.
84. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng JC, Erickson JD, Wang Y. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: A population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-384.
85. Li Z, Ren A, Liu J, Zhang L, Ye R, Li S, Li Z. High prevalence of orofacial clefts in Shanxi Province in Northern China, 2003-2004. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:2637-43.
86. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 1996; 87(3): 468-475.
87. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosomal abnormalities. *Am J Med Genet*. 2002; 110(1): 3-10.
88. Linden MG, Bender BG. Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet*. 2002; 110(1): 11-18.
89. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Sauve R, Rusen ID, Wen SW, fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance system. Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada. *JAMA* 2002;287:1561-1567.
90. Lo YM. Non-invasive prenatal detection of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis: a review of the current state of the art. *BJOG* 2009; 116:152-157.
91. Lu QB, Wang ZP, Gong R, Sun XH, Gao LJ, Zhao ZT. Investigation of ultrasound screening efficiency for neural tube defects during pregnancy in rural areas of China. *Public Health* 2011;125:639-644.
92. Ludwig KU, Mangold E, Herms S, Nowak S, Reutter H, Paul A, Becker J, Herberz R, AlChawa T, Nasser E, Bohmer AC, Mattheisen M, Alblas MA, Barth S, Kluck N, Lauster C, Daratsianos N, Kreusch T, Murray JC, Marazita ML, Ruczinski I, Scott AF, Beaty TH, Kramer FJ, Wienker TF, Steegers-Theunissen RP, Rubini M, Mossey PA, Hoffmann P, Lange C, Cichon S, Propping P, Knapp M, Nothen MM. Genome-wide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet* 2012;44:968-71.
93. Maarse W, Pistorius LR, Van Eeten WK, Breugem CC, Kon M, Van den Boogaard MJ, Mink van Der Molen AB. Prenatal orofacial cleft; accuracy of ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:434-9.
94. Main DM, Mennuti MT. Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counseling. *Obstet Gynecol* 1986;67:1-16.
95. Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. European Concerted Action: DADA (Decision-making after the diagnosis of a fetal abnormality). *Prenat Diagn* 1999;19:808-812
96. Marteau TM, Nippert I, Hall S, Limbert C, Reid M, Bobrow M, Cameron A, Cornel M, van Diem M, Eiben B, García-Miñaur S, Goujard J, Kirwan D, McIntosh K, Soothill P, Verschuuren-Bemelmans C, de Vigan C, Walkinshaw S, Abramsky L, Louwen F, Miny P, Horst J; DADA Study Group. Outcomes of pregnancies diagnosed with Klinefelter syndrome: the possible influence of health professionals. *Prenat Diagn*. 2002; 22(7): 562-566.
97. MCR Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects; Results of the MCR Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-137.
98. Meschede D, Louwen F, Nippert I, Holzgreve W, Miny P, Horst J. Low rates of pregnancy termination for prenatally diagnosed Klinefelter syndrome and other sex chromosome polysomies. *Am J Med Genet*. 1998; 80(4): 330-334.
99. Mitchell LE. Mode of inheritance of oral clefts. In: Wyszyski DF, editor. *Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment*. Oxford University Press; 2002. pp. 234-239.
100. Moore CA, Harman JP, Padilla LM, Castro VB, Weaver DD. Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin Genet* 1988;34:98-103.
101. Murken J, Stengel-Rutkowski S. Klinefelter's syndrome in prenatal diagnosis: incidence and consequences for genetic counseling. In *Klinefelter's syndrome*, Bandmann H, Breit R(eds). Springer-Verlag: Berlin; 24-28.
102. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-56.

103. Murthy J, Bhaskar L. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast* 2009;42:68-76.
104. Multigner L, Rodrigue Ndong J, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *JCO* Jun 21 2010
105. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-707.
106. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-315
107. Nielsen J, Sillesen I. Incidence of chromosome aberrations among 11 148 newborn children. *Humangenetik* 1975; 30:1-12
108. Nielsen J, Videbeck P. Diagnosis of chromosome abnormalities in Denmark. *Clin Genet.* 1984; 26: 422-428.
109. Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, Ray GT. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol* 2005;106:747-752.
110. Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T, Blaas HG, Johansen OJ, Eik-Nes SH. Prenatal ultrasound detection of facial clefts : a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:639-46.
111. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenital anomalies* 2006;46:55-67.
112. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GL et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011; 13(11): 913-920.
113. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med.* 2012; 14(3): 296-305.
114. Partington MW. The fragile X syndrome II: preliminary data on growth and development in males. *Am J Med Genet* 1984;17:175-94.
115. Peadon E, Fremantle E, Bower C, Elliott EJ. International survey of diagnostic services for children with fetal alcohol spectrum disorders, *BMC Pediatrics*, 2008; 8:12
116. Perrotin F, Guichet A, Marret H, Potin J, Body G, Lansac J. Prenatal outcome of sex chromosomal anomalies diagnosed during pregnancy: a retrospective study of 47 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2000; 29: 668-676.
117. Petersen CE, Wiedemann HR. Thalidomide and foetal anomalies. *Lancet* 1963 Jan 19;1(7273):174.
118. Rahimov F, Marazita ML, Visel A, et al. Disruption of an AP-2-alpha binding site in an IRF6 enhancer is associated with cleft lip. *Nature Genet* 2008;40:1341-7.
119. Rankin J, Glinianaia S, Brown R, Renwick M *et al.* The changing prevalence of neural tube defects: a population-based study in the North of England, 1984-96. *Paediatric and Perinat Epidemiology* 2000;14:104-110.
120. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999; 80(2):192-195.
121. Reis LM, Tyler RC, Schilter KF, Abdul-Rahman O, Innis JW, Kozel BA, Schneider AS, bardakjian TM, Lose EJ, Martin DM, Broeckel U, Semina EV. BMP4 loss-of-function mutations in developmental eye disorders including SHORT syndrome. *Hum Genet* 2011;130:495-504.
122. Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 365-368.
123. Rodriguez JL, Garcia M, Morales C, Delicado A. Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *Am J Med Genet* 1990;36:513-516.
124. Romero R, Mathisen JM, Ghidini A, Sirtori M, Hobbins JC. Accuracy of ultrasound in the prenatal diagnosis of spinal anomalies. *Am J Perinatol* 1989;6:320-323.
125. Rovet J, Netley C, Bailey J, Keenan M, Stewart D. Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. *Am J Med Genet.* 1995; 60:356-363.
126. Russel KA, Allen VM, MacDonald ME, et al. A Population-Based Evaluation of Antenatal Diagnosis of Orofacial Clefts. *Cleft Palate CranioFacial J* 2008;45:148-53.
127. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hulcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3061-3069.
128. Sagi M, Meiner V, Reshef N, Dagan J, Zlotogora J. Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy : possible reasons for high rates of pregnancy termination. *Prenat Diagn* 2001; 21: 461-465.
129. Salvador J, Arigitta M, Carreras E, Lladonosa A, Borrell. Evolution of prenatal detection of neural tube defects in the pregnant population of the city of Barcelona from 1992 to 2006. *Prenat Diagn* 2011;31:1184-1188.

130. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnan JB, Torchia BS, Ballif BC, Fisher AJ. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 2012;30:1-10.
131. Sebold CD, Melvin EC, Siegel D, Mehlretter L, Enterline DS, Nye JS, Kessler J, Bassuk A, Speer MC, George TM; NTD Collaborative Group. Recurrence risks for neural tube defects in siblings of patients with lipomyelomeningocele. *Genet Med* 2005;7: 64-67.
132. Seller MJ. Neural tube defects, chromosome abnormalities and multiple closure sites for the human neural tube. *Clin Dysmorphol* 1995;4:202-207.
133. Sepulveda W, Corral E, Ayala C, Be C, Gutierrez J, Vasquez P. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:352-356.
134. Shaw GM, Savitz DA, Nelson V, Thorp JM Jr. Role of structural birth defects in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:106-9.
135. Shaw Sheng-Wen, Chueh Ho-Yen, Chang Shuenn-Dyh, Cheng Po-Jen, Hsieh T'sang-T'ang, Soong Yung-Kuei. Parental decisions regarding prenatally detected fetal sex chromosomal abnormality and the impact of genetic counseling: An analysis of 57 cases in Taiwan. *Australian and New Zealand Journal Obstet Gynaecol*. 2008; 48: 155-159.
136. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder, *JAMA*, 2003;290(22):2996-2999
137. Sozen MA, Suzuki K, Tolarova MM, et al. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *Nature Genet* 2001;29:141-2.
138. Sprintz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:556-60.
139. Stevenson RE. Human Malformations and related anomalies. New York University Press, 1993, p 115
140. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft palate Craniofac J*. 2000;37:41-7.
141. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. *Ann Genet* 2002;45:115-121.
142. Sturgiss S, Robson S. Prognosis for fetuses with antenatally detected myelomeningocele. *Fetal Mater Med Rev* 1995;7:235-249.
143. Suzuki S, Marazita ML, Cooper ME, et al. Mutations in BMP4 are associated with subepithelial, microform, and overt cleft lip. *Am J Hum Genet* 2009;84:406-11.
144. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-1658.
145. Therby D, Subtil D, Urso Baiardo L. Femmes enceintes: objectif "zéro alcool", *Le concours médical*, 2006 ; 128 :814-81
146. Titran M, Gratias L. A sa santé ! Pour une prise de conscience des dangers de l'alcool pendant la grossesse, *Albin Michel*, 2005; 91-12
147. Tolarova MM. Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-period. *Plast Reconstr Surg* 1987;21:19-25.
148. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:571-6.
149. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, McFadden D, Cochrane D, Chambers GK, Langlois S, Stathers P, Irwin B, Cairns E, MacLeod P, Delisle MF, Uh SH. The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia. *J Appl Genet* 2006;47:151-158.
150. Van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000;24:342-3.
151. Verp M, Bombard A, Simpson J, Elias S. Parental decision following prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormality. *Am J Med Genet*. 1988; 29: 613-622.
152. Vincent VA, Edwards JG, Young R, Nachtigal M. Pregnancy termination because of chromosomal abnormalities; a study of 26,950 amniocentesis in the southeast. *South Med J*. 1991; 84(10):1210-1213.
153. Vittu G. Le nouveau-né de mère alcoolique, *Revue du pédiatre*, 1991; 2:42-57
154. Volcik KA, Blanton SH, Kruzel MD, Townsend IT, Tyerman GH, Mier RJ, Northrup H. Testing for genetic associations in a spina bifida population: Analysis of the HOX gene family and human candidate gene regions implicated by mouse models of neural tube defects. *Am J Med Genet* 2002;110:203-207.
155. Waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry* 1994;31:188-205.
156. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. 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.
157. Windham GC, Sever LE. Neural tube defects among twin births. *Am J Med Genet* 1982;34:988-998.
158. Winniger SJ, Donnenfeld AE. Syndromes identified in fetuses with prenatal diagnosed cephaloceles. *Prenat Diagn* 1994;14:839-843.
159. Xiao KZ, Zhang ZY, Su YM, Liu FQ, Yan ZZ, Jiang ZQ, Zhou SF, He WG, Wang BY, Jiang HP. Central nervous system congenital malformations, especially neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities

- and autonomous regions of China: Chinese birth defects monitoring program. *Int J Epidemiol* 1990;19: 978-982.
160. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *New Eng J Med* 2004;351:769-80.

**Epidémiologie, clinique, génétique et
prévention des malformations congénitales**
Registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009

Le Registre de malformations congénitales d'Alsace constitue l'un des cinq registres de malformations congénitales de France métropolitaine. Membre du réseau européen EUROCAT, il génère un enregistrement continu et exhaustif des malformations congénitales parmi les 23 000 naissances annuelles recensées dans les deux départements d'Alsace (ce qui correspond à approximativement 3% de l'ensemble des naissances en France). Ses objectifs s'inscrivent dans une triple démarche clinique, épidémiologique et de santé publique.

Notre étude s'est intéressée à période 1995-2009, marquée par un développement majeur de la médecine fœtale et du diagnostic prénatal. La prévalence totale des malformations congénitales est de 3,6% des naissances. Les 6 845 cas enregistrés se répartissent en 80,3% d'enfants nés vivants, 18,7% d'interruptions médicales de grossesse (IMG) et 1% de morts fœtales *in utero*. Les quinze années de l'étude sont marquées par une augmentation progressive du taux global de diagnostic prénatal, de 26,1% en 1995 à 46,5% en 2009. L'étude concernant les fentes oro-faciales le démontre avec un taux passant de 43% en 1995-1999, à 53% en 2000-2004 et 66% en 2005-2009. Cette période voit également évoluer les pratiques médicales avec la création des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal dont la multidisciplinarité favorise la diffusion du savoir parmi les professionnels pour une meilleure prise en charge des grossesses.

Mots-clés : registre, malformations congénitales, médecine fœtale, diagnostic prénatal

The Registry of congenital malformations of Alsace is one of the five registries of congenital malformations of metropolitan France. As a member of EUROCAT network, it provides a continuous registration for congenital malformations and chromosome abnormalities among the 23,000 annual births recorded in the two departments of Alsace (corresponding to approximately 3% of all births in France).

This system is a crucial tool for clinical, epidemiological and public health studies.

Our study concerns the 15-year period 1995-2009 period, marked by a major development of fetal medicine and prenatal diagnosis. The total prevalence of congenital malformations is 3.6%. The 6,845 registered cases are divided into 80.3% of livebirths, 18.7% terminations of pregnancy and 1% of stillbirths. The study emphasizes an increasing rate of prenatal diagnosis from 26.1% in 1995 to 46.5% in 2009. The study about orofacial clefts demonstrates these advances in prenatal diagnosis with increasing detection rates from 43% (1995-1999) to 53% (2000-2004) and 66% (2005-2009).

This period is also marked by an important evolution in the field of medical practices, including the setting-up of multidisciplinary centres of prenatal diagnosis which contribute to an easier diffusion of knowledge between professionals.

Keywords: registry, congenital malformations, fetal medicine, prenatal diagnosis