

Malformations Extracardiaques Associées à des Cardiopathies Congénitales (Etude statistique portant sur 1000 cas)

I. Emerit *, P. Vernant, P. Corone, J. de Grouchy **

Les estimations de fréquence des malformations congénitales dans la population sont comprises entre 2.0 et 14.7%. L'importance de cet écart s'explique par les différences entre les populations étudiées et entre les critères adoptés. Les statistiques portant sur de grandes séries de nouveaux-nés varient entre 2.0 et 3.6% (Hedberg, 1963; Mc Intosh *et al.*, 1954; Marden *et al.*, 1964; Stevenson *et al.*, 1950; Warkany et Kalter, 1961). Ces chiffres doublent quand on réexamine les mêmes enfants un à cinq ans après (Mc Intosh *et al.*, 1954; Warkany et Kalter, 1961). Le chiffre le plus important (14.7%) a été trouvé par Marden (1964) mais ce dernier fait entrer en ligne de compte des anomalies mineures.

L'incidence des cardiopathies congénitales dans la population n'est que de 0.47 à 0.83% (Mc Donald; Richards *et al.*, 1955). Elles représentent environ 1/10 de l'ensemble des malformations. L'association d'autres malformations chez ces malades est bien connue et a été évaluée de 18 à 36% (Abbott, 1927; Boesen *et al.*, 1963; Cruveiller *et al.*, 1963; Gibson et Clifton, 1938; Lamy *et al.*, 1957; Mc Mahon *et al.*, 1953; Richard *et al.*, 1955; Wiland, 1956). Les statistiques portant sur le plus grand nombre de malades sont celles de Abbott (1927) avec 19%, de Boesen (1963) avec 22.8% et de Lamy *et al.* (1957) avec 17.9%.

La fréquence des malformations associées dans cette population particulière de malades porteurs de malformations cardiaques est donc nettement supérieure à celle rencontrée dans la population générale. Ce phénomène plaide en faveur d'une perturbation générale de toute l'embryogénèse.

Le présent travail a été fait dans une clinique de Cardiologie où l'étude des cardiopathies a bénéficié des techniques modernes. A partir de diagnostics établis avec précision nous avons poursuivi les objectifs suivants: déterminer la fréquence et la

* Attachée de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique.

** Directeur de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique.

nature des malformations associées pour les différents types de cardiopathies, rechercher certaines corrélations entre une malformation extracardiaque donnée et un type défini de cardiopathie, étudier d'éventuels facteurs héréditaires ou embryopathiques.

Matériel et méthodes

1000 malades porteurs d'une cardiopathie congénitale ont été hospitalisés dans la Clinique de Cardiologie (Professeur P. Soulié) de janvier 1963 à février 1965. Le diagnostic de la cardiopathie a été établi par l'examen clinique et le cathétérisme cardiaque, étayé le plus souvent par l'angiocardigraphie. Il a été confirmé dans de nombreux cas sur la table d'opération.

Parmi les 1000 malades 892 ont une seule malformation du cœur (ou un ensemble malformatif bien individualisé, par exemple une tétralogie de Fallot) tandis que 108 ont une cardiopathie complexe, associant deux et parfois trois ou quatre anomalies différentes. Ces associations ont été isolées dans un groupe à part afin de garantir l'homogénéité des sous-populations étudiées.

Chez tous les malades, l'existence de malformations associées a été recherchée par le même pédiatre selon le même protocole. Des radiographies osseuses et des urographies intraveineuses ont été faites seulement lorsque l'examen clinique faisait suspecter une anomalie. Les malades autopsiés ne représentant qu'une minorité, nous n'avons utilisé que les données cliniques pour cette étude.

Le service de Clinique cardiologique ne reçoit que les enfants de plus de trois ans. Beaucoup de cas graves ne survivant pas jusqu'à cet âge sont ainsi exclus de cette étude.

En dehors des malformations majeures nous avons noté également les anomalies mineures. La frontière entre une anomalie majeure et une anomalie mineure est très subjective. La classification des anomalies dans chacune des deux catégories est exposée dans le Tab. 1.

Parallèlement, 200 témoins ont été examinés par le même pédiatre et selon le même schéma. Ces témoins ont été choisis parmi les malades du service atteints de cardiopathies acquises.

Résultats

A) FREQUENCE DES MALFORMATIONS EXTRACARDIAQUES ASSOCIEES

Au total, 417 malades sur 1000 (41.7%) ont des anomalies décelables à l'inspection associées à leur cardiopathie congénitale. Parmi ces 417 polymalformés se trouvent des sujets porteurs de syndrome de Marfan, d'Ullrich Turner, de trisomies 21 et autres aberrations chromosomiques, des embryopathies rubéoliques ainsi que des maladies associant une cardiopathie congénitale à une maladie héréditaire définie. Ces malades sont au nombre de 80 (Tab. 2) et ont été considérés comme groupe à part. En effet, les anomalies rencontrées chez ces malades sont particulières à ces ensembles malformatifs et, de fait, les problèmes étiologiques sont en partie résolus.

Tab. 1

Malformations rencontrées chez 920 malades porteurs de cardiopathies congénitales associées à des anomalies non classables dans un syndrome dysmorphique connu. Comparaison avec 200 témoins

Malformations observées	920 malades			200 témoins		
	N. de malf.	Majeur	Mineur	Total	Majeur	Mineur
Thorax:						
Cyphoscoliose importante	45	45		3	3	
Cyphoscoliose légère	22		22	1		1
Anomalies vertébrales	7	7		0		
Thorax en entonnoir	7		7	1		1
Côtes supplémentaires	1	1		0		
Membres:						
Polydactylie	0			1	1	
Malformation du pouce	6	6		0		
Clinodactylie du 5ème doigt	64		64	7		7
Camptodactylie du 5ème doigt	11		11	5		5
Brachymétabarpie du 4ème doigt	3		3	0		
Pli palmaire transverse unique	30		30	3		3
Cubitus valgus très prononcé	6		6	3		3
Luxation acromioclaviculaire	1	1		0		
Pied bot	2	2		1	1	
Genu valgum	4		4	1		1
Syndactylie cut. tot. 2ème 3ème ort.	13	3		0		
Syndactylie partielle 2ème 3ème ort.	23		23	1		1
Absence de phalange d'orteil	6	6		0		
Absence d'ongles	2	2		0		
Tête:						
Microcéphalie	1	1		0		
Retard mental	36	36		0		
Angiomasose cérébrale	1	1		0		
Epicanthus, hypertélorisme	24		24			
Position antimongoloïde des yeux	19		19	2		2
Colobome	1	1		0		
Microphthalmie	1	1		1	1	
Ptosis	1	1		1	1	
Strabisme	2		2	1		1
Trouble imp. de la réfraction	14		14	5		5

Tab. 1 (continuée)

Malformations observées	920 malades			200 témoins		
	N. de malf.	Majeur	Mineur	Total	Majeur	Mineur
Hypoplasie mandibulaire	22		22	0		
Palais ogival	136		136	8		8
Palatoschisis	3	3		0		
Anomalies dentaires	15		15	1		1
Surdité	5	5		0		
Anomalies du pavillon de l'oreille	32		32	3		3
Déviations de la cloison nasale	2		2	1		1
Kyste branchial	1	1		0		
Torticolis	0			1	1	
S. Resp. S. Digest. S. Urogenit. Peau:						
Fistule oesophago-trachéale	1	1		0		
Angiomasose pulmonaire	1	1		0		
Hypoplasie d'un poumon	1	1		0		
Mégacolon	1	1		0		
Sténose du pylore	3	3		0		
Omphalocèle	1	1		0		
Hernies	12		12	1		1
Aplasia des droits	1	1		0		
Diastasis des droits	4		4	0		
Anomalies rénales	3	3		1	1	
Hypospadias	7	7		0		
Phimosi	18		18	1		1
Ectopie testiculaire	8	8				
Hypoplasie clitoridienne	1	1		0		
Anomalies cutanées	19		19	2		2
Mamelon surnuméraire	3		3	0		
N. total de malformations	643	151	492	56	9	47
N. total de sujets	357	112	225	46	10	36
Pourcentage de sujets porteurs de malformations	36.6	12.2	24.4	23.0	5.0	18.0

Restent 337 malades ayant des malformations associées et ne faisant pas partie d'un syndrome connu.

La comparaison des pourcentages de sujets porteurs d'anomalies congénitales dans les deux populations, malades cardiaques et témoins montre une différence très significative: 41.7% contre 23.0%. Même en tenant compte seulement des malades

Tab. 2

Raison d'exclusion de 80 des 1000 malades avec cardiopathie congénitale

1. <i>Syndromes malformatifs:</i>	
S. de Marfan	9
S. d'Ullrich chez la fille et le garçon à caryotype normal	13
S. de la sténose sus-aortique	3
S. de Goldenhar (CIV, CIA, transposition corrigée sur dextrocardie)	1
S. de Cornelia de Lange (PCA)	1
Situs inversus	9
2. <i>Maladies héréditaires associées à une cardiopathie:</i>	
Maladie de Recklinghausen (CIV + Co)	1
Maladie exostosante (CIV)	1
Pseudohypoparathyroïdisme Albright (RA orif. non calcifié)	1
Maladie de Minkowski Chauffard (RA)	1
Thrombopathie (RA orificiel)	1
3. <i>Anomalies chromosomiques</i>	
Trisomie 21	7
Trisomie 21 mosaïque (PCA CIV)	2
Trisomie 21 + syndrome de Klinefelter XXY (PCA)	1
S. de Klinefelter XXY (CIA)	1
S. de Turner XO	3
Inversion péricentrique probable d'un chromosome n° 2 (RP)	1
Petit fragment supplémentaire (CIV + état polymalformatif)	1
4. <i>Embryopathies rubéoliques</i>	23
Total	80

avec malformations non classées (337 sur 920, soit 36.6%), le chiffre reste nettement plus important que celui retrouvé dans la population témoin. La probabilité d'observer un tel écart du fait des aléas d'échantillonnage est très inférieure à 1 chance sur 1000.

112 des 337 malades avec malformations associées non classées ont des malformations majeures, tandis que les autres 225 cas n'ont qu'une seule ou plusieurs anomalies mineures, ce qui sur le total des 920 malades représentent 12.2% et 24.4% respectivement.

Dans le groupe témoin, seulement 5% des sujets ont des malformations majeures et 18% des malformations mineures. La différence est significative au delà du seuil de 1% pour la fréquence des malformations majeures et au delà du seuil de 5% seulement pour les anomalies mineures. La signification de cette deuxième différence augmente toutefois et atteint le seuil de 1% si l'on ne retient que les sujets présentant plus d'une anomalie mineure, la proportion de sujets ayant une seule anomalie mineure étant la même dans les deux groupes (12.6% chez les malformés cardiaques contre 13.5% chez les témoins). Ces résultats sont comparables à ceux de Marden (1964) qui a trouvé des anomalies mineures isolées avec une fréquence de 13.3% dans un groupe de 4.412 nouveaux-nés. L'existence de plus d'une anomalie mineure était cependant exceptionnelle chez les nouveaux-nés bien portants, mais notable chez ceux porteurs d'une anomalie majeure.

Il semble donc indiqué d'extraire du groupe des malformés les 116 malades ayant une seule anomalie mineure. La fréquence des anomalies extracardiaques non classées se réduit ainsi à 24.5% (221 sur 910) si on inclut les 80 cas du Tab. 2, la fréquence des sujets ayant des malformations autres que leur cardiopathie, atteint 30.1% (301 sur 1000).

Dans le Tab. 3 sont indiquées pour chaque type de malformation cardiaque les fréquences de malades porteurs de malformations associées. Les effectifs étant insuffisants pour mettre en évidence des différences significatives, nous avons procédé à certains groupements, définis *a priori* en vue de vérifier conformément à nos hypothèses de travail que les tétrades de Fallot et les CIV¹ sont plus souvent accompagnées d'autres malformations que les PCA, Co, RA et CIA. Après exclusion des cas avec une seule anomalie mineure, on trouve des malformations associées avec une fréquence de 30% dans le premier groupe de malades contre 17% seulement dans le second. Cette différence est très significative au delà du seuil de 1 pour mille.

Les malades porteurs d'une cardiopathie complexe ne semblent pas être affectés de plus de malformations associées que ceux porteurs d'une cardiopathie unique. Ainsi les 27 malades avec une CIA associée à une sténose pulmonaire ou à une insuffisance mitrale atteignent un chiffre identique à celui des CIA isolées, les 38 cas de CIV associées à une Co, une CIA, un PCA ou autres cardiopathies rares, ont une incidence d'anomalies extracardiaques identique à celle des CIV isolées.

Signalons que dans le groupe « divers » 6 sur 10 atrésies tricuspidiennes, 1 sur 6 maladies d'Ebstein et 3 sur 6 transpositions corrigées sont accompagnées d'autres anomalies tandis que 6 blocs A. V. et 6 fistules aorto-pulmonaires ou coronaires ne s'accompagnent d'aucune malformation décelable.

B) NATURE DES MALFORMATIONS ASSOCIEES

Une classification anatomique des malformations extracardiaques est obligatoire étant donné le nombre restreint de cas où une étiologie peut être retenue. Ceci va de soi pour les 337 cas avec malformations non classées qui seront étudiées d'abord.

¹ Pour la signification des abréviations voir la légende du Tab. 3.

Tab. 3

Nombre de malades avec malformations extracardiaques pour chaque type de cardiopathie
(en pourcentage sur 920 malades)

Effectifs	Diagnostic	Porteurs d'au moins une anomalie majeure	Porteurs de plusieurs anomalies mineures	Porteurs d'une seule anomalie mineure	Porteurs d'aucune anomalie associée	Total	Total des porteurs de malformations associées	
224	CIA	8	12	15	65	100	35	20 ¹
151	CIV	14	14	16	56	100	44	28
126	Tétrade	20(13)	13	13	54	100	46(39)	33(26)
72	RP+	12	8	13	67	100	33	20
64	PCA	5	5	15	75	100	25	10
55	CO	7	7	4	82	100	18	14
38	RA	9	12	9	70	100	30	21
27	ClAV	18	11	11	60	100	40	29
26	Transposition complète	19(4)	23	15	43	100	57(42)	42(27)
56	Divers	14	23	9	54	100	46	37
85	Cardiop. complexes	13	8	6	73	100	27	21
920	Malformés cardiaques	12	12	13	63	100	37	25
200	Témoins	5	5	13	77	100	23	10

CIA: communication interauriculaire
 CIV: communication interventriculaire
 RP: rétrécissement pulmonaire
 PCA: persistance du canal artériel
 Co = coarctation de l'aorte
 RA = rétrécissement aortique
 ClAV = canal atrio-ventriculaire

¹ Les chiffres à droite sont obtenus après exclusion des malades n'ayant qu'une seule anomalie mineure. Entre parenthèses chiffres après exclusion des malades ayant comme seule anomalie majeure une cyphoscoliose importante. Les chiffres varient peu dans les autres cardiopathies.

a) Malformations non classées dans un syndrome connu

Parmi les malformations *majeures*, les cyphoscolioses accentuées sont les plus fréquentes (Tab. 1 et 4). Elles touchent 4,8% des malades porteurs de malformation cardiaque et 1,5% de la population témoin. La différence est significative au seuil de 5%. Sept de ces cyphoscolioses sont associées à des anomalies vertébrales

Tab. 4. Effectifs des malformations associées pour chaque type de cardiopathie. Les chiffres se rapportent au nombre de malades porteurs d'une malformation donnée et non au nombre de malformations constatées

N. de cas	224	151	126	72	64	55	34	27	26	56	85	920	200
	CIA	CIV	Tétrade	RP+ triade	PCA	Co	RA	CIAV	Transposition	Divers	Assoc.	Total	Groupe témoin
Retard mental	2 0.8%	10 6.6%	11 8.7%	3 4.1%	1	2 3.6%	0	2 7.4%	1	0	4 4.7%	36 3.9%	0
Cyphoscoliose importante	8 3.5%	4 2.6%	9 7.1%	4 5.5%	1	0	1	1	4 15.3%	6 10.7%	7 8.2%	45 4.8%	3 1.5%
Anomalies majeures des membres	5 2.2%	1 0.7%	6 4.8%	2 2.8%	0	0	0	1 3.7%	0	2 3.8%	3 3.6%	20 2.2%	2 1.0%
Anomalies mineures des membres	21 9.4%	23 15.2%	17 13.4%	4 5.5%	9 14.1%	3 5.5%	5 14.7%	3 11.1%	3 11.5%	10 17.8%	8 9.4%	106 11.3%	20 10.0%
Anomalies du système respiratoire		1	1	1								3 0.3%	0
Anomalies gastro-intestinales		2			1						2	5 0.5%	0
Anomalies urogénitales (sans phimosis)	2	4	5	1	0	2	2	0	0	1	2	19 2.1%	1 0.5%
Palais ogival	29 12.9%	27 17.8%	25 19.8%	9 12.5%	2 3.1%	4 7.2%	4 11.7%	5 18.5%	10 38.4%	11 19.6%	10 11.7%	136 14.7%	8 4%
Hypoplasie mandibulaire	1	6 3.9%	4 3.1%	1	1	1	1	1	0	2 3.5%	4 4.7%	22 2.4%	0
Anomalies du pavillon de l'oreille	2 0.89%	5 3.3%	6 4.7%	5 6.9%	1	1	1	1	1	4 7.1%	5 5.8%	32 3.4%	3 1.5%
Epicanthus-hypertélorisme	4 1.7%	6 3.9%	5 0.3%	0	5 7.8%	0	2 5.8%	0	0	1	1	24 2.6%	0
Troubles de la réfraction	2 0.89%	0	4 3.1%	3 4.1%	0	0	0	0	3 11.5%	2 3.5%	0	14 1.5%	5 2.5%
Position antimongoloïde des yeux	2 0.89%	3 1.9%	3 2.3%	1	1	0	1	0	1	2 3.5%	4 4.7%	19 2.1%	2 1%

(spina bifida, hémivertèbres, anomalies de l'atlas et de l'axis, anomalie du sacrum) mais dans la plupart des cas l'aspect radiologique des vertèbres est normal.

Le retard mental prend la deuxième place parmi les anomalies majeures avec 3,9% chez les 920 malades contre 0% chez les témoins, différence significative au delà du seuil de 1%.

Les anomalies majeures des membres sont retrouvées dans 2,2% des malformés cardiaques et dans 1,0% des témoins. Cette différence n'est pas significative. Dans 6 des 20 anomalies considérées comme majeures, il s'agit d'une malformation des pouces (triphalangisme ou hypoplasie) associée 4 fois à une CIA, 1 fois à une tétralogie de Fallot et 1 fois à une sténose pulmonaire. Cette association a été signalée pour la première fois par Holt et Oram (1960) et depuis par plusieurs auteurs (Jolmes, 1965; Kuhn, 1963; Lewis, 1964; Mc Kusick, 1960; Pruzanski, 1964; Zetterqvist, 1963), dont nous-mêmes dans deux articles antérieurs (Emerit *et al.*, 1964; 1965). De telles malformations sont bien connues en dehors de toute cardiopathie. Nous n'en avons pas trouvé dans notre population témoin et il est possible qu'elles soient plus fréquentes chez les malformés cardiaques. Les effectifs sont trop faibles pour permettre une conclusion.

Les autres anomalies majeures restent isolées. Les cas de surdité ne semblent pas dus à une embryopathie rubéolique car apparus à un âge trop avancé. Des anomalies des viscères n'ont pas été recherchées systématiquement et leur fréquence véritable ne peut être indiquée. L'ectopie testiculaire a été classée parmi les anomalies majeures, mais dans les 3 cas de testicules inguinaux il pourrait s'agir d'une anomalie transitoire.

Parmi les anomalies mineures, le palais ogival et les anomalies des membres sont les plus fréquentes. En comparant avec le groupe témoin on constate une fréquence plus élevée de voutes palatines ogivales chez les malformés cardiaques. La différence (14,7% contre 4%) est très significative. A l'opposé, il y a autant d'anomalies mineures des membres chez les témoins que chez les malades. Nous avons essayé de trouver une différence pour certaines anomalies:

— 6,9% des malades ont une clinodactylie du 5ème contre 3,5% des témoins. Cette différence n'est pas significative.

— le même résultat négatif a été obtenu pour la fréquence des plis palmaires uniques dans les deux groupes (3,2% contre 1%).

— la camptodactylie du 5ème doigt est même plus fréquente chez les témoins que chez les malformés cardiaques (1,2 contre 5%).

— cependant, l'existence de plusieurs anomalies des membres chez le même malade est observée plus fréquemment chez les malformés cardiaques que chez les témoins. La différence (23% contre 0%) est significative au delà du seuil de 1%.

— pour l'hypoplasie mandibulaire et les anomalies mineures des oreilles, nous n'avons pu trouver non plus de différence statistiquement valable. Cependant l'épicanthus et l'hypertélorisme sont plus fréquents dans le groupe des cardiopathies congénitales. La différence est significative au seuil de 5%.

Si l'on veut comparer la fréquence des différentes malformations associées dans

les différents types de cardiopathies on se heurte à la difficulté des effectifs faibles (Tab. 4). Notre impression clinique qu'un retard mental se trouve moins fréquemment chez les porteurs d'une CIA que chez les malades avec CIV ou Tétralogie de Fallot est confirmée par notre étude. La différence est très significative au delà du seuil de 1 pour 1000. Dans le groupe des cardiopathies complexes, les 4 malades avec retard mental ont également une CIV. Les malades avec persistance du canal artériel et avec rétrécissement aortique semblent être également moins souvent débiles que les porteurs d'une coarctation ou d'une CIAV.

Les cyphoscolioses accentuées sont rencontrées le plus souvent dans les transpositions complètes des gros vaisseaux. Elles y représentent même la plus grande partie des malformations majeures. Celles-ci exclues, le chiffre des malformations majeures se réduit à 3,8% au lieu de 19,2%. Elles sont également très fréquentes en association à une Tétralogie de Fallot. Dans le groupe « divers » les cyphoscolioses se trouvent chez les porteurs d'atrésie tricuspидienne et de maladie d'Ebstein. La plupart des malades avec cyphoscoliose sont donc cyanosés. Nous avons groupé les transpositions, tétrades et triades, pour les opposer aux autres cardiopathies non cyanogènes (« divers et « associations » non compris). Les cyphoscolioses sont nettement plus fréquentes dans le groupe des cyanosés, et la différence (7,9% contre 3,0% est significative au delà du seuil de 1%. On peut se demander si le manque d'oxygénation des tissus ne favorise pas la survenue d'une déviation de la colonne vertébrale agissant soit directement sur la trame osseuse, soit par l'intermédiaire d'une hyperlaxité ligamentaire que nous avons observée chez presque tous les malades fortement cyanosés. Mais les scolioses associées aux défauts septaux et aux autres cardiopathies non cyanogènes prouvent que d'autres facteurs doivent également jouer un rôle. Signalons que les anomalies vertébrales étaient limitées dans cette série aux défauts septaux sans vouloir en tirer des conclusions en raison du nombre restreint de cas.

Les malformations majeures des membres semblent être plus fréquentes en association à une Tétralogie de Fallot, une sténose pulmonaire ou une CIA qu'à une CIV, un PCA, une coarctation, un rétrécissement aortique ou une transposition des gros vaisseaux. La différence est significative au seuil de 5%.

La fréquence des anomalies mineures cependant ne varie pas beaucoup d'une cardiopathie à l'autre, et les plus fréquentes des anomalies mineures (clinodactylie du 5ème, pli palmaire transverse unique et syndactylie partielle du 2ème et 3ème orteil se répartissent de façon égale parmi les différentes cardiopathies.

Quelques autres anomalies mineures nous semblent avoir une préférence pour certains types de cardiopathies. Nous avons pu vérifier que notre impression de la prédominance des anomalies de la réfraction chez les malades cyanosés était exacte. En comparant tétrades, triades et transpositions complètes avec les cardiopathies non cyanogènes (divers et associations non compris) on arrive à une différence (4,5% contre 0,4%) qui est très significative au delà du seuil de 1 pour 1000.

L'épicanthus et l'hypertélorisme sont plus fréquents chez les malades avec canal artériel (7,8% contre 2,2% du reste des malades, différence significative au seuil de 5%). L'hypoplasie mandibulaire est plus fréquente dans les CIV et tétrades. La dif-

férence de 3.6% contre 1.4% dans le reste des cardiopathies est significative au seuil de 5%.

Un palais ogival est rencontré plus fréquemment chez les malades atteints d'un défaut septal (CIA, CIV, CIAV) que chez les malades avec rétrécissement pulmonaire ou aortique, coarctation ou persistance du canal artériel, différence significative au delà du seuil de 1%.

Cependant, la position antimongoloïde des yeux n'a pas de fréquence particulière chez les sujets atteints de CIV ou de Tétrade comme nous le pensions, pas plus que les anomalies du pavillon d'oreille.

Si certaines malformations semblaient avoir une prédilection pour certains types de cardiopathies, on pourrait espérer isoler des syndromes comprenant plusieurs anomalies. Dans cette perspective, nous avons inscrit les malformations de chaque cas dans une grille en les groupant selon la nature de la cardiopathie. Mais nous n'avons pas pu constater de recombinaisons caractéristiques.

b) Syndromes dysmorphiques connus

Leur distribution parmi les différentes cardiopathies de notre série est exposée dans le Tab. 5. Les effectifs sont trop faibles pour être statistiquement valables, mais ils s'approchent quand même des faits signalés dans la littérature: prédilection de la trisomie 21 pour les défauts septaux et de l'embryopathie rubéolique pour la persistance du canal artériel. Les cardiopathies rencontrées après rubéole au cours de la grossesse sont souvent complexes, raison pour laquelle nous avons encore détaillé les diagnostics dans le Tab. 6. Il montre la fréquence élevée des sténoses des branches artérielles pulmonaires, fait déjà signalé par d'autres auteurs (Campbell, 1961; Rowe, 1963). Les cardiopathies du syndrome d'Ullrich-Turner ont été discutées dans un article antérieur (Vernant *et al.*, 1966) où nous avons trouvé une prédominance des anomalies de l'aorte, de ses valves et des vaisseaux de la base dans les cas de syndrome de Turner XO, tandis que les formes à caryotype normal appelées syndrome d'Ullrich comportent une fréquence notable de rétrécissements pulmonaires.

Les cardiopathies rencontrées dans les 9 cas de situs inversus complet sont également variées et les diagnostics sont groupés dans le Tab. 7 qui expose en même temps les anomalies extracardiaques fréquemment associées.

Les 3 malades porteurs de sténose aortique susvalvulaire associée à une débilité mentale et un faciès particulier ont été rapportés en détail dans une publication antérieure (Soulié *et al.*, 1965) ainsi que le malade avec syndrome de Goldenhar (Emerit et Vernant, 1966).

Pour les syndromes dysmorphiques peu nombreux dans cette série, nous avons donné les diagnostics cardiologiques entre parenthèses (Tab. 2).

C) CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

Les malformations cardiaques faisant partie d'un ensemble malformatif connu ne constituent qu'une minorité des cardiopathies congénitales. Leur chiffre ne dépasse

Tab. 5

Répartition des syndromes dysmorphiques les plus fréquents parmi les différents types de cardiopathie congénitale. Les effectifs comprennent les cardiopathies isolées et celles en association à d'autres dans des malformations complexes du cœur

N. de cas diagnostic	265	201	31	89	83	59	99	135	7	2	134		N. N. diag.
	CIA	CIV	CIIV	PCA	Co	Ra	RP isolé et triade	Tétrade	IM	Dil. de l'Ao	Divers	de cas	
Trisomie 21		3	2	1			1	3					10
XO	1					2							10
XX	3		1	1	2	2	2				1		3
XY				1			1	1			1		9
S. de Marfan			1										4
Embryopathie rubéolique		6		14	2	5	4	2	3	2			9
											5		23
													38

pas 8% dans cette série. Et encore l'étiologie n'est-elle pas connue pour tous les syndromes réunis dans le Tab. 2. Il est en ainsi pour le S. de Goldenhar, de Cornélia de Lange et le syndrome de la sténose susaortique, ce dernier ayant probablement des rapports avec l'hypercalcémie idiopathique de la première enfance. Une transmission héréditaire est cependant admise pour les cas de syndrome d'Ullrich Turner

Tab. 6. Diagnostics cardiologiques des 23 cas d'embryopathies rubéoliques

Canal artériel	6
Canal artériel + Communication interventriculaire	1
Canal artériel + Retrécissement aortique orificiel	3
Canal artériel + Retrécissement pulmonaire orificiel	1
Canal artériel + Communication interventriculaire + Sténose des branches de l'artère pulmonaire	1
Canal artériel + Retrécissement pulmonaire orificiel + sténoses des branches + retrécissement aortique	1
Canal artériel + coarctation + sténose des branches de l'artère pulmonaire	1
Communication interventriculaire	2
Communication interventriculaire + sténose des branches de l'artère pulmonaire	1
Tétralogie de Fallot	2
Retrécissement pulmonaire orificiel	2
Retrécissement aortique + Coarctation	1
Truncus artériosus + Communication interventriculaire	1
	23

à caryotype normal, où d'autres membres de la famille ont souvent quelques touches du syndrome. Elle peut également être évoquée pour les cas où la cardiopathie est associée à une maladie héréditaire d'autre nature.

Une embryopathie rubéolique est à l'origine de 23 cas sur 1000 soit 2.3%, une anomalie chromosomique de 16 cas sur 1000 soit 1.6% dont 14 sont des aberrations chromosomiques bien connues comme la trisomie 21, le S. de Turner XO et le S. de Klinefelter XXY. Les deux autres anomalies chromosomiques sont représentées par un cas d'inversion péricentrique d'un chromosome 2, (Grouchy *et al.*, 1963) et un cas avec petit fragment supplémentaire chez un enfant porteur d'une CIV, de malformations des membres et d'anomalies de la face évoquant celles décrites dans les syndromes du premier arc. Ils ont été retrouvés par l'étude chromosomique faite chez 42 des 221 malades ayant des malformations associées non classables dans un syndrome malformatif.

La majorité des cardiopathies congénitales (92% de notre série) sont isolées ou s'observent dans un ensemble malformatif non classé. Nous avons recherché d'éventuels facteurs héréditaires ou embryopathiques en séparant le groupe des malades avec malformations associées de celui des cardiopathies isolées.

Tab. 7. Diagnostics cardiologiques et malformations associées de 9 cas de situs inversus

a) avec *Dextrocardie*:

Malformations cardiaques	Malformations extracardiaques
1. Tétralogie de Fallot	Cyphoscoliose importante
2. Atrésie pulmonaire, ventricule unique	o
3. CIV	Retard mental, cyphoscoliose spina bifida, anomalies vertébrales
4. CIV + CIA + PCA	Angiomes
5. CIA + veine cave sup, absence veine cave inf	Epicanthus
6. Dilatation de l'aorte	Dyscranie, position antimongoloïde des yeux, insertion basse des oreilles, palais ogival
7. Insuffisance aortique par bicuspidie X ₁	o

b) avec *Levo-cardie*

1. Pentalogie de Fallot, transposition corrigée des gros vaisseaux X ₂	Palais ogival, hypertélorisme position antimongoloïde des yeux
2. sans	o

X₁ = Une sœur a une fibrose kystique du pancréasX₂ = Grand'mère maternelle diabétique

Pas de consanguinité, pas d'incidents de la grossesse

a) *Cardiopathies familiales*

Une cardiopathie chez un autre membre de la famille est signalée dans 8.6% de nos cas si on inclut les 30 malades pour lesquels les renseignements sont douteux et chez 5.4% si l'on prend seulement en considération les cardiopathies congénitales de diagnostic connu ou affirmé comme de nature congénitale sans autre précision (Tab. 9). La vérité doit se trouver entre ces deux chiffres. La différence avec notre population témoin dans laquelle une cardiopathie congénitale a été signalée par 2.5% des sujets est significative au delà du seuil de 1%. Ces résultats doivent être admis avec une certaine réserve, car il est évident que les malades porteurs de malformations se sont beaucoup plus préoccupés de l'histoire de leur famille que les témoins.

Parmi les 50 cas de cardiopathie congénitale affirmée, signalés dans les familles des malformés cardiaques, il s'agit 25 fois d'un frère ou d'une sœur, 9 fois du père ou de la mère, 9 fois d'un cousin germain, 5 fois d'un oncle ou d'une tante et 2 fois d'un des grands parents qui serait mort jeune de cardiopathie congénitale.

Sur un total de 2.476 frères et sœurs, l'incidence des cardiopathies congénitales dans la fratrie est de 1.01%. Une cardiopathie identique à celle du proposant a été notée chez 16 des 27 cas avec diagnostic connu dont la moitié de CIA familiales.

Tab. 8

Fréquence de facteurs héréditaires et embryopathiques signalés dans les dossiers de 920 malades porteurs de cardiopathies congénitales. Classification par type de cardiopathie. Les chiffres au milieu se réfèrent au total des effectifs, ceux à gauche seulement aux malades avec malformations associées et ceux à droite aux malades sans autre anomalie décelable

Diagnostic	Facteurs héréditaires				Facteurs embryopathiques									
	Existence d'autres cardiopathies congénitales		Existence d'autres malformations ou maladies héréditaires		Incidence pendant la grossesse	Après exclusion des incidences de signification moindre								
	Cas affirmés + cas douteux	Cas affirmés seulement												
CIA	11.1	7.5	11.5	7.5	5.4	8.4	6.8	11.5	8.0	6.1	2.5	3.1	3.4	
CIV	10.6	9.9	9.4	7.5	5.9	4.7	12.1	9.9	37.8	25.0	15.2	24.2	17.2	11.7
Tétrade	0	7.1	13.2	0	3.1	5.8	0	1.5	20.6	16.1	18.9	15.8	13.2	
RP + triade	12.5	9.7	8.3	8.3	6.9	6.2	11.1	8.3	33.3	23.6	18.7	12.5	12.5	
PCA	12.5	9.3	8.3	12.5	7.8	6.2	10.9	12.5	14.0	14.5	0	4.6	6.2	
Co	0	7.2	8.8	0	1.8	2.2	0	9.9	12.7	8.8	30.0	9.0	4.4	
RA	20.0	5.8	0	0	0	0	20.0	4.1	0	0	0	0	0	
CIAV	0	3.7	6.2	0	0	0	7.4	12.5	3.7	0	9.0	3.7	0	
Transposition complète	13.3	7.6	0	13.3	7.6	0	13.3	0	6.6	11.5	18.1	6.6	3.8	0
Divers	11.5	8.9	6.6	11.5	7.1	3.3	3.8	7.1	19.6	13.3	26.6	19.6	13.3	
Cardiopathies complexes	4.3	4.7	4.8	4.3	3.5	3.2	0	1.1	5.8	3.2	13.0	4.7	1.6	
Total	10.0	8.6	7.9	7.0	5.4	7.7	8.0	7.3	14.6	10.4	21.9	13.9	9.4	6.8
Témoins	2.5													7.5

Tab. 9

Comparaison de la fréquence des malformations associées retrouvées par différents auteurs. Classification par type de cardiopathie. Nos chiffres différent de ceux du Tab. 3, parce que les syndromes dysmorphiques du Tab. 2 y sont inclus

I) Total de malades ayant des malformations associées (classées ou non dans un syndrome malformatif déterminé)

II) Mémes chiffres après exclusion des malades n'ayant qu'une seule anomalie mineure associée

III) Chiffres se rapportant seulement aux syndromes dysmorphiques et aux malformations majeures

Auteur	N. de cas étudiés	Bosen 1ère série autopsies		Bosen 2ème série étude clinique		Lamy <i>et al.</i> étude clinique		Mac Mahon étude clinique		Présent travail étude clinique		
										I	II	III
CIA	8 sur 76 10,5%	7 sur 45 15,5%	26 sur 97 26,8%	20 sur 143 14,0%	83 sur 229 36,2%	49 sur 229 21,3%	23 sur 229 10,0%					
CIV	50 sur 213 23,4%	15 sur 146 10,2%	20 sur 143 14,0%	73 sur 158 46,2%	49 sur 158 31,0%	28 sur 158 17,7%						
Tétrade	10 sur 48 20,8%	12 sur 93 12,9%	36 sur 238 15,1%	67 sur 135 49,6%	50 sur 135 37,0%	34 sur 135 25,1%						
RP + triade		4 sur 42 9,5%	9 sur 56 16,1%	8 sur 42 19,0%	21 sur 78 26,9%	15 sur 78 19,2%						
PCA	11 sur 70 15,7%	9 sur 47 19,1%	22 sur 136 16,2%	5 sur 62 8,1%	15 sur 73 20,5%	12 sur 73 16,4%						
CO	27 sur 188 14,3%	5 sur 39 12,8%	4 sur 54 7,4%	5 sur 27 18,5%	11 sur 56 19,6%	5 sur 56 8,9%						
RA	0 sur 30 0%	2 sur 3 66,6%			18 sur 42 42,8%	15 sur 42 35,7%	11 sur 42 26,1%					
CIAV	6 sur 33 18,1%	1 sur 17 5,8%			15 sur 31 48,3%	12 sur 31 38,7%	9 sur 31 29,0%					
Transposition complète	7 sur 167 4,1%	0 sur 60 0%			15 sur 26 57,6%	11 sur 26 42,3%	5 sur 26 19,2%					
Truncus arteriosus	11 sur 48 22,9%	0 sur 5 0%			2 sur 3 66,6%	2 sur 3 66,6%	1 sur 3 33,3%					
Atésie tricuspid.	2 sur 30 6,6%	0 sur 21 0%			7 sur 10 70%	5 sur 10 50%	2 sur 10 20%					
Total de cas avec malf. cardiaques	22,8%	15,6%	17,8%	21,0%	41,7%	30,1%	19,2%					

Dans 6 familles plus de deux sujets ont été atteints. Elles comprennent 4 cas de CIA familiale. Dans une seule de ces 4 familles la transmission dominante évoquée par d'autres auteurs (Carleton, 1958; Labbe, 1964; Mc Kusick, 1964; Neill, et Strang, 1960; Weil et Allenstein, 1961) est nette.

La fréquence des malformations non cardiaques et des maladies héréditaires a été trouvée identique pour les familles des malades et des témoins (7.3% contre 7.5%). 28 cas de diabète sont compris parmi les maladies héréditaires signalées. Cette fréquence de 3% (28 sur 920) correspond aux chiffres évalués par Stanbury (1960) pour la population générale: 1.7 à 3.5% en dépendance de l'âge moyen de la population étudiée. Il est probable que l'absence de diabète dans notre population témoin est une conséquence de l'échantillonnage trop faible.

Aucune différence valable n'a été retrouvée en ce qui concerne l'existence de cardiopathies congénitales ou d'autres malformations dans la famille, entre le groupe des malades avec malformations associées et celui des malades porteurs d'une cardiopathie isolée.

Une consanguinité a été signalée trois fois dans le groupe des malformés cardiaques, mais pas dans le groupe témoin.

L'exploitation statistique pour chaque type de cardiopathie est rendue difficile par le nombre réduit de cas. La fréquence des formes familiales ne varie pas beaucoup d'une cardiopathie à l'autre et les différences retrouvées ne sont pas significatives. La transmission d'une cardiopathie identique semble se trouver plus fréquemment dans les familles des malades avec CIA. Par rapport aux chiffres trouvés chez les malades avec CIV et Tétrade de Fallot réunis, la différence est significative au seuil de 5%.

Le pourcentage de formes familiales est presque toujours plus important dans le sous-groupe des malades ayant des malformations associées, mais cette différence calculée souvent sur un nombre limité de cas, n'est pas significative. Dans le groupe des CIA la différence pourrait être due aux syndromes de Holt-Oram qui y sont inclus. Aucun cas familial cependant ne se trouve parmi les malades avec malformations associées dans le groupe des Tétralogies de Fallot, type de cardiopathie où la proportion de sujets polymalformés est cependant très importante (46%).

b) *Incidents pendant la grossesse*

Nous avons tenu compte des indications suivantes:

- métrorragies ou traitement hormonal pour menace d'avortement;
- prise de médicaments, maladies infectieuses, irradiations importantes et opérations abdominales pendant les trois premiers mois de la grossesse;
- anomalies utérines, diabète ou maladie de Basedow de la mère;
- poids de l'enfant à terme inférieur à 2 500 g.

Ces renseignements ont été obtenus dans 9.4% des cas. Le diabète dans la famille maternelle indiquant éventuellement un état prédiabétique de la mère, des grossesses gémellaires ainsi que des vomissements gravidiques importants et l'albuminurie forte ont été retenus également, mais de signification moindre, ces incidents ont été

classés à part. Ils atteignent une fréquence de 5.2%. Au maximum, on peut donc évoquer une perturbation de la grossesse comme cause de la malformation dans 14.6% des cas. Malheureusement nous n'avons pas de groupe témoin pour ces incidents au cours de la grossesse.

La fréquence des troubles de la gestation est plus élevée dans le groupe des malades avec malformations associées que dans le groupe des cardiopathies isolées, différence significative au delà du seuil de 1 pour mille.

Les CIV, tétrades et triades de Fallot ainsi que les rétrécissements pulmonaires isolés semblent être assez souvent dus à des perturbations de la vie intra-utérine. Dans les cas de CIA, CIAV, RA et transposition complète des gros vaisseaux, à l'opposé, des incidents de la gestation sont moins souvent signalés. Les canaux artériels et les coarctations se rangent entre ces deux extrémités.

Si l'on compare entre eux les trois sous-groupes comportant des effectifs suffisants (CIA, CIV et tétrades) on peut dire que les troubles de la grossesse sont plus souvent signalés chez les malades atteints de CIV ou de Tétrade de Fallot que chez les malades avec CIA. La différence est très significative au delà du seuil de 1 pour mille. Mais ce résultat ne doit être admis qu'avec réserve, le groupe des CIA comprenant en effet de nombreux adultes.

Les cardiopathies complexes ne semblent pas être favorisées par les facteurs embryopathiques.

Chez 1.8% des 920 malades, des facteurs héréditaires et embryopathiques ont été signalés en même temps.

Les limites entre les deux facteurs ne sont évidemment pas toujours très nettes, par exemple des cas classés comme cardiopathie familiale peuvent en réalité être dus à un état pathologique de la mère, métabolique ou hormonal, agissant pendant plusieurs grossesses. D'autre part, dans certains cas les métrorragies ne représentent pas un facteur embryopathique mais peuvent seulement traduire une réaction maternelle à une anomalie foetale d'origine génétique.

D) COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX D'AUTRES STATISTIQUES

Il est évidemment hasardeux de comparer des résultats statistiques qui n'ont pas été établis dans les mêmes conditions de travail. En outre le manque de renseignements détaillés complique souvent la comparaison des résultats.

a) *Fréquence des malformations associées*

Dans l'ensemble, le nombre total de malformations extracardiaques associées se situe aux environs de 20%. Notre résultat est conforme si l'on considère seulement les anomalies majeures. Mais en incluant les cas avec plusieurs anomalies mineures, nous atteignons 30%, chiffre nettement supérieur à celui des autres statistiques qui tiennent pourtant compte d'anomalies considérées par nous comme mineures.

La fréquence des syndromes dysmorphiques est moins individualisée dans les autres statistiques.

En excluant les cas de mongolisme, le nombre de malades avec malformations extracardiaques associées se réduit dans la statistique de Boesen (1963) à 11.4% pour la série clinique et à 13.4% pour la série d'autopsies, dans la série de Lamy *et al.* (1957) à 13.5% et dans la série de Mac Mahon (1953) à 15%. Nos chiffres, cependant ne varient que de 1%, car la fréquence des mongoliens dans notre matériel est très basse. Notre mode de recrutement nous prive de tous les mongoliens morts avant l'âge de 3 ans, et probablement aussi de tous les malades chez lesquels on renonce à une exploration cardiaque dans une clinique de cardiologie étant donné le contexte dont fait partie la cardiopathie. Les autres séries en effet proviennent de cliniques pédiatriques.

Notre chiffre de 2.3% pour les embryopathies rubéoliques correspond au résultat de Campbell (1961) qui a évalué la fréquence d'une infection rubéolique de la mère à l'origine des cardiopathies congénitales à 2%.

Le Tab. 10 expose la fréquence des malformations associées en corrélation avec le type d'anomalie cardiaque. Les deux statistiques de Boesen (1963) mettent en évidence des différences entre la série autopsique et la série clinique. Chez les malades autopsiés le maximum de malformations a été trouvé en association à des CIV et des Tétrades de Fallot tandis que dans l'étude clinique ce sont des malades avec PCA qui montrent le maximum de malformations extracardiaques, suivis par les CIA, les Tétrades, les coarctations et les CIV. La discordance est surtout nette pour les CIA et les CIV.

Pour Lamy *et al.* (1957) les CIA sont le plus souvent associées à d'autres anomalies (27%), les coarctations le moins souvent (7.5%). CIV, tétrades, rétrécissements pulmonaires et canaux artériels se rangent entre les deux avec des chiffres atteignant 15 à 16%.

Mac Mahon (1953) a trouvé des résultats assez homogènes pour les défauts septaux, rétrécissements pulmonaires et coarctations entre 17 et 19% et ne donne pas de renseignement pour les tétrades.

Dans notre matériel, en considérant seulement les sous-groupes comprenant plus de 50 malades, les Tétrades de Fallot et les CIV montrent la plus grande fréquence de malformations associées. Ceci reste identique quel que soit le critère d'anomalie adopté (anomalies majeures seulement ou toutes les anomalies). Notre statistique se rapproche le plus de la série autopsique de Boesen (1963). Les chiffres dans le groupe des PCA sont ici plus importants que dans le Tab. 3, les canaux artériels si fréquents au cours des embryopathies rubéoliques étant inclus. Le fait de ne pas avoir exclu les syndromes dysmorphiques pourrait avoir influencé également les résultats des autres auteurs.

Les autres malformations cardiaques forment des effectifs trop faibles. La fréquence des malformations associées aux transpositions complètes a été notée très basse dans les autres séries. Elle est élevée dans notre matériel en ce qui concerne les anomalies mineures, les malformations majeures étant surtout représentées par les cyphoscolioses dont la nature malformative est discutable.

Tab. 10

Anomalies associées rencontrées dans les statistiques d'autres auteurs. Les chiffres concernent le nombre de malades ayant une malformation donnée.
 X : Les malades ayant à la fois une anomalie de la colonne vertébrale et des membres n'ont été comptés qu'une seule fois

Auteurs	Wiland			Lamy <i>et al.</i>		Mc Mahon		Boesen <i>et al.</i>		Présent travail		
	N. de cas	200 (autop.)	1188 (étude clinique)	16	1.3%	10	2.0%	13	2.1%	20	1.7%	920
Système nerveux sans mongolisme	2	1.0%	16	1.3%	10	2.0%	13	2.1%	20	1.7%	36	3.9%
Squelette			60	5.1%	14	2.8%	14	2.2%	38	3.3%	161	17.4% (6% majeure)
Membres	11	5.5%	22	1.8%							126	13.5% (2% majeure)
Colonne vertébrale	2	1.0%	18	1.5%							45	4.8%
Système respiratoire	5	2.5%	0						11	0.9%	3	0.3%
Système gastro-intestinal	19	9.5%	8	0.6%	21	4.3%	20	3.2%	70	6.1%	5	0.5%
Système urogénital	24	12.0%	4	0.3%	11	2.2%	17	2.7%	43	3.7%	19	2.1%
Hernies	8	4.0%	0								16	1.7%
Bec de lièvre, fente palatine	13	6.5%	6	0.5%			9	1.4%	29	2.5%	3	0.3%
Palais ogival			2	0.2%							136	14.7%
Kyste branchial	1	0.5%	0								1	0.1%
Anomalies des oreilles	3	1.5%	2	0.2%							32	3.4%
Trisomie 21	4	2.0%	52	4.3%	31	6.3%	29	4.7%	124	11.8%	10	1.0% sur 1000
S. de Turner Ullrich	0		2	0.2%	0						16	1.6% sur 1000
Situs inversus	3	1.5%	12	1.0%			2	0.3%			9	0.9% sur 1000

b) *Nature des malformations associées*

Le Tab. 11 montre la fréquence des différentes anomalies extracardiaques rencontrées par d'autres auteurs. Les discordances observées sont probablement dues au fait que malgré la classification par système anatomique, les différents sous-groupes sont peu homogènes. Notre chiffre concernant les anomalies des membres et du squelette par exemple se réduit à 2.2 et 6% respectivement après exclusion des anomalies mineures.

Boesen (1963) a constaté une prédominance des becs de lièvre et des fentes palatines pour les CIA, des malformations squelettiques et pulmonaires pour les CIV et des anomalies gastro-intestinales pour la Tétralogie de Fallot.

Lamy *et al.*, (1957) ont trouvé une prédominance des anomalies du squelette et des membres dans les CIA.

Dans l'ensemble, les auteurs sont d'accord sur le point qu'il n'y a pas de corrélation nette entre une malformation extracardiaque donnée et un type défini de cardiopathie.

Quoiqu'il en soit, le nombre de chaque type de cardiopathie est trop peu important pour qu'une étude statistique valable puisse être conduite d'autant que pour être tout à fait valable cette étude devrait être faite sur des tranches d'âge identique, les malformations tant cardiaques qu'extracardiaques étant capables d'influer sur la mortalité. Pour réunir un plus grand nombre de cas cette étude sera continuée dans les mêmes conditions de travail.

c) *Facteurs étiologiques*

Nos résultats sont conformes à ceux des autres auteurs en ce qui concerne la fréquence élevée de cardiopathies congénitales dans les familles des proposants comparée à la population générale. L'incidence d'une cardiopathie dans ces familles atteint le triple de celle de notre population témoin, et est 10 fois plus élevée que les estimations des cardiopathies congénitales dans la population qui seraient de 0.4-0.8% (Mc Donald; Richards *et al.*, 1955) Lamy *et al.*, (1927) ont même constaté des chiffres 15 à 30 fois plus élevés selon le type de la cardiopathie.

Une cardiopathie congénitale dans la fratrie a été trouvée chez 1% de nos proposants si l'on tient compte des cardiopathies congénitales affirmées. Ceci s'approche des chiffres donnés par Lamy *et al.* (1957) soit 1.47% et par Mc Keown (1953) soit 1.8%. Un si faible pourcentage n'est pas compatible avec une hérédité mendélienne classique. La consanguinité n'a pas été trouvée élevée dans notre statistique ce qui est conforme aux données de Polani et Campbell (1955) mais en contradiction avec les résultats de Lamy *et al.* (1957) et de Fuhrmann (1961).

L'existence de plus de deux personnes avec cardiopathie congénitale dans la même famille est rare (Neill, 1960, notre série). Les cardiopathies retrouvées chez les proposants et leur famille sont dissemblables 23 fois sur 30 dans la statistique de Lamy *et al.*, mais d'autres auteurs (Labbe, 1964) trouvent comme nous plus souvent une transmission du même type d'anomalie cardiaque.

Pour Lamy *et al.* (1957) la fréquence d'un facteur familial est plus élevée dans les sténoses pulmonaires et les coarctations, tandis que Polani et Campbell (1955) trouvent des chiffres très bas pour les coarctations. Leurs résultats sont également contradictoires en ce qui concerne les canaux artériels. Ces auteurs sont cependant d'accord sur la rareté de facteurs héréditaires dans les CIV et tétrades ce qui est conforme à nos résultats. Dans notre matériel on peut en effet opposer ces deux cardiopathies (CIV et tétrades) avec fréquence basse de facteurs familiaux et fréquence élevée de facteurs embryopathiques aux CIA à facteurs étiologiques inversés.

Dans la littérature, aucune autre étude ne compare les facteurs étiologiques au cours des cardiopathies isolées et au cours des cardiopathies avec malformations extracardiaques associées. Nous n'avons pas trouvé de différence dans la fréquence des facteurs héréditaires, mais les grossesses troublées sont plus fréquentes dans les cas avec malformations associées.

La fréquence des anomalies extracardiaques ne semble pas être élevée dans les familles des proposants, résultat identique à celui de Mc Keown (1953).

Conclusions

Ce travail est fondé sur une série de 1 000 malades qui ont bénéficié des techniques hémodynamiques modernes et qui ont été examinés systématiquement dans le but de dépister des malformations extracardiaques associées. Il a permis de confirmer certains faits signalés par d'autres auteurs, tel le nombre élevé de malformations associées et la fréquence d'autres cardiopathies congénitales dans les familles de ces malades par rapport à la population générale. Les résultats conformes pour l'ensemble des cardiopathies sont souvent discordants d'une statistique à l'autre pour les différents types de malformations cardiaques. Ceci est la conséquence des effectifs restreints dans les sous-groupes en particulier dans les cardiopathies rares.

Les faits suivants peuvent être retenus:

1) Après exclusion des malades n'ayant qu'une seule anomalie mineure associée, chiffre identique pour le groupe des cardiopathies et la population générale, le nombre total des malades polymalformés est de 20 ou 30% selon que l'on considère seulement les syndromes dysmorphiques et les malformations majeures, ou également les anomalies mineures lorsqu'il y en a plusieurs.

2) En raison des effectifs restreints de certains sous-groupes, il était nécessaire de faire des groupements pour comparer la fréquence des malformations associées pour les différents types de cardiopathie. L'étude statistique a confirmé, comme nous en avons l'impression clinique, que les Tétrades de Fallot et les CIV sont plus souvent accompagnées de malformations associées que les canaux artériels, coarctations, rétrécissements aortiques et CIA.

3) Les anomalies associées les plus fréquentes sont les cyphoscolioses dans leur forme grave seule retenue pour cette étude. Leur fréquence est particulièrement importante dans les cardiopathies cyanogènes.

Le retard mental vient en deuxième position et se rencontre plus fréquemment au cours des CIV, tétrades, coarctations et CIAV que dans les autres cardiopathies.

La fréquence des anomalies des membres ne montre pas de différence significative entre les malformés cardiaques et les témoins ni pour les anomalies majeures, ni pour les anomalies mineures. Lorsqu'il en existe plusieurs, cependant, elles se rencontrent plus fréquemment en association à une cardiopathie que chez les sujets normaux. Les malformations considérées comme majeures sont plus rares dans le groupe des anomalies de l'aorte et des vaisseaux de la base (PCA, Co, RA, transpositions) que dans les tétrades et triades de Fallot, sténoses pulmonaires isolées et CIA. Elles sont également rares dans les CIV qui montrent souvent de multiples anomalies mineures des membres. Clino – et camptodactylie du 5ème doigt, syndactylie partielle du 2ème et 3ème orteil, pli palmaire transverse unique se répartissent de façon égale parmi les différentes cardiopathies.

A l'opposé, d'autres anomalies mineures comme le palais ogival, l'épicanthus et l'hypertélorisme sont plus fréquentes dans le groupe des cardiopathies congénitales que chez les témoins. Le premier est le plus fréquent chez les malades avec défaut septal, les deux derniers chez les malades avec canal artériel. Les troubles de la réfraction sont plus fréquents chez les malades cyanosés que dans les autres cardiopathies.

4) Il n'a pas été possible d'isoler des recombinaisons caractéristiques de plusieurs anomalies.

5) 8% des malades font parties d'un syndrome dysmorphique connu dont 2.3% sont des embryopathies rubéoliques, 1.6% des syndromes d'Ullrich-Turner, 1% des mongoliens, 1% des syndromes de Marfan et 1% des situs inversus.

6) En dehors de ces 80 malades l'étiologie reste mystérieuse. Dans 7% des cas restant, on trouve une autre cardiopathie héréditaire dans la famille, sans qu'une transmission mendélienne puisse être mise en évidence pour la plupart des cas. La fréquence des autres malformations n'est pas augmentée dans les familles des malformés cardiaques par rapport à la population générale. Le taux de consanguinité n'a pas été trouvé élevé.

Des incidents pendant la grossesse sont signalés dans 10 à 15% des cas selon les critères adoptés. Ils sont de façon significative plus fréquents dans le groupe des malades ayant des malformations associées, tandis que la différence est moins nette pour les facteurs héréditaires. Les CIA semblent être plutôt favorisées par les facteurs héréditaires, les CIV et tétrades, par contre, par les facteurs embryopathiques.

Les cardiopathies complexes n'ont pas de particularités en ce qui concerne la fréquence de malformations associées et de facteurs héréditaires ou embryopathiques. Elle sont cependant très fréquemment rencontrées dans les embryopathies rubéoliques et les situs inversus.

Remerciements

Nous remercions vivement le Docteur G. Anguerra, qui nous a conseillé dans l'exploitation statistique de nos observations et Mademoiselle E. Patois, sa collaboratrice, qui s'est chargée du travail des calculs statistiques.

Résumé

Les auteurs ont recherché les fréquences et la nature des malformations associées dans une série de 1000 malades atteints de cardiopathie congénitale. L'étude statistique des facteurs étiologiques a été menée de pair.

Bibliographie

- ABBOTT M. E. (1927). Congenital heart disease. *Nelson's Loose-Leaf Living Medicine*, Vol. 4, New York.
- BOESEN J. *et al.* (1963). Extracardiac congenital malformations in children with congenital heart disease. *Acta Paed., Suppl.*, **146**: 28.
- CAMPBELL M. (1961). Twins and congenital heart disease. *A. Ge. Me. Ge.*, **10**: 4.
- (1961). Place of maternal rubella in the aetiology of congenital heart disease. *Brit. Med. J.*, **1**: 691.
- (1963). The mode of inheritance in isolated laevocardia and dextrocardia and situs inversus. *Brit. Heart J.*, **25**: 803.
- CARLETON R. A. (1958). Familial occurrence of congenital heart disease. *New England J. Med.*, **259**: 1237.
- CRUVEILLER J. *et al.* (1963). Contribution à l'étude des cardiopathies congénitales. *Ann. Pediat.*, **10**: 284.
- EVANS T. N., BROWN G. C. (1963). Congenital anomalies and virus infections. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **87**: 749.
- EMERIT L., VERNANT P. (1966). Syndrome de Goldenhar et malformation complexe du cœur. A propos d'une observation. *Presse Med.*, **74**: 507.
- *et al.* (1964). Communication interauriculaire, troubles du rythme et malformation des membres supérieurs. Un nouveau syndrome. *Ann. Pediat.*, **63**: 2560.
- *et al.* (1965). Malformations complexes des membres supérieurs associées à une cardiopathie congénitale. *A. Ge. Me. Ge.*, **14**: 132.
- FARRAR J. F., MACKIE I. J. (1964). Survey of possible causes of congenital malformation. *Med. J. Australia*, **2**: 702.
- FUHRMANN W. (1961). Untersuchungen zur Atiologie der angeborenen Angiokardiopathien. *Acta Genet.*, **11**: 289.
- GALL J. C. *et al.* (1966) Holt-Oram syndrome: clinical and genetic study of a large family. *Amer. J. Hum. Genet.*, **18**: 187.
- GIBSON S., CLIFTON W. M. (1938). Congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Child.*, **55**: 761.
- GROUCHY J. *et al.* (1963). Inversion péracentrique probable du chromosome N. 2 et malformations congénitales chez un garçon. *Ann. Genet.*, **6**: 21.
- *et al.* (1965). Syndrome de Klinefelter chez un garçon trisomique 21. *Presse Med.*, **73**: 1209.
- *et al.* (1966). Mosaïque XO/XY/Xy et syndrome de Turner chez une fille de 18 ans. *Ann. Genet.*, **9**: 86.
- HEDBERG E. (1963). On relationship between maternal conditions during pregnancy and congenital malformations. *Acta Paed.* (Stockholm), **52**: 353.
- HIGGINS I. T. T. (1965). The epidemiology of congenital heart disease. *J. Chron. Dis.*, **18**: 699.
- HOLMES L. B. (1965). Congenital heart disease and upper extremity deformities. A report of two families. *New England J. Med.*, **272**: 437.
- HOLT M., ORAM S. (1960) Familial heart disease with skeletal malformations. *Brit. Heart J.*, **22**: 236.
- INGALLS T. H., KLINGBERG M. A. (1965). Congenital malformations. Clinical and community considerations. *Amer. J. Med. Sci.*, **249**: 316.
- KUHN E. *et al.* (1963). Primary pulmonary hypertension, congenital heart disease and skeletal anomalies in three generations. *Jap. Heart J.*, **4**: 205.
- LABBE B. (1964). Apport de la génétique à l'étude étiologique des cardiopathies congénitales. *Thèse*. Paris.
- LAMY M. *et al.* (1957). Genetic and non-genetic factors in the etiology of congenital heart disease. A study of 1188 cases. *Amer. J. Hum. Genet.*, **9**: 17.
- LEWIS K. B. (1964). Upper limb cardiovascular syndrome. *Circulation*, **30**: 113.
- MCDOMALD A. D. (*cit.* chez INGALLS).

- McINTOSH R. *et al.* (1954). The incidence of congenital malformations: a study of 5964 pregnancies. *Pediatrics*, **14**: 505.
- McKEOWN T. *et al.* (1953). The familial incidence of congenital malformations of the heart. *Brit. Heart J.*, **15**: 273.
- McKUSICK V. A. (1960). Cardiovascular system. *Med. Genet.*, **11**.
- (1964). Genetics of cardiovascular disease. *Circulation*, **30**: 326.
- McMAHON B. *et al.* (1953). The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Brit. Heart J.*, **15**: 121.
- MARDEN P. M. *et al.* (1964). Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J. Pediat.*, **64**: 357.
- NEILL C. A., STRANG R. H. (1960). Familial study of congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Child.*, **100**: 617.
- POLANI P. E., CAMPBELL M. (1955). An aetiological study of congenital heart disease. *Ann. Hum. Genet.*, **19**: 209.
- PRUZANSKI W. (1964). Familial congenital malformations of the heart and upper limbs. A syndrome of Holt-Oram. *Cardiologia*, **45**: 21.
- RICHARDS M. R. (1955). Congenital malformations of the cardiovascular system in a series of 6053 infants. *Pediatrics*, **15**: 12.
- ROSKOWSKI J., KIETLINSKA Z. (1965). Indirect causes of congenital malformations. An analysis of 212 cases. *Gynaecologia*, **159**: 47.
- ROWE R. D. (1963). Maternal rubella and pulmonary artery stenosis. Report of 11 cases. *Pediatrics*, **32**: 180.
- SAYEGH C. (1963). Contribution à l'étude de l'étiologie des malformations congénitales. *J. Genet. Hum.*, **12**: 91 et 214.
- SOULIE P. *et al.* (1965). Stenose aortique sus-valvulaire, facies particulier et retard mental. A propos de trois observations. *Bull. Mem. Soc. Hop.*, Paris, **116**: 427.
- STANBURY J. B. *et al.* (1960). The Metabolic Basis of Inherited Disease. *McGraw Hill*, New York.
- STEVENSON S. S. *et al.* (1950). 677 congenitally malformed infants and associated gestational characteristics. *Pediatrics*, **6**: 27.
- VERNANT P. *et al.* (1966). Le cœur dans le syndrome de Turner-Ullrich. *Arch. Mal. Coeur*, **53**: 850.
- WARKANY J., KALTER H. (1961). Congenital malformations. *New Engl. J. Med.*, **265**: 993.
- WEIL M. H., ALLENSTEIN B. I. (1961). A report of congenital heart disease in five members of one family. *New Engl. J. Med.*, **265**: 661.
- WILAND O. K. (1956). Extracardiac anomalies in association with congenital heart disease. *Lab. Invest.*, **5**: 380.
- ZETTERQVIST P. (1963). The syndrome of familial atrial septal defect, heart arrhythmia and hand malformation (Holt-Oram). *Acta Paediat.*, **52**: 1.

RIASSUNTO

Sono state esaminate la natura e la frequenza di malformazioni associate in una serie di 1.000 pazienti affetti da cardiopatia congenita. È stata anche effettuata un'analisi statistica riguardante i fattori eziologici.

SUMMARY

The authors have studied the frequency and nature of associated malformations in a series of 1000 patients with congenital heart disease. Etiological factors have been statistically analyzed, too.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser haben an einer Serie von 1000 Patienten mit angeborenem Herzfehler Häufigkeit und Art der Begleitmissbildungen untersucht. Gleichzeitig wurde eine statistische Studie der ätiologischen Faktoren durchgeführt.