

# Un registre de Malformations Congénitales

---

---

## Pourquoi ? Pour quoi ?

# Les Registres de Malformations

# Historique



- Années 1955-1961 : drame de la **Thalidomide**
- Nécessité de systèmes de surveillance : registres de morbidité
- Années 1980 : Initiatives locales
  - malformations congénitales
  - cancer
  - cardiopathies ischémiques

- **1986 : Comité National des Registres**

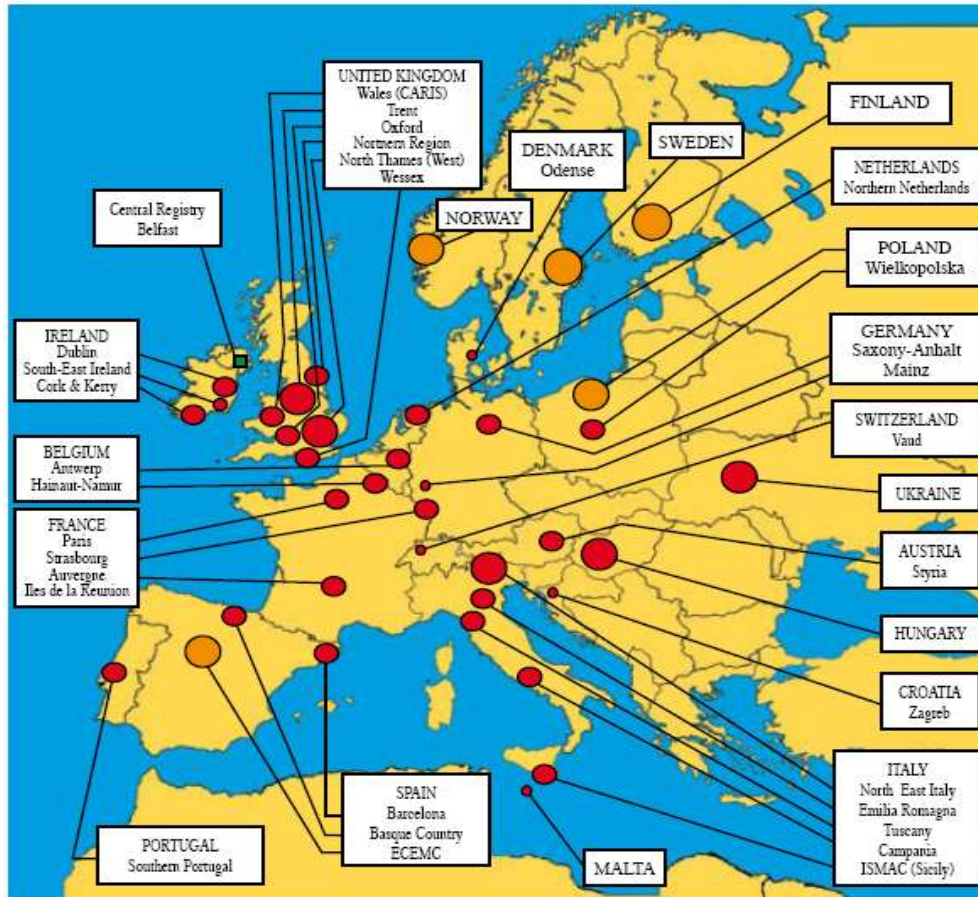
**Registre** : «recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées» (Arrêté 1995)





# Echelon International

Map of Full & Associate Registries



# EUROCAT

- Full Member
- Associate Member

Size of circle

- < 10,000 births per year
- 10,000 - 40,000 births per year
- > 40,000 births per year

# Objectifs

- **Epidémiologique :**

- **fréquence** (en terme de prévalence) et **répartition** des malformations congénitales
- **facteurs de risque** des malformations (gènes, environnement, médicaments et toxiques)
- «**clusters**» malformatifs et **aide à la décision** en cas d'augmentation significative de la prévalence d'un type de malformation (**surveillance-alerte**)
- données pour des **études épidémiologiques**

- **De santé publique**

- **impact des politiques de santé** dans le domaine de la médecine prénatale et périnatale et impact des pratiques obstétricales régionales (surveillance-évaluation des actions de prévention primaire et secondaire)
- **efficacité des actions de prévention**
- **besoins sanitaires** en médecine périnatale (modes et lieux d'accouchement notamment)

- **Clinique**

- nouvelles **associations** malformatives
- description de **syndromes** identifiés

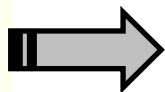
# Registre de Malformations Congénitales d'Alsace



# Registre de Malformations congénitales d'Alsace

Création en 1979

Registre d'Alsace , Dr Bérénice DORAY (2005-2013)



**Bas-Rhin (67)**

depuis 1979

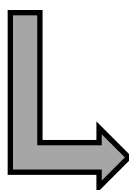
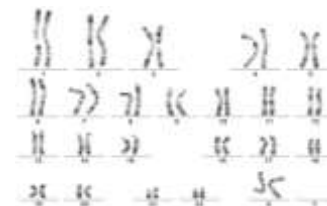
**Haut-Rhin (68)**

depuis 2005

**600-700 dossiers recensés par an :**

**malformations et/ou anomalies chromosomiques chez**

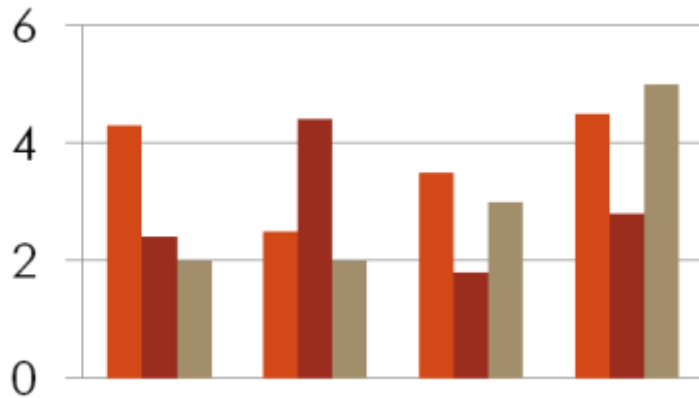
- enfants nés-vivants jusqu'à l'âge de 2 ans
- mort-nés après 22 semaines d'aménorrhée
- interruptions médicales de grossesse



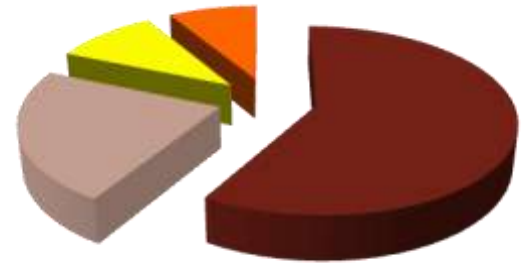
**Grossesses domiciliées et enregistrées en Alsace**

# Objectifs

## Prévalence des malformations



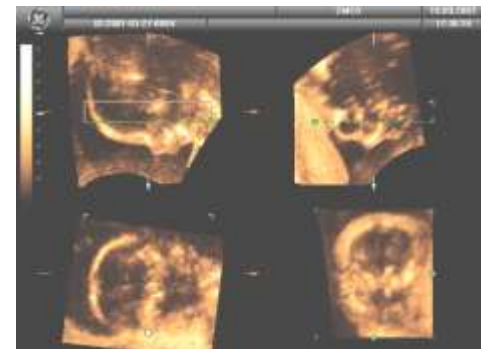
## Répartition des malformations



## Malformations isolées, associées, syndromiques



## Diagnostic prénatal





# Objectifs – Matériels et méthodes

**Analyser les données cliniques et épidémiologiques des Fentes oro-faciales  
Evaluer l'efficacité du DPN**

**Etude rétrospective menée en population à partir des données  
du registre de Malformations Congénitales d'Alsace 1995-2009**

**Fentes oro-faciales (FL, FLP et FP)**

- enfants nés-vivants < 2 ans
- morts fœtales *in utero* (MFIU) > 22 SA
- IMG

**Naissances enregistrées / domiciliées dans le Bas-Rhin**

**Diagnostic établi après recueil et analyse des données échographiques,  
pédiatriques, chirurgicales ou fœtopathologiques**

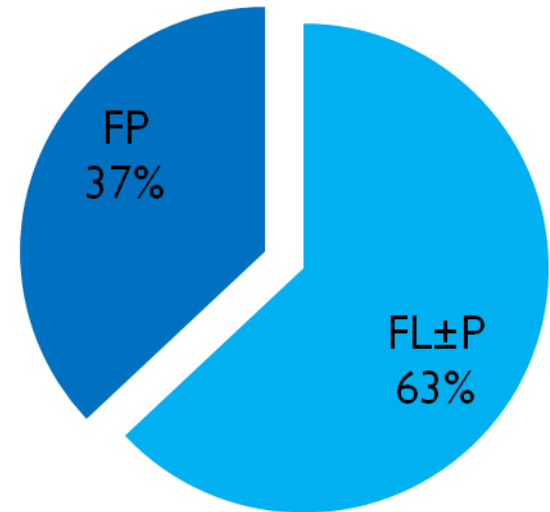
# Prévalence et répartition des Fentes

**Nombre de FL(P) et FP**                      **398 cas**

**Prévalence globale**                              **2,1/1 000 naissances**  
**1 naissance sur 475**  
**6% des malformations**

**FL±P : 1,3 / 1000 (n = 252)**

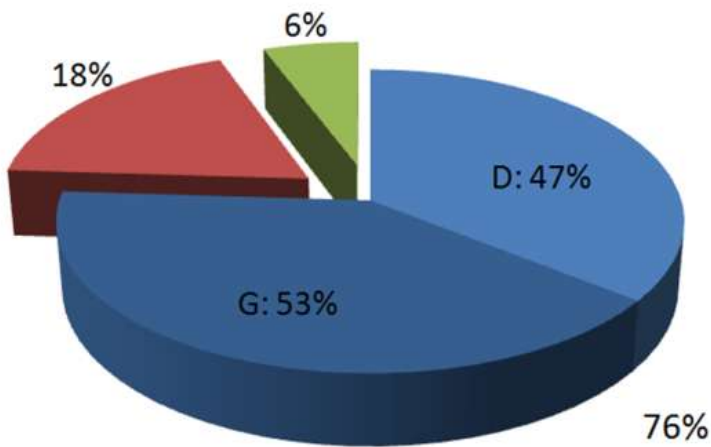
**FP : 0,8 / 1000 (n = 146)**



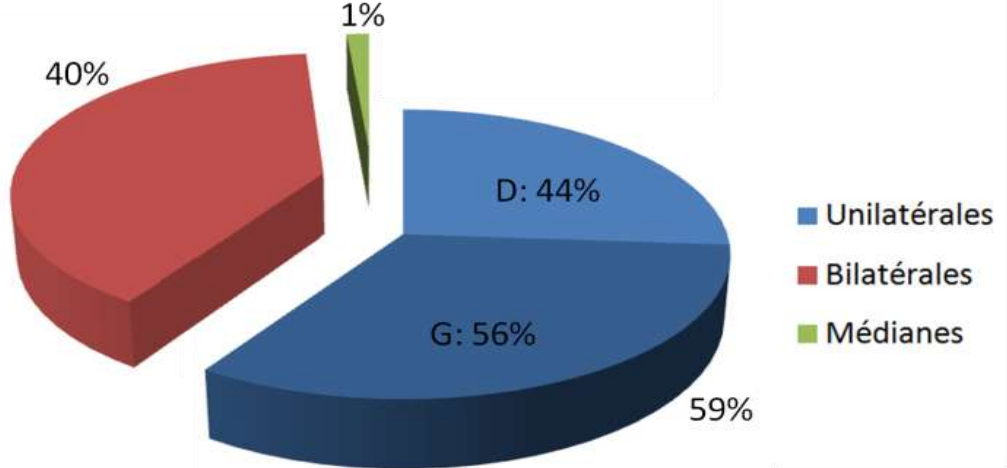
# Répartition Anatomique des FL+/-P

**FL 41%**

**FLP 59%**



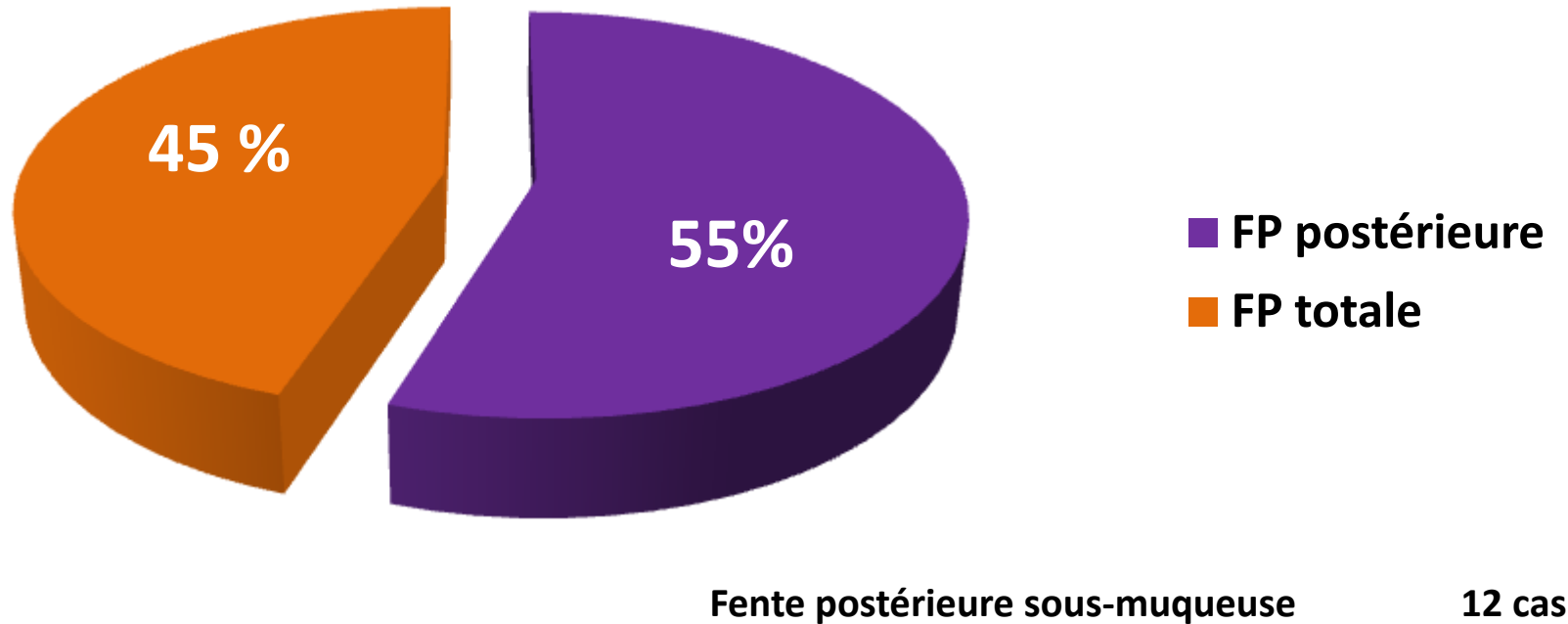
Fentes labiales et labio-alvéolaires



Fentes labio-palatines

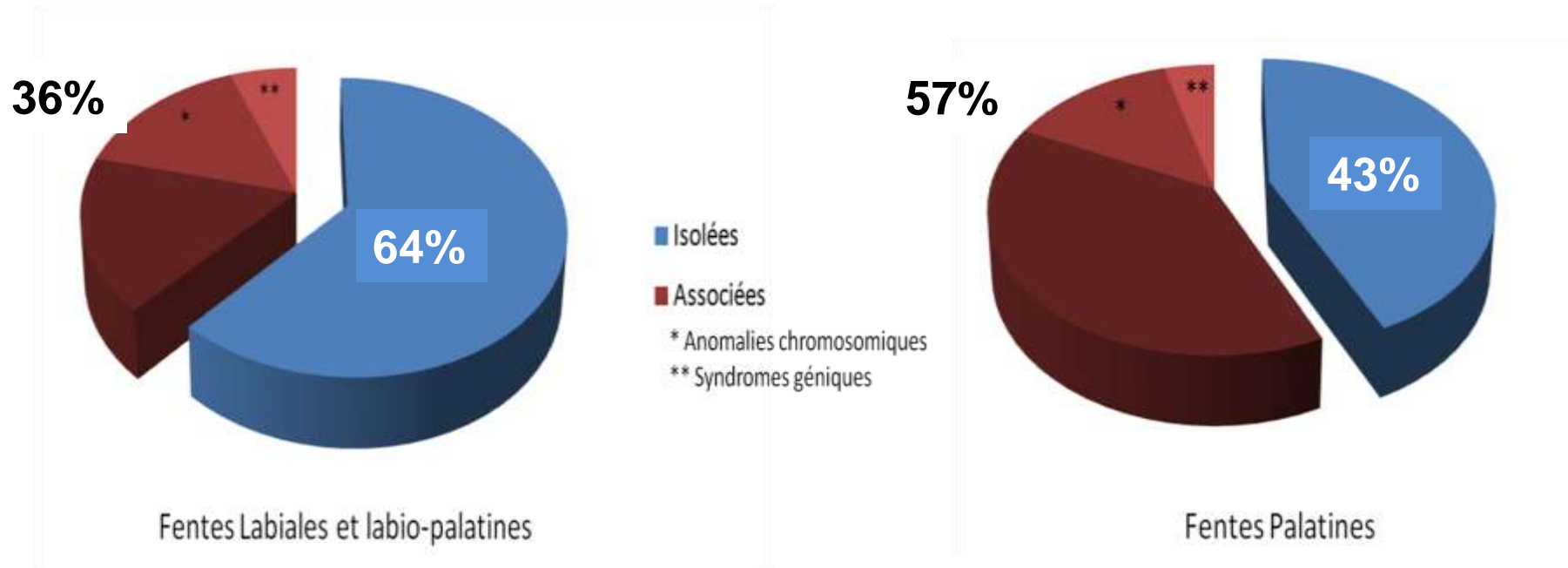
- Unilatérales
- Bilatérales
- Médiannes

# Répartition Anatomique des FP



**Séquence de Pierre Robin : 22% de l'ensemble des FP**

# Caractère isolé ou non

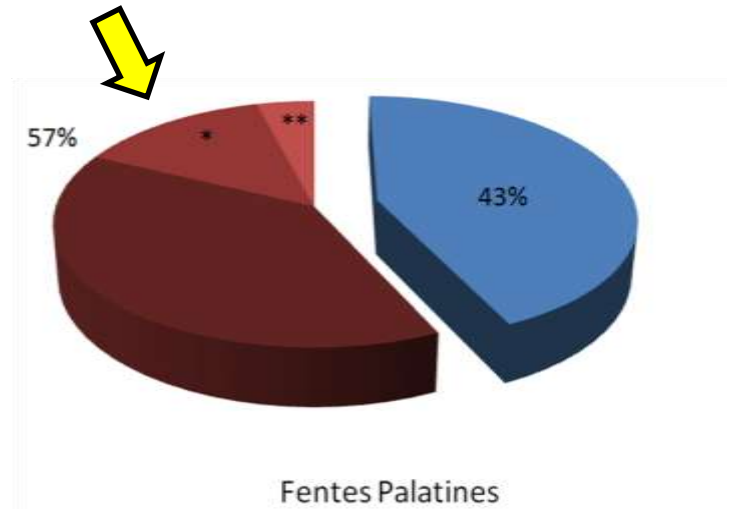
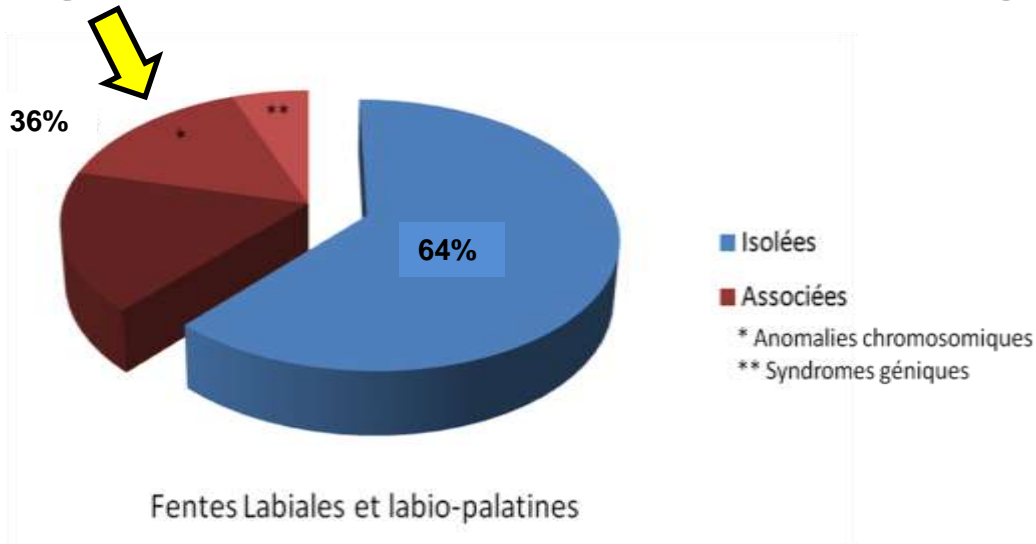


**Risque de malformation associée plus important si:**

- **FLP importante et/ou bilatérale**
- **FP s'intégrant dans une séquence de Pierre Robin (66% versus 53%)**

**Malformations associées : cerveau, extrémités, reins et cœur**

# Syndromes chromosomiques



**FL±P**

**40 anomalies chromosomiques**

**23% des fentes caryotypées (44% des fentes associées)**

**Trisomie 13, trisomie 18 : 73% des anomalies identifiées**

2 triploïdies, 1 tétrasomie 9p homogène, 1 trisomie 22 en mosaïque, 1 tétrasomie 12 p en mosaïque et 1 monosomie 21 en mosaïque, 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

**FP**

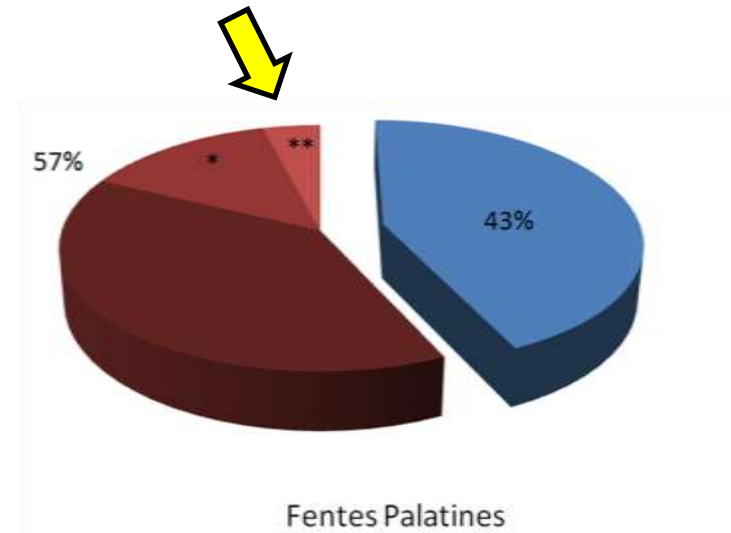
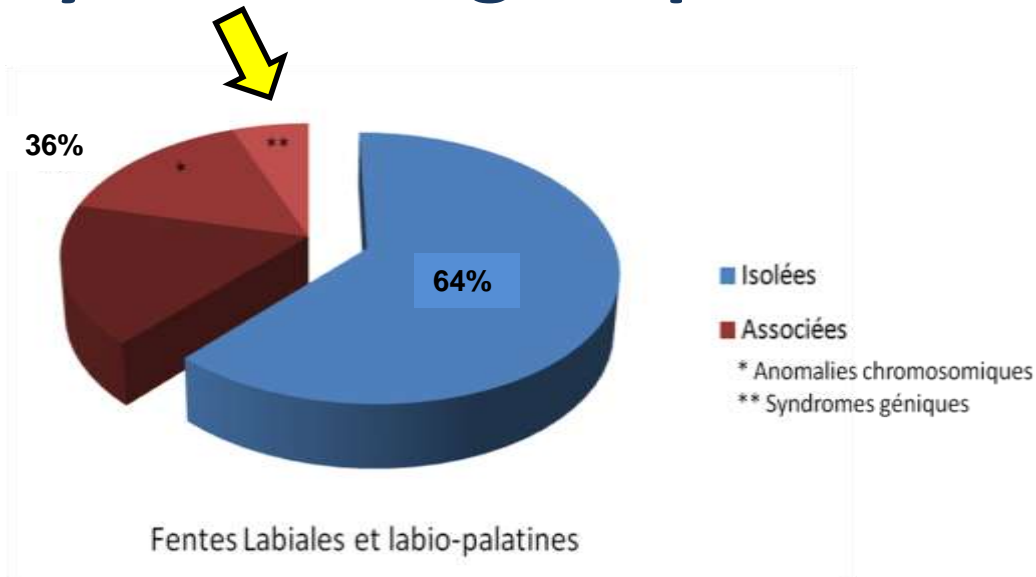
**12 anomalies chromosomiques**

**12% des FP caryotypées (14% des fentes associées)**

**Microdélétion 22q11.2 : 42% des anomalies identifiées**

2 triploïdies, 1 trisomie 18 et 1 syndrome des aneuploïdies variées, 1 chromosome 15 en anneau, 1 délétion 4qter, et 1 délétion 11q13.5-q14.2

# Syndromes géniques



## 32 syndromes identifiés

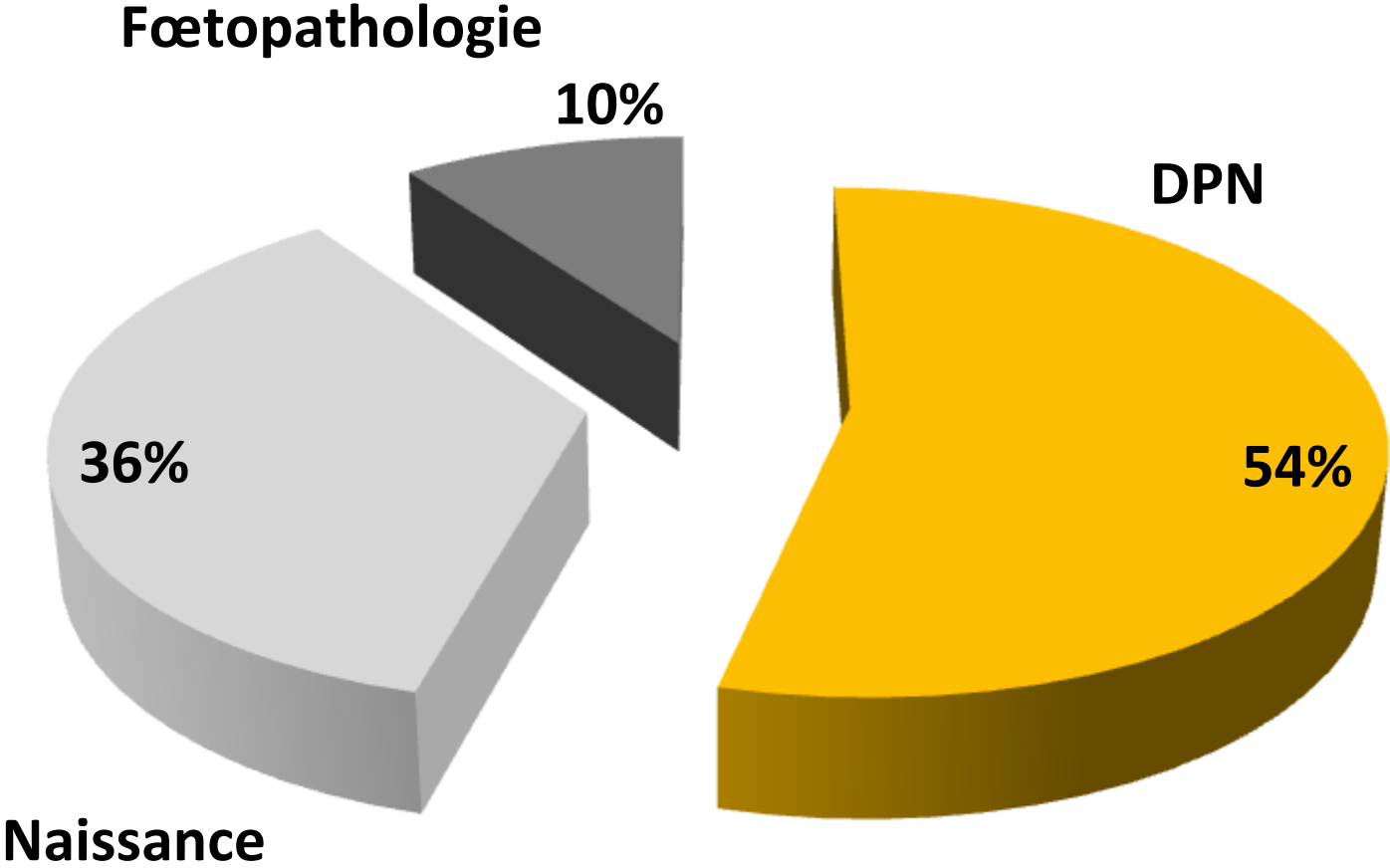
### 15 cas de FL±P (6% FL±P ; 17% des FL±P associées)

3 Van der Woude, 3 holoprosencéphalies syndromiques, 2 CHARGE, 2 EEC, 1 BOF, 1 Treacher Collins, 1 *Nager*, 1 dysplasie oculo-auriculo-vertébrale, 1 *Meckel*

### 17 cas de FP (12% des FP; 20% des FP associées)

2 X-fragile, 2 *Meckel*, 2 Stickler, 2 Larsen, 1 Kniest, 1 *Nager*, 1 OFD1, 1 Cornelia de Lange, 1 Fryns, 1 Silver-Russel, 1 nanisme thanatophore, 1 ostéochondrodysplasie non étiquetée, 1 séquence d'immobilité fœtale

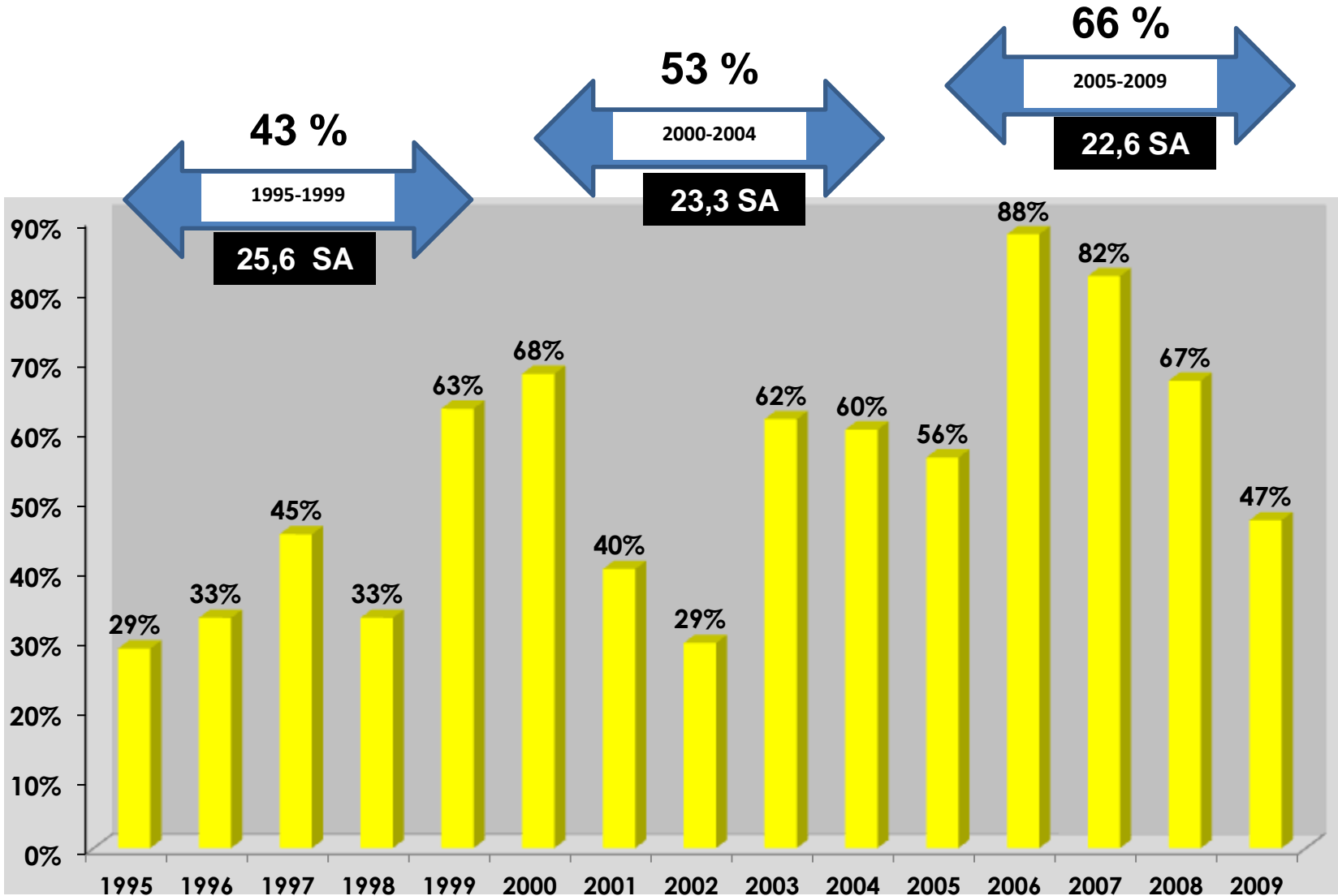
# Moment du diagnostic des FL±P



# Diagnostic prénatal des FL±P



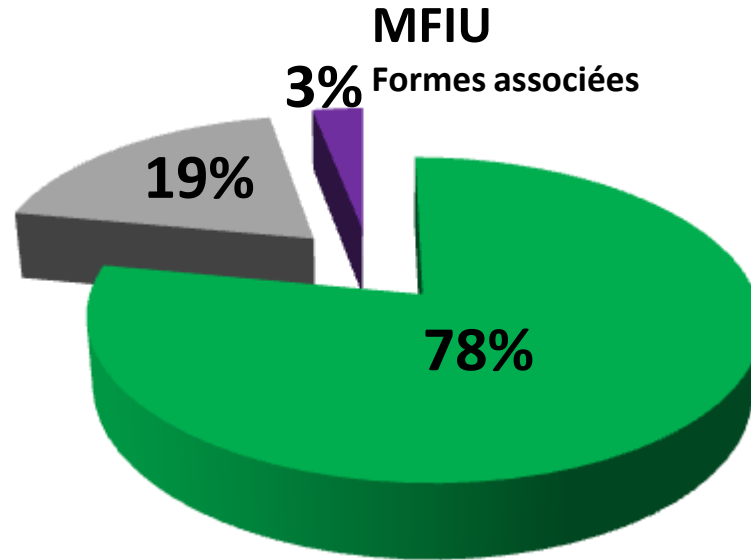
136/252 (54%)



# Issue des FL±P

**IMG**

Formes associées



**MFIU**

3% Formes associées

**Nés Vivants**

(4 décès postnataux – formes associées)

**Pas d'IMG pour fente isolée**

**MAIS... limite du DPN échographique**

sur 99 fentes considérées comme isolées en prénatal,

22 se révèlent associées en postnatal

Dont 5 syndromes géniques :

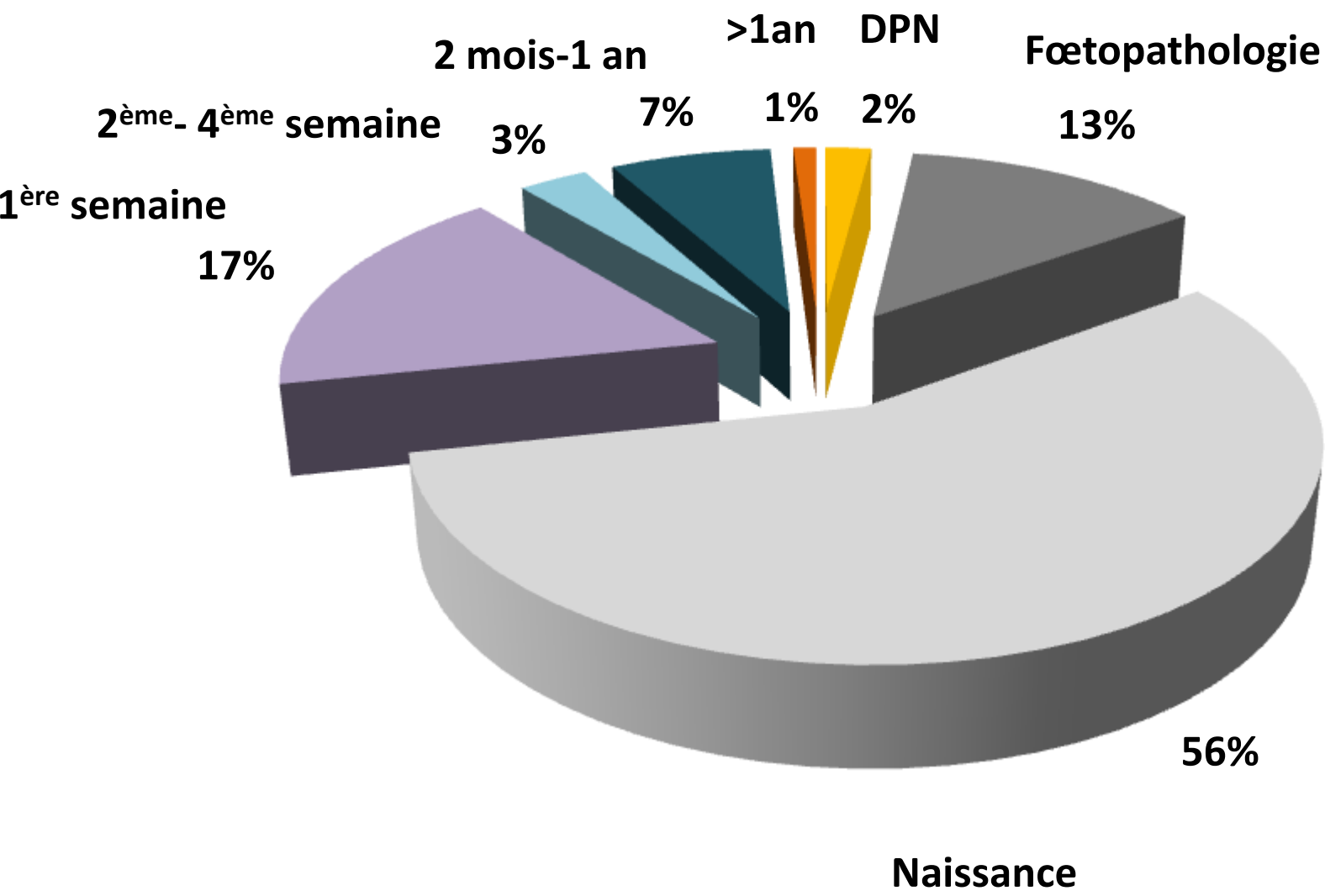
2 syndromes de Van der Woude

1 syndrome de Nager

1 syndrome de Treacher Collins

1 syndrome EEC

# Moment du diagnostic des FP



# Conclusion (1)

**2 entités différentes**

**FL(P)**

**FP**

**Prévalence globale**

**1,3/1 000**

**0,8/1 000**

**Sex-Ratio**

**1,6**

**1**

**Isolé ou associé**

**64% isolée  
36% associée**

**43% isolée  
57% associée**

**Chromosome**

**Trisomie 13  
Trisomie 18**

**Microdélétion 22q11**

**DPN**

**54 %**

**2 %**

# Conclusion (2)

## Diagnostic prénatal

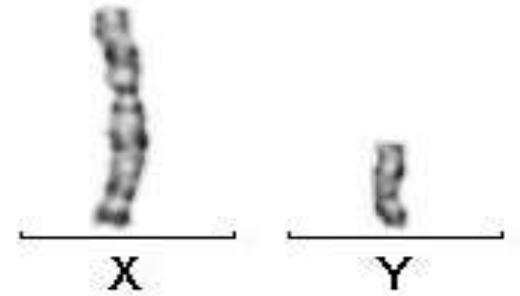
### Amélioration du diagnostic échographique des FP (écho3D)

#### Bilan en prénatal devant une fente isolée

- scanner des rochers (syndrome CHARGE) ? → 2/252
- IRM cérébrale (holoprosencéphalie ?) → 3/252

#### - CGH-Array ??

Anomalies chromosomiques significatives dans 5 cas de FL±P isolée sur 55 cas testés (9,1%) et dans 9 cas de fente associée sur 81 cas testés (11%) [Shaffer 2012]



# Les dysgonosomies

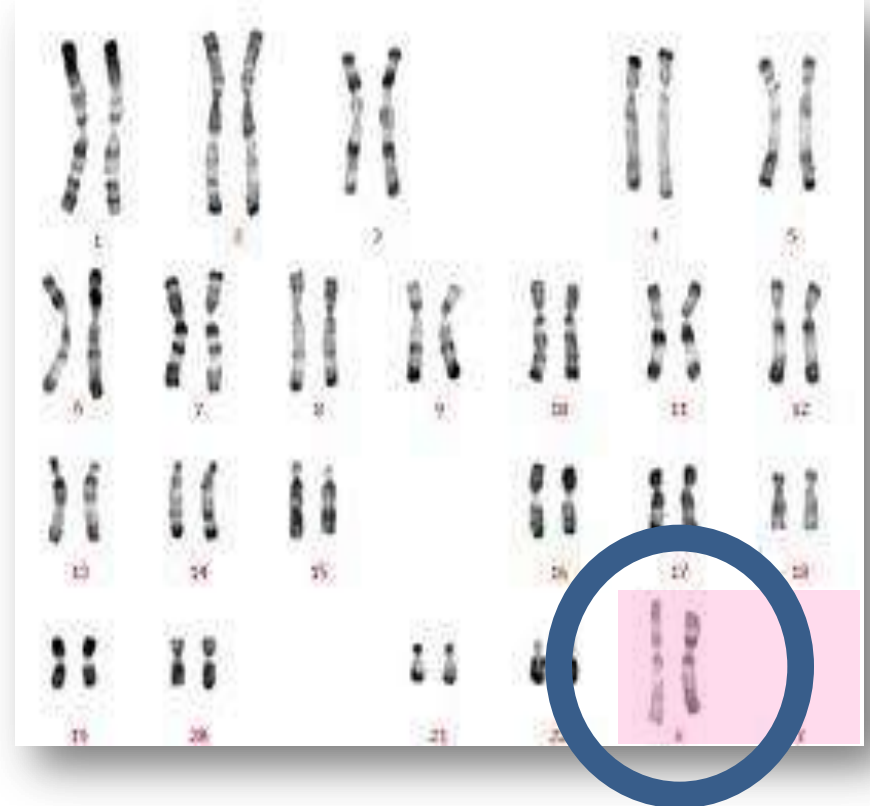
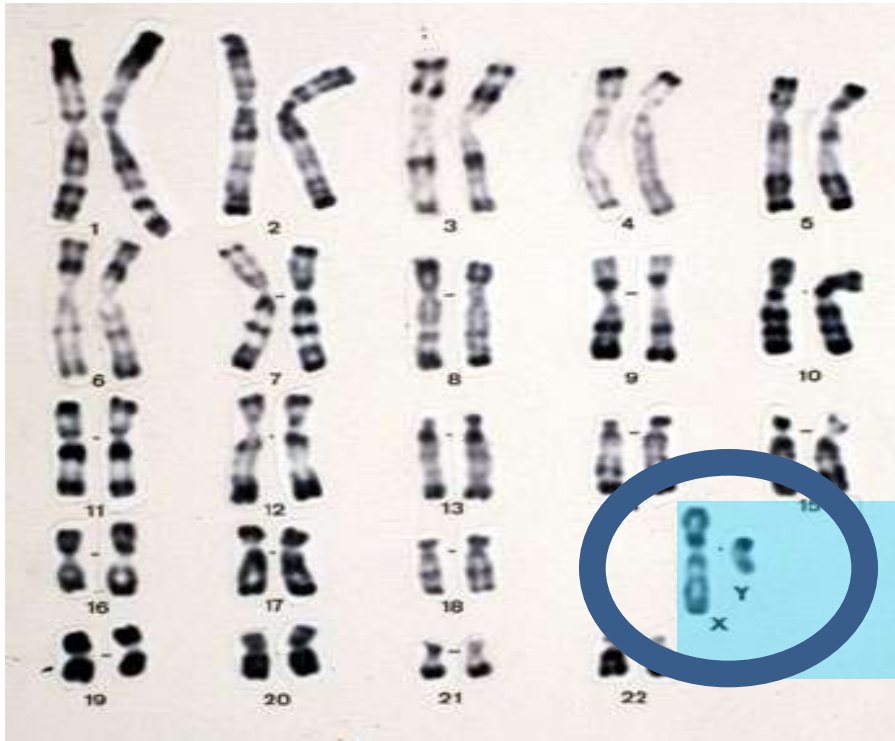
# Inclusion

Période 1995-2009



Toutes les anomalies des chromosomes sexuels (ACS)

parmi Nés Vivants < 2 ans, IMG et Morts-nés quel que soit le terme



Exclusion si ACS associée à une anomalie des autosomes

# Inclusion

Période 1995-2009

**Nombre d'ACS**

**137 cas**

<b>Syndrome de Turner</b>	<b>Monosomie X</b>	<b>82 cas</b>	<b>60 %</b>
<b>Syndrome de Klinefelter</b>	<b>47,XXY</b>	<b>21 cas</b>	<b>15 %</b>
<b>Syndrome Triple X</b>	<b>47,XXX</b>	<b>20 cas</b>	<b>15 %</b>
<b>Syndrome Double Y</b>	<b>47,XYY</b>	<b>7 cas</b>	<b>5 %</b>

# Inclusion

Période 1995-2009

**Nombre d'ACS**

**137 cas**

**Syndrome de Turner**

**Monosomie X**

**82 cas**

**60 %**

**Syndrome de Klinefelter**

**47,XXY**

**21 cas**

**15 %**

**75 % de toutes les ACS**

**Pronostic médical post-natal favorable**

# Syndrome de Turner

# Syndrome de Turner

82 cas

45,X (Syndrome de Turner homogène) 66 cas

45,X/46,XX (Syndrome de Turner en mosaïque) 9 cas

45,X/46,XX, delXq ou Xp

3 cas

45,X/46,Xder(X) 1 cas

45,X/46,X,iXq 1 cas

45,X/46,X,r(X) 2 cas

Exclusion:

45X/47,XX,+13

# Syndrome de Turner

**DIAGNOSTIC PRENATAL**

**79 cas / 82**

**96 %**

# Syndrome de Turner

## Circonstances de Diagnostic

**CLARTE NUCALE/ HYGROMA**  
63/79

**MALFO** 2/79

**MARQUEURS  
SERIQUES** 10/79

**AGE  
MATERNEL** 4/79

**NON FORTUITES**  
65/79 (82 %)

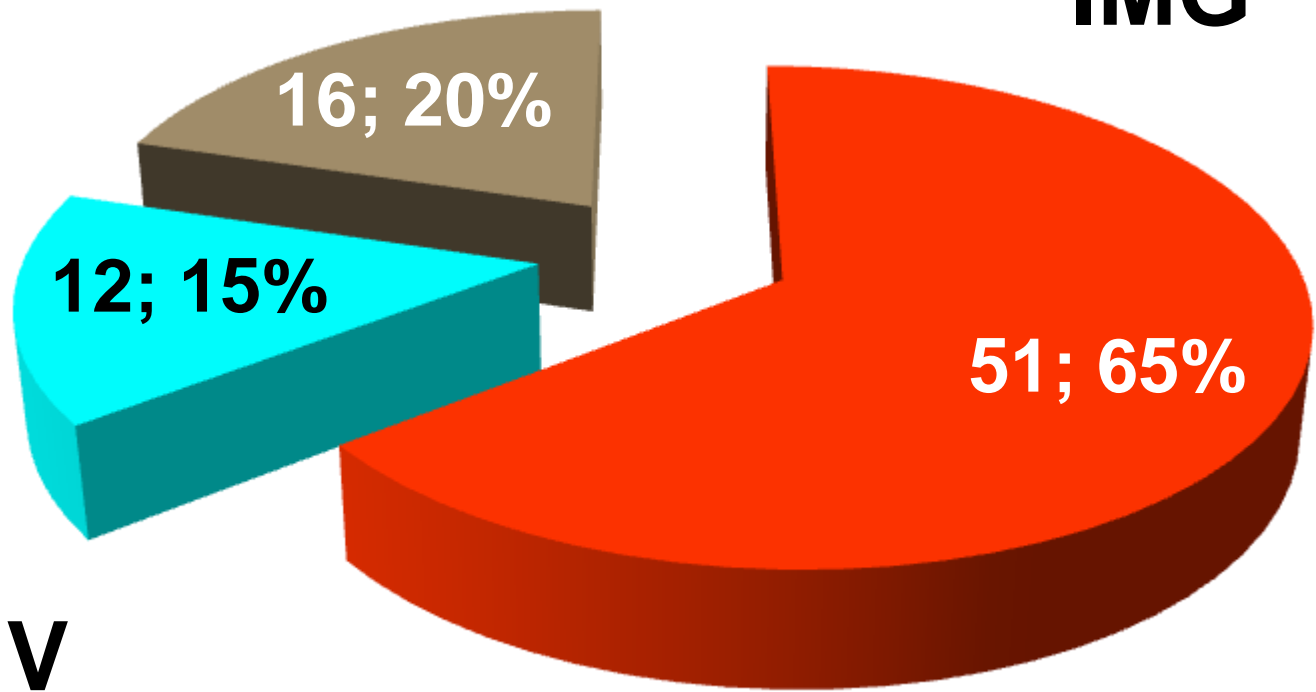
**FORTUITES**  
14/79 (18 %)

# Syndrome de Turner

Issue après DPN

**MFIU**

**IMG**

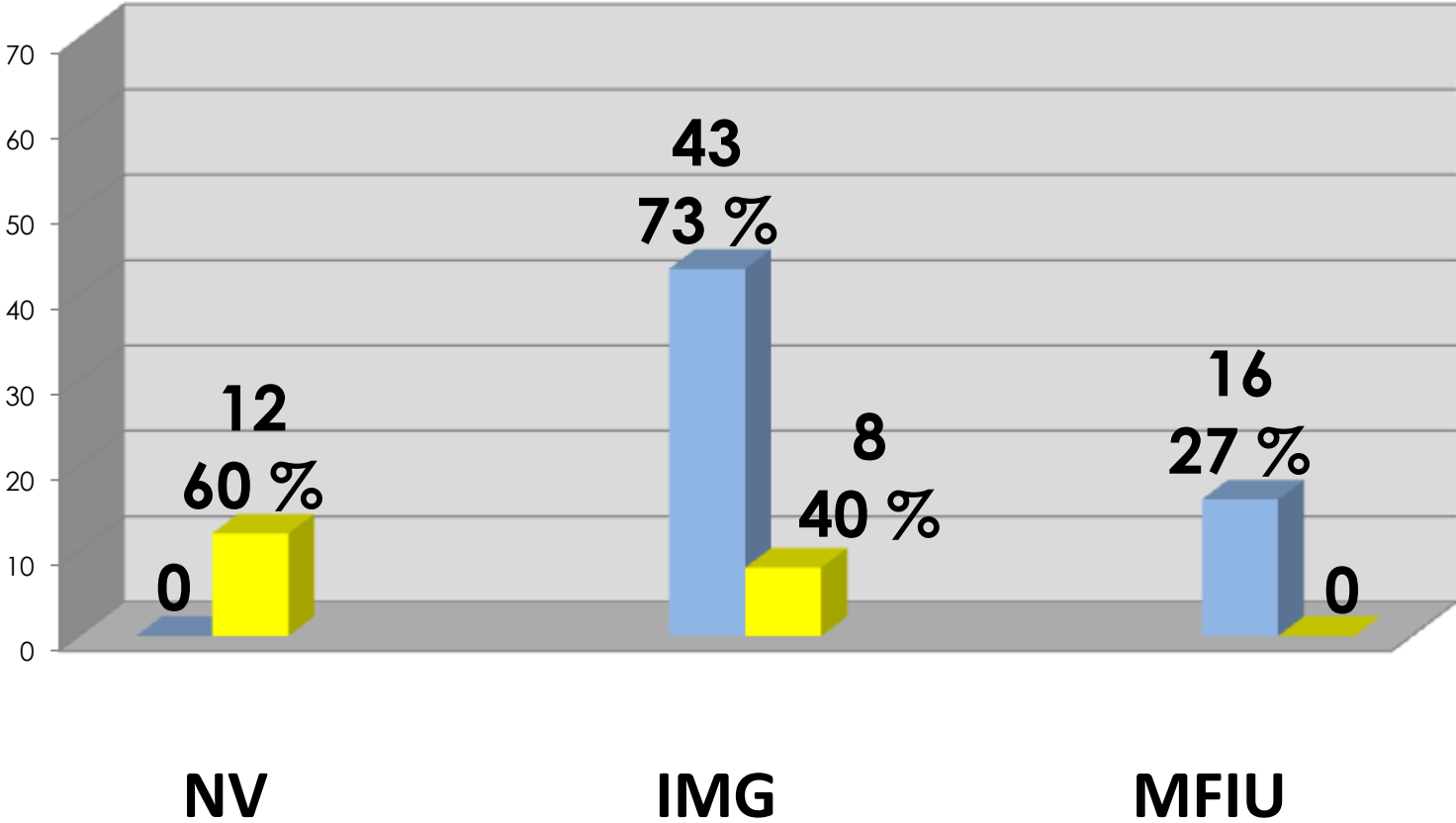


**NV**

# Syndrome de Turner

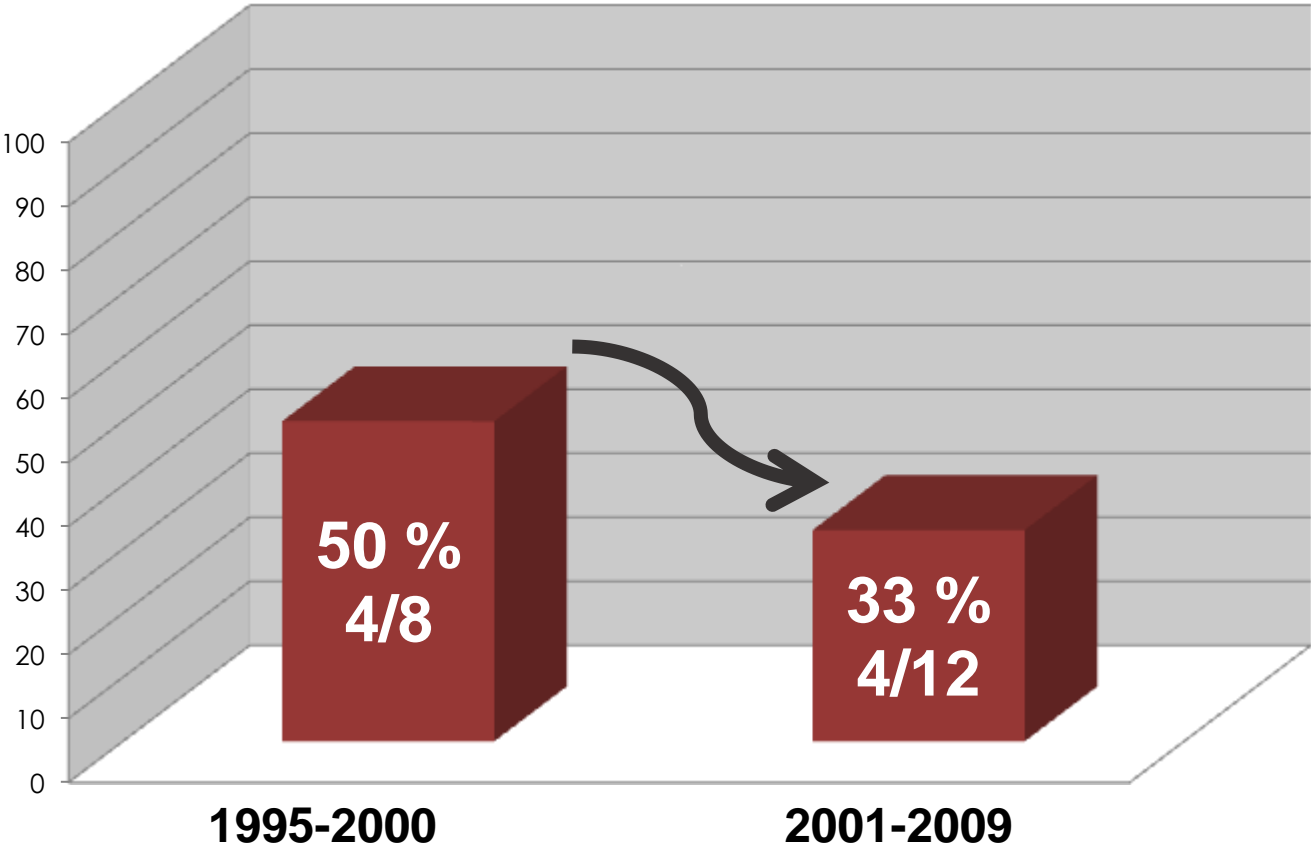
Devenir en fonction des conditions fœtales

	NV	IMG	MFIU
Défavorables	0	43	16
Favorables	12	8	0



# Syndrome de Turner

**Evolution des IMG -  
Formes favorables**



# Syndrome de Klinefelter

# Syndrome de Klinefelter

**21 cas**

**Exclusion:**

**1 cas de 47,XXY, +18**

# Syndrome de Klinefelter

## Circonstances de Diagnostic

Diagnostic prénatal 100 %

**MALFORMATIONS 4/21**

**NON FORTUITES  
4/21 (19 %)**

**AGE  
MATERNEL 11/21  
+/- hyperclarté nucale  
+/- marqueurs sériques**

**FORTUITES  
17/21(81 %)**

**MARQUEURS SERIQUES 3/21**

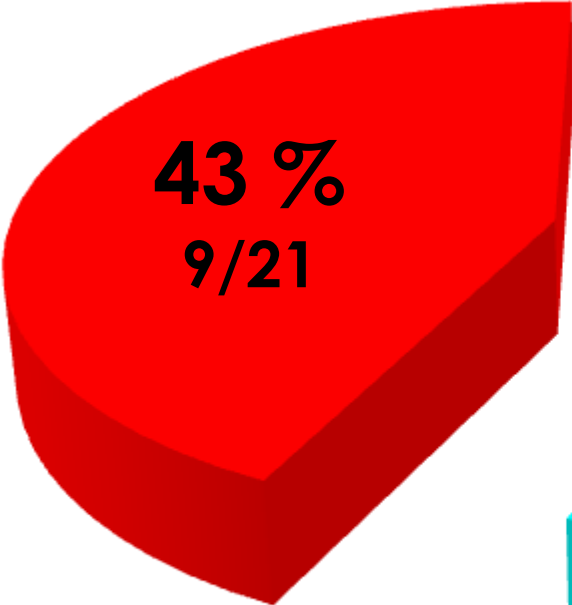
**CLARTE NUCALE 1/21**

**ANXIETE MATERNELLE 2/21**

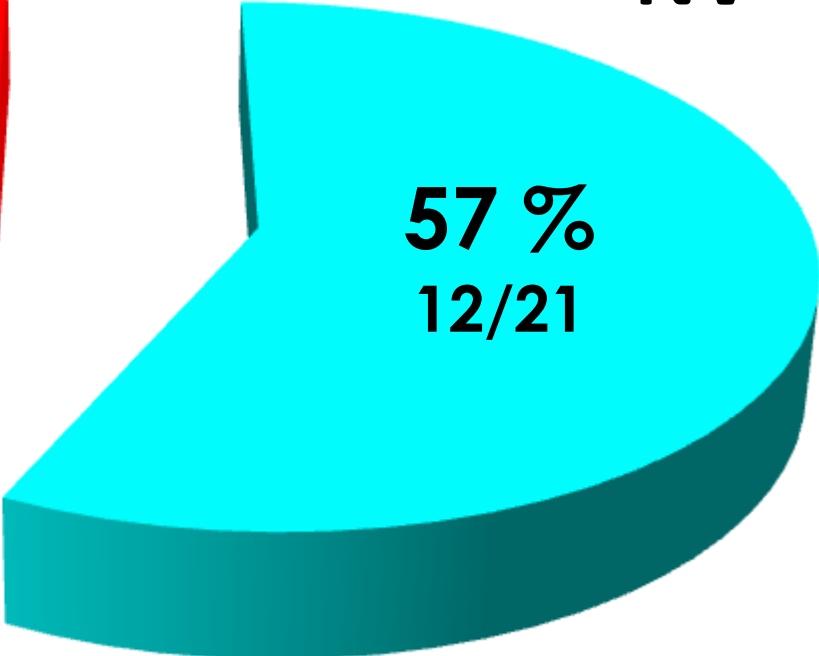
# Syndrome de Klinefelter

Devenir après DPN

IMG

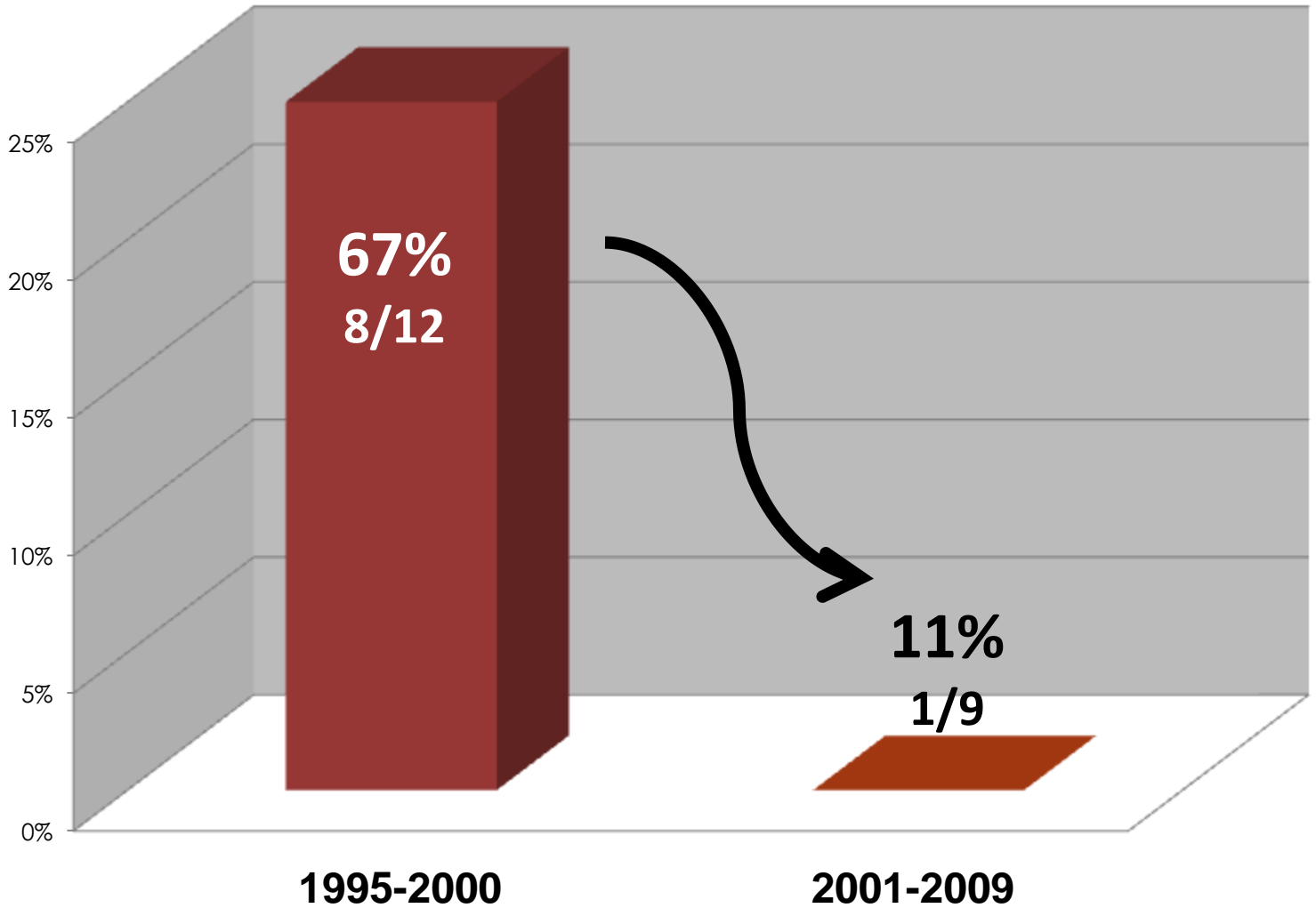


NV



# Syndrome de Klinefelter

## Evolution des IMG



# Discussion - Conclusion

# Discussion - Conclusion

## Différences concernant :

- Circonstances de diagnostic : Hygroma (Turner) vs fortuite (Klinefelter)
- Evolution spontanée de la grossesse : risque ++ (20%) de MFIU (Turner)

## Similitudes concernant décision d'IMG

- Taux d'IMG élevés :
  - 65 % (Turner) : 73% si forme sévère, 40% si forme favorable
  - 43 % (Klinefelter)
- Mais en décroissance significative

# Discussion - Conclusion

## Importance du conseil génétique dans le choix parental :

### Turner (bon pronostic)

Génétique +	83 % (10/12) décident de poursuivre la grossesse
Génétique -	33 % (2/6) décident de poursuivre la grossesse

### Klinefelter

Génétique +	61 % (11/18) décident de poursuivre la grossesse
Génétique -	33 % (1/3) décident de poursuivre la grossesse

# Discussion - Conclusion

**Multidisciplinarité  
CPDPN**



# Registre de Malformations Congénitales de La Réunion

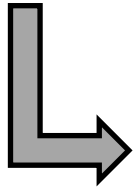


# Registre de Malformations Congénitales de La Réunion

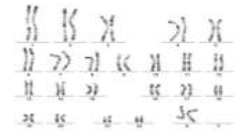
## Critères EUROCAT

### malformations et/ou anomalies chromosomiques chez

- enfants nés-vivants jusqu'à l'âge de 1 an (NV)
- mort-nés après 22 semaines d'aménorrhée (MFIU)
- interruptions médicales de grossesse (IMG)

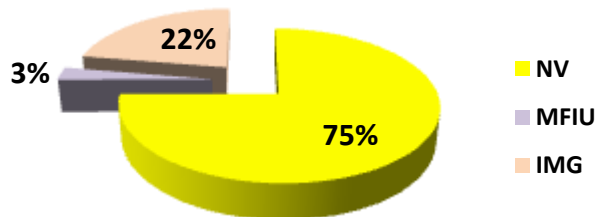


**Mères résidant et accouchant à la Réunion**



**Prévalence des malformations (2008-2012)**

**2,9 %**





# Troubles De Fermeture du Tube Neural



**Anencéphalie**



**Craniorachischisis**



**Méningoencéphalocèle**



**Spina bifida**

# Troubles de Fermeture du Tube Neural (2008-2012)



**Anencéphalie**

**2,85**

**5,25**

**Spina Bifida**

**4,21**

**6,02**

**Importantes variabilités inter-régionales ++++**

# Troubles de Fermeture du Tube Neural (2008-2012)



**TFTN**

**Réunion**

**Paris**

**Antilles**

**Rhône-Alpes**

**19,44**

**10,13**

**8,05**

**10,26**

# Augmentation temporelle 2003-2012



**2003 - 2007**

**2008 - 2012**

**Anencéphalie**

**5,82**

**9,10**



**Spina Bifida**

**8,79**

**9,34**





# Troubles de Fermeture du Tube Neural

## Hypothèses

- Acide folique ??
  - Enquête alimentaire : défaut de consommation des femmes Réunionnaises
  - Echec de la supplémentation en acide folique

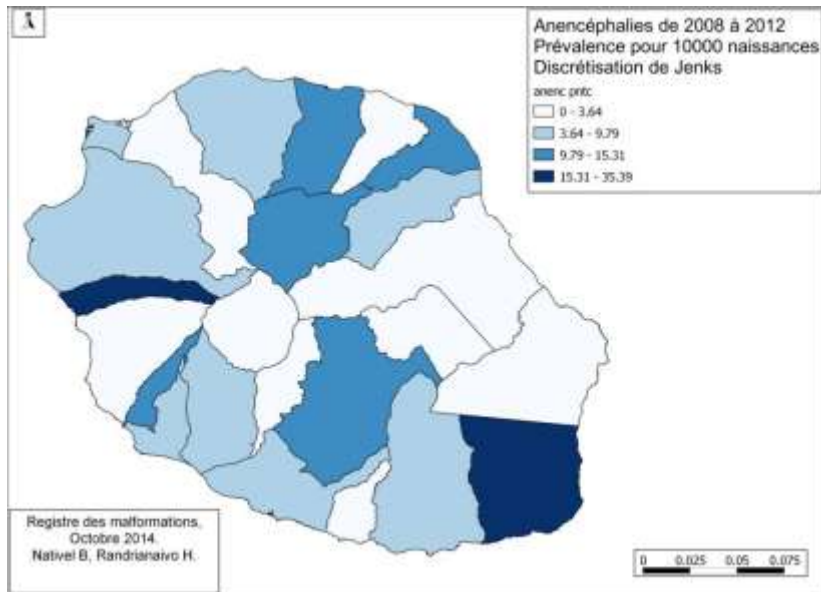
D'autant que :

- Femmes jeunes : grossesses non programmées
  - BMI 
- Diabète pré-existant  (anencéphalie)
- Tératogène environnemental ?
- Anomalies génétiques spécifiques

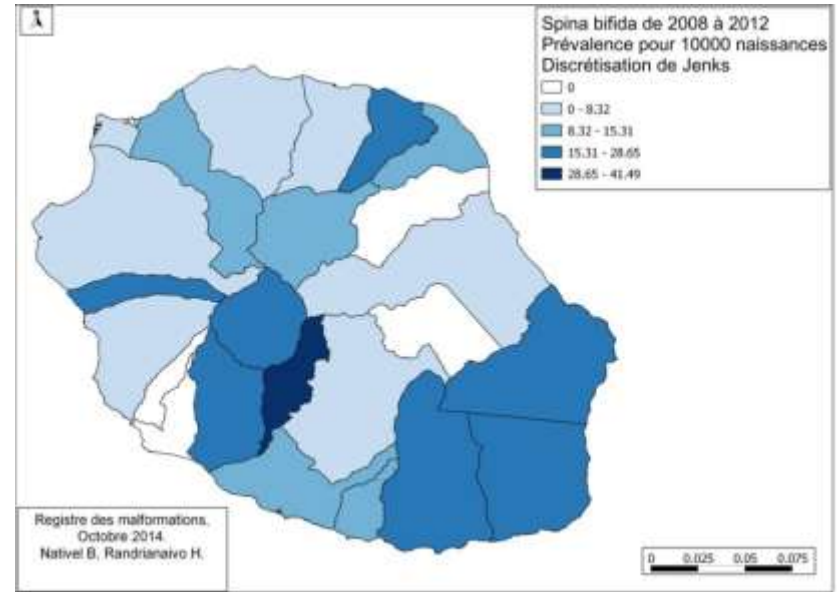
# Troubles de Fermeture du Tube Neural

## Spatialisation 2008-2012

### Anencéphalie



### Spina Bifida



# Projet d'étude

- **Caractériser sur le plan anatomique et syndromologique la cohorte Réunionnaise 2003-2012**
  - **Prévalences respectives**
    - Formes isolées (environnementales)**
    - Formes syndromiques (génétiques)**
  - **Comparaison avec le Registre Alsace**
  
- **Etudier l'évolution des prévalences**
  - Augmentation sur les formes isolées ou associées ?**
  
- **Géolocalisation sur l'ensemble de la période**
- **Recherche de clusters temporels**
- **Evolution des facteurs environnementaux : âge maternel, acide folique, IMC, diabète, médicaments**



- **Registre de Malformations Congénitales : outil précieux en périnatalogie**
- **Base unique pré et postnatale : VISION GLOBALE**
- **Professionnalisation → Pérennité**

- **Interactions avec les autres bases de données**
- **Travaux collaboratifs avec autres registres Français**
- **Elargissement à la Zone Océan Indien : Mayotte**



# **« Registre » de Malformations Congénitales de Mayotte**

# Recueil de MC de Mayotte

**Création en 2012, au sein de REPEMA**

**Subvention annuelle de l'Agence régionale de Santé OI**

**Financement dédié au financement de l'unique poste salarié**

**(80% ETP) occupé par Mme Michèle PINEAU, sage-femme**

# Recueil de MC de Mayotte

## Critères EUROCAT

### **Malformations et/ou anomalies chromosomiques chez**

- enfants nés-vivants jusqu'à l'âge de 1 an (NV)
- mort-nés après 22 semaines d'aménorrhée (MFIU)
- interruptions médicales de grossesse (IMG)

**enregistrées à Mayotte ou à la Réunion suite au transfert anténatal d'une grossesse ayant été suivie à Mayotte**

### **Recueil et codage :**

- des malformations (classification internationale CIM10)
- des professions des parents (codage BIT)
- des médicaments (codage ATC)
- des informations concernant grossesse, accouchement et devenir de la grossesse

# Recueil de MC de Mayotte

## Sources multiples d'information (capture/recapture)

- **dossiers obstétricaux** (CH Mayotte, PMI, Sages-femmes libérales, Médecins libéraux, Unité de diagnostic anténatal, échographistes libéraux)
- **cahiers d'accouchement** du CH Mayotte et des quatre maternités périphériques
- **dossiers médicaux** de néonatalogie, de pédiatrie, les données issues des missions de cardiologie et chirurgie infantile, dossiers de consultations ORL, ophtalmologiques, kinésithérapique, résultats cytogénétiques (CHU Félix Guyon de La Réunion) et résultats anatomopathologiques, résultats de radiologie, dossiers de PMI et courriers de médecins libéraux, données EVASAN et du DIM.

**Collecte active +++, suivi et confrontation des données**

# Registre de MC de Mayotte

## Premiers résultats

- Rapport d'activité publié par REPEMA
- Prévalence de MC de 1,6% en 2012 et 2,2 en 2013

**Prévalence de malformations congénitales plus faible que dans les autres registres Français (entre 3 et 3,5 pour 10 000 environ)**



## **Défaut d'exhaustivité mais...**

amélioration de la pratique du recueil, notamment grâce à l'augmentation du nombre de sources

Limites : FC tardives avec expulsion à domicile, Accouchement d'un enfant mort-né à domicile

# Pistes d'amélioration

- « Compagnonnage » assuré par les services de Génétique et le Registre de MC de La Réunion
- Revue des dossiers en binôme, dossier informatisé
- Réunions téléphoniques
  
- Formation professionnelle
- Conseillère en génétique

# Objectifs

- **Le registre de Mayotte adossé à celui de La Réunion doit devenir un outil essentiel à visée épidémiologique et santé publique de la zone Océan Indien**
  - **Son développement passe par une « professionnalisation » de cette activité, nécessitant une « pérennisation » du financement du poste d'enquêtrice**
- 
- **A moyen terme : mise en place d'un registre Océan Indien**
    - accès aux données individuelles et communes Réunion/Mayotte
    - qualifié par le Conseil National des Registres
    - reconnu au sein d'EUROCAT