

LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES EN RHÔNE-ALPES

Les malformations congénitales sont responsables dans les pays développés de 20 à 25% de la mortalité périnatale totale, représentant ainsi en France la première cause de mortalité périnatale¹. La fréquence des malformations congénitales parmi l'ensemble des grossesses n'est pas connue, de nombreuses conceptions donnant lieu à des avortements spontanés précoces. Les malformations congénitales chez les enfants mort-nés et les enfants vivants ne constituent donc qu'une partie de l'ensemble des malformations congénitales. C'est la raison pour laquelle on parle de prévalence de malformations à la naissance et cette prévalence représente aujourd'hui 3 à 4% des naissances vivantes.

Une malformation congénitale est définie comme une anomalie morphologique d'un organe ou d'une région du corps qui résulte d'un processus anormal du développement au cours de la formation de l'embryon ou du fœtus. Cette anomalie est présente à la naissance même si elle n'est diagnostiquée qu'après la naissance. Selon leur type, leur localisation et leur taille, les malformations peuvent être à l'origine de défaillances fonctionnelles, psychologiques, esthétiques. Ces déficiences concerneraient plus de 8 enfants sur mille aujourd'hui². En Rhône-Alpes, une augmentation de la prévalence de certaines malformations urinaires et de certaines malformations d'origine chromosomique a été constatée ces vingt dernières années. L'importance de la surveillance et de la recherche dans ce domaine reste primordiale pour prévenir et dépister précocement la part des malformations dites évitables.

Les registres de malformations congénitales

Historiquement, les registres de malformations congénitales ont été mis en place dans de nombreux pays industrialisés à la suite du drame de la thalidomide, responsable de la naissance de milliers d'enfants porteurs de malformations sévères entre 1956 et 1961. A cette époque, aucun outil de mesure n'existait et les malformations n'étaient donc pas comptabilisées. C'est pour éviter qu'une nouvelle catastrophe sanitaire de ce type ne se reproduise en France que des registres ont été mis en place à la suite d'initiatives locales. Aujourd'hui, on compte en France métropolitaine 5 registres de malformations : le registre de Paris, le registre d'Alsace, le registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA), le Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) et le registre de Bretagne. Tous ces registres ont la 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 surveillance en Rhône-Alpes

En Rhône-Alpes, le registre REMERA a succédé au registre Centre-Est des malformations congénitales, premier registre de malformations créé en France en 1973. Ce dernier surveillait environ 105 000 naissances annuelles soit 13% des naissances françaises³. Les travaux effectués à partir des données de ce registre ont permis de mettre en évidence notamment l'effet tératogène d'un médicament antiépileptique (valproate de sodium) et de mesurer l'impact de la pollution issue des incinérateurs d'ordures ménagères sur la survenue de malformations de l'appareil urinaire. Mais ce registre a été contraint de cesser ses activités en décembre 2006 faute de moyens financiers. Les chercheurs du registre ne pouvant se résigner à voir disparaître ce patrimoine de santé publique (58 000 dossiers d'enfants porteurs de malformations enregistrés) ont alors proposé aux autorités sanitaires de reprendre le registre et de l'intégrer au sein d'une institution publique de recherche. Cela semblait d'autant plus cohérent que dans le même temps, le Grenelle de l'environnement et le PNSE qui a repris ses préconisations affirmaient que la surveillance des mères, des enfants et des expositions environnementales potentiellement reprotoxiques, *via* les registres, devait être renforcée. Cette demande n'a cependant pas abouti. Avec le soutien de la Région Rhône-Alpes, il a finalement été décidé que le registre poursuive ses activités sous forme associative, grâce à des subventions publiques. C'est ainsi que le 1^{er} janvier 2007, le registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA) était créé, avec un recensement des malformations sur 4 départements (Rhône, Isère, Loire et Savoie). REMERA abrite ainsi aujourd'hui dans ses archives plus de 60 000 dossiers d'enfants porteurs de malformations.

Processus physiopathologiques

L'origine des malformations peut être génétique et/ou environnementale, pré ou post conceptionnelle. Les malformations congénitales peuvent résulter d'une erreur présente dans le code génétique (origine génétique et agent mutagène) ou d'une perturbation dans l'expression de ce code (origine environnementale et agent tératogène). Leur gravité dépend du moment de leur survenue pendant la grossesse. Avant la phase embryonnaire (20^{ème} jour après la conception), les malformations conduisent le plus souvent à un avortement prématuré (fausse couche) qui passe inaperçu. Au cours de la phase embryonnaire, entre le 20^{ème} et le 55^{ème} jour après la conception, la plupart

des organes sont en formation et chaque organe se différencie à des temps différents. C'est pourquoi, le moment de survenue d'une perturbation va influencer son expression morphologique, c'est à dire le type de malformation observé. C'est donc à cette période que les risques de malformation sont les plus élevés. La phase embryonnaire est suivie de la période foetale (9^{ème} semaine jusqu'à la naissance) au cours de laquelle le risque de malformation est plus réduit.

Les déterminants des malformations

L'origine des malformations est généralement multifactorielle : 20% à 25% des anomalies congénitales seraient dues à une hérédité multifactorielle, 15% à 25% à des mutations génétiques (chromosomes ou gènes uniques), 8% à 12% à des facteurs environnementaux (agents tératogènes). Environ 50% des malformations restent inexplicables. Depuis les années 1960, on s'est intéressé aux facteurs liés à la survenue des malformations mais aussi à ceux qui joueraient une fonction protectrice. Ces facteurs sont appelés des déterminants et ils peuvent être classés en :

- **Déterminants personnels** : âge maternel, hérédité, sexe de l'enfant, antécédents médicaux personnels et familiaux, consanguinité ;
- **Déterminants économiques et sociaux** : éducation, conditions de travail, accès à l'information et à la prévention ;
- **Déterminants environnementaux** : exposition à des agents physiques, chimiques, infectieux ;
- **Déterminants comportementaux** : facteurs nutritionnels (rôle des vitamines), prise de toxiques (alcool, drogue, tabac), de médicaments ;
- **Déterminants liés aux politiques de santé et à l'offre de soins** : législation relative au dépistage anténatal, à l'interruption médicale de grossesse, accessibilité géographique et financière aux services, formation des personnels, démographie médicale, mise en réseau des maternités, etc.

On estime ainsi, suite aux travaux de recherche issus des données des registres, qu'une part importante des malformations congénitales pourrait être prévenue par des actions de santé publique.

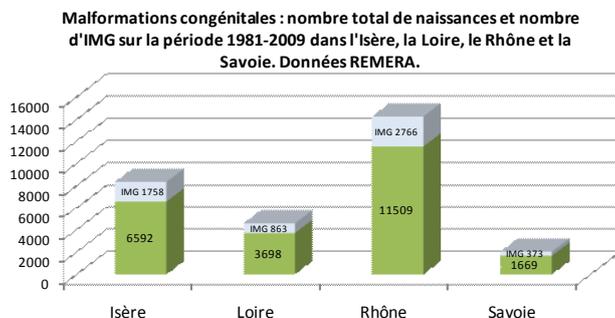
Zoom sur les malformations congénitales en Rhône-Alpes

L'inclusion des cas dans le registre REMERA

Le registre couvre la population des mères accouchant ou ayant eu une interruption médicale de grossesse (IMG) dans les départements de l'Isère, de la Loire, du Rhône et de la Savoie, soit environ 58000 naissances annuelles (source INSEE). Le registre recense tous les cas de malformations et anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes, les morts-nés (au delà de 20 semaines de grossesse) ainsi que les IMG, quel qu'en soit l'âge gestationnel. Tous les types de malformations sont pris en compte, qu'il s'agisse de malformations isolées, de syndromes polymalformatifs, identifiés ou non, à caryotype normal ou anormal. Le diagnostic de malformation doit avoir été effectué avant la fin de la première année de vie. L'identification des cas est réalisée grâce à la participation de 149 services hospitaliers, publics et privés.

Effectifs des malformations en Rhône-Alpes

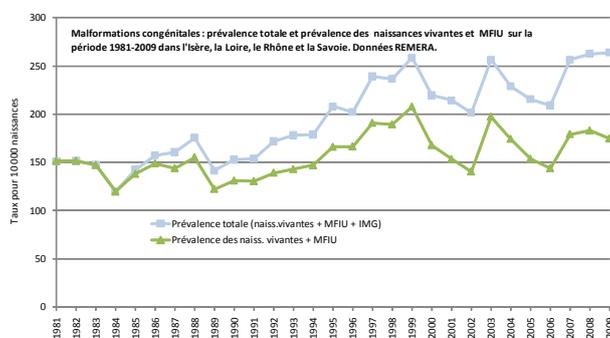
Sur les 29 dernières années, durant la période 1981-2009, 1 492 500 naissances (source INSEE) ont été comptabilisées sur les 4 départements rhonalpins couverts par le registre. Sur cette même période, le registre a enregistré un total de 29 228 cas de malformations majeures ce qui correspond à une prévalence moyenne de 2% des naissances. La répartition était de 14 275 cas pour le Rhône (49%), 8 350 pour l'Isère (28 %), 4 561 pour la Loire (16%) et 2042 pour la Savoie (7%).



On a compté 5 760 IMG sur cette période (sachant que celles-ci n'ont été enregistrées qu'à partir de 1985). La répartition oscille entre 21% pour l'Isère (1758 IMG) et 18% pour la Savoie (373 IMG).

Evolution sur les vingt-neuf dernières années

Durant la période 1981-2009, la prévalence totale (naissances vivantes et mort-nés, mort foetales *in utero* -MFIU- et IMG) des malformations a augmenté de près de 2,5% chaque année, passant de 150 à 260 pour 10 000 naissances, dans les quatre départements de Rhône-Alpes suivis par Remera. Cette augmentation peut être expliquée par l'amélioration des dépistages prénatals qui détectent mieux les malformations. Ces progrès engendrent de fait une augmentation des interruptions de grossesse au fil des années (252 IMG en 1999 contre 502 en 2009). La prévalence des naissances vivantes et MFIU connaît ainsi une augmentation plus modérée (0,5% par an passant de 150 à 175 cas pour 10 000 naissances entre 1981 et 2009).



Sur l'année 2009, on comptait 1481 cas d'enfants porteurs d'anomalies congénitales soit 264 cas pour 10000 naissances dont 979 (66%) étaient des naissances vivantes et mort-nés et 502 (34%) des IMG.

Répartition par type de malformations

Si on cible l'analyse sur les principales malformations censées répondre à des critères de diagnostic précis, faciles à diagnostiquer (bien que les étiologies ou les facteurs de risque soient parfois très hétérogènes ou encore méconnus), on peut décrire 18 types de malformations sur les 4 départements rhodanais suivis par Remera. Ces 18 malformations représentent, sur la période 1981-2009, un total de 13 372 cas enregistrés.

Malformations congénitales	Isère		Loire		Rhône		Savoie		Total				
	IMG	Naiss.	IMG	Naiss.	IMG	Naiss.	IMG	Naiss.					
Agénésie rénale bilatérale	33	11	44	13	6	19	70	39	109	3	1	4	176
Anencéphalie	85	9	94	45	4	49	141	25	166	15	2	17	326
Atrésie anorectale	20	118	138	8	51	59	67	188	255	5	41	46	498
Atrésie de l'œsophage	13	114	127	5	63	68	18	163	181	1	29	30	406
Atrésie du grêle	4	110	114	6	37	43	23	163	186	0	24	24	367
Cardiopathies (TGV + Fallot + HLHS)	98	273	371	52	145	197	141	466	607	17	78	95	1270
Dysplasie grave du revêtement cutané	0	21	21	0	6	6	2	33	35	0	3	3	65
Dysplasie multikystique du rein	36	146	182	26	72	98	122	221	343	5	31	36	659
Fentes faciales	48	435	483	36	246	282	142	727	869	7	135	142	1776
Hernie diaphragmatique	30	115	145	13	68	81	44	218	262	3	27	30	518
Hypospadias	11	428	439	8	272	280	16	764	780	1	156	157	1656
Laproschisis	10	47	57	5	28	33	14	86	100	2	14	16	206
Omphalocèle	51	42	93	14	32	46	89	92	181	9	10	19	339
Réduction de membre	83	129	212	31	73	104	138	255	393	7	49	56	765
Spina bifida	108	61	169	54	28	82	191	124	315	15	15	30	596
T13	46	17	63	31	9	40	104	20	124	16	2	18	245
T18	146	23	169	61	27	88	239	66	305	41	10	51	613
T21	479	286	765	225	251	476	767	663	1430	126	94	220	2891
Total général	1301	2385	3686	633	1418	2051	2328	4313	6641	273	721	994	13372

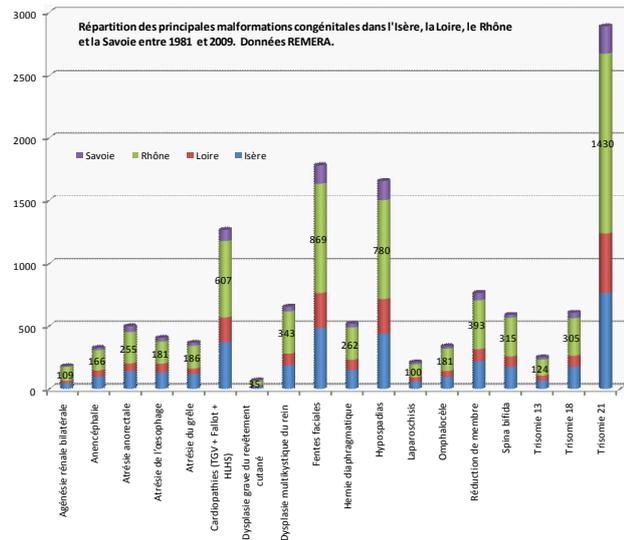
Sur la période 1981-2009, on constate que la trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down reste la malformation qui connaît la fréquence la plus élevée (2 891 cas soit plus de 20% de l'ensemble des 18 malformations). Une IMG est pratiquée dans plus de la moitié des cas (1597). On constate de plus que la prévalence totale de cette malformation a significativement augmenté sur les 25 dernières années (de 12,4 pour 10 000 naissances en 1985 à 28,7 pour 10 000 en 2009). Cette augmentation du taux de conception s'explique principalement par l'augmentation de l'âge à la maternité dans la population générale. Du fait du dépistage et du recours au diagnostic anténatal, le nombre d'IMG a aussi fortement progressé sur les 15 dernières années : il passe par exemple pour la T21 dans le Rhône de 51% en 1995 à 84% en 2009.

Viennent ensuite, comme malformations les plus fréquentes, les fentes faciales (palatines et labio-palatines) qui, avec 1776 cas, représentent 12% des malformations (dont 233 donnent lieu à une IMG pour association avec d'autres malformations plus graves). Les fentes faciales sont les seules parmi les 18 malformations étudiées qui diminuent significativement au cours de la période (de 10 cas pour 10 000 en 1981 à 6 cas pour 10 000 en 2009). On retrouve ensuite une occurrence de 11% pour les hypospadias (l'hypospadias se manifeste chez le fœtus masculin par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité). Ce type de malformations est en augmentation ces dernières années. Sur les 4 départements de Rhône-Alpes, l'augmentation est significativement marquée : la prévalence double passant de 5 cas pour 10 000 en 1982 à 10 cas en 2009. Des hypothèses en lien avec des expositions aux perturbateurs endocriniens et aux pesticides avec de potentiels effets transgénérationnels sont fortement évoquées⁴.

Enfin, si l'on s'intéresse au spina bifida qui est une malformation de bon diagnostic anténatal et dont la gravité peut induire une IMG, on observe globalement la même tendance que pour la trisomie 21 en termes d'issue de grossesse et de prévalence : 596 cas ont été enregistrés entre 1981 et 2009 dont plus de la moitié

ont donné lieu à des IMG (368) et une augmentation globale de la prévalence de 3,7 cas pour 10 000 en 1985 à 6,4 en 2009, celle des malformations rénales par 2,5 (3,6 cas en 1981 contre 8 cas pour 10 000 en 2009). A titre d'exemple, on sait que l'augmentation d'incidence des laproschisis a été observée dans de nombreux autres pays mais les causes restent imparfaitement connues³. Certains auteurs évoquent l'augmentation du tabagisme des adolescentes, sachant que le laproschisis est plus fréquent dans cette tranche d'âge.

Répartition départementale par type de malformations



On retrouve les occurrences élevées pour la trisomie 21, les fentes faciales, les hypospadias, les cardiopathies et les réductions de membres.

Pour conclure, on peut dire que l'accroissement de la plupart des malformations peut s'expliquer, au moins en partie, par l'augmentation constante des diagnostics échographiques et le progrès des techniques qui font que bon nombre d'anomalies sont désormais détectées avant la naissance alors qu'elles n'étaient découvertes que tardivement autrefois dans la mesure où elles ne donnaient lieu à des signes fonctionnels qu'au-delà de la première année. D'autres explications reposent sur des hypothèses environnementales avec des facteurs de risque suspectés ou avérés (cf. le résumé d'étude ci-dessous sur l'association entre des malformations urinaires et l'habitat à proximité d'usines d'incinération des ordures ménagères). La région Rhône-Alpes présente de plus un certain nombre de particularités dans le domaine environnemental (diversité industrielle, densité du trafic notamment routier, présence d'incinérateurs, densité de population, activités agricoles avec usage de pesticides, etc.) qui lui permettent d'appréhender les principaux facteurs de risques tératogènes environnementaux connus ou supposés afin que l'origine des malformations ne soit pas aussi souvent inconnue. On ne peut donc que souligner une nouvelle fois l'importance de la surveillance épidémiologique, de la recherche et de l'alerte sanitaire, ainsi que l'évaluation de l'impact des politiques de santé publique dans le domaine de la périnatalité.

UN EXEMPLE D'ÉTUDE MENÉE EN RHÔNE-ALPES

Résidence maternelle à proximité d'incinérateurs municipaux de déchets et risque de malformations de l'appareil urinaire à la naissance.

Il s'agit d'une étude cas-témoin menée en population générale qui a comparé 304 nouveaux-nés ayant des malformations de l'appareil urinaire et diagnostiqués dans la région Rhône-Alpes (entre 2001 et 2003) avec un échantillon tiré au sort de 226 enfants sains témoins appariés sur le genre, l'année et le canton de naissance. L'exposition aux dioxines au début de la grossesse sur le lieu de résidence, utilisée comme traceur du mélange de polluants relargué par les 21 incinérateurs de déchets en activité, a été prédite par modélisation informatique. Les autres émissions industrielles de dioxines, la densité de la population et l'absence de voisinage ont aussi été évaluées. Les facteurs de risque individuels, comprenant la consommation d'aliments locaux, ont été obtenus par des entretiens avec 62% des cas et toutes les familles des témoins. Le risque était augmenté pour les mères exposées aux dioxines au-dessus de la médiane au début de leur grossesse (OR 2,95 ; IC 95% 1,47 à 5,92 pour les dépôts de dioxine). Lorsqu'on prenait en compte uniquement les cas interrogés sur leurs risques individuels, les estimations de risque diminuaient principalement du fait que les cas non interrogés étaient plus souvent ceux résidant dans une zone exposée (OR 2,05 ; IC 95% 0,92 à 4,57). Les résultats suggèrent que la consommation d'aliments locaux modifie ce risque. En conclusion, cette enquête confirme la présence d'un lien entre le risque de malformations de l'appareil urinaire à la naissance et l'exposition aux émissions des incinérateurs municipaux de déchets en début de grossesse et illustre l'effet des biais de participation sur les estimations de risque d'impact sur la santé environnementale.

Référence complète : Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects S. Cordier, A. Lehébel, E. Amar, L. Anzivino-Viricel, M. Hours, C. Monfort, C. Chevrier, M. Chiron, E. Robert-Gnansia. *Occupational and Environmental Medicine*. 2010, vol 67, n°7, p. 493-99.

Ce document a été réalisé par l'Observatoire Régional de la Santé Rhône-Alpes, Lucile Montestrucq, Lucie Anzivino Viricel, Philippe Pépin et le Registre des malformations en Rhône-Alpes, Ludivine de Brosses et Emmanuelle Amar, avec le soutien de la Région Rhône-Alpes.

Définitions des principales malformations

Agénésie rénale bilatérale : Absence de tout tissu rénal.

Anencéphalie : Absence de fermeture normale du tube neural à l'extrémité antérieure du cerveau. Cette malformation cause l'absence partielle ou totale de l'encéphale, du crâne, et du cuir chevelu.

Atrésie (anorectale, de l'œsophage, du grêle) : rétrécissement.

Cardiopathies : maladie du cœur pouvant survenir au cours de sa formation. Exemples :

- **Transposition des gros vaisseaux [TGV]** : malposition des vaisseaux de la base du cœur telle que, à l'inverse du cœur normal, l'aorte est issue du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche
- **Tétralogie de Fallot** : (1). Le rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule droit. (2). La présence d'une communication entre le cœur droit et le cœur gauche. (3). L'hypertrophie du ventricule droit. (4). La dextroposition de l'aorte, c'est-à-dire son déplacement partiel au-dessus du ventricule droit.
- **Hypoplastic health heart syndrom [HLHS]** : anomalie de développement des structures gauches du cœur, obstruant la circulation sanguine dans les vaisseaux issus du ventricule gauche.

Dysplasies : anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe.

Fentes faciales (labiales ou labio-palatines) : La fente labiale est une absence de fusion du tissu embryonnaire du visage aboutissant à une perte de substance de la lèvre supérieure. La fente palatine est une absence de substance de la voûte buccale aboutissant à une communication entre le nez et la bouche.

Hernie diaphragmatique : glissement de la migration d'un organe abdominal vers le thorax, à travers un orifice dans le diaphragme.

Hypospadias : malformation du fœtus masculin, qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

Laparoschisis : extériorisation des viscères abdominaux par une déhiscence latérale de la paroi abdominale.

Omphalocèle : absence de fermeture de la paroi abdominale antérieure du fœtus avec hernie des viscères abdominaux au niveau de l'ombilic, recouverte par une membrane amniotique avasculaire qui peut être rompue.

Spina bifida : malformation localisée de la moelle épinière, de ses enveloppes et des vertèbres qui l'entourent. Il désigne habituellement les formes où se produit, à travers la malformation osseuse, une hernie (myéломéningocèle) contenant du tissu nerveux (moelle et/ou racines) entraînant dès la naissance une paraplégie d'importance et de niveau variable.

Trisomies (13, 18, 21) : anomalie d'origine chromosomique qui se caractérise dans 95 % des cas par la présence d'un chromosome (13, 18 ou 21) surnuméraire d'où le nom de Trisomie. Le diagnostic de Trisomie ne peut être porté sans la confirmation par l'étude des chromosomes ou caryotype.

Bibliographie

1. BEH. Numéro thématique. Registres de malformations congénitales. N°28-29, 8 juillet 2008.
2. REMERA. Registre des malformations en Rhône-Alpes. Rapport d'activité 2010. Données naissance 2009, 28p.
3. Robert-Gnansia E., Amar E., Francannet C., Patouraux MH., Bethenot I., Desvignes G. et al. Le registre France Centre-Est de malformations congénitales. *Environnement, Risques & Santé*, 2005, vol.4, n°6, p385-93.
4. Hypospadias: interactions between environment and genetics. Kalfa N. et al. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 30;335(2):89-95.

Pour en savoir plus

Les réseaux internationaux auxquels les registres français participent :

EUROCAT (European concerted action on congenital anomalies and twins) : <http://www.eurocat-network.eu/>

ICBDSR (International clearinghouse for birth defects surveillance and research) : <http://www.icbdsr.org/>