



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EPIDEMIOLOGIE DES CARDIOPATHIES CONGENITALES A L'ILE DE LA
REUNION : ETUDE RETROSPECTIVE DE 2002 A 2011 AU SEIN DU
REGISTRE DES MALFORMATIONS CONGENITALES MEMBRE
EUROCAT**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2014 à 16 heures
Au Pôle Formation
Par Muzna SHAIKH

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Monsieur le Professeur François GODART

Monsieur le Docteur Tahar DHAOUI

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Hanitra RANDRIANAIVO

Monsieur le Docteur Abdelhafid EDMAR

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

DAN	Diagnostic anténatal
DDL	Degré de liberté
IC	Intervalle de Confiance
IMG	Interruption médicale de grossesse
N	Naissances
NV	Naissances vivantes
MFIU	Mort fœtale intra-utérine
OR	Odds Ratio

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	3
PREMIERE PARTIE : ANALYSE DE LA LITTERATURE.....	5
I. LES MALFORMATIONS CONGENITALES	5
1. DEFINITION ET ETIOLOGIE	5
2. CLASSIFICATION	6
3. ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	6
4. LES REGISTRES.....	7
II. L'ILE DE LA REUNION	10
1. PRESENTATION.....	10
2. POPULATION	10
3. SYSTEME DE SOINS	11
4. SANTE	11
III. LES CARDIOPATHIES CONGENITALES	14
1. PRESENTATION	14
2. CLASSIFICATION.....	15
3. ANATOMIE ET EMBRYOLOGIE DU CŒUR NORMAL.....	20
4. ANATOMIE DES CARDIOPATHIES	16
5. DIAGNOSTIC ANTENATAL ASSOCIE	24
6. INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ASSOCIEE.....	24
DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE 2002 A 2011 A L'ILE DE LA REUNION AU SEIN DU REGISTRE EUROCAT.....	26
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	26
1. OBJECTIF PRIMAIRE.....	26
2. OBJECTIF SECONDAIRE	26
II. MATERIEL ET METHODES	26
1. TYPE D'ETUDE	26
2. LIEU DE PERIODE ET DE RECUEIL	27
3. LES ENQUETEURS.....	27
4. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	27
5. VARIABLES ETUDIEES.....	28
6. LA STRUCTURE DES GROUPES.....	28
7. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS UTILISEES	29
8. ANALYSE DES RESULTATS	29
9. LES MODALITES ETHIQUES.....	30

III. RESULTATS	31
1. REUNION : 2002 – 2011	31
2. COMPARAISON AVEC L'EUROPE	49
3. COMPARAISON REUNION : 2002-2007 / 2008-2011	59
IV. ANALYSE DES RESULTATS.....	71
1. ORIGINE ET TYPE DE SEVERITE	71
2. LES ANOMALIES ASSOCIEES	72
3. LE DIAGNOSTIC ANTENATAL	73
4. INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE	74
5. RAPPORT IMG / DAN.....	74
VI. DISCUSSION DES RESULTATS.....	75
1. CARDIOPATHIES NON CHROMOSOMIQUES	75
2. CARDIOPATHIES CHROMOSOMIQUES	86
3. IMPACT DU DIAGNOSTIC ANTENATAL	87
4. RECOURS A L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE	88
5. APPORTS ET PERSPECTIVES	89
CONCLUSION	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	91
ANNEXES	94
Annexe 1 : Classification Internationale des Maladies (ICD-10)	94
Annexe 2 : Classification des malformations congénitales.....	94
Annexe 3 : Chiffres 2011 des sept registres français	95
Annexe 4 : Classification des cardiopathies congénitales selon EUROCAT.....	95
Annexe 5 : Anatomie des cardiopathies congénitales.....	96

Article Original en anglais

Article Traduit en français

INTRODUCTION

Les malformations congénitales touchent un nouveau-né sur 33 dans le monde.¹ Ce taux est similaire pour les naissances françaises et européennes.²⁻³ Elles sont responsables d'avortements spontanés, de naissances d'enfants mort-nés et elles sont une cause importante, mais méconnue, de mortalité et d'incapacités chez les enfants de moins de cinq ans. Elles peuvent constituer une menace vitale, entraîner des incapacités sur le long terme et avoir un impact préjudiciable sur les individus, leur famille, les systèmes de santé et la société.

Les cardiopathies congénitales sont, avec les anomalies du tube neural, le type de malformations congénitales le plus fréquemment observé. Elles ont une prévalence totale comprise entre 6 et 8 pour 1 000 naissances.⁴⁻⁵

Même s'il est le plus souvent difficile d'en déterminer les causes, les étiologies associées à ces cardiopathies congénitales peuvent être d'origine non chromosomique, c'est-à-dire syndromique génique comme la maladie de Di George, ou syndromiques non géniques comme celles liées à l'environnement, ou dues à des agents infectieux ou à des tératogènes.

Néanmoins, elles sont le plus souvent associées à une anomalie chromosomique comme le syndrome de DOWN, qui est d'ailleurs la troisième anomalie congénitale la plus fréquente dans le monde.⁶

De façon générale, le diagnostic anténatal par échographie fœtale des cardiopathies congénitales dans le monde est très variable et sensible au nombre d'échographies fœtales réalisées.⁷ Dans les pays développés comme ceux d'Europe, ce nombre est de deux voire trois, permettant aux fœtus porteurs d'une cardiopathie congénitale d'être diagnostiqués avant la naissance de façon fiable dans 19 à 48% des cas.⁸

En France, la performance du diagnostic anténatal a augmenté durant ces vingt dernières années et était estimé à 78% en 2005; le défaut septal atrio-ventriculaire étant l'anomalie la plus fréquemment diagnostiquée. Cependant, un tiers des cardiopathies

congénitales restent non diagnostiquées, surtout celles de faible gravité comme les communications inter auriculaires.⁹

Lorsque le diagnostic prénatal est fait, les cardiopathies congénitales représentent une des raisons principales du recours à l'interruption médicale de grossesse pour malformation fœtale.¹⁰

Pour toutes ces raisons, les cardiopathies congénitales représentent un enjeu de santé publique conséquent qu'il est important de prendre en charge en approfondissant nos connaissances sur leur épidémiologie, leurs facteurs de risques et leur détection afin de prévenir leurs complications à l'origine de 6% de morts périnatales et de 50% de la mortalité infantile.¹¹

L'île de La Réunion est un département d'outre-mer français soumis à un éloignement géographique considérable qui par sa richesse multi-ethnique forme un riche mélange génétique, entraînant l'incidence de désordres chromosomiques importants. Une première série sur l'épidémiologie des cardiopathies congénitales publiée dans *Cardiology in the Young* en 2012 avait permis d'étudier leur évolution sur l'île, entre 2002 et 2007, au sein du registre des malformations congénitales européen EUROCAT.¹²

Sachant que, malgré un progrès médical en terme de performance diagnostique échographique⁹, l'évolution de la prévalence des cardiopathies congénitales en Europe est restée stable ces dernières années⁵; qu'en est-il pour leur prévalence à La Réunion depuis 2007 ? Comment le rapport interruption médicale de grossesse /diagnostic anténatal évolue-t-il ?

Pour répondre plus précisément à ces questions, nous poursuivrons l'étude de la prévalence des cardiopathies congénitales à La Réunion jusqu'en 2011 (derniers chiffres EUROCAT obtenus) en précisant l'impact du diagnostic prénatal et le recours à l'interruption médicale de grossesse leur étant associés. Nous comparerons ensuite les résultats avec ceux de l'Europe, pour enfin comparer les périodes 2002-2007 et 2008-2011 à La Réunion. Mais avant tout, nous réaliserons une brève présentation des malformations congénitales, de l'île de La Réunion, et des cardiopathies congénitales.

PREMIERE PARTIE

MISE EN CONTEXTE

I. LES MALFORMATIONS CONGENITALES

1. DEFINITION ET ETIOLOGIE

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Dixième Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) inclut les malformations congénitales au chapitre XVII « Malformations congénitales et anomalies chromosomiques ». On peut définir les malformations congénitales comme des anomalies de structure ou de fonction, présentes à la naissance.

Leur origine est prénatale. Elles peuvent être causées par des anomalies d'un seul gène, des troubles chromosomiques, de multiples facteurs héréditaires, des agents tératogènes dans l'environnement et des carences en micronutriments. Par exemple, les infections materno-fœtales (syphilis, rubéole) sont une cause importante de malformations congénitales dans les pays à faible revenu mais aussi le diabète sucré, les carences en iode ou en acide folique, l'exposition à des médicaments et drogues tératogènes, dont l'alcool et le tabac, à certains produits chimiques dans l'environnement et à des radiations à forte dose chez la mère.¹³

De plus, et bien que cela soit un déterminant indirect, les anomalies congénitales sont plus fréquentes au sein des familles et pays aux ressources économiques restreintes. Il est estimé que 94% des anomalies congénitales sévères surviennent dans les pays peu ou sous-développés où les mères sont davantage sujettes à la malnutrition due aux carences en macro et micro nutriments et à l'exposition aux agents infectieux ou à l'alcool, qui engendrent ou augmentent l'incidence d'un développement prénatal anormal. L'âge avancé augmente également le risque de certaines anomalies congénitales chromosomiques incluant la Trisomie 21.¹⁴

2. CLASSIFICATION ¹

La constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé mandate la production de classifications dans le domaine de la santé pour qu'il y ait un cadre de travail consensuel, significatif et utile faisant fonction de langage commun. Ainsi, les classifications internationales facilitent le stockage, le retrait, l'analyse et l'interprétation des données. Elles permettent aussi la comparaison des données au sein des populations à un même point dans le temps ainsi que la compilation de données consistantes au niveau national.

La Classification Internationale des Maladies (International Classification of Diseases) est l'outil de diagnostic standard utilisé à des fins épidémiologiques, cliniques et de gestion de la santé générale des groupes de population. Elle supervise l'incidence et la prévalence des maladies et d'autres problèmes de santé recueillis sur plusieurs registres de santé et crée une des statistiques sur la mortalité et la morbidité au sein des pays membres de l'OMS.

L'ICD-10 a été approuvé par la 43^{ème} Assemblée Mondiale de la Santé en Mai 1990 et est devenue effective au sein des membres de l'OMS à partir de 1994. La 11^{ème} révision de la classification est déjà entamée et continuera jusqu'en 2017 (Annexe 1). Les malformations congénitales sont ainsi au 17^{ème} rang de la classification et comportent elles-mêmes 11 catégories reprenant ici un codage par la lettre Q, 17^{ème} lettre de l'alphabet (Annexe 2).

3. ENJEU DE SANTE PUBLIQUE ¹

Les anomalies congénitales représentent une des principales causes de morbidité et mortalité périnatale ainsi qu'une cause majeure de handicap à plus ou moins long terme, menaçant la qualité de vie humaine. La diversité des causes des malformations congénitales impose à l'action de santé publique de faire appel à tout un éventail d'approches préventives afin d'en diminuer l'impact sur la santé des populations. Pour la plupart d'entre elles d'origine environnementale, la prévention passe par des approches comme la prévention des infections sexuellement transmissibles et de la contamination tératogène (tabac, alcool, drogues), une législation des produits chimiques toxiques (notamment en agriculture), la vaccination contre la rubéole, la supplémentation en micronutriments pendant la grossesse (iode, zinc et acide folique), la surveillance pré-gestationnelle et gestationnelle du diabète et de l'obésité et le renforcement de la sensibilisation du personnel de santé impliqué dans la prévention des anomalies congénitales.

Les soins pré-gestationnels garantissant un bien-être physique et mental aux tout premiers stades de la grossesse, afin qu'elle se déroule normalement et aboutisse à la naissance d'un enfant en bonne santé ; permettent de déployer en temps utile les actions de prévention primaire. Et l'identification précoce d'un risque familial de maladie héréditaire et le dépistage du porteur avec conseil génétique permettent aux couples de limiter le nombre d'enfants lorsqu'il y a un risque connu.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a pour mission la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population. Pour ce faire, dans le domaine des malformations congénitales, il coordonne un réseau de registres de malformations congénitales et participe à leur financement.

4. LES REGISTRES ¹⁵

4.1. Présentation

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.

Le rôle principal des registres de malformations était à l'origine, la surveillance-alerte, basée sur la recherche de clusters (agrégations de cas dans le temps et dans l'espace), afin de détecter rapidement les conséquences d'un nouvel agent tératogène et éviter la récurrence d'une épidémie de malformations graves.

Les sources d'identification des cas sont multiples et réparties dans les départements couverts par chacun des registres : maternités publiques et privées, services de spécialités publics et privés amenés à intervenir dans le diagnostic et la prise en charge des enfants porteurs de malformations congénitales, services de fœtopathologie, laboratoires publics et privés de cytogénétique, services de Protection maternelle et infantile.

Pour chaque registre, le nombre de sources par cas est estimé entre trois et quatre ou plus. Le recensement s'effectue essentiellement de façon active par un agent de recensement se rendant régulièrement dans chaque service concerné. Une partie du recensement est passive lorsqu'un cas est signalé par un des correspondants du registre au moyen du formulaire de déclaration.

Chaque registre dispose de son propre formulaire standardisé de recensement des cas et d'un système informatique d'exploitation de la base de données spécifique. Les variables recueillies comportent dans tous les cas des données sociodémographiques, les antécédents maternels, les expositions médicamenteuses et toxiques, des renseignements sur le déroulement de la grossesse et les examens de diagnostic prénatal, et la description détaillée des malformations. Chaque malformation est codée selon la dixième Classification internationale des maladies (CIM 10). Le dénominateur des naissances (nés vivants et mort-nés) est fourni par l'Insee à chaque registre.

4.2. Au niveau Français

Il existe sept registres français (Antilles, Alsace, Auvergne, Bretagne, Paris, Réunion, Rhône-Alpes) qui représentent 22 % du total des naissances vivantes en France en 2011 (Annexe 3). Il existe toutefois des variations d'un registre à l'autre, que ce soit pour la durée de recueil de l'information ou les caractéristiques de la population suivie (faible effectif par exemple), et il convient donc d'être prudent dans les comparaisons entre les données des différents registres et l'interprétation des variations régionales observées.

Pour améliorer la précision de l'estimation, lorsque l'ancienneté du registre le permet, les données sont présentées cumulées pour les cinq dernières années. De plus, l'affiliation de ces registres au réseau européen EUROCAT contribue à standardiser les définitions et la classification des malformations.

4.3. Au niveau Européen : EUROCAT ¹⁶

En 1974 a été établi un congrès par la European Economic Community's Committee on Medicinal and Public Health Research pour améliorer la méthodologie des études de population à travers la Communauté Economique Européenne. Les anomalies congénitales avaient été choisies comme premier sujet de concertation d'action.

EUROCAT (acronyme dérivé de son nom d'origine European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins") est créé en 1979 en tant que prototype pour une surveillance européenne visant à évaluer la faisabilité d'extraction de données à travers les frontières nationales afin d'obtenir une standardisation de définitions, de diagnostics, de terminologie et de confidentialité européenne.

En 1991, sa fonction change pour devenir celle de surveillance des anomalies congénitales en Europe. Il est ensuite ré-établi sous le Programme d'Action Communautaire des Maladies Rares en 2000.

Il regroupe 43 registres dans 23 pays qui couvrent plus de 1.7 millions de naissances recensées (29%) par an en Europe permettant une extraction de données standardisées et comparable et facilitant l'échange d'expertise entre pays membres et une approche commune face aux problèmes de santé publique. Il est en collaboration avec L'Organisation Mondiale de la Santé pour la surveillance des anomalies congénitales.

Il fournit une information épidémiologique essentielle sur les anomalies congénitales en Europe et facilite l'alerte précoce d'expositions tératogènes. Il évalue ainsi l'efficacité de la prévention primaire et l'impact du développement du dépistage prénatal.

Il agit aussi comme centre d'information et de ressources pour la population, les professionnels de santé et les gestionnaires concernant les clusters, les expositions ou les facteurs de risque d'intérêt et fournit un réseau et une infrastructure prêts et collaboratifs pour la recherche des causes et de la prévention des anomalies congénitales et le traitement et suivi des enfants concernés. Enfin, il agit en tant que catalyseur pour l'installation de registres à travers l'Europe collectant des données comparables et standardisées.

Les données standardisées concernent les nouveau-nés, le diagnostic, les mères et les pères. Un codage commun est appliqué pour que ces données soient standardisées. L'entrée et la validation des données informatisées et standardisées se fait par logiciel EDMP. Les données sont anonymes et transmises au Registre Central qui collecte les bases de données extraites et effectue la surveillance et la recherche en utilisant les bases de données communes. Des réunions annuelles des leaders des registres sont mises en place pour discuter de la standardisation des données, de la surveillance et de la recherche.

Des tables de prévalence des données sont actualisées deux fois par an avec les taux de prévalence de 96 sous-groupes d'anomalies congénitales dans chaque registre, avec le nombre de cas rapportés parmi les naissances vivantes, les mort-nés et les interruptions médicales de grossesse associées à un diagnostic prénatal et la tendance des prévalences depuis 1980.

II. L'ILE DE LA REUNION

1. PRESENTATION

C'est une île volcanique de 2511 kilomètres carrés appartenant à l'archipel des Mascareignes dans l'Océan Indien dont l'ébauche a été formée il y a 200 millions d'années. Elle possède deux massifs volcaniques : le Piton des Neiges (3070mètres d'altitude) et le Piton de La Fournaise (2600 mètres d'altitude).¹⁷

Les Français la possédèrent sous Louis XIII et La Compagnie française de l'Orient en 1642 puis sous Colbert et La Compagnie des Indes Orientales en 1665. Les premiers Colons employèrent très vite des esclaves qui participèrent à l'éclosion économique de l'île par la le café et la canne à sucre jusqu'en 1848 où l'esclavage y est aboli. Elle devient département de France d'Outre-Mer en 1946 et Région de France en 1982, et devient une île ultrapériphérique de l'Union Européenne tout en restant très dépendante de la France Métropolitaine.¹⁸

2. POPULATION

Au 1er janvier 2011, l'île de La Réunion compte 828 581 habitants.¹ La Réunion se classe au 3e rang des régions les plus dynamiques derrière La Guyane et la Corse. Ce dynamisme démographique s'explique par une fécondité élevée.

La répartition de la population sur l'île est caractérisée par d'énormes contrastes de densité (Frange Côtière : 80% de la population, Les Hauts : 20%, Zones Inhabitées : 50%) qui s'expliquent par des causes naturelles, historiques et économiques.

L'âge de la population est jeune et ses origines variées, à la fois européennes, ouest-africaines, est-africaines, malgaches, indiennes, annamites, malaises et chinoises. La cohabitation dans un espace restreint a donné lieu à un métissage inédit sur le plan socio-économique, culturel et religieux mais aussi sur le plan de la génétique médicale.¹⁹ L'endogamie et la consanguinité répandue sur l'île amène à la formation d'isolats géographiques ethniques entraînant des désordres autosomiques récessifs¹ avec une corrélation phénotype-génotype comme la mucoviscidose pour laquelle, la fréquence de la mutation Y122X, dans la population réunionnaise d'enfants de « petits blancs » des Hauts de l'île atteints de mucoviscidose, approche 25 %.²⁰

3. SYSTEME DE SOINS²¹

Le schéma d'organisation des soins à La Réunion est calqué sur celui de la Métropole et est fixé par l'Agence Régionale de Santé. Il regroupe trois types de recours aux soins: soins de premier recours (médecine ambulatoire générale ou hôpital public via les urgences), soins de second recours (médecine ambulatoire spécialisée) et soins de troisième recours (Centre Hospitalier Régional Universitaire : Groupe Hospitalier Nord Félix Guyon et Groupe Hospitalier Sud Réunion).

Ce schéma répond à l'évolution de la demande de soins (prévalence plus élevées des maladies chroniques comme le diabète, l'obésité et les maladies cardio-vasculaires), à un besoin de dynamique inter-île (distance de séparation importante entre les différents territoires de l'Océan-Indien et fragilité de l'organisation des soins sur certains de ces territoires comme Mayotte) et à la nécessité d'obtenir une performance de l'offre de soins qui réussit à correspondre à la demande (optimisation de la qualité de la prise en charge du patient).

Cependant, au niveau chirurgical, et on le voit notamment pour la prise en charge des cardiopathies congénitales qu'il faut opérer, la situation est marquée par une démographie médicale en difficulté, avec plus d'explorations et moins de gestes invasifs, souvent par faute de moyens techniques et humains. Le renfort métropolitain est alors sollicité.

4. SANTE

4.1. Maladies chroniques

On sait d'après la littérature que certaines d'entre elles comme l'obésité et le diabète ont été décrites comme étant de vrais facteurs de risque de malformations congénitales et plus précisément de cardiopathies congénitales.²²⁻²³

La population adulte réunionnaise est davantage concernée que la Métropole pour ces maladies (10% des hommes et 20% des femmes sur l'île contre 11% pour les deux en métropole pour l'obésité et 7.8% des personnes traitées pour un diabète type 2 à La Réunion contre 3.9% en métropole).

Il en est de même pour les maladies cardio-vasculaires et pour l'asthme pour lesquelles le taux d'incidence des personnes en affection longue durée ne cesse d'augmenter, de 29/100 000 habitants en 2000 à 54/100 000 habitants en 2004.²⁴

4.2. Risques d'exposition

Les ressources en eau peuvent être dégradées par des polluants issus des activités humaines. Au cours des dix dernières années, il a été constaté une augmentation¹⁹ des teneurs en nitrates sur certaines ressources en eaux souillées par l'industrialisation et en dioxyde de soufre dans l'air qui sont considérés, parmi d'autres polluants comme le benzène, le butadiène, le disulfure de carbone, le chloroforme, l'hexachlorobenzène, le tétrachloréthane, le méthanol, le toluène, ainsi que le plomb, le mercure et le cadmium, comme corrélés aux cardiopathies congénitales, selon une étude récente canadienne et communiquée à l'American Heart Association's Scientific en 2013 à Dallas.²⁵

4.3. Malformations congénitales

Classées comme deuxième cause de mortalité infantile, les malformations congénitales et anomalies chromosomiques concernent 18% des décès des moins d'un an à La Réunion entre 2007 et 2009, contre 21% de ceux enregistrés en métropole en 2008. Ce taux a ainsi diminué de moitié depuis le siècle dernier alors que la mortalité pour les causes périnatales et les maladies infectieuses et parasitaires reste nettement supérieure par rapport à la Métropole.²⁶

4.3.1. Association Naître Aujourd'hui ²⁷

L'association, présidée par différents médecins qui se sont succédés ; les Docteurs ALESSANDRI, FOURMAINTRAUX, GHAZOUANI, BOUMAHNI, œuvre pour le dépistage et la prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'enfant, et a œuvré initialement pour le registre des malformations. Ce dernier est maintenant installé dans le CHU de la REUNION, dirigé par le Dr RANDRIANAIVO.

Elle regroupe tous les prélèvements sur les bébés à naître ou nés en vue du dépistage des 6 maladies répertoriées et faire assurer les analyses dans des laboratoires de la métropole

Elle initie des suivis thérapeutiques et prévenir les handicaps, avec la tenue d'un registre sentinelle de toutes les malformations constatées.

Elle instaure un lien entre les parents d'enfants touchés par les maladies métaboliques ou des handicaps.

4.3.2. Le registre des malformations congénitales de La Réunion²⁸

Il a été créé en 2001 par l'Association Naître Aujourd'hui en collaboration avec le conseil général et toutes les instances et autorités médicales du département. Il permet un recueil actif et une surveillance continue des malformations congénitales sur le département. Ses objectifs sont multiples et rejoignent ceux des registres de malformations congénitales en général.

Son action a 3 dimensions :

- européenne avec le registre EUROCAT,
- nationale avec l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques)
- départementale en collaboration avec l'Observatoire Régional de la Santé de La Réunion.

Sont incluses dans le registre, les malformations congénitales diagnostiquées en anténatal ou en postnatal jusqu'à la fin de la première année de vie. Les variables recueillies sont basées sur les données sociogéographiques, les antécédents maternels, les expositions médicamenteuses et toxiques, les renseignements sur le déroulement de la grossesse et les examens de diagnostic prénatal, et la description détaillée des malformations.

L'ensemble de ces données est transmis à deux logiciels informatiques de bases de données : un nominatif (File Maker) et un anonyme (EDMP). Les données sont alors extractibles et utilisables pour ainsi obtenir des indicateurs régionaux fiables.

Le registre travail en collaboration avec l'INSERM, l'INVS et l'Association Naître Aujourd'hui. Pour la période 2002-2009, 3046 enregistrements ont été réalisés au total.

III. LES CARDIOPATHIES CONGENITALES

1. PRESENTATION

Les Cardiopathies congénitales sont des malformations du cœur présentes à la naissance et qui résultent d'un défaut de développement survenu pendant la vie embryonnaire.²⁹

Dans la littérature actuelle, on ne retrouve pas de causes directes aux cardiopathies congénitales mise à part quelques facteurs spécifiques. Néanmoins, il est communément admis qu'environ 90% des cardiopathies congénitales ont une origine multifactorielle incluant des facteurs génétiques et environnementaux.³⁰

1.1. Facteurs génétiques

6 à 10 % des nouveau-nés présentant des malformations cardiaques sont associées à des aberrations chromosomiques et 33% des enfants atteints d'anomalies chromosomiques présentent des cardiopathies congénitales. Parmi ces derniers, on retrouve 100 % des Trisomie 18 et 40 % des Trisomie 21.³¹Elles peuvent également être associées à des syndromes géniques comme la micro-délétion 22q11 ou des syndromes non géniques causés par les tératogènes. Enfin, 3% des cardiopathies congénitales sont liées à des transmissions monogéniques à transmission mendélienne autosomique ou gonosomique.

1.2. Facteurs environnementaux

Il est dit que ce serait pendant les deux premiers mois de la vie intra-utérine que leur action serait susceptible d'entraîner une malformation. Les virus³² comme celui de la rubéole congénitale seraient responsables de la persistance du canal artériel, de la sténose pulmonaire, de la CIA et de la CIV. Le rôle d'autres virus comme le Cytomégalovirus (CMV) et le Coxsackie virus est suspecté mais non démontré. Certaines substances toxiques³² sont tératogènes si elles sont administrées pendant les premières semaines de vie intra-utérine comme les antiépileptiques, l'isotrétinoïne et le lithium. Le rôle des oestro-progestatifs est discuté. Et 30% des enfants nés avec un Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (SAF) présentent une cardiopathie congénitale

2. CLASSIFICATION

2.1. Par mécanisme physiopathologique³⁵

D'un point de vue physiopathologique, les cardiopathies congénitales sont classées de manière fonctionnelle en référence au flux sanguin et aux conséquences hémodynamiques de leur anatomie. Ceci a l'avantage de correspondre aux différentes stratégies chirurgicales.

2.1.1. Cardiopathies non cyanogènes

- **Non-cyanogènes avec shunt G-D** : CIA, CIV, Canal artériel persistant, Retour veineux pulmonaire anormal partiel.
- **Cardiopathies obstructives (sans shunt)** : Sténose mitrale, Sténose aortique/sous-aortique, Sténose pulmonaire, Coarctation de l'aorte, Interruption de l'arche aortique.
-

2.1.2. Cardiopathies cyanogènes

- **Cardiopathies cyanogènes avec shunt D-G (diminution du flux pulmonaire)** : Tétralogie de Fallot, Atrésie pulmonaire, Hypoplasie du cœur droit, Atrésie de la tricuspide.
- **Cardiopathies cyanogènes avec shunt D-G (diminution du flux aortique)** : Hypoplasie du cœur gauche, Coarctation sévère de l'aorte.
- **Cardiopathies cyanogènes avec shunt mixte ou bidirectionnel** : Ventricule unique, valve AV unique, Ventricule droit à double issue (VDDI), Retour veineux pulmonaire anormal total, Transposition des gros vaisseaux, Tronc artériel commun.

2.2. Par type de sévérité : EUROCAT¹²⁻³⁶ (Annexe 4)

EUROCAT a défini 16 sous-groupes standards de cardiopathies congénitales et une classification hiérarchique par sévérité basée sur le taux de mortalité périnatale de chaque sous-groupe parmi les cas de cardiopathies congénitales, avec 3 classes, de I (très sévère = taux de mortalité périnatale haut) à III (non sévère = taux de mortalité périnatale bas) :

3. ANATOMIE ET EMBRYOLOGIE DU CŒUR NORMAL

Le cœur humain est un organe creux situé au milieu de la cavité thoracique, dans le médiastin entre les deux poumons. Il représente le carrefour des grosses artères et des grosses veines de l'organisme. Son poids moyen est de 260 grammes. C'est un viscère contractile qui engendre et maintient en fonctionnement la circulation sanguine et joue un rôle essentiel dans le réglage de son débit et son adaptation aux variations physiologiques, surtout à l'effort³⁷ (Annexe 5, Figure 1). Comprendre l'anatomie du cœur humain et son embryogénèse sont importants pour comprendre les anomalies cardiaques congénitales.

3.1. Anatomie³⁸

3.1.1. Les cavités cardiaques (Annexe 5, Figure2).

Le cœur est constitué de 4 cavités et est séparé en deux parties par le septum inter atrial à sa partie haute et le septum inter ventriculaire à sa partie basse pour former à droite, l'oreillette droite et le ventricule droit et à gauche, l'oreillette gauche et le ventricule gauche.

3.1.2. Les valves cardiaques (Annexe 5, Figure 3).

Le sang y circule grâce aux quatre valves cardiaques, qui empêchent le retour du sang vers l'oreillette droite pour la valve tricuspide, le ventricule droit pour la valve pulmonaire, l'oreillette gauche pour la valve mitrale et le ventricule gauche pour la valve aortique.

3.1.3. La circulation sanguine (Annexe5, Figure 4).

Les veines caves inférieure et supérieure collectent le sang désoxygéné de la circulation veineuse ; l'envoient dans le cœur droit puis dans les poumons par les artères pulmonaires où le sang s'enrichit en oxygène, et libère du dioxyde de carbone, puis retourne dans le cœur gauche via quatre veines pulmonaires. Depuis l'oreillette gauche, le sang coule dans le ventricule gauche et est pompé sous haute pression dans l'aorte puis distribué à l'ensemble du corps.

3.2. Embryologie ³⁹

3.2.1. Approche segmentaire ⁴⁰

La formation du cœur, premier organe fonctionnel de l'embryon, débute à la deuxième semaine de vie intra-utérine et se termine vers le deuxième mois de grossesse. Ceci induit que la constitution des malformations cardiaques se fait de façon très précoce dans la vie fœtale.

Nous savons d'après la littérature² que le développement du cœur humain commence par la formation de la plaque cardiogénique qui elle-même est précurseur du tube cardiaque primitif (figure 1), ébauche du cœur fœtal terminal et appelé premier champ cardiaque. Cette plaque se forme à partir des cellules du mésoderme splanchnique antérieur. Dès lors, sont prédéterminés les principaux domaines et axes (droite-gauche, antéropostérieur) du cœur définitif.

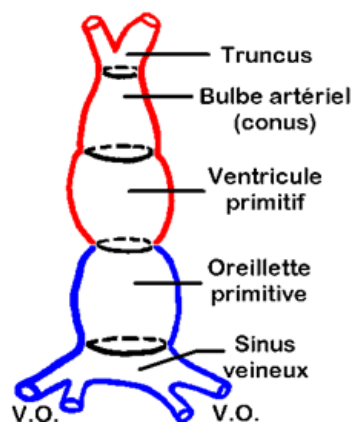


Figure 1 : Tube Cardiaque Primitif

Source : www.CoursMedecine.com

La latéralisation de l'embryon se produit ensuite vers la 23^{ème} semaine de vie intra-utérine avec la formation de la boucle cardiaque ; ce phénomène étant appelé 'looping'. C'est à ce niveau que se produisent la plupart des perturbations embryologiques qui sont à l'origine des cardiopathies congénitales les plus complexes.³

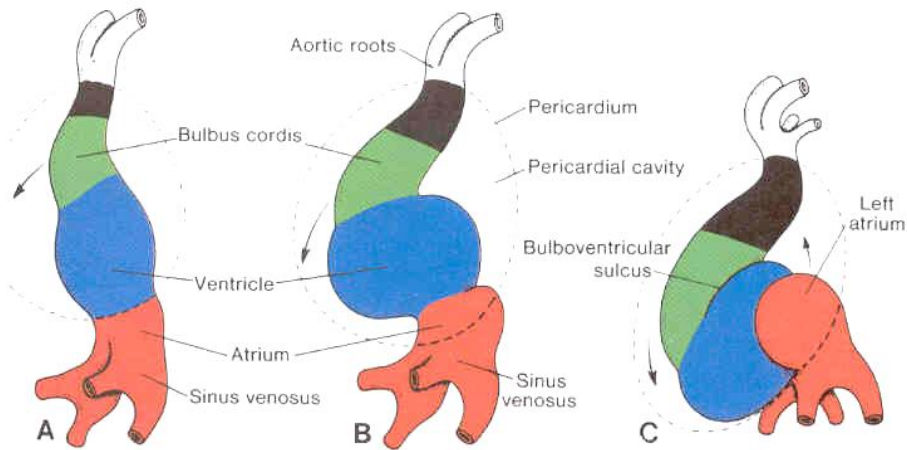


Figure 2 : Formation de la Boucle Cardiaque : Looping
 Source : <http://www.md.ucl.ac.be>

Se produit ensuite la septation du cœur, c'est-à-dire la formation d'un septum unique mais dont l'origine embryonnaire est triple ⁴ et qui est inter-atrial à sa partie haute et inter-ventriculaire à sa partie basse. Ce phénomène suit des mouvements de looping, de convergence et de wedging comme montré dans la figure 2, et ceci le rend particulièrement vulnérable à la survenue de malformations.

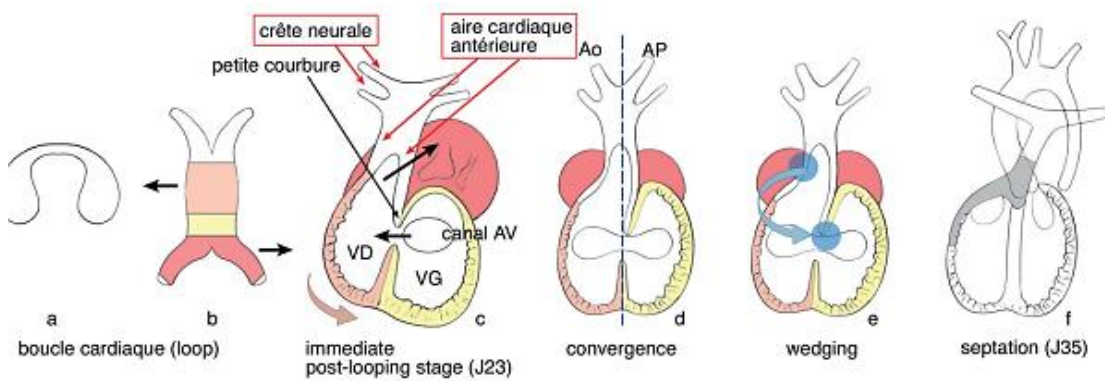


Figure 3 : Les différents stades aboutissant à la septation cardiaque : looping, convergence et wedging. Ao, aorte ; AP, artère pulmonaire ; AV, atrioventriculaire ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche.
 Source : *Le Cœur Fœtal*, Jean-Marie Jouannic et Damien Bonnet, *Développement embryologique du cœur fœtal*, Lucile Houyel.

Se forment ensuite les valves cardiaques (auriculoventriculaires et semi-lunaires) et les pôles veineux et artériel du cœur. La formation du cœur s'achève enfin par le développement du système de conduction nerveuse et coronaire.

A cette connaissance traditionnelle s'ajoute désormais la découverte récente en 2001^{5 6} d'un second champ cardiaque constitué de cellules issues du mésoderme splanchnopleural et qui ajoute des cellules myocardiques aux deux pôles artériel et veineux et forment également l'oreillette et le ventricule droits. Le premier champ cardiaque ou encore croissant cardiaque, fournit lui, les précurseurs des cellules de l'oreillette et du ventricule gauches. L'association de ces deux groupes cellulaires est nécessaire pour la formation complète du cœur.

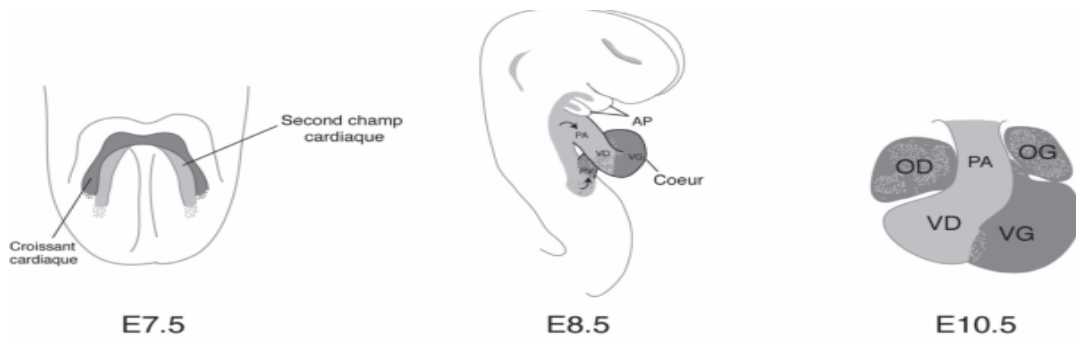


Figure 4 : Nouveaux concepts du développement cardiaque. Embryon de souris de face à E7.5, de profil à E8.5 et cœur de face à E10.5. Le croissant cardiaque (en gris foncé) fournit les précurseurs des oreillettes et du ventricule gauche. Le second champ cardiaque (en gris clair) fournit les précurseurs des oreillettes, du ventricule droit et du pôle artériel. AP : arches pharyngées, OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, PA : pôle artériel, PV : pôle veineux, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche. E : jour de développement embryonnaire chez la souris.

Source : *Le Cœur Fœtal*, Jean-Marie Jouannic et Damien Bonnet, *Embryologie moléculaire des cardiopathies congénitales humaines*, Fanny Bajolle.

Cette étape est fondamentale à la compréhension de l'embryologie cardiaque puisque ce sont les anomalies du pôle artériel qui constituent la plus grande part des cardiopathies congénitales, comme par exemple les cardiopathies conotruncales et la transposition des gros vaisseaux.⁷

3.2.2. Approche Moléculaire⁴¹⁻⁴²⁻⁴³

L'embryologie du cœur foetal détermine l'anatomie définitive du cœur du nouveau-né. La compréhension récente des bases moléculaires et génétiques du développement cardiaque et l'identification de gènes de malformations cardiaques ont changé la vision portée sur les cardiopathies congénitales humaines. Ces progrès ont été faits grâce aux techniques de biologie moléculaire mais aussi via l'analyse des modèles de cardiopathies chez la souris, spontanés ou induits par l'inactivation de gènes.

Selon cette nouvelle recherche morphogénétique qui bouleverse la vue classique du développement du cœur humain et des cardiopathies congénitales, lors de la différenciation des précurseurs cardiaques, l'expression de certains facteurs cardiaques serait nécessaire à cette différenciation et précéderait celle de certains gènes codant pour les protéines cardiaques. Cette donnée vient enrichir la classification segmentaire, indispensable pour l'approche échographique des malformations cardiaques mais réductrice quant à l'analyse embryologique et moléculaire, et la classification mécanistique, qui regroupe des malformations anatomiquement différentes mais qui est limitée face à leur description.

Cependant, chaque étape du développement normal du cœur résulte de l'action d'une cascade de gènes et l'hétérogénéité génétique fait que l'approche moléculaire reste très difficile à aborder dans la compréhension d'une anomalie moléculaire à l'origine d'une cardiopathie congénitale. De plus, la plupart de ces gènes et leurs effets ont été décrits chez la souris seulement, et ne sont donc pas strictement superposables à l'homme.

4. ANATOMIE DES CARDIOPATHIES CONGENITALES⁴⁴⁻⁴⁵

Les cardiopathies congénitales peuvent toucher les cavités cardiaques, les valves ou les vaisseaux du cœur. Un nouveau-né peut présenter seulement une malformation cardiaque comme il peut en présenter plusieurs. Parmi une douzaine de cardiopathies congénitales existantes, quelques-unes sont non sévères et ne nécessitent que peu ou pas du tout de prise en charge médicale même à l'âge adulte. D'autres cardiopathies congénitales peuvent menacer la viabilité du fœtus ou du nouveau-né.

Voici une présentation anatomique brève de ces cardiopathies congénitales, suivant la classification (en fonction de la sévérité) EUROCAT.

4.1. Cardiopathies congénitales très sévères SI

4.1.1. Ventricule Unique (Annexe5 Figure 9)

Il existe un seul ventricule unique assez développé, le plus souvent le gauche, et deux oreillettes. Ceci entraîne un important shunt gauche-droit et une hypertension artérielle pulmonaire. Une intervention chirurgicale en urgence (intervention de FONTAN) a pour but principal la dérivation du retour veineux dans l'artère pulmonaire directement.

4.1.2. Atrésie de la valve tricuspide (Annexe5 Figure 10)

Il s'agit d'une imperforation de la valve tricuspide et donc d'une absence d'ouverture entre l'oreillette droite et le ventricule droit. Une ouverture entre les deux oreillettes se forme afin de laisser passer le sang dans le cœur gauche où le ventricule est hypoplasique, puis dans l'aorte et l'artère pulmonaire en créant une communication inter ventriculaire.

4.1.3. Anomalie d'Ebstein (Annexe5 Figure 11)

Les feuillets de la valve tricuspide sont accolés aux parois du ventricule droit. Cet accollement peut varier : plus l'anomalie est importante, plus l'oreillette droite et le ventricule droit petits. La clinique est d'autant plus sévère que les résistances pulmonaires sont élevées à la naissance mais se stabilisent avec l'âge.

4.1.4. Hypoplasie du cœur droit (Annexe5 Figure 12)

L'hypoplasie congénitale isolée du ventricule droit est une cardiopathie exceptionnelle. Dans la forme typique, les chambres d'admission du ventricule droit ont une taille inférieure à la normale alors que la voie d'éjection (infundibulum) a une taille normale. S'ajoute souvent une atrésie ou sténose tricuspidiennne entraînant un shunt droit-gauche inter auriculaire.

4.1.5. Hypoplasie du cœur gauche (Annexe5 Figure 13)

L'hypoplasie du cœur gauche correspond à une sténose ou atrésie mitrale avec un ventricule gauche très peu développé, souvent fibrosé et une valve aortique et aorte ascendante petites. Ainsi, à la naissance, la circulation est soutenue par le cœur droit via le canal artériel.

4.2. Les cardiopathies sévères SII

4.2.1. Le tronc artériel commun (Annexe5 Figure 14)

Une artère unique, d'où émergent l'aorte, l'artère pulmonaire et les coronaires, assure l'éjection du sang à la fois du ventricule droit et du ventricule gauche. Le mélange du sang oxygéné et désaturé entraîne une cyanose, une insuffisance cardiaque et une hypertension pulmonaire, associées à une défaillance cardiaque les premiers jours de vie.

4.2.2. Transposition des gros vaisseaux (Annexe5 Figure 15)

Elle est incompatible avec la vie où l'aorte sort du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche. Pendant la grossesse, le canal artériel et le foramen ovale permettent le mélange des deux sangs. A la naissance, ils se ferment, et les deux systèmes deviennent indépendants entraînant une dégradation clinique rapide du nouveau-né.

4.2.3. Déficit septal atrio-ventriculaire (Annexe5 Figure 16)

Il associe une communication inter auriculaire basse et une communication inter ventriculaire haute qui elles-mêmes sont associées à des anomalies des valves tricuspide et mitrale. Cette pathologie est très souvent associée à la trisomie 21. La chirurgie est impérative (intervention de Rastelli), à cause du risque précoce d'hypertension artérielle pulmonaire.

4.2.4. Tétralogie de Fallot (Annexe5 Figure 17)

C'est la cardiopathie cyanogène la plus fréquente. Elle se compose de quatre anomalies associées : une sténose pulmonaire, qui entraîne un obstacle à l'éjection du ventricule droit et de ce fait une hypertrophie du ventricule droit ; une large communication inter ventriculaire et un chevauchement de l'aorte sur le septum inter ventriculaire. Le traitement, toujours chirurgical, est possible dès la première année de vie et le résultat de cette chirurgie s'apparente souvent à une guérison complète autorisant une vie normale.

4.2.5. Atrésie des valves pulmonaire et aortique (Figures 18-19)

La première empêche la connexion entre le ventricule droit hypertrophique et l'artère pulmonaire principale. Une communication inter-auriculaire et/ou inter ventriculaire se crée.

La deuxième empêche la communication entre l'aorte et le ventricule gauche : l'éjection de sang vers l'organisme est difficile. Sa gravité dépend de la perméabilité du canal artériel..

4.2.6. Coarctation de l'aorte (Annexe5 Figure 20)

C'est un rétrécissement de l'aorte au niveau du canal artériel dont la fermeture entraîne la coarctation. Le diagnostic anténatal est difficile. A la naissance, le diagnostic se fait essentiellement par la clinique. La Tension Artérielle est plus élevée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Il existe une inégalité des pouls fémoraux et huméraux.

4.3. Les cardiopathies non sévères SIII

4.3.1. L'anomalie septale ventriculaire et atriale (Figures 21-22)

La première est une communication entre les ventricules qui entraîne le sang aux artères pulmonaires par une augmentation du travail du cœur droit et une augmentation de sang dans les poumons. Dans la plupart des cas, l'orifice est petit et est sans conséquence réellement gênante (maladie de Roger).

La deuxième est une anomalie de fermeture de la paroi inter atriale entraînant un shunt gauche-droit. Elles sont le plus souvent asymptomatiques et résolutive spontanément avec une fermeture possible jusqu'à 3 ans.

4.3.2. Sténose pulmonaire (Annexe5 Figure 23)

C'est un rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire entraînant l'augmentation du travail du ventricule droit et son hypertrophie associée à une dilatation de l'artère pulmonaire. Elle présente la même clinique que l'atrésie de la valve pulmonaire mais est plus fréquente.

5. DIAGNOSTIC ANTENATAL ⁴⁶⁻⁴⁷

Il est possible de diagnostiquer pratiquement toutes les cardiopathies congénitales qui modifient l'architecture du cœur par l'échocardiographie largement développée au cours des 30 dernières années et ceci, même avant de naître ; ce qui a d'ailleurs conduit à l'apparition et au développement d'une activité très particulière appelée la « cardiologie prénatale » au sein des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ainsi, le DAN est devenu une pierre angulaire de la prise en charge des cardiopathies congénitales avec un taux de détection, toutes cardiopathies confondues de 8% dans les années 1983-1987 et de 60% en 2000.

Moins de 30% des fœtus atteints de cardiopathie congénitale appartiennent à un groupe à risque (antécédent familial de cardiopathie congénitale chez un précédent enfant, un ascendant ou un collatéral ; trouble du rythme ou de la conduction ; malformation extracardiaque associée ; affection générale maternelle comme les maladies de système ou diabète, exposition à un traitement tératogène comme antiépileptique ou lithium ou à un toxique comme l'alcool) et 70% des fœtus atteints de cardiopathie congénitale sont détectés à partir de la population générale de femmes gestantes à la suite d'une échographie générale du suivi obstétrical alors que rien n'orientait particulièrement vers le cœur. Des mesures de détection bien définies comme par exemple une systématisation de l'examen par une étude des quatre cavités du cœur et du pédicule artériel, sont donc nécessaires pour une meilleure performance du diagnostic anténatal.

Cependant, il existe environ un tiers des cardiopathies majeures de la période néonatale qui n'est toujours pas diagnostiqué avant la naissance.

6. INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE

Environ 70% des interruptions médicales de grossesse (IMG) ont pour point de départ une échographie obstétricale et 84% des indications sont liées à des causes fœtales, dont font partie les malformations congénitales pour 43% des cas.⁴⁸

Il n'existe à ce jour pas de limite de terme gestationnel pour la réalisation d'une IMG après qu'un diagnostic anténatal ait été posé et que la situation ait été discutée avec les parents en respectant leur souhait selon le respect de l'éthique médicale.

Cependant, les IMG les plus précoces sont proposées lorsque l'étiologie est génétique, donc avec un diagnostic biologique pour les IMG avec indications chromosomiques, environ 81% sont réalisées avant 21 SA. Plus de 73% des IMG pour indications géniques sont aussi effectuées avant 21 SA. En revanche, les indications pour syndromes malformatifs restent plus tardives (54,6% après 22SA) en raison de leur mode de diagnostic par imagerie essentiellement.

Ce qu'il faut comprendre, c'est que des cardiopathies complexes sont compatibles avec une survie et une croissance avant la naissance et que la mort inéluctable est une occurrence rare même en cas de cardiopathie complexe car elle reste bien tolérée avant la naissance et que dans ces cas, les adaptations circulatoires spontanées ou chirurgicales peuvent maintenir la vie parfois pendant plusieurs années et souvent dans des conditions satisfaisantes pour peu que les conditions anatomiques soient appropriées. Néanmoins, elles risquent de se manifester par un déséquilibre hémodynamique aigu après la naissance. La décision de réaliser une interruption médicale de grossesse se prend donc au cas par cas à la suite d'un Conseil de diagnostic prénatal dans un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).⁴⁹

DEUXIEME PARTIE

PREVALENCE DES CARDIOPATHIES CONGENITALES A L'ILE DE LA REUNION DE 2002 A 2011- COMPARAISON AVEC L'EUROPE AU SAIN D'EUROCAT.

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. OBJECTIF PRIMAIRE

L'objectif principal de notre étude est de décrire la prévalence des cardiopathies congénitales à l'île de La Réunion de 2002 à 2011, au sein du registre des malformations congénitales EUROCAT, afin de les comparer à celle de l'Europe. Cette étude se base sur une étude déjà réalisée de 2002 à 2007 et publiée dans *Cardiology in The Young* en 2012.

2. OBJECTIF SECONDAIRE

Déterminer l'évolution de l'impact du diagnostic prénatal et du recours à l'interruption médicale de grossesse associés aux cardiopathies congénitales de l'île sur 10 ans.

II. MATERIEL ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE

Notre étude décrit de façon rétrospective et comparative, la prévalence de toutes les naissances atteintes de cardiopathies congénitales observées à l'île de La Réunion de 2002 à 2011 par rapport à celles de l'Europe.

2. LIEU DE PERIODE ET DE RECUEIL

Les données ont été recueillies à travers les logiciels informatiques File Maker et EDMP data au sein de l'Unité du Registre des Malformations Congénitales de La Réunion localisé à l'Unité de Génétique Médicale du Groupe Hospitalier Sud de La Réunion (GHSR). Durant cette période, la cohérence de chaque donnée a été scrupuleusement vérifiée une à une afin d'éviter au maximum les biais de recueil et préciser l'exactitude de l'étude.

Ce travail a été supervisé par Mme Bénédicte Bertaut-Nativel, sage-femme responsable du registre des malformations de l'île de La Réunion siégeant au GHSR, avec la collaboration et l'aide de laquelle chaque session de recueil était organisée et menée et le Docteur Hanitra Randrianaivo, généticienne médicale et responsable de l'Unité de Génétique Médicale du GHSR.

3. LES ENQUETEURS

Chaque naissance observée de janvier 2002 à décembre 2011 avait été classée et codée par anomalie cardiaque, prénatale ou postnatale précoce, dans les différentes maternités publiques et privées de l'île ou également, à postériori récupérées lors de consultations pédiatriques ou cardio-pédiatriques en ville. Les organismes de source incluaient, en dehors des unités de maternité, des services de pédiatrie, de diagnostic prénatal, d'anatomopathologie, de génétique médicale, de cardiologie et d'information médicale.

La vérification et validation des données était faite par des pédiatres et des membres du registre qui examinaient les questionnaires suivant des lignes directives standardisées.

4. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

4.1. Les critères d'inclusion

Toute anomalie cardiaque diagnostiquée avant la naissance, à la naissance ou pendant la première année de vie, entre janvier 2002 et décembre 2011 était incluse.

Tous les nouveau-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale étaient suivis mais le recueil a pu être incomplet si la malformation n'avait pas été diagnostiquée à la naissance ou pendant la durée d'hospitalisation postnatale.

La mort fœtale in utéro précoce était définie comme la mort foetale à partir d'un âge gestationnel minimum de 16 semaines d'aménorrhée et les mort-nés comme ceux dont la mort s'était produite à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée.

L'interruption médicale de grossesse, a été introduite à La Réunion en 1975. Les fœtus ayant subi une telle intervention à tout âge gestationnel ont donc facilement pu être inclus. Des autopsies étaient pratiquées pour les morts fœtales in utéro d'origine non connue, les mort-nés et les interruptions médicales de grossesse.

4.2. Les critères d'exclusion

Les fœtus ou nouveau-nés diagnostiqués avec une persistance du canal artériel à moins de 37 SA (Q25.0) ou une persistance du foramen ovale (Q21.11) étaient exclus tout comme ceux porteurs d'une sténose de l'artère pulmonaire périphérique. La raison étant le caractère potentiellement physiologique de ces malformations.

5. VARIABLES ETUDIEES

Les facteurs d'exposition nous intéressant étaient l'âge et la profession des parents, le sexe de l'enfant, le recours à la reproduction assistée, l'état de santé avant et au cours de la grossesse et la prise de médicaments et de drogues durant la grossesse.

Nous nous sommes également penchés sur le recours ou non au diagnostic prénatal et ceci avant ou après la 22^{ème} semaine de gestation.

6. LA STRUCTURE DES GROUPES

Les cardiopathies congénitales ont été définies selon la classification internationale ICD-10 de l'OMS en deux groupes principaux, les cardiopathies d'origine chromosomique (excepté les micro-délétions) et non chromosomique (micro-délétions, syndromes géniques non chromosomiques ou liés à la prise de drogues ou médicaments tératogènes ou inexpliqués). Cette classification est la même que celle suivie au sein d'EUROCAT.

7. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS UTILISEES

La sévérité des cardiopathies congénitales était classée en trois catégories selon la définition d'EUROCAT: SI (très sévères), SII (sévéres et sans autres cardiopathies congénitales SI ajoutées), et SIII (moyennement sévères et non sévères sans autres cardiopathies congénitales SI et SII ajoutées). Les autres cardiopathies congénitales de sévérité inconnue étaient de type SIV (non classées). Chaque cas de cardiopathie congénitale était compté une fois pour chaque taux de prévalence donné, ce qui sous-entend que la prévalence était calculée à partir du nombre de cas et non du nombre d'anomalies retrouvées.

Les taux de prévalence, exprimés pour mille naissances, étaient repris comme sur EUROCAT et étaient calculés comme tels :

- **Prévalence des naissances vivantes** = (nombre de naissance vivantes) / (nombre total de naissances vivantes et de mort-nés)
- **Prévalence totale** = (nombre de naissances vivantes + nombre de morts fœtales in utéro + nombre d'interruptions médicales de grossesse) / (nombre total de naissances vivantes et de mort-nés)

8. ANALYSE DES RESULTATS

8.1. Taux de prévalence

Tous les taux de prévalence ont été calculés à partir des données brutes en les standardisant à la population réunionnaise de 2002 à 2011. Même si d'ordre général, les taux et les tendances varient selon le sexe, il est question ici de pathologie présente à la naissance, tout sexe confondu et toutes les analyses ont été réalisées de façon globale dans la population.

8.2. Intervalle de confiance sur les taux

Le calcul de l'intervalle de confiance à 95% des taux standardisés est basé sur la méthode de Wilson ou encore appelée méthode de l'Ellipse qui utilise la convergence de la loi Binomiale vers la loi Normale et approxime l'écart type en remplaçant π par p : l'ensemble des solutions représente l'intervalle de confiance.

8.3. Les mesures d'associations statistiques utilisées

8.3.1. Test du Chi2

Pour la comparaison avec l'Europe, les groupes étaient comparés en utilisant les tests d'exactitude du Chi2 ou de Fisher quand l'effectif était inférieur à 5, associé à la correction de Yates.

Le Chi2 a davantage été utilisé lorsqu'il s'agissait d'accomplir une analyse comparative linéaire de la sévérité des cardiopathies congénitales.

8.3.2. Odds Ratio

Les taux de prévalence de La Réunion étaient comparés à ceux de l'Europe, une fois les cas observés sur l'île exclus, avec l'aide des tables de prévalence d'EUROCAT.

Les Odds Ratio (OR) et les Intervalles de Confiance (IC) à 95% étaient calculés en prenant comme référence les taux de prévalence européens.

Une p-value inférieure à 0.05 était considérée comme étant statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels module Statcalc Epi-info 6 et BiostaTGV, Tests statistiques en ligne de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie, FMPMC, La Pitié-Salpêtrière (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>).

9. LES MODALITES ETHIQUES

Pour l'utilisation des données, un consentement oral avait été obtenu pour chaque parent ou proche de premier-degré, puisque l'enquête était menée sous la régie du protocole de soin standardisé en accord avec la loi française de bioéthique de mars 2004 sur la recherche biomédicale (art. 88-II, law 2004-806, Journal officiel, 08/11/2004).

III. RESULTATS

1. REUNION : 2002 – 2011

1.1. Présentation des cardiopathies congénitales

1.1.1. Cardiopathies totales

Du 1^{er} Janvier 2002 eu 31 Décembre 2011, les malformations congénitales avaient une prévalence de 27.15 pour 1 000 N (IC95% [26.92 ; 27.38]) pour toutes les naissances à l'Ile de La Réunion (3971 cas au total parmi **146 263** naissances vivantes et mort-nés).

1052 cas parmi 3971 étaient diagnostiqués en tant que cardiopathies congénitales (taux de prévalence totale = **7.19 pour 1 000 N**, IC95% [7.17 ; 7.22]), ce qui faisait d'elles les anomalies congénitales les plus fréquentes représentant 26.5 % de toutes les malformations congénitales.

Sur les **1052** cas de cardiopathies congénitales :

- **862** étaient des NV (soit **82%** et taux de prévalence totale = 5.89 pour 1 000 N, IC95% [5.87 ; 5.91]),
- **39** étaient des MFIU (soit **3.7%** et taux de prévalence totale = 0.27 pour 1 000 N, IC95% = [0.26 ; 0.27]),
- **151** étaient des fœtus issus d'une IMG (soit **14.4%** et taux de prévalence totale = 1.03 pour 1 000 N, IC95% = [1.02 ; 1.05]).
- **154** (**14.6%** et prévalence totale = 1.05 pour 1 000 N, IC95% = [1.04 ; 1.07]) étaient associées à une anomalie chromosomique,
- **898** (**85.4%** et prévalence totale = 6.14 pour 1 000 N, IC95% = [6.12 ; 6.17]) étaient d'origine non-chromosomique.

1.1.2. Cardiopathies d'origine non chromosomique

Sur les **898** cas de cardiopathies d'origine non chromosomique :

- **765 (85%)** étaient des NV,
- **26 (2.9%)** étaient des MFIU,
- **107 (11.9%)** étaient des fœtus issus d'une IMG ;

1.1.3. Cardiopathies d'origine chromosomique

Parmi les **154** cas de cardiopathies congénitales chromosomiques :

- **97 (63%)** étaient des NV,
- **13 (8.4%)** étaient des MFIU,
- **44 (28.6%)** étaient des fœtus issus d'une IMG.

1.1.4. Anomalies associées

Il existait des anomalies extracardiaques associées, de type différent selon l'origine des cardiopathies congénitales. En effet, **10.6%** des cardiopathies non chromosomiques et **60.4%** des cardiopathies chromosomiques étaient liées à des anomalies associées.

1.1.4.1. Non chromosomiques

Parmi les 898 cardiopathies congénitales non chromosomiques, **95 (10.6%)** étaient associées à des malformations congénitales extracardiaques:

3. D'origine syndromique non génique ou tératogène : **13** au total
8 cas pour l'alcool, 4 cas pour le valproate, 1 cas pour l'isotrétinoïne

4. D'origine syndromique génique ou associées à des micro-délétions : **65** au total

- 32 micro-délétions (dont 27 micro-délétions 22q11, 2 syndromes de Williams Beuren, 2 syndromes de Wili Prader et 1 syndrome de Wolf Hirschorn),
- 10 syndromes d'Ivemark,
- 4 VATER/VACTERL,
- 2 syndromes de Jarcho-Levin,
- 2 syndromes de Holt Oram,
- 1 syndrome de Noonan,
- 1 syndrome d'Ellis Van Creveld,
- 1 syndrome de Cornelia Delange,
- 1 syndrome de Henhart,
- 1 syndrome de Donnai Barrow,
- 6 anomalies géniques dues à des séquences amniotiques (dont 1 avec une séquence de Potter), 2 présentaient un nanisme non typé et 2 avaient la maladie de Roger.
- D'origine inexplicée : **17** au total

1.1.4.2. Chromosomiques

Parmi les 154 cas de cardiopathies congénitales d'origine chromosomique, **93** (soit **60.4%**) étaient associées à des anomalies chromosomiques :

- **57** Trisomies 21 (Syndrome de DOWN - **37%** des cardiopathies chromosomiques)
- 17 Trisomies 18 (8.4 %)
- 7 Trisomies 13 (2%)
- 2 Trisomies 22 (1.3%)
- 2 translocations partielles du chromosome 5
- 2 délétions 9p22
- 1 délétion du chromosome 18
- 1 délétion partielle du chromosome X
- 1 translocation déséquilibrée
- 1 diploïdie du chromosome X
- 1 triploïdie du chromosome X

1.2. Prévalence des cardiopathies selon le type de sévérité

Le tableau 1 classe toutes les cardiopathies congénitales dans un ordre décroissant de leur codage Q et montre la contribution du diagnostic prénatal et de l'interruption médicale de grossesse pour chacun des trois groupes de sévérité pour les périodes 2002-2007 ; 2008-2011 ; 2002-2011.

1.2.1. Les cardiopathies SIII

Les cardiopathies congénitales de type 'non sévère' SIII étaient les cardiopathies les plus fréquentes, sans différencier leur appartenance à une origine chromosomique ou non, avec 642 cas sur 1052 cas au total (soit **61%** de toutes les cardiopathies congénitales et une prévalence totale de 4.39 pour 1 000 N, IC95% = [4.364 ; 4.415]).

Le sous-type prédominant était : **l'anomalie septale ventriculaire.**

Elle comptait 390 cas sur 642 (soit **60.7%** des SIII et une prévalence totale de 2.67 pour 1 000 N, IC95% = [2.644 ; 2.689]).

1.2.2. Les cardiopathies SI

Les cardiopathies congénitales de type 'très sévères' SI représentaient **111** cas sur 1052 (soit **10.6%** de toutes les cardiopathies congénitales et une prévalence totale de 0.76 pour 1 000 N, IC95% = [0.756 ; 0.761]).

Le sous-type le plus fréquent était : **l'hypoplasie du ventricule gauche.**

Il comptait 42 cas sur 111 (soit **37.8%** des SI et une prévalence totale de 0.29 pour 1 000 N, IC95% = [0.284 ; 0.290]).

1.2.3. Les cardiopathies SII

Les cardiopathies SII représentaient 261 cas sur 1052 (soit **24.8%** de toutes les cardiopathies congénitales et une prévalence de 1.78 pour 1 000 N, IC= [1.765 ; 1.804])

Le sous-type le plus fréquent était : **le défaut septal atrio-ventriculaire.**

Il comptait 89 cas sur 261 (soit **34%** des SII et une prévalence totale de 0.61 pour 1 000 N, IC95% = [0.606 ; 0.611]).

Les autres cardiopathies SII les plus fréquentes étaient, par ordre décroissant :

- **La transposition des gros vaisseaux** (50 cas sur 261, soit **19.16%** des SII et prévalence totale de 0.34 pour 1 000N),
- **La tétralogie de Fallot** (40 cas sur 261 soit **15.33%** des SII et prévalence totale de 0.27 pour 1 000 N),
- **Le tronc artériel commun** (33 cas sur 261, soit **12.6%** des SII et prévalence totale de 2.30.23 pour 1 000 N),
- **La coarctation de l'aorte** (29 cas sur 261, soit **11.1%** des SII et prévalence totale de 0.20 pour 1 000 N).

1.2.4. Les cardiopathies SIV

On comptait **38** cardiopathies congénitales sur 1052 comme étant d'une sévérité inconnue et non classifiées, regroupées dans le tableau sous le type SIV (soit 3.61% et avec une prévalence totale de 0.26 pour 1 000 N).

1.3. Prévalence du type de sévérité selon l'origine

Comme nous l'avons vu, sur 1052 cardiopathies, il y en avait 154 d'origine chromosomique et 898 d'origine non chromosomique.

En général, la sévérité des cardiopathies congénitales était différente selon qu'elles étaient associées à une anomalie chromosomique ou non.

1.3.1. Origine non chromosomique

Le tableau 2 montre la distribution par ordre décroissant selon le codage Q, des 898 cardiopathies congénitales d'origine non chromosomique (dont 99 SI, 197 SII et 567 SIII) sur les 1052 cas de cardiopathies congénitales au total et la contribution du diagnostic prénatal et de l'interruption médicale de grossesse pour chacun des trois groupes de sévérité pour les périodes 2002-2007 ; 2008-2011 ; 2002-2011.

1.3.1.1. De type SIII

Les cardiopathies congénitales non-chromosomiques de type SIII représentaient :

- **88%** des SIII totales,
- **63%** des cardiopathies congénitales non-chromosomiques totales,
- **54%** des cardiopathies congénitales totales ; prévalence totale de 3.88 pour 1 000 N.

Les sous-types prédominants étaient :

- **l'anomalie septale ventriculaire**

Il y avait 365 cas sur 567 (soit 34.7% de toutes les cardiopathies congénitales, 40.6% des cardiopathies congénitales d'origine non chromosomique et 64.4% des SIII non chromosomiques).

- **l'anomalie septale atriale**
- Il y avait 170 cas sur 567 (soit 16.2% de toutes les cardiopathies congénitales, 19% des cardiopathies congénitales d'origine non chromosomique et 30% des SIII non chromosomiques).

1.3.1.2. De type SII

Les cardiopathies congénitales non-chromosomiques de type SII représentaient :

- **75.5%** des SII totales,
- **22%** des cardiopathies congénitales non-chromosomiques totales
- **18.7%** des cardiopathies congénitales totales ; prévalence de 1.35 pour 1 000 N.

Les sous-types prédominants étaient :

- **Le défaut septal atrio-ventriculaire**

On comptait 50 cas sur 197 (4.8% des cardiopathies congénitales totales, 5.6% des cardiopathies d'origine non chromosomique et 25.4% des SII non chromosomiques)

- **La transposition des gros vaisseaux**

Il y avait 46 cas sur 197 (4.4% des cardiopathies congénitales totales, 5% des cardiopathies non chromosomiques et 23.4% des SII non chromosomiques).

- **La tétralogie de Fallot**

On comptait 31 cas sur 197 (3% des cardiopathies congénitales totales, 3.5% des cardiopathies non chromosomiques et 15.7% des SII non chromosomiques).

- **La coarctation de l'aorte**

Il y avait 28 cas sur 197 (2.7% des cardiopathies congénitales, 3% des cardiopathies non chromosomiques et 14.2% des SII non chromosomiques).

- **Le tronc artériel commun**

Avec 25 cas sur 197 (2.4% des cardiopathies congénitales, 2.8% des cardiopathies non chromosomiques et 12.7% des SII non chromosomiques).

1.3.1.3. De type SI

Les cardiopathies congénitales non-chromosomiques de type SI représentaient :

- **89%** des SI totales,
- **11%** des cardiopathies congénitales non-chromosomiques totales,
- **9.4%** des cardiopathies congénitales totales ; prévalence de 0.68 pour 1 000 N.

Le sous-type prédominant était : **l'hypoplasie du ventricule gauche.**

On comptait 35 cas sur 99 (soit 3.3% des cardiopathies congénitales, 3.9% des cardiopathies non chromosomiques et 35.4% des SI non chromosomiques).

1.3.1.4. Les anomalies non chromosomiques associées

Parmi les 32 cas de micro-délétions, 27 étaient des délétions 22q11 dont 13 étaient associées à des cardiopathies congénitales de type SII (48%), 10 à un type SIII (37%) et 4 à un type SI (14.8%).

Les cardiopathies les plus communément associées à une micro-délétion 22q11 parmi les SII et les SIII étaient :

- **le tronc artériel commun (SII) et l'anomalie septale ventriculaire (SIII)**
(5 cas et 7 cas respectivement, soit 18.5% et 26% des micro-délétions 22q11 au total, respectivement).
- **La Tétralogie de Fallot (SII) et l'anomalie septale atriale (SIII)**
(4 et 3 cas respectivement, soit 14.8% et 11% des micro-délétions 22q11 au total, respectivement).

Pour les cardiopathies SI, **l'hypoplasie du ventricule gauche** était le plus associée à une micro-délétion 22q11 avec 2 cas sur 4 au total, soit 7.4% des micro-délétions 22q11 au total.

1.3.2. Origine chromosomique

Le tableau 3 montre la distribution des 154 cas de cardiopathies congénitales d'origine chromosomique (dont 12 SI, 64 SII, 75 SIII) sur 1052 cas de cardiopathies congénitales au total et montre la contribution du diagnostic prénatal et de l'interruption médicale de grossesse pour chacun des trois groupes de sévérité pour la période 2002-2011.

1.3.2.1. De type SIII

Les cardiopathies congénitales chromosomiques de type SIII représentaient :

- **11.7%** des SIII totales,
- **48.7%** des cardiopathies chromosomiques totales,
- **7.1%** des cardiopathies congénitales totales ; prévalence totale de 0.51 pour 1 000 N.

Le sous-type le plus fréquent était : **L'anomalie septale ventriculaire** également.

Elle comptait 25 cas sur 75 (soit 2.4% des cardiopathies totales, 16.2% des cardiopathies chromosomiques et 33.3% des SIII chromosomiques).

1.3.2.2. De type SII

Les cardiopathies congénitales chromosomiques de type SII représentaient :

- **24.5%** des SII totales,
- **41.6%** des cardiopathies chromosomiques totales,
- **6.1%** des cardiopathies congénitales et une prévalence totale de 0.44 pour mille naissances.

Les sous-types les plus fréquents étaient :

- **Le défaut septal atrio-ventriculaire**

Il comptait 39 cas sur 64 (soit 3.7% des cardiopathies totales, 25.3% des cardiopathies chromosomiques et 61% des SII chromosomiques).

- **Le tronc artériel commun**

Il comptait 8 cas sur 64 (soit 0.8% des cardiopathies totales, 5.2% des cardiopathies chromosomiques et 12.5% des SII chromosomiques).

- **La tétralogie de Fallot**

Elle comptait 9 cas sur 64 (soit 0.9% des cardiopathies totales, 5.8% des cardiopathies chromosomiques et 14% des SII chromosomiques).

1.3.2.3. De type SI

Les cardiopathies congénitales chromosomiques de type SI représentaient :

- **10.8%** des SI totales,
- **7.8%** des cardiopathies chromosomiques totales,
- **1.1%** des cardiopathies congénitales totales et une prévalence de 0.08 pour 1 000 N.

Les sous-types le plus fréquents étaient :

- **L'hypoplasie du ventricule gauche**

Il comptait 7 cas sur 12 (soit 0.7% des cardiopathies totales, 4.5% des cardiopathies chromosomiques et 58.3% des SI chromosomiques).

- **Le ventricule unique**

Il comptait 5 cas sur 12 (soit 0.5% des cardiopathies totales, 3.2% des cardiopathies chromosomiques et 41.7% des SI chromosomiques).

1.3.2.4. Les anomalies chromosomiques associées

- **Syndrome de DOWN**

Comme vu plus haut, on observait que 57 cas parmi les 154 cas de cardiopathies congénitales d'origine chromosomique (soit **37%**) étaient associés au Syndrome de DOWN.

Parmi ces derniers, aucun ne présentait de cardiopathie congénitale de type SI, 43 (**75%**) présentaient un type SII et 14 (25%) un type SIII.

Parmi les cardiopathies congénitales chromosomiques SII, le sous-type le plus fréquemment associé à la Trisomie 21 était le **défaut septal atrio-ventriculaire** (29 cas sur 43, soit **67%**) suivi de la tétralogie de Fallot (6 cas sur 43, soit 14%).

Et parmi les cardiopathies congénitales chromosomiques SIII, le sous-type le plus fréquemment lié au syndrome de DOWN était l'**anomalie septale ventriculaire** (10 cas sur 14, soit 71%) suivie de l'anomalie septale atriale (4 cas sur 14, soit 29%).

- **Syndrome de TURNER**

Nous avons remarqué qu'aucun cas de coarctation de l'aorte n'était lié au Syndrome de Turner. Par ailleurs, aucun cas de syndrome de Turner associé à une autre cardiopathie n'a été observé dans notre étude.

1.4. Prévalence de l'origine selon le type de sévérité

1.4.1. Les cardiopathies SIII

Les cardiopathies SIII étaient davantage associées à une origine non chromosomique (567 cas sur 898, soit 63% des cardiopathies non chromosomiques et une prévalence totale de 3.88 pour 1 000 N contre 75 cas sur 154, soit 48.7% des cardiopathies chromosomiques et une prévalence totale de 0.51 pour 1 000 N) : Test du Chi² = 15.86, 2 degrés de liberté, p<0.001.

Quand une origine chromosomique était associée, les anomalies associées étaient la Trisomie 21 (14 cas), la Trisomie 18 (5cas), la Trisomie 13 (1cas), une délétion 9p22, 1 délétion du chromosome 18 et 2 triploïdies du chromosome X.

1.4.2. Les cardiopathies SI

Il en allait de même pour les cardiopathies SI (99 cas sur 898, soit 11% des cardiopathies non chromosomiques et une prévalence totale de 0.68 pour 1 000 N contre 12 cas sur 154, soit 7.8% des cardiopathies chromosomiques et prévalence totale de 0.08 pour 1 000 N) : Test du Chi2 = 27.2, 2 degrés de liberté, $p < 0.0001$.

Quand une origine était associée, les anomalies associées étaient la Trisomie 21 (43 cas), la Trisomie 18 (4 cas), la Trisomie 13 (4 cas), 1 translocation partielle du chromosome 5, 1 translocation déséquilibrée et 1 délétion partielle du chromosome X.

1.4.3. Les cardiopathies SII

Les cardiopathies congénitales SII, elles, étaient plus fréquemment retrouvées lorsqu'une anomalie chromosomique était associée (64 cas sur 154, soit 41.6% des cardiopathies chromosomiques et une prévalence totale de 0.44 pour 1 000 N contre 197 cas sur 898 des cardiopathies non chromosomiques, soit 22% et une prévalence totale de 1.35 pour 1 000 N) : Test du Chi2 = 63.74, 2 degrés de liberté, $p < 0.001$.

Les anomalies chromosomiques associées aux cardiopathies SII étaient la Trisomie 18 (8 cas), la Trisomie 22 (2 cas), la Trisomie 13 (2 cas), 1 translocation partielle du chromosome 5, 1 diploïdie du chromosome X et 1 délétion du chromosome 9.

1.5. Facteurs associés aux cardiopathies

1.5.1. Le Sexe Ratio

En général, le sexe ratio des fœtus porteurs d'une cardiopathie congénitale, toutes origines confondues, n'était pas significativement en faveur d'un genre en particulier.

En effet, il existait 543 sexes masculins contre 509 sexes féminins, soit 51.6% contre 48.4% : test du Chi²=1.1, 1 degré de liberté, p=0.2936. De plus, le sexe des fœtus n'était pas lié de façon significative au type de sévérité des cardiopathies (test du Chi² = 3.87, 2 degrés de liberté, p=0.1448).

1.5.2. L'âge moyen des parents

1.5.2.1. Mères

Pour la totalité des cardiopathies congénitales, toutes origines confondues, l'âge moyen des mères était inférieur à 30 ans. En effet, 61% des mères étaient âgées de moins de 30 ans, 37.7% étaient âgées de plus de 30 ans et pour 1.3% des mères, l'âge était méconnu. Par comparaison, cette tendance ne suivait pas celle des malformations congénitales d'ordre général, où l'âge moyen des mères était supérieur à 40 ans.

1.5.2.2. Pères

L'âge moyen des pères pour les cas de cardiopathies congénitales, toutes origines confondues était par contre supérieur à 30 ans. En effet, 35% des pères étaient âgés de plus de 30 ans, et 23%, de moins de 30 ans. Par comparaison, cette tendance suivait celle des malformations congénitales d'ordre général, où l'âge des pères supérieur à 40 ans était associé à des anomalies autosomiques dominantes entraînant des anomalies génétiques dans la descendance.

Cependant, il existait un nombre conséquent de nouveau-nés pour lesquels l'âge paternel demeurait inconnu (33%).

1.5.3. Autres

Comme pour l'étude 2002-2007, l'occupation des parents, la reproduction assistée et les drogues et médicaments tératogènes durant la grossesse n'ont pas pu être mises en relation avec les cardiopathies congénitales à cause de données insuffisantes

1.6. Contribution du diagnostic anténatal

De façon générale, pour **37.5%** des cardiopathies congénitales, chromosomiques et non chromosomiques confondues, le diagnostic avait été fait en anténatal (395 cas au total sur 1052 cardiopathies congénitales au total).

Pour **74.4%**, ce DAN était fait en faveur de cardiopathies d'origine non-chromosomique et pour le reste, c'est-à-dire **25.6%** du DAN était fait en faveur de cardiopathies chromosomiques. Et il existait une variation importante du taux de DAN suivant la classe de sévérité de la cardiopathie.

De plus, pour **73%** de ces cardiopathies associées à un diagnostic anténatal, il avait été fait à partir de la 22^{ème} semaine de gestation (287 cas sur 395) à l'échographie morphologique du second trimestre.

1.6.1. Origine non chromosomique

Le diagnostic prénatal avait été fait pour **32.7%** des cardiopathies congénitales d'origine non chromosomique (294 cas sur 898 cas de cardiopathie non-chromosomiques totales). On remarquait que la performance du DAN était liée au type de sévérité de la cardiopathie : plus la cardiopathie était sévère, plus un DAN était établi:

- 74.7% pour les SI
- 60.4% pour les SII
- 15.9% pour les SIII, seulement, mais augmentait si une anomalie syndromique extracardiaque, comme les micro-délétions plus fréquentes pour les SII et les SIII, était associée. (Test du Chi2 = 101.68, 2 ddl, p<0.0001)

1.6.2. Origine Chromosomique

Le diagnostic prénatal avait été fait pour **65.6%** des cardiopathies congénitales d'origine chromosomique (101 cas sur 154 cas de cardiopathies chromosomiques totales). Il devenait donc plus facile lorsqu'une anomalie chromosomique était associée (test du Chi2 = 23.64, 1 ddl, p<0.0001). Par ailleurs, la présence de signes extracardiaques facilitait encore plus le DAN. Le taux de diagnostic prénatal était même complet pour les cardiopathies congénitales d'origine chromosomique et de type très sévère SI.

Le DAN n'était cependant pas lié de façon significative au type de sévérité pour les cardiopathies chromosomiques :

- 100% pour les SI
- 80% pour les SII
- 47% pour les SIII, non dû à, la non sévérité, mais dû au DAN plus facile des anomalies chromosomiques, puisque les SIII étaient davantage non chromosomiques.

(Test du Chi2 = 4.96, 2 ddl, p=0.0838).

1.7. Interruption Médicale de Grossesse (IMG)

Le taux d'IMG (pour toutes cardiopathies confondues) était de **14.4%**.

Elle était davantage liée aux cardiopathies d'origine chromosomique (28.5% contre 12% pour les cardiopathies d'origine non chromosomique, test du Chi2 = 20.18, 1 ddl, p<0.0001).

1.7.1. Origine non chromosomique

Une IMG avait été réalisée pour **11.9%** des cardiopathies d'origine non chromosomique. On notait que lorsque l'origine était non chromosomique, le taux de prévalence de l'IMG était lié au type de sévérité de la cardiopathie. En effet, ont eu recours à l'interruption médicale de grossesse :

- 42.4% pour les SI
- 22.8% pour les SII
- 2.8% pour les SIII seulement, dont l'indication relevait surtout des malformations graves associées, quand il y en avait. (Test du Chi2 = 108.5, 2 ddl, p<0.001)

1.7.2. Origine chromosomique

Une IMG avait été réalisée pour **28.6%** des cardiopathies d'origine non chromosomique. On notait que lorsque l'origine était chromosomique, le recours à l'IMG n'était pas lié au type de de sévérité de la cardiopathie :

- 50% pour les SI
- 25% pour les SII
- 28% pour les SIII (Test du Chi2 = 1.62, 2 ddl, p=0.4669).

1.8. Association DAN et IMG

On remarquait que **28%** des DAN étaient suivis d'une IMG. En effet, sur 395 cas de cardiopathies congénitales ayant bénéficié d'un DAN, 151 cas avaient eu recours à une IMG, à la fois demandée par le couple de parents et acceptée par un des deux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) de La Réunion du fait de la gravité de la cardiopathie et/ou de la présence d'une anomalie chromosomique associée.

Le recours à l'IMG après qu'un DAN ait été établi dépendait de l'origine chromosomique et de la sévérité de la cardiopathie congénitale.

En effet, en ce qui concerne l'origine de la cardiopathie, le recours à l'IMG après un DAN était plus observé pour les cardiopathies chromosomiques (test du Chi²=12.02, 1 ddl, p=0.0005). En ce qui concerne la sévérité de la cardiopathie, le rapport n'était pas le même selon l'origine.

1.8.1. Origine non chromosomique

Pour les cardiopathies d'origine non-chromosomique, plus la cardiopathie diagnostiquée était sévère, plus l'IMG était choisie :

- 58% pour les SI
- 38% pour les SII
- 18% pour les SIII (Test du Chi² = 12.7, 2 ddl, p=0.0017).

1.8.2. Origine chromosomique

Par contre, lorsque la cardiopathie était d'origine chromosomique, le recours à l'IMG après établissement d'un DAN n'était pas lié au type de sévérité de la cardiopathie :

- 50% des SI
- 31% des SII
- 60% des SIII (Test du Chi² = 2.75, 1 ddl, p=0.2531).

2. COMPARAISON AVEC L'EUROPE

Les tableaux 4, 5, et 6 classent toutes les cardiopathies congénitales à La Réunion, de 2002 à 2011, de façon à comparer leur nombre avec ceux de l'Europe, en fonction des groupes de sévérité SI à SIV par ordre décroissant de leur codage Q, en précisant le nombre de naissances vivantes, de morts fœtales in utéro et la contribution de l'interruption médicale de grossesse pour chaque cardiopathie.

2.1. Les cardiopathies totales (tableau 4)

Les cardiopathies congénitales, toutes origines confondues, étaient moins fréquentes à La Réunion (1052 cas de cardiopathies congénitales totales sur 146 263 naissances totales) qu'en Europe (65 789 cas sur 8 096 383 et prévalence totale = 8.13 pour 1 000 N) : OR = 0,884 [0.831 ; 0.940], $p < 0.0001$

Les naissances vivantes étaient moins fréquentes sur l'île et les morts fœtales in utéro et les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse étaient plus fréquents sur l'île (OR respectifs = 0,798 [0.745 ; 0.853] ; 2,357 [1.665 ; 3.248] et 1,629 [1.376 ; 1.915], $p < 0.0001$ pour les trois).

2.2. Les cardiopathies totales SI

Les cardiopathies SI étaient plus fréquentes à La Réunion (111 cas sur 1052 cas de cardiopathies congénitales totales ; prévalence totale = 0.76 pour 1 000 N) qu'en Europe (3 873 cas sur 65 789, soit 5.9% ; prévalence totale = 0.48 pour 1 000 N) : OR = 1,586 [1.301 ; 1.915], $p < 0.0001$.

Les cardiopathies plus fréquemment observées sur l'île étaient :

- **Le ventricule unique** (30 cas sur 111, soit 27% des SI ; une prévalence totale de 0.21 pour 1 000 N contre 533 cas sur 3 873, soit 13.8% ; une prévalence totale de 0.07 pour 1 000 N en Europe : OR = 3.11 (IC95% = [2.080 ; 4.498], $p < 0.0001$).

- **L'anomalie d'Ebstein** (17 cas sur 11, soit 15% des SI et une prévalence totale de 0.12 pour 1 000 N contre 347 cas sur 3 873, soit 9% des SI en Europe : OR = 2.7 [1.560 ; 4.402], $p < 0.0001$).

Les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse étaient plus fréquents sur l'île (OR = 2,000 [1.468 ; 2.668], $p < 0.0001$) et notamment pour le ventricule unique (OR = 4,561 [2.501 ; 7.723], $p < 0.0001$).

2.3. Les cardiopathies totales SII

Les cardiopathies totales SII n'étaient pas significativement différentes à La Réunion et en Europe (14 285 cas de SII au total sur 65 789 cas de cardiopathies congénitales au total, soit 21.7% ; prévalence totale de 1.76 pour 1 000 N) : OR = 1,011 [0.891 ; 1.142], $p = 0.8679$.

Cependant, il existait des sous-types plus fréquents sur l'île :

- **Le tronc artériel commun** (33 cas sur 261, soit 38.3% des SII ; une prévalence totale de 0.23 pour 1 000 N contre 637 cas sur 14 285, soit 4.5% des SII ; prévalence totale de 0.08 pour 1 000 N en Europe : OR = 2,865 [1.955 ; 4.066], $p < 0.0001$).
- **Le défaut septal atrio-ventriculaire** (89 cas sur 261, soit 34% des SII ; prévalence totale de 0.61 pour 1 000 N contre 3077 cas sur 14 285, soit 21.5% des SII ; prévalence totale de 0.38 pour 1 000 N en Europe : OR = 1,600 [1.281 ; 1.976], $p < 0.0001$).

Et il existait des sous-types moins fréquents sur l'île :

- **L'atrésie de la valve aortique** (7 cas sur 261, soit 2.7% des SII ; prévalence totale de 0.05 pour 1 000 N contre 1 043 cas sur 14 285, soit 7.3% des SII ; prévalence totale de 0.13 pour 1 000 N en Europe : OR = 0,371 [0.149 ; 0.767], $p = 0.0065$).
- **La coarctation de l'aorte** (29 cas sur 261, soit 11.1% des SII ; prévalence totale de 0.20 pour 1 000 N contre 2 994 cas sur 14 285, soit 21% des SII ; prévalence totale de 0.37 pour 1 000 N en Europe : OR = 0,536 [0.358 ; 0.771], $p = 0.0007$).

Parmi les 261 cas de cardiopathies totales SII, les fœtus morts in utéro étaient plus fréquents sur l'île, dont le défaut septal atrio-ventriculaire (OR respectifs = 3,333 [1.949 ; 5.361] et 4,576 [2.1400 ; 8.708], $p < 0.0001$ pour les deux).

Les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse étaient plus fréquents sur l'île également (OR respectifs = 1,831 [1.395 ; 2.364], $p < 0.0001$ pour les deux) et cela se voyait pour le tronc artériel commun (OR = 5,436 [3.0353 ; 9.0966], $p < 0.0001$), la transposition des gros vaisseaux (OR = 2,690 [1,507 ; 4,801], $p = 0.0005$) et le défaut septal atrio-ventriculaire (OR = 2,109 [1.380 ; 3.095], $p < 0.0001$).

2.4. Les cardiopathies totales SIII

Le nombre de la totalité des SIII en Europe ne peut pas être décompté précisément en raison de la prévalence importante de ce type de cardiopathie, de la grande taille de la population (8 096 383) et de la grande possibilité de retrouver des cardiopathies SI et SII associée aux cardiopathies SIII.

Néanmoins, on remarquait que pour chaque sous-type des cardiopathies SIII, la prévalence était significativement plus basse à l'île de La Réunion :

- **L'anomalie septale ventriculaire** (390 cas sur 146 263 cas au total et prévalence totale de 2.67 pour mille naissances à La Réunion contre 27 384 cas sur 8 096 383 cas de cardiopathies congénitales au total en Europe et prévalence totale de 3.38 pour 1 000 N : OR = 0,786 [0.710 ; 0.869], $p = 0.0009$).
- **L'anomalie septal atriale** (181 cas sur 146 263 cas au total et prévalence totale de 1.24 pour 1 000 N à La Réunion contre 19 621 cas sur 8 096 383 cas au total en Europe et prévalence totale de 2.42 pour 1 000 N : OR = 0,510 [0.438 ; 0.590], $p < 0.0001$).

De plus, les fœtus mort-nés et ceux issus d'une interruption médicale de grossesse étaient significativement plus fréquents à La Réunion pour ce sous-type (OR respectifs = 3,611 [1.292 ; 8.164], $p = 0.0011$ et 2,069 [1.091 ; 3.585], $p = 0.0085$).

- **Les sténoses pulmonaires** (33 cas sur 146 263 au total sur l'île et prévalence totale de 0.23 pour 1 000 N contre 3 244 cas sur 8 096 383 au total et prévalence totale de 0.40 pour 1 000 N en Europe : OR = 0,563 [0.387 ; 0.792], $p < 0.0001$).

De plus, les naissances vivantes associées aux cardiopathies totales SIII étaient plus fréquentes en Europe pour ces trois sous-types ($p < 0.0001$ pour les anomalies septales ventriculaire et atriale et $p = 0.0011$ pour la sténose pulmonaire).

2.4.1. Les cardiopathies non-chromosomiques (tableau 5)

2.4.1.1. Les cardiopathies non-chromosomiques SI

Les cardiopathies congénitales très sévères SI d'origine non-chromosomique à La Réunion étaient plus fréquentes qu'en Europe avec 99 cas sur 898 (soit 11% des cardiopathies non-chromosomiques totales) contre 3 607 cas sur 58 749 (soit 6.1% des cardiopathies non-chromosomiques totales).

En effet, leur prévalence totale respective était de 0.68 pour 1 000 N à La Réunion contre 0.45 pour 1 000 N en Europe : OR = 1,518 [1.230 ; 1.854], $p < 0.0001$.

Les cardiopathies congénitales significativement les plus fréquentes sur l'île étaient :

- **Le ventricule unique** avec 25 cas sur 898 sur l'île contre 505 cas sur 58 749 en Europe et un OR = 2,738 [1.755 ; 4.09], $p < 0.0001$.
- **L'anomalie d'Ebstein** avec 17 cas sur 898 sur l'île contre 329 cas sur 58 749 en Europe et un OR = 2,857 [1.644 ; 4.646], $p < 0.0001$.

Les naissances vivantes associées à des cardiopathies non-chromosomiques SI étaient significativement plus fréquentes sur l'île pour l'anomalie d'Ebstein : OR = 3,226 [1.779 ; 5.422], $p < 0.0001$.

Les fœtus mort-nés n'étaient pas significativement différents.

Les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse étaient plus fréquents sur l'île (OR = 1,976 [1.417 ; 2.688], $p < 0.0001$) et cela se retrouvait pour le sous-type ventricule unique (OR = 4,102 [2.076 ; 7.364], $p < 0.0001$).

1.1.1.1. Les cardiopathies non-chromosomiques SII

Les cardiopathies congénitales sévères SII d'origine non chromosomique à La Réunion n'étaient pas significativement différentes par rapport à l'Europe avec 197 cas sur 898 sur l'île (soit 22% des cardiopathies non-chromosomiques totales) contre 11 719 cas sur 58 749 en Europe (soit 20% des cardiopathies non-chromosomiques européennes totales).

En effet, leur prévalence totale était de 1.35 pour 1 000 N à La Réunion à La Réunion contre 1.45 pour 1 000 N en Europe : OR = 0,929 [0.803 ; 1.070], $p = 0.3083$.

Parmi ces dernières, les cardiopathies congénitales qui étaient significativement plus fréquentes sur l'île étaient :

- **Le tronc artériel commun** avec 25 cas sur 898 sur l'île contre 564 cas sur 58 749 en Europe et un OR=2.451, IC95% = [1.573 ; 3.656], p<0.0001.
- **Le défaut septal atrio-ventriculaire** avec 50 cas sur 898 contre 1365 cas sur 58 749 et un OR=2.026, IC95% = [[1.496 ; 2.686], p<0.0001.

Les cardiopathies moins fréquentes sur l'île étaient :

- **La coarctation de l'aorte** avec 28 cas sur 898 sur l'île contre 2 710 sur 58 749 en Europe et un OR = 0,571 [0.379 ; 0.828], p = 0.0028.
- **L'atrésie de la valve pulmonaire et aortique** avec 4 et 7 cas sur 898 sur l'île contre 726 et 996 sur 58 749 en Europe et des OR respectifs = 0,305 [0.083 ; 0.783], p = 0.0072 et 0,389 [0.156 ; 0.804], p = 0.0097.

Les naissances vivantes associées aux cardiopathies non-chromosomiques de type SII étaient moins fréquentes sur l'île (OR = 0,742 [0.623 ; 0.876], p = 0.0004) et cela se voyait pour l'atrésie de la valve aortique (OR = 0,242 [0.066 ; 0.621], p = 0.0006) et la coarctation de l'aorte (OR = 0,555 [0.362 ; 0.815], p = 0.0024).

Les fœtus mort-nés associés aux cardiopathies non-chromosomiques SII étaient plus fréquents sur l'île (OR = 3,652 [1.852 ; 6.534], p<0.0001) et notamment pour le défaut septal atrio-ventriculaire (OR = 7,097 [2.183 ; 18.029], p<0.0001).

Les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse étaient également plus fréquents sur l'île pour les cardiopathies non-chromosomiques SII (OR = 2,247 [1.630 ; 3.028], p<0.0001) et notamment pour le tronc artériel commun, la transposition des gros vaisseaux et le défaut septal atrio-ventriculaire (p<0.0001, p = 0.0016 et p<0.0001 respectivement).

1.1.1.2. Les cardiopathies non-chromosomiques SIII

On notait que les cardiopathies congénitales non-chromosomiques SIII étaient significativement moins fréquentes sur l'île.

En effet, l'**anomalie septale ventriculaire** comptait 365 cas sur 898 à La Réunion contre 24 770 sur 58 749 en Europe (OR = 0.814, IC95% = [0.732 ; 0.903], p<0.0001).

L'anomalie septale atriale comptait 170 cas sur 898 sur l'île contre 17 704 cas sur 58 749 en Europe (OR = 0.530, IC95% = [0.453 ; 0.617], $p < 0.0001$).

Et **la sténose de la valve pulmonaire** comptait 32 cas sur 898 à La Réunion contre 3 125 sur 58 749 en Europe (OR = 0.566, IC95% = [0,400 ; 0,803], $p = 0.0012$).

Les naissances vivantes associées aux cardiopathies non-chromosomiques SIII étaient moins fréquentes sur l'île pour ces trois sous-types ($p = 0.0002$, $p < 0.0001$ et $p = 0.0021$, respectivement).

Les fœtus mort-nés étaient plus fréquents pour l'anomalie septale ventriculaire ($p = 0.0007$) et les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse n'étaient pas différents de façon significative pour aucun des sous-types ($p = 0.0289$, $p = 0.0227$ et $p = 0.4099$ respectivement).

1.1.2. Cardiopathies chromosomiques (tableau 6)

1.1.2.1. Les cardiopathies chromosomiques SI

Elles étaient plus fréquentes sur l'île (avec 12 cas sur 154 cas de cardiopathies chromosomiques totales, soit 7.8% et une prévalence totale = 0.08 pour 1 000 N) qu'en Europe (avec 266 cas sur 7 040, soit 3.8% et une prévalence totale = 0.03 pour 1 000 N: OR = 2,498 [1.274 ; 4.437], $p = 0.0013$).

Le ventricule unique était plus fréquent sur l'île (avec 5 cas sur 154) qu'en Europe (avec 28 cas sur 7 040) : OR = 9,886 [2.981 ; 25.932], $p < 0.0001$.

Les naissances vivantes et les fœtus mort-nés associés aux cardiopathies chromosomiques SI n'étaient pas différents de façon significative sur l'île et en Europe.

Les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse étaient plus fréquents sur l'île pour le ventricule unique (OR = 8,304 [1.580 ; 28.000], $p = 0.0076$).

1.1.2.2. Les cardiopathies chromosomiques SII

Elles n'étaient pas significativement différentes sur l'île et en Europe ($p = 0.0104$).

Le tronc artériel commun pour les SII, associé à une origine chromosomique, était, comme pour l'origine non-chromosomique, significativement plus fréquent à La Réunion (8 cas sur 154 à La Réunion contre 73 sur 7040 en Europe : OR = 6.068, IC95% = [2.525 ; 12.599], $p < 0.0001$).

Les naissances vivantes associées aux cardiopathies chromosomiques SII étaient plus fréquentes sur l'île pour le tronc artériel commun (OR = 12,300 [4.153 ; 30.411], $p < 0.0001$). Les fœtus mort-nés ne sont pas significativement différents.

Les fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse associés aux cardiopathies chromosomiques SII étaient plus fréquent pour le défaut septal atrio-ventriculaire (OR = 3,376 [1.068 ; 8.202], $p = 0.005$).

1.1.2.3. Les cardiopathies chromosomiques SIII

Les cardiopathies congénitales chromosomiques SIII étaient significativement inférieures à l'île de La Réunion seulement pour les anomalies septales ventriculaire et atriale.

En effet, **l'anomalie septale ventriculaire** comptait 25 cas sur 154 à La Réunion contre 2 614 sur 7 040 en Europe (OR = 0.5, IC95% = [0.342 ; 0.7833], $p = 0.0013$).

Et **l'anomalie septale atriale** comptait 11 cas sur 154 sur l'île contre 1 917 sur 7 040 en Europe (OR = 0.3, IC95% = [0.1583 ; 0.5697], $p < 0.0001$).

Les naissances vivantes étaient significativement inférieures sur l'île pour ces deux sous-type également (OR respectifs = 0,402 [0.214 ; 0.689], $p = 0.0007$ et 0,159 [0.0516 ; 0.372], $p < 0.0001$).

Les fœtus mort-nés et issus d'une interruption médicale de grossesse n'étaient pas significativement différents.

3. COMPARAISON REUNION : 2002-2007 / 2008-2011

Nous tenons à préciser que nous avons remarqué des erreurs de calcul ou de frappe dans l'article de référence concernant les nombres des cardiopathies figurants dans les tableaux, que nous avons repris depuis 2002 et donc corrigés. Il est toutefois possible que cela soit dû à des cas inclus à postériori par EUROCAT, après la fin l'étude 2002-2007.

3.1. Prévalence des cardiopathies selon l'origine

3.1.3. Cardiopathies totales

La prévalence des cardiopathies congénitales totales, toutes origines confondues, n'étaient pas significativement différentes entre 2002-2007 (595 cas de cardiopathies congénitales totales sur 88 025 naissances totales et une prévalence totale de 0.68 pour 1 000 N) et 2008-2011 (441 cas sur 58 238 naissances totales et une prévalence de 0.76 pour 1 000 N) : OR = 1.121 [0.989 ; 1.271], $p = 0.0696$.

La prévalence des naissances vivantes totales, des mort-nés et des morts issus d'une IMG totaux n'étaient pas significativement différente entre les deux périodes ($p < 0.05$).

3.1.4. Cardiopathies non chromosomiques

Pour les deux périodes, les cardiopathies congénitales étaient davantage associées à une origine non chromosomique (test du Chi2 = 300.19, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2002-2007 et test du Chi2 = 265.8, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2008-2011).

La prévalence totale des cardiopathies non chromosomiques était supérieure pour 2008-2011 (6.90 pour 1 000 N contre 5.63 pour 1 000 N en 2007-2011) : OR = 1.226, IC95% = [1.072 ; 1.402], $p = 0.0024$.

Parmi ces cardiopathies non chromosomiques, les naissances vivantes étaient plus fréquentes en 2008-2011 également (359 cas sur 402 cardiopathies non chromosomiques au total, soit 89.3% contre 406 cas sur 496 pour 2002-2007, soit 81.9%) : OR = 1,339, IC95% = [1.158 ; 1.547], $p < 0.0001$).

Il n'y avait pas de différence significative pour les morts fœtales in utéro (MFIU) et pour les fœtus issus d'une IMG entre 2002-2007 et 2008-2011.

3.1.5. Cardiopathies chromosomiques

La prévalence totale des cardiopathies congénitales d'origine chromosomique était inférieure pour 2008-2011 (0.67 pour 1 000 N contre 1.12 pour 1 000 N en 2002-2007) : OR = 0.595, IC95% = [0.400 ; 0.870], p = 0.0055.

Parmi ces cardiopathies chromosomiques, les naissances vivantes étaient moins fréquentes en 2008-2011 (14 cas sur 39 cardiopathies chromosomiques au total, soit 35.9% contre 68 cas sur 99 pour 2002-2007, soit 68.7%) : OR = 0,311[0.162 ; 0.558], p<0.0001).

Il n'y avait pas de différence significative pour les MFIU et les fœtus issus d'une IMG entre 2002-2007 et 2008-2011.

3.2. Prévalence des cardiopathies selon le type de sévérité

Les tableaux 7, 8 et 9 classent toutes les cardiopathies congénitales à La Réunion, de 2002 à 2011, de façon à comparer les périodes 2002-2007 et 2008-2011, en fonction des groupes de sévérité SI à SIV par ordre décroissant de leur codage Q, en précisant le nombre de naissances vivantes, de morts fœtales in utéro et la contribution de l'interruption médicale de grossesse pour chaque cardiopathie.

3.2.1. Les cardiopathies de type SIII

3.2.1.1. SIII Totales

Pour les deux périodes, les cardiopathies SIII étaient les cardiopathies les plus fréquentes en comparaison avec les cardiopathies de type SI et SII (test du Chi2 = 212.32, 2 ddl, p<0.0001 pour 2008-2001 et test du Chi2 = 278.49, 2 ddl, p<0.0001 pour 2002-2007).

Toutefois, la prévalence totale des cardiopathies de type SIII, toute origines confondues, était supérieure en 2008-20011 (4.72 pour 1 000 N contre 3.98 pour 1 000 N en 2002-2007) : OR = 1,189 [1.012 ; 1.398], p = 0.0315 (<0.05 qui est le seuil de significativité).

Tableau 8 : Comparaison 2002-2007 / 2008-2011, La Réunion, Cardiopathies Non Chromosomiques

Non Chromosomiques		58238	88025					PT / 1000 N	58238				88025	58238				88025	58238				88025	
		Total				NV				MFIU				ITG (TOPFA)				DAN						
ICD 10	Type de sévérité/Sous type	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	
	S I (très sévère) ¶	44	55	0,9	1,212	0,756	0,625	26	27	1,9	1,458	2	2	0,009	1,512	16	26	0,05	0,93	31	47	3,98	0,999	
Q.20.4	Ventricule unique	Réunion 2008-2011	11	14	0,190		0,189	0,159	6	6	0,52		1	0	0,04		4	8	0,03		9	14	0,005	
Q.22.4	Atrésie ou sténose tricuspide	Réunion 2008-2011	7	6	1,07		0,120	0,068	7	3	2,66		0	0	N.A		0	3	0,67		3	5	0,05	
Q.22.5	Anomalie d'Ebstein	Réunion 2008-2011	7	10	0,01		0,120	0,114	7	8	0,30		0	1	0,04		0	1	0,04		1	6	0,99	
Q.22.6	Hypoplasie du ventricule droit	Réunion 2008-2011	6	3	1,71		0,103	0,034	2	2	0,01		1	0	0,04		3	1	0,86		6	3	1,7	
Q.23.4	Hypoplasie du ventricule gauche	Réunion 2008-2011	13	22	0,1		0,223	0,250	4	8	0,03		0	1	0,04		9	13	0,01		12	19	0,02	
	S II (sévère) †¶	Réunion 2008-2011	84	113	0,68	1,126	1,442	1,284	65	75	2,59	1,3120	6	6	0,52	1,512	13	32	2,25	0,614	46	73	0,07	0,952
Q.20.0	Tronc artériel commun	Réunion 2008-2011	10	15	0,001		0,172	0,170	8	3	3,70		0	0	N.A		2	12	2,82		7	12	0,07	
Q.20.3	Transposition des grands vaisseaux	Réunion 2008-2011	17	29	0,15		0,292	0,329	14	20	0,03		0	2	0,18		3	7	0,1		12	22	0,29	
Q.21.2	Défait septal atrioventriculaire	Réunion 2008-2011	21	29	0,1		0,361	0,329	12	18	0,001		3	2	0,22		6	9	0,0002		14	23	0,06	
Q.21.3	Tétralogie de Fallot	Réunion 2008-2011	14	17	0,380		0,240	0,193	12	15	0,25		2	1	0,13		0	1	0,04		9	8	1,22	
Q.22.0	Atrésie de la valve pulmonaire	Réunion 2008-2011	3	1	0,86		0,052	0,011	2	1	0,13		0	0	N.A		1	0	0,04		3	1	0,86	
Q.23.0	Atrésie de la valve aortique	Réunion 2008-2011	3	3	0,010		0,052	0,034	2	2	0,010		1	1	0,18		0	0	N.A		1	1	0,18	
Q.25.1	Coarctation de l'aorte	Réunion 2008-2011	11	17	0,003		0,189	0,193	10	16	0,02		0	0	N.A		1	1	0,18		0	5	1,86	
Q.26.2	Ano.Pulm.Tot du retour veineux	Réunion 2008-2011	4	2	0,86		0,069	0,023	4	1	1,91		0	0	N.A		0	1	0,04		0	1	0,04	
	S III (non sévère) *¶	Réunion 2008-2011	259	308	8,29	1,2750	4,447	3,499	254	290	10,89	1,3270	2	5	0,05	0,6050	3	13	2,15	0,349	38	52	0,22	1,105
Q.21.0	Anomalie septale ventriculaire	Réunion 2008-2011	153	212	0,7		2,627	2,408	153	202	1,64		0	2	0,18		0	8	3,76		18	33	0,43	
Q.21.1	Anomalie septale atriale	Réunion 2008-2011	91	79	13,44	1,745	1,563	0,897	86	71	14,76	1,835	2	3	0,2		3	5	0,05		18	15	2,99	
Q.22.1	Sténose de la valve pulmonaire	Réunion 2008-2011	15	17	0,67		0,258	0,193	15	17	0,67		0	0	N.A		0	0	N.A		2	4	0,01	
	S IV (sévérité inconnue) †¶	Réunion 2008-2011	15	20	0,14	1,136	0,258	0,227	14	14	0,22	1,5140	1	2	0,13	0,756	0	4	1,25	N.A	0	11	5,71	N.A
	Total	Réunion 2008-2011	402	496	9,22	1,226	6,903	5,635	359	406	16,23	1,339	11	15	0,07	1,108	32	75	4,38	0,645	115	183	0,19	0,95
	Réunion 2002-2007	57874	87577	0,0024	[1,072;1,402]			57879	87619	<0,0001	[1,158;1,547]	58227	88010	0,7953	[0,460;2,583]	58203	87973	0,0363	[0,412;0,988]	58123	87842	0,665	[0,745;1,206]	

CC = Cardiopathies Congénitales ; DAN = Diangostic Anténatal ; ICD = International Classification of Diseases ; IMG = Interruption Médicale de Grossesse ; MFIU = Morts Fœtales In Utéro ; N = Naissances ; N.A = Not Available, NV = Naissances Vivantes ; OR = Odds Ratio ; PT = Prévalence Totale – TOTAL = NV + MFIU + IMG.

Les données sont données en nombre, pourcentages, et % calculés pour 88 025 naissances totales de 2002 à 2007 et 58 238 naissances totales de 2008 à 2011, à La Réunion.

¶ Chaque type totalise le nombre de fœtus porteurs d'une cardiopathie congénitale, chaque sous-type totalise le nombre exacte de CC (comme fait dans les tables de prévalence EUROCAT) : la somme des sous-types n'égale pas le nombre du type, la différence correspondant aux fœtus porteurs de multiples CC.

† Les CC SII sont définies sans addition de CC SI

* Les CC SIII sont définies sans addition de CC SII

Tableau 9 : Comparaison 2002-2007 / 2008-2011, La Réunion, Cardiopathies Chromosomiques

Chromosomiques	58238		88025						58238		88025		58238				88025						
	Total					PT / 1000 N		NV		MFIU		IMG				DAN							
ICD 10	Type de sévérité/Sous type	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]	Cas	Témoins	Chi2/p value	OR [IC95%]				
	S I (très sévère) ¶	4	8	0,03	0,755	0,069	0,091	2	3	0,2	1,007	0	1	0,04	N.A	2	4	0,01	0,756	4	7	0,05	0,864
	Réunion 2002-2007	58195	87918	0,7733	[0.166;2.820]			58222	87954	1	[0.084; 8.793]	58232	88018	1		58217	87996	1		58199	87958	1	[0.185;3.397]
Q.20.4	Ventricule unique	1	4	0,200		0,017	0,045	0	1	0,04		0	1	0,04		1	2	0,13		0	4	1,25	
Q.22.4	Atrésie ou sténose tricuspide	0	0	N.A		0,000	0,000	0	0	N.A		0	0	N.A		0	0	N.A		1	0	0,04	
Q.22.5	Anomalie d'Ebstein	0	0	N.A		0,000	0,000	0	0	N.A		0	0	N.A		0	0	N.A		3	0	2,37	
Q.22.6	Hypoplasie du ventricule droit	0	0	N.A		0,000	0,000	0	0	N.A		0	0	N.A		0	0	N.A		0	0	N.A	
Q.23.4	Hypoplasie du ventricule gauche	3	4	0,05		0,052	0,045	2	2	0,01		0	0	N.A		1	2	0,13		3	3	0,01	
	Réunion 2002-2007	58196	87922	1				58222	87955	0,6529		58232	88019	1		58218	87998	1		58198	87965	0,6631	
	S II (sévère) ¶¶	17	48	5,07	0,535	0,292	0,545	11	31	3,26	0,5360	3	3	0,01	1,512	3	13	2,15	0,349	16	28	0,22	0,864
	Réunion 2002-2007	58182	87878	0,0243	[0.288;0.947]			58213	87926	0,0709	[0.243;1.096]	58229	88016	0,688	[0.202;11.290]	58216	87987	0,1236	[0.064;1.270]	58187	87937	0,6396	[0.436;1.652]
Q.20.0	Tronc artériel commun	1	7	1,48		0,017	0,080	1	5	0,55		0	0	N.A		0	2	0,18		0	4	1,25	
Q.20.3	Transposition des grands vaisseaux	0	4	1,25		0,000	0,045	0	2	0,18		0	0	N.A		0	2	0,18		0	3	0,67	
Q.21.2	Défaut septal atrioventriculaire	13	26	0,69		0,223	0,295	8	14	0,11		2	3	0,2		3	9	0,57		10	16	0,02	
Q.21.3	Tétralogie de Fallot	2	7	0,550		0,034	0,080	1	6	0,99		1	0	0,04		0	1	0,04		1	2	0,13	
Q.22.0	Atrésie de la valve pulmonaire	1	2	0,13		0,017	0,023	1	1	0,18		0	0	N.A		0	1	0,04		1	2	0,13	
Q.23.0	Atrésie de la valve aortique	0	0	N.A		0,000	0,000	0	0	N.A		0	0	N.A		0	0	N.A		0	0	N.A	
Q.25.1	Coarctation de l'aorte	1	0	0,04		0,017	0,000	1	0	0,04		0	0	N.A		0	0	N.A		5	0	5,25	
Q.26.2	Ano.Pulm.Tot.du retour veineux	0	2	0,18		0,000	0,023	0	2	0,18		0	0	N.A		0	0	N.A		0	1	0,04	
	Réunion 2002-2007	58199	87924	0,5207				58224	87955	0,5207		58232	88016	1		58219	88000	1		58201	87964	1	
	S III (non sévère) ¶¶¶	16	42	3,63	0,5750	0,275	0,477	0	33	20,22	N.A	3	2	0,22	2,2670	13	7	5,29	2,808	13	24	0,34	0,819
	Réunion 2002-2007	58183	87884	0,0568	[0.302,1.045]			58224	87924	<0,0001		58229	88017	0,3932	[0.260;27.151]	58206	87993	0,0214	[1.041; 8.311]	58190	87941	0,5605	[0.383;1.673]
Q.21.0	Anomalie septale ventriculaire	10	15	0,0003		0,172	0,170	0	13	7,02	N.A	1	0	0,04		9	2	6,44		16	9	6,1	
Q.21.1	Anomalie septale atriale	5	6	0,15		0,086	0,068	0	5	1,86		1	0	0,04		4	1	1,90		4	3	0,3	
Q.22.1	Sténose de la valve pulmonaire	2	0	1,03		0,034	0,000	0	0	N.A		1	0	0,04		0	0	N.A		0	0	N.A	
	Réunion 2002-2007	58197	87926	0,1586				58224	87957	1		58231	88016	0,3982		58219	88000	0,3982		58197	87965	1	
	S IV (sévérité inconnue)	2	1	0,13	3,022	0,034	0,011	1	1	0,18	1,51	0	0	N.A	N.A	1	0	0,04	N.A	2	1	0,9	3,023
	Réunion 2002-2007	58197	87925	0,5674	[0.153;178.080]			58223	87956	1	[0.019;118.478]	58231	88016	1		58218	88000	0,3982		58201	87964	0,5674	[0.157;178.147]
	Total	39	99	7,7	0,595	0,670	1,125	14	68	17,71	0,311	6	6	0,52	1,512	19	25	0,21	1,149	35	60	0,9	0,882
	Réunion 2002-2007	58199	87926	0,0055	[0.400;0.870]			58224	87957	<0,0001	[0.162;0.558]	58232	88019	0,4712	[0.404;5.654]	58219	88000	0,6484	[0.598;2.172]	58203	87965	0,3421	[0.564;1.360]

Cardiopathies Congénitales ; DAN = Diagnostic Anténatal ; ICD = International Classification of Diseases ; IMG = Interruption Médicale de Grossesse ; MFIU = Morts Fœtales In Utéro ; N = Naissances ; N.A = Not Available, NV = Naissances Vivantes ; OR = Odds Ratio ; PT = Prévalence Totale – TOTAL = NV + MFIU + IMG.

Les données sont données en nombre, pourcentages, et % calculés pour 88 025 naissances totales de 2002 à 2007 et 58 238 naissances totales de 2008 à 2011, à La Réunion.

¶ Chaque type totalise le nombre de fœtus porteurs d'une cardiopathie congénitale, chaque sous-type totalise le nombre exacte de CC (comme fait dans les tables de prévalence EUROCAT) : la somme des sous-types n'égal pas le nombre du type, la différence correspondant aux fœtus porteurs de multiples CC.

‡ Les CC SII sont définies sans addition de CC SI

¶ Les CC SIII sont définies sans addition de CC SI

Parmi ces cardiopathies SIII totales, la prévalence de l'**anomalie septale atriale** était supérieure en 2008-2011 (1.65 pour 1 000 N contre 0.97 pour 1 000 N en 2002-2007) : OR = 1,710 [1.263 ; 2.317], $p < 0.0001$.

Les naissances vivantes associées à ce sous-type étaient plus fréquentes pour la même période (86 sur 96 cas d'anomalie septale atriale au total, soit 90% contre 76 cas sur 85 pour 2002-2007, soit 89.4%) : OR = 1,713 [1.243 ; 2.365], $p = 0.0005$.

3.2.1.2. SIII Non chromosomiques

Les cardiopathies congénitales SIII étaient davantage associées à une origine non chromosomique et ceci pour les deux périodes (test du Chi2 = 216.76, 1 degré de liberté, $p < 0.0001$ pour 2008-2011 et test du Chi2 = 203.77, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2002-2007).

La prévalence des cardiopathies de type SIII associée à une origine non chromosomique était supérieure pour 2008-2011 (4.44 pour 1 000 N contre 3.50 pour 1 000 N pour 2002-2007) : OR = 1,275 [1.076 ; 1.509], $p < 0.004$.

La prévalence de l'**anomalie septale atriale** associée à une origine non chromosomique était supérieure pour la même période (1.56 pour 1 000 N contre 0.9 pour 1 000 N pour 2002-2007) : OR = 1,745 [1.277 ; 2.391], $p < 0.0001$.

Les naissances vivantes associées à l'anomalie septale atriale d'origine non chromosomique étaient plus fréquentes pour 2008-2011 (86 cas sur 91 cas d'anomalies septale atriales associées à une origine non chromosomique, soit 94.5% contre 71 cas sur 79 pour 2002-2007, soit 89.9%) : OR = 1,835 [1.324 ; 2.550], $p < 0.0001$.

3.2.1.3. SIII chromosomiques

Comme nous venons de le voir, la prévalence des cardiopathies SIII d'origine chromosomique était donc plus faible que celles d'origine non chromosomique, et ceci pour les deux périodes.

Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre la prévalence de ces cardiopathies SIII chromosomiques entre les deux périodes : OR = 0,575 [0.302 ; 1.045], p 0.0568.

3.2.2. Les cardiopathies de type SII

Les cardiopathies congénitales de type SII étaient davantage associées à une origine chromosomique, et ceci pour les deux périodes (test du Chi2 = 44.91, 1 degré de liberté, $p < 0.0001$ pour 2008-2011 et test du Chi 2 = 26.56, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2002-2007).

Le **défait septal atrio-ventriculaire** était l'anomalie la plus retrouvée parmi ces cardiopathies SII, toutes origines confondues, et ceci pour les deux périodes (20.2% pour l'origine non chromosomique et 76.5% pour l'origine chromosomique pour 2008-2011 et 25.7% et 54.2% respectivement pour 2002-2007).

Sa fréquence n'était cependant pas liée à une origine chromosomique ou non pour les deux périodes (test du Chi2 = 1.80, 1 degré de liberté, $p = 0.1801$ pour 2008-2011 et test du Chi2 = 0.18, 1 ddl, $p = 0.6735$ pour 2002-2011).

A part cela, il n'existait pas de différence significative quant à l'origine des cardiopathies de type SII entre 2002-2007 et 2008-2011.

3.2.3. Les cardiopathies de type SI

Les cardiopathies congénitales de type SI étaient davantage associées à une origine non chromosomique, et ceci pour les deux périodes (test du Chi2 = 33.6, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2008-2011 et test du Chi2 = 7.47, 1 ddl, $p = 0.0063$ pour 2002-2007).

L'hypoplasie du ventricule gauche était l'anomalie la plus fréquente pour les deux périodes (29.5% pour l'origine non chromosomique et 75% pour l'origine chromosomique en 2008-2011 contre 40% et 50% respectivement pour 2002-2007).

Nous remarquons que en 2002-2007, cette anomalie était significativement liée à une origine non chromosomique (test du Chi2 = 12.55, 1 ddl, $p = 0.0004$), alors que cela n'était plus le cas en 2008-2011 (test du Chi2 = 6.31, 1 ddl, $p = 0.0120$).

3.3. Prévalence des anomalies associées

3.3.1. Des cardiopathies non chromosomiques (voir annexe 3)

Il n'y avait pas de différence significative pour les anomalies extracardiaques d'origine syndromique non génique (tératogène) entre les deux périodes (5 cas sur 35 cas d'anomalies extracardiaques au total en 2002-2007, soit 14.3% contre 8 cas sur 60 en 2008-2011, soit 13.3%) : Test du Chi² = 2.56, 1 ddl, p = 0.1093). Par contre, la prévalence des cardiopathies non chromosomiques associées à une anomalie extracardiaque était moindre en 2002-2007 (65.7% contre 70% en 2008-2011) : OR = 0.363 [0.208 ; 0.617], p<0.0001.

Par ailleurs, il est à noter qu'il existait pour les deux périodes, des cardiopathies d'origine non chromosomique pour lesquelles l'anomalie extracardiaque associée était non expliquée (7 pour la première période, soit 1.4% des cardiopathies non chromosomiques et 10 pour la deuxième période, soit 2.5% des cardiopathies non chromosomiques).

Pour les deux périodes, ces anomalies extracardiaques inexpliquées associées étaient observées pour **l'hypoplasie du ventricule gauche** pour les SI, **la transposition des gros vaisseaux** et **le défaut septal atrio-ventriculaire** pour les SII et **l'anomalie septale ventriculaire** pour les SIII.

3.3.2. Des cardiopathies chromosomiques

En 2002-2007 on observait 38 cas de Trisomie 21 durant la première période (67% des cardiopathies chromosomiques associées à un syndrome de DOWN, prévalence totale = 0.43 pour 1 000 N) et 19 cas en 2008-2011 (33% des cardiopathies chromosomiques associées à un syndrome de DOWN, prévalence totale = 0.33 pour 1 000 N) ; la différence entre les deux périodes n'était pas significative (p=0.3164).

Parmi les autres étiologies associées, on retrouvait au total 17 cas de Trisomie 18 (10 en 2002-2007 et 7 en 2008-2011) et 7 cas de Trisomie 13 (3 en 2002-2007 et 4 en 2002-2008).

De 2002 à 2007, on retrouvait 2 cas de Trisomie 22, 2 translocations partielles du chromosome 5, 1 Trisomie déséquilibrée du Chromosome X, 1 délétion partielle du chromosome X et 1 délétion complète et partielle du chromosome 9.

De 2008 à 2011, on comptait 2 triploïdies du chromosome X, 1 diploïdie du chromosome X et 1 délétion du chromosome 18.

3.4. Diagnostic anténatal

3.4.1. Cardiopathies totales

La fréquence du DAN associé (40.8% en 2002-2007 et 34.5% en 2008-2011) aux cardiopathies congénitales n'était pas significativement différente entre les deux périodes (OR = 0.951, [0.771 ; 1.169], $p = 0.6242$). Et elle ne l'était pas non plus, quelle que soit l'origine et qu'elle que soit la sévérité de la cardiopathie.

Cependant, on remarquait que pour les deux périodes, le DAN était significativement et proportionnellement lié au type de sévérité des cardiopathies, peu importe leur origine. Plus la cardiopathie était sévère et plus un DAN était associé :

→ **Pour 2002-2007 :**

- 85.7% pour les SI
- 62.7% pour les SII
- 21.7% pour les SIII (Test du Chi2 = 54.4, 2 ddl, $p < 0.0001$)

→ **Pour 2008-2011 :**

- 79.2 % pour les SI
- 62.4% pour les SII
- 16.7% pour les SIII (Test du Chi2 = 50.9, 2 ddl, $p < 0.0001$)

3.4.2. Cardiopathies non chromosomiques

Pour les cardiopathies d'origine non chromosomique, 36.9% étaient associées à un DAN en 2002-2007 et 28.6% en 2008-2011 (OR = 0.950 [0.745 ; 1.206], $p = 0.6650$).

Le DAN était significativement et proportionnellement lié au type de sévérité des cardiopathies pour les deux périodes également (test du chi2 = 62.39, 2 ddl, $p < 0.0001$ en 2002-2007 et test du Chi2 = 43.08, 2 ddl, $p < 0.0001$).

3.4.3. Cardiopathies chromosomiques

Pour les deux périodes, le DAN (60.6% des cardiopathies chromosomiques en 2002-2007 et 89.7% en 2008-2011) était significativement plus associé aux cardiopathies d'origine chromosomique (test du Chi2 = 24.3, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2002-2007 et test du Chi2 = 7.28, 1 ddl, $p = 0.0069$ pour 2008-2011) et il n'était pas lié au type de sévérité des cardiopathies chromosomiques (test du Chi2 = 0.59, 2 ddl, $p = 0.7456$ en 2002-2007 et test du Chi2 = 1.72, 2 ddl, $p = 0.4227$ en 2008-2011).

3.5. Interruption médicale de grossesse

3.5.1. Les cardiopathies totales

La fréquence du recours à l'IMG pour les cardiopathies congénitales (**16.8%** en 2002-2007 et **11.6%** en 2008-2011) n'était pas significativement différente entre les deux périodes (OR = 0.771, [0.539 ; 1.091], $p = 0.1304$). Et elle ne l'était pas non plus, quelle que soit l'origine et qu'elle que soit la sévérité de la cardiopathie.

On remarquait cependant que comme pour la période totale 2002-2011, le recours à l'IMG était lié de façon significative et proportionnelle au type de sévérité de la cardiopathie dans chaque période : plus la cardiopathie était sévère, plus elle était significativement associée à une IMG :

→ **Pour 2002-2007 :**

- 47.6% pour les SI
- 28% pour les SII
- 5.7% pour les SIII (Test du Chi2 = 58.3, 2 ddl, $p < 0.0001$)

→ **Pour 2008-2011 :**

- 37.5% pour les SI
- 15.8% pour les SII
- 5.8% pour les SIII (Test du Chi2 = 28.64, 2 ddl, $p < 0.0001$)

3.5.2. Cardiopathies non chromosomiques

Pour les cardiopathies d'origine non chromosomique, 15.1% de cas avaient eu recours à une IMG en 2002-2007 et 8% en 2008-2011 (OR = 0.645 [0.412 ; 0.988], $p = 0.0363$).

Le recours à l'IMG était significativement et proportionnellement lié au type de sévérité des cardiopathies pour les deux périodes également (test du $\chi^2 = 59.48$, 2 ddl, $p < 0.0001$ en 2002-2007 et test du $\chi^2 = 51.03$, 2 ddl, $p < 0.0001$ en 2008-2011).

3.5.3. Cardiopathies chromosomiques

Pour les deux périodes, le recours à l'IMG (25.3% des cardiopathies chromosomiques en 2002-2007 et 48.7% en 2008-2011) était significativement plus associé aux cardiopathies d'origine chromosomique : 15% et 8% des cardiopathies non chromosomiques, pour les deux périodes respectivement [test du $\chi^2 = 4.08$, 1 ddl, $p = 0.043$ (< 0.05 , seuil de significativité) pour 2002-2007 et test du $\chi^2 = 35.48$, 1 ddl, $p < 0.0001$ pour 2008-2011].

Le recours à l'IMG n'était pas lié au type de sévérité des cardiopathies chromosomiques (test du $\chi^2 = 2.42$, 2ddl, $p = 0.2981$ en 2002-2007 et test du $\chi^2 = 4.78$, 2 ddl, $p = 0.0914$).

3.6. Rapport interruption médicale de grossesse / diagnostic anténatal

Il n'existait pas de différence significative entre les cardiopathies totales des deux périodes quant au DAN associé à une IMG (OR = 1.226, IC95% = [0.814 ; 1.86], $p = 0.3088$).

3.6.1. 2002-2007

Pour 2002-2007, le taux d'IMG/DAN était de 16.8% des cardiopathies totales et était lié au type de sévérité des cardiopathies: 47.6% pour les SI, 28% pour les SII et 5.7% pour les SIII.

On remarquait que, 41.2% des cardiopathies totales ayant bénéficié d'un diagnostic anténatal avaient eu recours à une interruption médicale de grossesse.

Ce rapport était de 55.6% pour les cardiopathies de type SI, 45.5% pour les cardiopathies de type SII et 26.3% pour les cardiopathies de type SIII. Ces associations n'étaient pas significatives (test du Chi2 = 5.27, 2 ddl, p=0.0719).

Ces chiffres étaient de 41.7% quand les cardiopathies étaient d'origine chromosomique et 41% quand elles n'étaient pas d'origine chromosomique. Cette différence n'était pas significative non plus.

3.6.2. 2008-2011

Pour 2008-2011, le taux d'IMG/DAN était de 11.6% des cardiopathies totales et était également lié au type de sévérité des cardiopathies: 37.5% pour les SI, 15.8% pour les SII et 5.8% pour les SIII.

On remarquait que, 33.6% des cardiopathies totales ayant bénéficié d'un diagnostic anténatal avaient eu recours à une interruption médicale de grossesse. Ce rapport était de 56.3% pour les cardiopathies de type SI, 23.2% pour les cardiopathies de type SII et 32.7% des cardiopathies de type SIII. Ces associations n'étaient pas significatives (test du Chi2 = 2.45, 2 ddl, 0.2931).

Ces chiffres étaient de 46.34% quand une origine chromosomique était retrouvée et 27.8% quand cela n'était pas le cas. Cette différence n'était pas significative non plus.

IV. ANALYSE DES RESULTATS

1. ORIGINE ET TYPE DE SEVERITE

1.1. L'anomalie septale ventriculaire non chromosomique était l'anomalie cardiaque la plus fréquente à La Réunion.

Les cardiopathies d'origine non chromosomiques étaient les cardiopathies les plus fréquentes sur l'île de La Réunion pour les périodes 2002-2007 (83,4%), 2002-2008 (91.2%) et 2002-2011 (85.4%) et elles étaient plus fréquentes en 2008-2007 qu'en 2002-2007 (OR = 1.2, $p=0.0024$).

Parmi elles, les cardiopathies de type SIII représentaient 63% des cardiopathies non chromosomiques et 54% de toutes les cardiopathies congénitales pour 2002-2011.

L'anomalie septale ventriculaire représentait 64% des cardiopathies SIII non chromosomiques, 41% des cardiopathies non chromosomiques totales et 35% des cardiopathies congénitales au total. Elle représentait ainsi, de loin, l'anomalie cardiaque non chromosomique la plus fréquente pour 2002-2011, et même l'anomalie la plus fréquente de toutes les cardiopathies congénitales.

L'anomalie septale atriale était la seconde anomalie la plus fréquemment retrouvée pour les trois périodes, et elle était même plus fréquente en 2008-2007 qu'en 2002-2007 (OR = 1.7, $p=0.0002$).

Néanmoins, ces anomalies étaient moins fréquentes qu'en Europe (OR = 0.8 et 0.5 respectivement, $p<0.0001$ pour les deux).

1.2. L'anomalie septale atriale était l'anomalie chromosomique la plus fréquente sur l'île.

Les cardiopathies d'origine chromosomique représentaient 14.6% des cardiopathies pour 2002-2011, 16.7% pour 2002-2007 et 8.8% pour 2008-2011 et elles étaient moins fréquentes en 2008-2007 (OR = 0.6, $p=0.0055$).

Parmi elles, les cardiopathies de type SII représentaient 76% des cardiopathies chromosomiques et 19% des cardiopathies congénitales totales pour 2002-2011.

Le défaut septal atrio-ventriculaire représentait 64% des cardiopathies SII chromosomiques, 25% des anomalies chromosomiques totales et 4% des cardiopathies congénitales au total. Il représentait ainsi, de loin, l'anomalie cardiaque chromosomique la plus fréquente pour 2002-2011.

1.3. Les cardiopathies très sévères SI étaient plus fréquentes qu'en Europe.

Leur prévalence, toute origine confondue, était supérieure à La Réunion (0.76 contre 0.48 pour 1 000 N en Europe, OR=1.6, $p<0.0001$).

Elles représentaient 11% des cardiopathies non chromosomiques contre 8% des cardiopathies chromosomiques ($\text{Chi}^2 = 68.1$, 1 ddl, $p<0.0001$).

L'anomalie cardiaque très sévère non chromosomique la plus fréquente était l'hypoplasie du ventricule gauche pour les trois périodes suivi du ventricule unique et de l'anomalie d'Ebstein qui étaient même plus fréquentes qu'en Europe (OR = 2.7 et 2.9 respectivement, $p<0.0001$ pour les deux).

2. LES ANOMALIES ASSOCIEES

Elles représentaient 11% des cardiopathies d'origine non chromosomiques et 37% des cardiopathies chromosomiques.

L'anomalie associée non chromosomique la plus fréquente était la micro-délétion (32%) et particulièrement la micro-délétion 22q11 (27%). Ces dernières étaient le plus souvent liées à des cardiopathies de type SII (50%) et surtout le tronc artériel commun, et à des cardiopathies de type SIII (37%) et surtout l'anomalie septale atriale.

Lorsqu'elles avaient une origine syndromique génique, ces anomalies extracardiaques associées non chromosomiques étaient plus fréquentes pour les trois périodes, et elles étaient même plus fréquentes en 2008-2011 qu'en 2002-2007 (OR = 2.8 [1.625 ; 4.818], $p<0.0001$).

L'anomalie associée chromosomique la plus fréquente était la Trisomie 21 (37%). Elle était le plus souvent liée à des cardiopathies de type SII (75%) et surtout le défaut septal atrio-ventriculaire suivies des cardiopathies de type SIII (25%) avec l'anomalie septale ventriculaire. Aucune cardiopathie SI n'était liée au Syndrome de Down. Sa prévalence n'était pas significativement différente entre 2002-2007 et 2008-2011.

3. LE DIAGNOSTIC ANTENATAL

Il représentait 38% des cardiopathies congénitales en 2002-2011, 41% en 2002-2007 et 35% en 2008-2011.

Les cardiopathies d'origine chromosomique étaient plus fréquemment associées aux DAN pour les trois périodes : 2002-2001 (66%, test du Chi2 = 23.64, 1 degré de liberté, $p < 0.0001$), 2002-2007 (61% et test du Chi2 = 24.3, 1 ddl, $p < 0.0001$), et 2008-2011 (90% et test du Chi2 = 7.28, 1ddl, $p = 0.0069$). Il n'y avait par contre pas de différence significative entre 2002-2008 et 2008-2011.

Ainsi, puisque 76% des cardiopathies chromosomiques étaient de type SII, et que l'anomalie associée chromosomique la plus fréquente était la Trisomie 21 et que cette dernière était aussi le plus fréquemment associée aux cardiopathies SII avec notamment le défaut septal atrio-ventriculaire; le DAN d'une cardiopathie de ce type entraînait la réalisation d'une amniocentèse.

Lorsque l'origine était non chromosomique, son taux de prévalence était inversement proportionnel au type de sévérité de la cardiopathie. Ainsi, les cardiopathies de type SIII non chromosomiques n'étaient que faiblement diagnostiquées en anténatal ; celui-ci était amélioré si des anomalies extracardiaques étaient associées.

Le DAN se faisait pour 73% des cardiopathies, après la 22ème semaine de gestation, c'est-à-dire à l'échographie morphologique, permettant de mieux déceler les malformations. Les données de l'échographie du premier trimestre, avec la mesure de la clarté nucale (CN) à 12 semaines d'aménorrhée ont été insuffisantes pour analyser la part des clartés nucales élevées (> 3 mm) dans le diagnostic des cardiopathies congénitales.

Les cardiopathies étaient les plus fréquemment diagnostiquées lorsqu'elles étaient sévères de type SI et SII et d'origine non chromosomique (92% pour le ventricule unique, 89% pour l'hypoplasie du ventricule gauche, 76% pour le tronc artériel commun et 74% pour la transposition des gros vaisseaux et le défaut septal atrio-ventriculaire) et lorsqu'elles étaient non sévères et d'origine chromosomique (100% pour l'anomalie septal ventriculaire et 64% pour l'anomalie septale atriale).

4. INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE

Elle représentait 14% des cardiopathies congénitales en 2002-2011, 17% en 2002-2007 et 12% en 2008-2011.

Elle était davantage réalisée pour des cardiopathies d'origine chromosomique pour les trois périodes : 2002-2011 (29% et test du Chi2 respectifs = 20.18, 1 ddl, $p < 0.0001$), 2002-2007 (25% test du Chi2 = 4.08, 1 ddl, $p = 0.043$) et 2008-2011 (49% et test du Chi2 = 35.48, 1ddl, $p < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence significative entre 2002-2007 et 2008-2011.

De plus, lorsque l'anomalie était non chromosomique, l'IMG était proportionnellement liée à la sévérité de la cardiopathie. Les cardiopathies non chromosomiques SIII bénéficiaient donc rarement d'une IMG, dû à, la non sévérité de la cardiopathie et leur origine non chromosomique.

Ainsi, sur les trois périodes, elle était principalement réalisée pour les cardiopathies SI chromosomiques et SII non chromosomiques (56% pour le tronc artériel commun, 25% pour la transposition des gros vaisseaux et 30% pour le défaut septal atrio-ventriculaire pour les cardiopathies SII, et 63% pour l'hypoplasie du ventricule gauche et 48% pour le ventricule unique pour les SI).

5. RAPPORT IMG / DAN

Parmi les cardiopathies congénitales totales pour 2002-2011, 38% des fœtus porteurs de cardiopathies congénitales ayant bénéficié d'un DAN avaient subi une interruption médicale de grossesse.

Ce taux était de 34% pour 2002-2007 et de 41% pour 2008-2011. Il n'y avait pas de différence significative pour ces taux entre les deux périodes. Ainsi, même si ce taux était important, la majorité des cardiopathies congénitales bénéficiant d'un DAN n'étaient pas suivies d'une IMG et cette relation était restée stable sur 10 ans.

De plus, comme nous l'avons vu, une IMG avait principalement été réalisée lorsqu'un DAN était associé à une cardiopathie très sévère non chromosomique (57%) et à une cardiopathie non sévère chromosomique (60%).

Cependant, moins d'un tiers (26%) des cardiopathies chromosomiques sévères pouvant entraîner une IMG, n'avaient pas été diagnostiquées.

V. DISCUSSION DES RESULTATS

1. CARDIOPATHIES NON CHROMOSOMIQUES

1.1. Prévalence totale

1.1.1. 2002-2011

Nous rapportons d'après notre étude, un taux de prévalence totale des cardiopathies congénitales de 7.2 pour 1 000 N pour la période 2002-2011 avec un total de 1052 cas sur 146 263 naissances observées. Des variations annuelles sont observées allant pour le taux le plus bas de 5 pour 1 000 N en 2004 à 7.1 pour 1 000 N en 2009 pour le taux le plus haut et ceci pour l'ensemble des cardiopathies congénitales.

Ces taux restent néanmoins plus bas que ceux observés en Europe où l'on retrouve une prévalence totale moyenne de 8,1 pour 1 000 N entre 2002 et 2011, avec le taux le plus bas en 2004 (7.4 pour 1 000 N) et le plus haut en 2006 (8.6 pour 1 000 N).⁵

Comparés aux taux de prévalence des cardiopathies congénitales dans le monde, les prévalences moyennes en Europe et donc à La Réunion, sont inférieures à celles de l'ASIE qui bat le record avec une prévalence moyenne de 9.3 pour 1 000 N allant jusqu'à 18.7 pour 1 000 N pour La Chine⁵⁰ lors d'une étude faite sur le dépistage échographique et supérieures à celles de l'Amérique du Sud qui présente une prévalence moyenne de 6.9 pour 1 000 N.⁵¹

L'Afrique de l'Est, où une étude précise a pu être réalisée sur 4220 patients d'après le registre d'Ibadan, présente elle un taux d'incidence des cardiopathies congénitales très bas à 3.5 pour 1 000 N en 2012, représentant 1/8 de toutes les malformations congénitales.⁵²

Les taux de La Réunion sont, d'après nos connaissances, proches de ceux retrouvés en Inde avec une prévalence annuelle moyenne lors de différentes études effectuées jusqu'en 2008 allant de 6 à 8 pour 1 000 N pour 28 millions de naissances par an.

Cette variation étant due au manque de registres de données précis sur les naissances puisque la plupart d'entre elles se font encore à domicile sans surveillance médicale et ne peuvent donc être incluses lors d'études statistiques et que la mortalité infantile précoce liée à ces malformations ne permet pas non plus de recueil retardé auprès des écoliers.⁵³

1.1.2. 2002-2007 / 2008-2011

Il existait également des variations lors de l'étude comparative 2002-2007 contre 2008-2011 pour laquelle le taux de prévalence totale des cardiopathies congénitales était de 6.8 pour 1 000 N entre 2002 et 2007 contre 7.6 pour 1 000 N pour la période 2008-2011.

Cette différence peut principalement s'expliquer par le nombre 1.5 fois moins important de naissances sur la deuxième période alors que le nombre de cardiopathies congénitales observées reste élevé.

On constate donc que la prévalence des cardiopathies congénitales a augmenté sur les quatre dernières années. Cependant, l'étude spatiale sur l'impact des facteurs environnementaux et socio-économiques est en cours de développement pour cette évolution temporelle et ne nous permet pas d'étayer une argumentation étiologique précise à ce niveau.

Alors qu'en Europe, malgré une ascension multipliée par quinze des taux de prévalence totale des cardiopathies congénitales des années 1930 jusqu'en 1995 (0.6 pour 1 000 N à 9.1 pour 1 000 N), il existe une certaine baisse et stabilisation depuis les quinze dernières années.⁵

1.1.3. Explications

Les différentes causes suspectées peuvent être considérées comme étant les mêmes que celles citées dans l'article sur la période 2002-2007 puisque la tendance des résultats pour 2002-2011 est là même sur plusieurs plans.

1.1.3.1. *Limites de l'étude*

- ***Recueil de données***

Compte tenu de la nature rétrospective de la collecte de données, nous ne pouvons garantir l'exhaustivité des déclarations, même si le cadre d'enquêtes périnatales quotidien sur l'île, assurant la couverture du registre, et la prise de conscience de son personnel peut, cependant, limiter la portée de la sous-déclaration.

Ainsi, la différence entre les taux de prévalence totale des cardiopathies congénitales plus faibles à La Réunion par rapport à ceux retrouvés en Europe et dans le monde peut être due à une sous-estimation ou sous-régulation du nombre recueilli des cardiopathies congénitales d'origine non chromosomique de type non sévère (SIII) ou de sévérité inconnue (SIV) et non diagnostiquées en anténatal, étant donné qu'elles sont le plus souvent asymptomatiques sur le plan clinique et qu'elles peuvent donc très ne pas amener le clinicien à réaliser une échographie cardiaque en période néonatale, seul outil diagnostique fiable.

Ainsi, les nouveau-nés dont le diagnostic d'une telle cardiopathie n'a pas été fait par échographie fœtale en anténatal⁵⁴ ou au premier jour de vie⁵⁵ ou qui n'ont pas été hospitalisés⁵⁶ en période néonatale ni par la suite tout au long de la première année de vie (période d'inclusion de notre étude), ont de ce fait très bien pu échapper à notre surveillance.

Cela est notamment suspecté devant des taux de prévalence totale significativement plus faibles à La Réunion qu'en Europe pour des malformations cardiaques congénitales fréquentes et non graves cliniquement comme les anomalies septales ventriculaires, les anomalies septales auriculaires et les sténoses de la valve pulmonaire.

Ce biais est d'ailleurs contournable d'après les recommandations de la American Academy of Pediatrics (AAP), l'American Heart Association (AHA) et le American College of Cardiology Foundation (ACCF) préconisant le dépistage très fiable universel de toutes les cardiopathies congénitales par la mesure oximétrique du pouls à la naissance⁵⁷, même si cette mesure sert surtout à dépister quelques cardiopathies spécifiques de type SI et SII (l'hypoplasie du ventricule gauche et l'atrésie de la tricuspide pour les SI et le tronc artériel commun, la tétralogie de Fallot, la transposition des gros vaisseaux, l'atrésie de la valve pulmonaire et l'anomalie pulmonaire totale du retour veineux pour les SII).⁵⁸

- **Limites d'inclusion**

Nous n'avons pas inclus le canal artériel persistant dans notre étude alors que son taux de prévalence totale peut s'avérer être relativement important dans certaines études européennes comme celle faite en Islande⁵⁹ ou d'autres études dans le monde comme en Taiwan où le taux de prévalence des cardiopathies congénitales atteint 13.1 pour 1 000 N et le taux de prévalence totale du canal artériel persistant atteint 2 pour 1 000 N.⁶⁰ Il était de 0.13 pour 1 000 N sur l'île de La Réunion, de 2002 à 2011, avec 19 cas au total.⁵

Ceci est dû au fait que le cana artériel persistant peut être diagnostiqué en sur-dénombrement⁶¹ chez des nourrissons nés avant terme alors qu'il ne devrait pas être pris pour une cardiopathie congénitale puisque ce dernier est physiologiquement présent chez tous les fœtus jusqu'à la 34^{ème} semaine de gestation.

1.1.3.2. Facteurs externes

Ensuite, comme expliqué dans l'article, nous savons d'après la littérature, que l'Ile de La Réunion est beaucoup moins exposée à la plupart des polluants aériens⁶² (monoxyde de carbone, oxydes d'azote, ozone, particules matérielles en suspension inférieures à dix micromètres de diamètre, plomb, benzène, pollens); ceci principalement grâce à un développement industriel pauvre et un nettoyage régulier de l'air (sel de mer et éoliennes⁶³).

Cependant le dispositif de surveillance de l'Observatoire Réunionnais de l'Air (ORA), association agréée par le Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement pour la surveillance de la qualité de l'air à La Réunion, est composé au 31 décembre 2010 de seulement 15 stations fixes réparties sur le territoire de l'île de la Réunion, de 2 stations mobiles et d'un laboratoire mobile. Ceci rend les résultats des mesures difficilement extrapolables à l'île entière et ils sont donc à interpréter avec nuance.⁶⁴

De plus, cet état de faits positif de la qualité de l'air à La Réunion est très récent puisque jusqu'en 2000, les polluants atmosphériques, dont particulièrement le monoxyde d'azote, présentaient une concentration atmosphérique significativement élevée et ceci surtout à cause des activités anthropogéniques en essor et de la circulation routière importante liée au nombre constamment grandissant de la population.⁶⁵ Et pour le dioxyde de sulfure, les taux mesurés sont apparus parfois légèrement en excès et surtout lors d'activités volcaniques intenses.⁶⁶⁻⁶⁷ Mais l'association d'une haute concentration aérienne en dioxyde de sulfure à des cardiopathies congénitales est très controversée. En effet, une étude réalisée au Texas⁶⁸ montrait qu'il existait une association significative entre son exposition durant la grossesse à des taux élevés et la présence d'une anomalie septale ventriculaire à la naissance, alors qu'une autre étude réalisée en Angleterre⁶⁹, montrait elle, que sa concentration aérienne élevée était plutôt associée à des taux de prévalence totale très bas de cardiopathies congénitales.

Dans tous les cas, ces polluants aériens font partie des quelques facteurs de risque des cardiopathies congénitales reconnus dans des études récentes⁷⁰⁻⁷¹ En effet, dans une étude faite dans le Nord-Est de l'Angleterre entre 1993 et 2003, on concluait à l'association entre l'exposition au monoxyde de carbone et la présence d'une sténose de la valve pulmonaire, celle au monoxyde d'azote et la présence d'une tétralogie de Fallot et celles des deux gaz aux anomalies septales ventriculaires.⁷²

1.1.3.3. Facteurs internes pendant la grossesse

Une étude grecque réalisée entre 2006 et 2009 montrait qu'il existait un lien significatif entre l'exposition au tabac en période péri-conceptrice et le risque accru de survenue de cardiopathies congénitales en période néonatale.⁷³ Selon cette étude, il existerait même un effet dose de l'exposition au tabac puisque l'incidence des cardiopathies congénitales chez les femmes non fumeuses était de 35,8% alors que celle des femmes fumant moins de 10 cigarettes par jour était de 55.3% et celles qui fumaient plus de 11 cigarettes par jour avait une incidence de 64.3%.

L'article souligne le caractère particulièrement faible du pourcentage de femmes (11.5%) qui fument pendant la grossesse à La Réunion pour 2002-2007 et apportent ainsi un stress oxydatif supplémentaire à l'embryon, comparé à d'autres pays de l'ouest, où ce taux s'élève jusqu'à 20%.⁷⁴ Ce taux nous est inconnu pour La Réunion pour la période 2008-2011.

Par ailleurs, d'après nos connaissances actuelles, nous savons qu'il existe, en plus du tabac, plusieurs substances tératogènes à visée cardiaque et capables de susciter des malformations incluant l'acide rétinoïque, le nitrofen, l'éthanol, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, le trichloro-éthylène et le thalidomide.⁷⁵

Ils engendrent de vastes désordres génétiques exprimés de façon précoce chez l'embryon ou plus tard dans la petite enfance, en altérant l'équilibre des facteurs stimulateurs ou inhibiteurs de la transcription génique.⁷⁶

Le pourcentage de femmes à La Réunion ayant été exposé à une ou plusieurs de ces molécules pendant la gestation étant très faible, voire nulle pour certaines, durant la période de notre étude ; cela a donc pu diminuer l'étendue des cardiopathies congénitales à un niveau régional.

1.1.3.4. Conditions de reproduction

Comme mentionné dans l'article, une prévalence aussi basse pour certaines cardiopathies congénitales à La Réunion est d'autant plus surprenante que la population reproductive sur l'île combine plusieurs autres conditions qui devraient promouvoir les malformations cardiaques.

- **L' age parental**

Tout d'abord, l'âge élevé des parents avec un taux considérable de mères et de pères âgés de plus de 40 ans (4%).⁷⁷⁻⁷⁸ En effet, l'augmentation de l'âge maternel entraîne des effets considérables sur la baisse de la fécondabilité et sur l'augmentation du risque d'avortements spontanés qui double entre 20–24 ans et 40–44 ans. Les autres effets portent, sur la santé maternelle (morts maternelles et pathologies graves) et sur l'issue des grossesses (naissances multiples, prématurité, hypotrophie et anomalies congénitales).⁷⁹

En ce qui concerne les cardiopathies congénitales, la littérature décrit que l'âge avancé chez la mère au-dessus de 40⁸⁰ ans et au-dessus de 35⁸¹ ans chez le père, peut être considéré comme un facteur de risque de survenue de cardiopathie congénitale chez le fœtus.

Cependant, une étude libanaise réalisée entre 1999 et 2006 sur 284 nouveau-nés porteurs du syndrome de Down montrait que l'âge maternel était de façon significative et puissante, inversement proportionnel à la survenue d'une cardiopathie congénitale. En effet, quand l'âge maternel dépassait 32 ans, ce risque disparaissait.⁸²

- **La consanguinité**

Elle est très faible pour les premières générations de l'île⁵³, et s'est inévitablement étendue au fil des années et des générations au sein d'une population petite et fermée. On observait ainsi un accroissement rapide pour atteindre son niveau actuel qui est stable (coefficient de consanguinité = 0.008, calculé à partir d'un coefficient de parenté préétabli). Ses effets peuvent se manifester par l'apparition de maladies rares, notamment des transmissions autosomiques récessives comme l'hypoplasie du ventricule gauche et le ventricule unique, et parfois d'autres malformations congénitales. D'ordre général, elle entraîne une morbidité des individus consanguins par l'accroissement de leur mortalité à un âge jeune, la diminution de leur fécondité et la diminution de leur performance dans les activités normales.

- **L'obésité**

Il y a aussi la proportion croissante de l'obésité.⁸⁴⁻⁸⁵ En effet, une étude réalisée entre 2001 et 2011 au groupe hospitalier sud de La Réunion montrait qu'il existait 18.7% de femmes présentant une obésité et 2.44% de femmes présentant une obésité morbide (BMI>40). Ces dernières sont plus âgées, multipares et présentent un risque plus important d'antécédents cardio-vasculaires.⁸⁶

- **Le diabète gestationnel**

Enfin, le diabète gestationnel qui représente un pourcentage de 7.4% des femmes enceintes dans la population du sud de l'île dans une étude réalisée entre 2001 et 2004.⁸⁷ Ces patientes présentaient un IMC important avec un taux d'obésité marqué ainsi qu'une hypertension artérielle chronique, susceptibles de porter atteinte au développement embryonnaire.

Dans une autre étude de dépistage du diabète gestationnel, une analyse uni-variée montrait que les facteurs de risque retenus étaient l'âge, les antécédents familiaux de diabète et les antécédents de macrosomie lors d'une grossesse précédente.⁸⁸ Par conséquent, nous savons qu'il existe une sous-estimation grandissante du risque de diabète pré-gestationnel liée à ces facteurs de risque⁸⁹ comme cela a déjà été vu auprès des femmes présentant une grande multiparité.⁹⁰

1.2. Prévalence selon le type de sévérité

1.2.1. Très sévères et Sévères (SI/SII) vs Non sévères (SIII)

Alors que pour la période étudiée dans l'article (2002-2007), on remarquait de façon intéressante que le taux de prévalence totale des SI et des SII à La Réunion se superposait à celui de l'Europe (2.06 pour 1 000 N contre 2.03 pour 1 000 N respectivement), on observe lors de notre étude que pour la période 2002-2011, ces taux sont différents et supérieurs pour La Réunion (2.07 pour 1 000 N contre 1.89 pour 1 000 N en Europe).

Cette différence s'explique comme nous l'avons déjà évoqué, par le taux de prévalence peu important des cardiopathies totales à La Réunion sur les dernières années à l'opposée d'une stabilité remarquable en Europe.

Par ailleurs, l'article faisait porter notre attention sur le fait que la proportion des cardiopathies congénitales SI et SII pour 2002-2007 était beaucoup plus importante à La Réunion qu'en Europe (40% contre 28% respectivement). Ceci est toujours le cas dans notre étude où elles représentent 33% des cardiopathies congénitales d'origine non chromosomique totales à La Réunion contre 26% en Europe.

Cette notion nous permet de considérer, comme dans l'article, que les cardiopathies non sévères SIII sont responsables de la faible prévalence générale des cardiopathies congénitales à La Réunion pour 2002-2011 par rapport à l'Europe.

Cependant, il existe une augmentation de 10% de la prévalence totale des SIII à La Réunion depuis ces dernières années (de 3.5 pour 1 000 N en 2002-2007 à 4.5 pour 1 000 N en 2008-2011) alors qu'il existe toujours dans notre étude une sous-estimation de ce taux liée aux nouveau-nés non diagnostiqués lors de la première semaine de vie et perdus de vue par la suite, notamment au niveau des anomalies septales atriales non diagnostiquées de façon beaucoup plus marquée pour la première période que pour la deuxième. Ceci nécessite donc de plus amples investigations.

1.2.2. Cardiopathies SI/SII plus fréquentes sur l'île

Concernant les cardiopathies congénitales SI/SII plus fréquentes à La Réunion par rapport à l'Europe, les plus fréquentes en 2002-2011 étaient comme pour 2002-2007 le ventricule unique et l'anomalie d'Ebstein pour les SI, et le tronc artériel commun et le défaut septal atrio-ventriculaire pour les SII.

- **Ventricule Unique**

En effet, comme pour 2002-2007, la prévalence totale du ventricule unique à La Réunion, toute origine confondue, est trois fois supérieure à celle retrouvée en Europe pour 2002-2011⁵ (0.17 pour 1 000 N contre 0.06 pour 1 000 N respectivement) et toujours deux fois plus importante que celle de la France⁹¹ 0.08 pour 1 000 N d'après le registre de Paris et 0.09 pour 1 000 N pour ceux des registre d'Alsace et d'Auvergne) où il représente 0.5 à 1.5% de toutes les cardiopathies congénitales.⁹²

Le taux de prévalence élevé du ventricule unique de La Réunion est devancé par Malte (0.21 pour 1 000 N), mais nous n'avons pas encore pu mettre en évidence si ce taux était lié à la consanguinité ou au diabète de type I comme montré auparavant dans la littérature.⁹³⁻⁹⁴

- **Anomalie d'Ebstein**

De la même façon, pour la période 2002-2011, le taux de prévalence totale de l'anomalie d'Ebstein d'origine non chromosomique (0.12 pour 1 000 N) à La Réunion, comme pour 2002-2007, excède de plus de la moitié, le taux de prévalence total observé en Europe (0.04 pour 1 000 N) et en Amérique du Nord (0.05 à 0.07 pour 1 000 N).⁹⁵⁻⁹⁶

La Réunion se place ainsi toujours à la seconde position Européenne tout de suite après Paris (0.13 pour 1 000 N).⁵

De plus, ce taux élevé à La Réunion n'est toujours pas lié, dans notre étude, à l'existence dans les antécédents, de jumeaux, de cardiopathies congénitales dans la famille, de fausses couches, d'utilisation de benzodiazépines, de prédisposition raciale, d'un âge maternel avancé ou de conception saisonnière, comme montré dans la littérature auparavant.⁸⁰⁻⁸¹

Il faut savoir que l'anomalie d'Ebstein est aujourd'hui l'anomalie la plus facilement diagnostiquée par échographie et était avant les années 1950 la plus facilement diagnostiquée par autopsie même si elle ne représente pourtant que moins de 1% des cardiopathies congénitales totales.⁵⁰

- **Tronc Artériel Commun**

Le tronc artériel commun, toute origine confondue, est également, comme pour 2002-2007, plus de deux fois plus fréquemment retrouvé sur l'île (0.16 pour 1 000 N) qu'en Europe (0.07 pour 1 000 N) et qu'en France (0.04 pour 1 000 N à Paris et 0.09 pour 1 000 N en Auvergne/Alsace).⁵ Il représente 0.7 à 2.5% des cardiopathies congénitales.⁹⁷ Notre hypothèse porte sur le fait qu'il existe de plus en plus une bonne couverture diagnostique par autopsie, étant donné que les 2/3 des troncs artériels communs subissent une interruption médicale de grossesse amenant à l'autopsie.

De plus, comme observé dans une étude faite au Texas, la proportion grandissante des femmes obèses et âgées pourrait également jouer un rôle important dans son incidence élevée.⁹⁸ La prise en compte actuellement de nouvelles variables (comme l'IMC des femmes gestantes) dans notre recueil permettra à l'avenir d'étudier son influence sur les cardiopathies.

L'origine de cette anomalie est souvent liée à une micro-délétion 22q11 dans 30 à 35% des cardiopathies congénitales dans le cadre de la maladie de Di George. De l'autre côté, 22% des cardiopathies non chromosomiques associées à un tronc artériel commun présentent une micro-délétion 22q11.⁹⁹ Dans notre étude 2002-2011, on retrouve 6 cas présentant un tronc artériel commun associé à une micro-délétion 22q11 sur 31 micro-délétions 22q11 au total (19.4%).

- **Défaut Septal Atrio-Ventriculaire**

Enfin, le défaut septal atrio-ventriculaire est un autre poids pour l'île. Son taux de prévalence totale pour 2002-2011 est même plus de deux fois plus important que celui retrouvé en Europe (0.34 pour 1 000 N contre 0.17 pour 1 000 N respectivement).

Comme pour 2002-2007, il représente avec la transposition des gros vaisseaux, les anomalies non chromosomiques de type SII les plus fréquentes (prévalence totale superposable à celle de l'Europe : 0.32 pour 1 000 N).

Une telle prévalence est dépassée par seulement deux registres en Europe ; celui de la Belgique (Hainaut) et du Danemark (Odense).⁵ Et nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre le défaut septal atrio-ventriculaire et la présence d'un diabète maternel, d'une utilisation d'antitussifs, d'antécédents familiaux de cardiopathies congénitales ou d'exposition paternelle à une radiation ionisante.

Comme pour 2002-2007, l'origine chromosomique prédomine pour plus de la moitié de tous les cas de défaut septal atrio-ventriculaire pour 2002-2011 également : 50 cas sur 89 (56%). Ainsi, 39 cas possèdent une origine chromosomique, dont le syndrome de DOWN pour 32 d'entre eux (82%), l'anomalie chromosomique associée au défaut septal atrio-ventriculaire la plus retrouvée dans la littérature.¹⁰⁰

De plus, il est à noter que, d'après la littérature, il existe une corrélation d'incidence très forte entre le défaut septal atrio-ventriculaire et la tétralogie de Fallot et ceci, surtout dans le syndrome de Down, laissant penser à une base de développement embryologique commune pour les deux anomalies. L'atteinte chromosomique de la Trisomie 21 entraînerait alors une modification des cellules pro-génitrices du cœur et ceci avant d'entrer dans le tube cardiaque.¹⁰¹ Toutefois, dans notre étude de 2002-2011, nous ne comptons que 6 cas de tétralogie de Fallot associés à un syndrome de Down sur 40 cas au total (15%).

1.2.3. Facteurs d'influence sur la prévalence

1.2.3.1. Les progrès technologiques en matière de diagnostic anténatal

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, l'avancée technologique a permis une meilleure maîtrise du diagnostic prénatal pouvant ainsi expliquer l'essor de la prévalence des cardiopathies congénitales depuis ces dernières années.¹⁰²

Cependant, un diagnostic anténatal réalisé très précocement pendant la gestation (entre la 16^{ème} et 20^{ème} semaine d'aménorrhée), n'entraîne pas d'influence sur les taux de prévalence de façon significative.

Dans notre étude, pour 320 cardiopathies congénitales sur 1052 au total, toute origine confondue, un diagnostic anténatal avait été fait avant la 22^{ème} semaine de gestation (soit 81% du DAN en général). On peut donc dire que la plupart des DAN sont précoces, et qu'ils n'entraînent pas de modification de la prévalence totale des cardiopathies congénitales.

1.2.3.2. Les clusters géographiques

L'article stipulait qu'aucun cluster géographique n'avait été mis en évidence pour l'étude sur 6 ans. Nous n'avons, nous, pas étudié cette notion dans notre série.

Cependant, des études sont actuellement en cours même si cela est toujours très difficile à étudier de façon précise¹⁰³, parce qu'il existe une certaine homogénéité de la prévalence des cardiopathies congénitales sur le territoire réunionnais.¹⁰⁴

1.2.3.3. L'hérédité liée au chromosome X

Les cardiopathies congénitales sévères et très sévères semblaient être davantage observées chez les nouveau-nés de sexe masculin (61 nouveau-nés masculins contre 50 nouveau-nés féminins pour les SI et 130 contre 112 respectivement pour les SII) mais les tests étaient non significatifs.

Ceci pouvant être la conséquence épurative d'un stress oxydatif important chez les fœtus de sexe masculin.¹⁰⁵ En effet, d'après la littérature, il semblerait qu'il existe des cardiopathies congénitales impliquées dans l'hérédité récessive liée au chromosome X.¹⁰⁶

1.2.4. Cardiopathie moins fréquente sur l'île : La coarctation de l'aorte

Nous observons, comme pour 2002-2007, que la coarctation de l'aorte était bien moins fréquente sur l'île de La Réunion, pour 2002-2011 également. Son taux de prévalence totale est de 0.2 pour 1 000 N à La Réunion contre 0.37 pour 1 000 N en Europe. Elle représente 4 à 6% des cardiopathies congénitales et sa prévalence totale est de 0.4 pour 1 000 N aux Etats-Unis (Atlanta).¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

Le diagnostic prénatal de la coarctation de l'aorte reste encore difficile à réaliser,¹⁰⁹ mais il se fait pour la plupart des cas à la naissance ou avant la fin de la première année de vie au maximum. De ce fait, la sous-estimation du recueil de données devient presque nulle.

On sait d'après la littérature, et notamment d'après la première étude réalisée à ce sujet en Australie sur une large cohorte de sujets, qu'il existe une association significative de la coarctation de l'aorte et du Syndrome de Turner.¹¹⁰ En effet, les résultats de l'étude montraient que 5.3% des sujets porteurs d'une coarctation de l'aorte étaient atteints d'un Syndrome de Turner. Cependant, de 2002 à 2011, sur les 29 cas de coarctation de l'aorte observés, 28 sont d'origine non chromosomique et 1 est associé à une diploïdie du chromosome X, mais aucun ne présente de Syndrome de Turner.

Enfin, la littérature nous prouve aussi que la coarctation de l'aorte chez le fœtus est le plus souvent transmise par des parents dont la différence d'âge est assez marquée, avec des pères significativement plus âgés que les mères.¹¹¹ Pour notre étude, de 2002 à 2011, on note une moyenne d'âge de 34 ans chez les pères et de 29 ans chez les mères des nouveau-nés porteurs d'une coarctation de l'aorte. Mais il ne faut néanmoins pas oublier que l'âge du père reste souvent inconnu dans le recueil de nos données (33.3%).

2. CARDIOPATHIES CHROMOSOMIQUES ET TRISOMIE 21

Dans l'article étudiant la période 2002-2007, le pourcentage des cardiopathies congénitales d'origine chromosomique à l'île de La Réunion (12,5%) se superposait à celui retrouvé en Europe (12%) et la proportion liée au Syndrome de Down était par contre inférieure sur l'île (50%) que celle observée sur le continent (58%).⁵

Nous remarquons dans notre étude que ce rapport change. En effet, on observe plus de cardiopathies congénitales associées à une origine chromosomique (14.6%) à La Réunion pour 2008-2011 que pour 2002-2007 face à un pourcentage pourtant stable en Europe (11%). D'autre part, parmi ces cardiopathies chromosomiques, seulement 37% sont liées au Syndrome de DOWN sur l'île pour 2002-2011 contre toujours 58% en Europe. Cependant ces résultats ne sont pas significatifs.

Pour 2002-2011, la proportion du défaut septal atrio-ventriculaire liée à une origine chromosomique est de 44% pour la Réunion et de 56% pour l'Europe.

Par ailleurs, dans notre étude, pour les 37% des cardiopathies chromosomiques ayant pour cause une Trisomie 21 à La Réunion, l'anomalie cardiaque congénitale retrouvée pour plus de la moitié des cas était le défaut septal atrio-ventriculaire (56%).

D'autre part, 82% des nouveau-nés porteurs d'un défaut septal atrio-ventriculaire d'origine chromosomique présentaient un Syndrome de DOWN. Ce taux a augmenté de 10% par rapport à 2002-2007 à La Réunion alors qu'il est resté stable en Europe (48%).¹⁰²

Suivaient ensuite l'anomalie septale ventriculaire (19%) puis la Tétralogie de Fallot (10.5%). Ce qui revient à dire que 44% des anomalies septales ventriculaires et 66.7% des Tétralogies de Fallot étaient associées au Syndrome de DOWN.

La baisse de la proportion de cardiopathies congénitales d'origine chromosomique liées à un Syndrome de DOWN en 2002-2011 par rapport à 2002-2007 peut s'expliquer par la présence, en proportion plus importante, d'autres anomalies chromosomiques associées aux cardiopathies congénitales, et qui ont été découvertes chez des fœtus avant la 20^{ème} semaine de gestation. Pour 2002-2011, il existait une Trisomie 18 dans 11% des cas, une Trisomie 13 pour 4.5% des cas, une Trisomie 22, Trisomie partielle du 5 et une Délétion 9p22 pour 1.3 % .

3. IMPACT DU DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le taux de diagnostic anténatal des malformations congénitales a plus que doublé (de 12 à 32%) en France depuis ces 35 dernières années.¹¹²

Cela étant principalement dû aux progrès du savoir médical, aux avancées technologiques et à la sensibilisation envers la nécessité de dépistage d'anomalies congénitales viables mais associées à une morbi-mortalité importante et entraînant un gros enjeu de santé publique.

A La Réunion, environ un tiers (37.5%) des cardiopathies congénitales ont bénéficié d'un diagnostic prénatal pour la période 2002-2011, contre 36.5% pour 2002-2007 et 34.5% pour 2008-2011. Cette différence n'est pas significative.

Le taux le plus bas de diagnostic anténatal était retrouvé pour les cardiopathies congénitales les plus fréquentes mais les moins sévères : les cardiopathies congénitales non-chromosomiques de type SIII avec l'association à un diagnostic anténatal pour 16% d'entre elles alors que le même taux était de 12.5% pour 2002-2007.

Et le taux le plus haut était retrouvé pour les cardiopathies les moins fréquentes mais les plus sévères : les cardiopathies congénitales chromosomiques de type SI ont bénéficié d'un diagnostic anténatal pour 91.7% d'entre elles alors que le même taux était de 87.5% pour 2002-2007.

De la même façon, pour 2002-2011, on remarque que 42,7% des cardiopathies congénitales chromosomiques de type SIII et 81,8% des cardiopathies congénitales non chromosomiques de type SI ont bénéficié d'un diagnostic anténatal alors que ces taux étaient de 57.1% et 84,9% respectivement pour 2002-2007. On voit que ces taux ne sont pas très différents et qu'ils se rapprochent le plus des registres Français également.¹¹³

4. RECOURS A L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE

D'après la même étude que citée pour le DAN, le taux d'interruption médicale de grossesse a augmenté de la même façon en France en terme de proportions depuis ces 35 dernières années⁵⁰ et on en conclut que, plus une anomalie congénitale est détectée chez un fœtus, plus une interruption médicale de grossesse est susceptible d'avoir lieu. Cependant, cela n'a pas été remarqué au niveau des cardiopathies congénitales sur notre période de 10 ans à l'île de La Réunion où ce taux est resté stable entre 2002-2007 et 2008-2011.

Les cardiopathies congénitales sont moins facilement détectées que les anomalies du tube neural par exemple, et ce sont davantage les cardiopathies chromosomiques qui présentent un risque de subir une interruption médicale de grossesse, et ceci surtout lorsque de multiples anomalies sont présentes chez le même fœtus.¹¹⁴

La contribution du DAN entraînant une IMG des fœtus porteurs de cardiopathies congénitales, toute origine confondue, à La Réunion pour la période 2008-2011 est de 11.6%. Ce taux était de 16.8% pour 2002-2007. Sur 2002-2011, ce taux est supérieur (14.4%) à celui de l'Europe (7.8%), mais inférieur à ceux retrouvés en France (entre 16 et 25%).

Bien que les femmes et les familles à La Réunion puissent être plus retissant à la pratique d'une interruption médicale de grossesse à cause de croyances religieuses, la différence retrouvée avec le taux européen peut être d'abord expliquée, comme nous l'avons déjà vu, par une plus grande proportion de cardiopathies congénitales non-chromosomiques sévères et très sévères (SI/SII) sur l'île (33%) qu'en Europe (26%). Ainsi, le taux d'interruption médicale de grossesse à La Réunion des cardiopathies SI/SII non-chromosomiques était de 29.4% pour 2002-2011, supérieur à celui retrouvé en Europe (15%). Ces taux sont superposables à ceux retrouvés en 2002-2007 (24.3 et 14% respectivement).

Nous avons donc vu que le recours à l'IMG dépend soit de la sévérité de la cardiopathie congénitale, de son caractère syndromique ou non, ou les deux, et du caractère associé à d'autres anomalies.

Dans notre étude, le taux d'IMG après qu'un DAN ait été établi pour les cardiopathies congénitales très sévères SI, était presque équivalent, que la cardiopathie soit d'origine chromosomique (55%) ou non (52%).

Pour les cardiopathies congénitales de type SII, l'article, à la fin du paragraphe Discussion, concluait sur la période 2002-2007, de la même façon que pour les cardiopathies congénitales de type SIII, que nous allons voir juste après, alors que pour 2002-2011, nous remarquons qu'elles suivent plutôt la tendance des cardiopathies congénitales de type SI, à savoir, le recours à une IMG pour 23% des cas quand une anomalie chromosomique était associée et 25% quand il n'y avait pas d'anomalie chromosomique associée.

Par contre, cette différence était élargie pour les cardiopathies congénitales de type SIII pour lesquelles ces taux étaient de 28% lorsqu'une anomalie chromosomique était associée et de 3% lorsqu'elles étaient non-chromosomiques ; la décision de recours à une IMG tenait alors compte d'autres anomalies éventuelles associées.

5. APPORTS ET PERSPECTIVES

Ce travail fournit de précieuses indications sur les types de malformations cardiaques congénitales dans un milieu tropical protégé des principaux polluants aériens.

Sur une île située à 12h de vol d'un centre de chirurgie cardiaque français, le taux de recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse proches de ceux des normes européennes peut être lié aux difficultés de transférer les enfants à un tel centre situé à 9 335 kilomètres.

Ainsi, comme l'article, notre étude apporte son soutien à promouvoir un centre de cardiologie pédiatrique à La Réunion qui pourrait bénéficier à l'ensemble de la population de la région de l'océan Indien, ou à promouvoir les collaborations avec l'Afrique du Sud, ce qui pourrait être plus rentable et aussi intéressant à des fins de collaboration internationale.

CONCLUSION

Entre 2002 et 2011, la charge des cardiopathies congénitales à l'île de La Réunion, représentait 7.2 pour 1 000 de toutes les naissances et 5.9 pour 1 000 des naissances vivantes. Sur 862 fœtus nés vivants porteurs d'une cardiopathie congénitale 68.7% étaient des anomalies cardiaques non sévères SIII, nécessitant une simple surveillance médicale et échographique durant la petite enfance et l'enfance.

Comme pour 2002-2007, la coarctation de l'aorte était moins fréquente qu'en Europe pour 2008-2011 et les prévalences du ventricule unique, de l'anomalie d'Ebstein, du tronc artériel commun et du défaut septal atrio-ventriculaire sur l'île étaient largement supérieures à celles de l'Europe pour 2008-2011, et elles étaient même supérieures que celles retrouvées à La Réunion en 2002-2007. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence d'éléments familiaux ou environnementaux pouvant expliquer cette proportion élevée de cardiopathies sévères.

En ce qui concerne les cardiopathies non sévères, leur prévalence était toujours prédominante sur l'île mais restait inférieure par rapport à l'Europe. Cependant, elle devenait plus importante en 2008-2011, laissant à supposer que les biais de recueil soupçonnés lors de l'étude 2002-2007 ont pu s'amender ces dernières années.

Sur dix ans, le diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales très sévères ou d'origine chromosomique n'influçait pas sur le recours à l'interruption médicale de grossesse pour ces cardiopathies à La Réunion et leur taux conservaient des valeurs proches à celles retrouvées en Europe, alors même que leur éloignement géographique représentait la distance la plus courte à parcourir pour une prise en charge chirurgicale cardiaque.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS, «Anomalies congénitales », Aide-mémoire n°370, Janvier 2014.
2. De Vigan C, Khoshnood B., Lhomme A., Vodovar V., Goujard J., Goffinet F., « Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population : twenty years of surveillance by the Paris registry of congenital malformations. » J Gynecol Obstet Biol Reprod, Paris, 2005, 34 : 8-16.
3. «Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe», Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25 6-11.
4. Julien I E Hoffman et Samuel Kaplan, « The Incidence of Congenital Heart Disease », Journal of the American College of Cardiology 39, no 12, 19 juin 2002 : 1890- 1900.
5. Helen Dolk, Maria Loane, et Ester Garne, « Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005 », Circulation 123, no 8,3 janvier 2011: 841- 849.
6. E Robert-Gnansia et al., « Épidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales », EMC - Cardiologie-Angéiologie 1, no 2 (mai 2004): 140- 160.
7. Joshua Copel, MD, « Prenatal sonographic diagnosis of foetal cardiac anomalies », 19 décembre 2013.
8. Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan Group, « Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 european registries » Ultrasound Obstet Gynecol, 2001, 17 : 386-391.
9. Ronan Bonnefoy, « Evaluation de la performance et de la qualité du diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales en Indre-Et-Loire sur une période de 15 ans » Thèse d'exercice, Université François Rabelais, Tours, 2009.
10. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al., « Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease » Prenat Diagn, 1998, 18 : 801-807.
11. Management of birth defects and haemoglobin disorders : report of a joint WHO-March of Dimes meeting. Geneva, Switzerland, 17-19 May 2006. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006.
12. Bourdial H, Jamal-Bey K, Edmar A, Caillet D, Wuillai F, Bernede-Bauduin C, Boumahni B, Robillard PY, Kauffmann E, Laffitte A, Touret Y, Cuillier F, Fourmaintraux A, Alessandri JL, Gérardin P, Randrianaivo H «Congenital heart defects in La Reunion Island: a 6-year survey within a EUROCAT-affiliated congenital anomalies registry. », Cardiology in the Young, 2012, 22(5):547-557.
13. Rapport du secrétariat, Malformations Congénitales, 63ème assemblée mondiale de la santé, Point 11.7 de l'ordre du jour provisoire, A 63/10, 1er avril 2010, Organisation Mondiale de La Santé.
14. Mary Esther Gauden, « Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions », Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology 296, no 1- 2,décembre 1992: 69- 88.
15. Isabelle Perthus, Emmanuelle Amar, Catherine De Vigan, Bérénice Doray, Christine Francanne, «Etat des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008», numéro thématique : registre de malformations congénitales, Institut de Veille Sanitaire, Bulletin épidémiologique hebdomadaire Juillet 2008 n°28-29, page 246.
16. site internet Eurocat, www.eurocat-network.eu, rubrique about us.
17. Robert R. et Collin G., « Découvrir le Patrimoine géologique de la France, île de La Réunion candidate au patrimoine mondiale de l'Unesco, » Géosciences n°7-8, mars 2008, Pages 80 à 86.
18. Jean-Luc Mathieu, « Histoire des DOM-TOM», Presses Universitaires de France, pages 63 à 74.
19. Dubut V, Muraïl P, Pech N, Thionville MD, Cartaul F., « Inter-and-extra-Indian admixture and genetic diversity in Reunion Island revealed by analysis of mitochondrial DNA. » Ann Hum Genet, 2009, 17 : 314-334.
20. H Flodrops et al., « Aspects cliniques et spécificités génétiques de la mucoviscidose à l'île de la Réunion », Archives de Pédiatrie 10, no 11 novembre 2003: 955- 959.
21. Projet de Soins réunion-Mayotte, Schéma d'organisation des soins, site internet ARS Océan-Indien, 24 Juillet 2013.
22. Guang-ju Cai et al., « Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review », American Journal of Obstetrics and Gynecology.
23. Murugaiyan Vijaya et al., « Differential gene expression profiles during embryonic heart development in diabetic mice pregnancy », Gene 516, no 2, 10 mars 2013: 218- 227.
24. Cateau C. et De Singly C., ARS Océan-Indien, Dossier Statistique La Réunion, Etat de Santé, Octobre 2010.
25. Ngwezi P., « Environmental Toxins during pregnancy Linked to Heart Defects in children, Alberta, Canada » American Heart Association, novembre 2013.
26. ORS La Réunion, Les indicateurs autour de la grossesse, Tableau de Bord, Novembre 2012, Page 12.
27. Site internet de l'hôpital Felix Guyon, Espace CHU, Liens utiles, Association et bénévolat, article 96.
28. Registre des malformations congénitales à La Réunion, Présentation du registre, Mai 2011.
29. Encyclopédie Universalis en ligne.
30. Cardiopathies Congénitales, Encyclopédie médico-chirurgicale Elsevier, Paris, Radiodiagnostic-Cœur-Poumon, 32-015-A-12, Pédiatrie, 4-070-A-05, 1999, Page 6.
31. Le Foll J., «Contribution à l'étude des cardiopathies congénitales des sujets atteints de trisomie 21: étude rétrospective sur douze ans», Thèse de Doctorat, France, 1985.
32. Rankin J, Chadwick T, Natarnjan M, Howel D, Peasre MS Pless-Mullohi T, «Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies.», Environ Res, 2009, 109 :181-187.
33. Epidémiologie des polluants atmosphériques et analyse critique des publications internationales, Extrapol n°29, Septembre 2006, page3
34. Non inherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge Scientific Statement From the American Heart Association Councilon Cardiovascular Disease in the Young Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007, 115,2995-3014.
35. Boegli Y., Chassot PG.,Précis d'anesthésie cardiaque, volume 4.1, chapitre 14, Classification des cardiopathies congénitales, Juin 2008, mise à jour Novembre 2012.
36. EUROCAT Guide 1.3 Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. http://www.eurocatnetwork.eu/ABOUTUS/DataCollection/GuidelinesforRegistration/Guide1_3InstructionManual.
37. J. Wills Hurst et al. Les grands atlas médicaux, Le cœur, édition Medsi. / McGraw-Hill.

38. Sémiologie et Pathologie Cardiovasculaires - Rappel anatomique du coeur et des gros vaisseaux - Service de Cardiologie du CHRU de Grenoble.
39. Langman J., Sadler T.W., Belaisch G., « Embryologie médicale, Le coeur. » Editions Pradel.
40. Jouannic JM, Bonnet D, « Le cœur fœtal, » Sauramps Medical, page 27.
41. D. Bonnet, « Génétique des cardiopathies congénitales chez l'homme », Archives de pédiatrie 10, no 7 2003: 635- 39.
42. Fanny Bajolle, Stéphane Zaffran, et Damien Bonnet, « Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases », Archives of Cardiovascular Diseases 102, no 1 (janvier 2009): 59- 63.
43. Jean-Marc Schleich et al., « An overview of cardiac morphogenesis », Archives of Cardiovascular Diseases 106, no 11, novembre 2013: 612- 623.
44. Mayo Clinic., « Common types of congenital heart defects, Diseases and Conditions, Congenital Heart Defects. », 2007.
45. M. Favretto, Les cardiopathies congénitales, 4ème pédiatrique, année scolaire 2007-2008.
46. Congenital Heart Disease in 56109 Births Incidence and Natural History S.C.Mitchel; S.B. Korones; H.W.rendes Circulation 1971 43: 323 - 332.
47. Fermont L., «Vers une cardiologie prénatale» Consensus Cardio pour le praticien-N°-Avril, pages 18-23.
48. Deborah Candellier, « Evolution du diagnostic anténatal des cardiopathies foetales entre 2002 et 2006 » Thèse d'exercice, Université de Picardie, 2008.
49. Fermont L., « Cardiopathies congénitales : doutes et incertitudes».
50. Zhang Y, Riehle-Colarusso T, Correa A, et al., « Observed prevalence of congenital heart defects from a surveillance study in China. » J Ultrasound Med, 989-995 2011.
51. Denise van der Linde et al., « Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis », Journal of the American College of Cardiology 58, no 21, 15 novembre 2011: 2241- 2247..
52. MO Thomas, Olugbenga Olusoji, Nicholas Awolola, « Spectrum of congenital heart diseases in an African population : a necropsy study », janvier 2013.
53. Anita Saxena, « Guidelines, Consensus on Timing of Intervention for Common Congenital Heart Diseases » Indian Pediatrics, 17 février 2008.
54. Joshua Copel, MD, « Prenatal sonographic diagnosis of foetal cardiac anomalies ».
55. Ruy-Kang R Chang, Michelle Gurvitz, et Sandra Rodriguez, « Missed Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease », Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 162, no 10 (octobre 2008): 969- 974.
56. C Wren, S Richmond, et L Donaldson, « Presentation of Congenital Heart Disease in Infancy: Implications for Routine Examination », Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 80, no 1, janvier 1999: F49- 53.
57. William T Mahle et al., « Endorsement of Health and Human Services Recommendation for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease », Pediatrics 129, no 1, janvier 2012 : 190- 192.
58. Kemper et al., « Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease ».
59. «Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. » Cardiol Young, 2004, 14: 396-401.
60. Mei-Hwan Wu et al., « Prevalence of Congenital Heart Disease at Live Birth in Taiwan », The Journal of Pediatrics 156, no 5 (mai 2010): 782- 785.
61. Callif-Daley FA., Huether CA., Edmonds LD., « Evaluating false positives in two hospital discharge data sets of the birth defects monitoring program. » Public Health Rep. 1995, 110 : 154-60.
62. Rémy Durand, « Plan Régional pour la qualité de l'Air, Ile de La Réunion », avril 2007, pages 37-42.
63. Observatoire Réunionnais de l'Air. <http://www.atmo-reunion.net>.
64. « Programme Régional de Surveillance de la Qualité de l'Air à La Réunion 2011-2015 » Observatoire Réunionnais de l'Air, Page 7.
65. Chatrapatty Bhugwant et Jean-Luc Hoareau, « Variability of NO2 in different environments at a moderately polluted island over the southwestern Indian Ocean », Atmospheric Research 66, no 4, mai 2003: 241- 259.
66. « Les enjeux atmosphériques, Etat des lieux France-Réunion, pour l'élaboration des schémas régionaux, air, énergie, La Réunion » Ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des transports et du logement, juillet 2011, page 5.
67. Chatrapatty BHUGWANT et al., « Impact régional du dioxyde de soufre d'origine volcanique induit par l'éruption du Piton de la Fournaise (Ile de la Réunion) en juin-juillet 2001 », Pollution atmosphérique 44, no 176, 2002: 527- 39.
68. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al., « Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven country, Texas, 1997-2000. » Am J Epidemiol, 2005, 162: 238-252.
69. Rankin J, Chadwick T, Natarnjan M, Howel D, Peasre MS Pless-Mullohi T, « Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. » Environ Res, 2009, 109: 181-187.
70. Ritz B, Yu B, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA., « Ambient air pollution and risk of birth defects in southern California » Am J Epidemiol, 2002, 155: 17-25.
71. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, et al., « Ambient air pollution and risk of congenital anomalies : a systemic review and meta-analysis. » Environ Health Persp, 2011, 119:238-252.
72. Payam Dadvand et al., « Ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based study », Environmental Research 111, no 3, avril 2011: 435- 441.
73. Ageliki A. Karatza et al., « Periconceptional tobacco smoking and Xisolated congenital heart defects in the neonatal period », International Journal of Cardiology 148, no 3, 5 mai 2011: 295- 299.
74. Alverson CJ, Strickland JM, Gilboa SM, Correa A., « Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington infant study. » Pediatrics, 2011, 127: e647-e653.
75. S. M. Smith, « 6.23 - Environmentally Induced Heart Malformations », in Comprehensive Toxicology Second Edition, éd. par Charlene A. McQueen (Oxford: Elsevier, 2010), 429- 446.
76. Sartiani L, Stillitano F, Luceri C, et al., « Prenatal exposure to carbon monoxide delays postnatal cardiac maturation » (Lab invest, 2010), 90: 1582-1893.
77. Materna-Kirylyuk A, Wisniewska K, Badura-Stronka M, et al., « Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. » Paediatr Perinat Epidemiol, 2009, 23:29-40.
78. Roman H., Robillard PY., Julien C. Kauffmann E., Lafitte A., Gabriele M., Marpeau L., Bareau G., « Grossesse au-delà de 40 ans dans 382 femmes: une étude rétrospective à l'île de La Réunion » J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), nov 2004, 33: 615-622, Vol 33.
79. B. Khoshnood et al., « Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant », Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 37, no 8 (décembre 2008): 733- 747.
80. Harper PS, « Practical Genetic Counseling, 5th Edition » Boston : Butterworth Heinemann, 1998, 240-6.
81. Olshan AF., Schnitzer PG, Baird PA., «Paternal age and the risk of congenital heart defects.» Tératology, 1994, 50 80-4.
82. Chokor I., Chéhab G., Fakhouri H., Hage G., Saliba Z., El-Rassi I., «Cardiopathie congénitale, âge maternel et consanguinité parentale chez les enfants avec syndrome de Down», Journal Medical Libanais, 2007, Vol 55 : 133-137.
83. Chehab G., Chedid P., Saliba Z., Bouvagner P., « Congenital Cardiac Disease and Inbreeding: specific defects escape higher risk due to parental consanguinity » Cardiol Young, 2007, 17: 414-422.

84. Roman H, Robillard PY, Hulsey TC, et al., « Obstetrical and neonatal outcomes in obese women. » *West Indian Med J*, 2007, 56: 421-426.
85. Hobbs CA, Cleves MA, Karim MA, Zhao W, MacLeod SL, « Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study » *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 316-322.
86. Matthieu Soulier, « Conséquences obstétricales et néonatales de l'obésité morbide. Expérience du Groupe Hospitalier Sud Réunion de 2001 à 2011 », 23 septembre 2013.
87. Vivet-Lefebvre et al., « Conséquences obstétricales et néonatales du diabète gestationnel dans la population du sud de l'île de la Réunion », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35, no 6 juin 2007: 530- 535.
88. S. Bouhsain et al., « Etude critique des pratiques de dépistage du diabète gestationnel d'un service de gynécologie obstétrique », *Annales de Biologie Clinique* 67, no 2, 1 mars 2009: 159- 162.
89. Martínez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL., « Pre-gestational maternal bodymass index predicts increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. » *Diabet Met*, 2005, 22: 775-781.
90. Roman H, Robillard PY, Verspyck E, Hulsey ., Bureau GTC, Marpeau L, « Obstetric and neonatal outcomes in grand multiparity. » *Obstet Gynecol*, 2004, 103:1294-1299.
91. Y. Dulac, « 22 - Ventricule unique », in *Échocardiographie pédiatrique et foetale (2e édition)*, éd. par Philippe Acar , Paris: Elsevier Masson, 2008, 149- 152.
92. Yunis K, Mutmaz G, Bitzar F, et al., « Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period. » *Am J Med Genet A*, 2006, 140: 1524-1530.
93. « Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. » *Hertz*, 2010, 35: 19-26.
94. Correa-Villasenor A, Ferencz C, Neill CA, Wilson PD, Boughman JA., « Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. The Baltimore-Washington infant study group. » *Teratology*, 1994, 50: 137-147.
95. Lupo PJ, Langlois PH, Mitchell LE., « Epidemiology of Ebstein anomaly: prevalence and patterns in Texas 1994-2005. » *Am J Med Genet A*, 2011, 155A: 1007-1014.
96. Attenhofer Fost C.H, Connolly H.M, Edwards W.D, Hayes D, Warnes C.A, Danielson G.K., « Ebstein's anomaly-review of a multifaceted congenital cardiac condition. » *Swiss Med Wkly*, 2005, 135: 269-281.
97. Y. Boudjemline, « 8 - Tronc artériel commun », in *Échocardiographie pédiatrique et foetale (2e édition)*, éd. par Philippe Acar, Paris: Elsevier Masson, 2008, 69- 72.
98. Long J, Ramadhani T, Mitchell LE., « Epidemiology of non syndromic conotruncal heart defects in Texas, 1999-2005. », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010.
99. Mc Donald-Mc Ginn DM, Emanuel BS, Zackai EH., « 22q11 deletion syndrome », In: *Gene reviews*. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds), 1999, University of Washington, Seattle.
100. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al., « Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. », *Am J Med Genet*, 1998, 80: 213-217.
101. Hoang H. Nguyen et Patrick Y. Jay, « A Single Misstep in Cardiac Development Explains the Co-Occurrence of Tetralogy of Fallot and Complete Atrioventricular Septal Defect in Down Syndrome », *The Journal of Pediatrics*.
102. Deborah Candellier, « Evolution du diagnostic anténatal des cardiopathies foetales entre 2002 et 2006 » Thèse d'exercice, Université de Picardie, 2008.
103. Isabel Diez-Vial, «Geographical cluster and performance: The case of Iberian ham», *Food Policy*, no 4, août 2011: 517- 525.
104. « Daudin V., Le Grand H., Thillet A., « 1982-2011 - Trente ans de démographie des territoires à La Réunion - L'influence des aires urbaines s'étend », *Informations Rapides Réunion n° 292*, janvier 2014.
105. Bahado-Sing RO, Schenone M, Cordoba M, et al., « Male gender significantly increases risk of oxydative stress related congenital anomalies in the non-diabetic population. » *J Matern Fetal Neonat Med*, 2011, 24: 685-691.
106. F. Bajolle, S. Zaffran, et D. Bonnet, « Bases moléculaires des cardiopathies congénitales humaines », 2008.
107. Mark D Reller et al., « Prevalence of Congenital Heart Defects in Metropolitan Atlanta, 1998-2005 », *The Journal of Pediatrics* 153, no 6, décembre 2008: 807- 813.
108. Julien I E Hoffman et Samuel Kaplan, « The Incidence of Congenital Heart Disease », *Journal of the American College of Cardiology* 39, no 12, 19 juin 2002: 1890- 1900.
109. E. Quarello, B. Stos, et L. Fermont, « Diagnostic prénatal des coarctations de l'aorte », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39, no 7- 8, juillet 2011: 442- 453.
110. Sze Choong Wong et al., « The Prevalence of Turner Syndrome in Girls Presenting with Coarctation of the Aorta », *The Journal of Pediatrics* 164, no 2, février 2014: 259- 263.
111. Green RF, Devine O, Crider KS, et al., «Association of paternal age and risk for major congenital anomalies from the national birth defects prevention study, 1997-2004.» *Ann Epidemiol*, 2010, 20: 241-249.
112. Claude Stoll et al., « Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies », *Annales de Génétique* 45, no 3 (juillet 2002): 115- 121.
113. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F., « Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris registry of congenital malformations. » *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, 34:8-16.
114. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, et al., « Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. » *Pediatrics*, 2005, 115: 95-101.

ANNEXES

Annexe 1 : International Classification of Diseases, Version-10

Source : OMS : <http://apps.who.int/classifications/icd10/>

- I Certaines maladies infectieuses et parasitaires
- II Néoplasmes
- III Maladies du sang et des organes hématopoiétiques et certains désordres impliquant le mécanisme immunitaire
- IV Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
- V Désordres mentaux et du comportement
- VI Maladies du système nerveux
- VII Maladies de l'œil et de l'appendice
- VIII Maladies de l'oreille et du processus mastoïde
- IX Maladies du système circulatoire
- X Maladies du système respiratoire
- XI Maladies du système digestif
- XII Maladies de la peau et des tissus sous-cutanés
- XIII Maladies du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif
- XIV Maladies du système génito-urinaire
- XV Grossesse, naissance et puerperium
- XVI Certaines conditions originaires de la période périnatale
- XVII Malformations congénitales malformations, déformations et anomalies chromosomiques
- XVIII Symptômes, signes et anomalies cliniques et biologiques non classés ailleurs
- XIX Blessure, empoisonnement et certaines autres conséquences de causes externes
- XX Causes externes de morbidité et mortalité
- XXI Facteurs influençant l'état de santé et contact avec les services de santé
- XXII Codes pour des objectifs précis

Annexe 2 : Classification des malformations congénitales, 17^{ème} rang de la classification ICD-10

Source : OMS : <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

- Q00-Q07 Malformations congénitales du système nerveux
- Q10-Q18 Malformations congénitales de l'œil, de l'oreille, du visage et du cou
- Q20-Q28 Malformations congénitales du système circulatoire
- Q30-Q34 Malformations Congénitales du système respiratoire
- Q35-Q37 Fente labiale et Fente palatine
- Q38-Q45 Autres malformations congénitales du système digestif
- Q50-Q56 Malformations congénitales des organes génitaux
- Q60-Q64 Malformations congénitales du système urinaire
- Q65-Q79 Malformations congénitales et déformations du système musculo-squelettique
- Q80-Q89 Autres malformations congénitales
- Q90-Q99 Anomalies chromosomiques non classées ailleurs

Annexe 3 : Chiffres 2011 des sept registres français

Source : Institut de Veille Sanitaire, Dossiers thématiques, Malformations congénitales et anomalies chromosomiques

Estimation nationale du nombre annuel de nouveau-nés et de fœtus porteurs de malformation(s) (extrapolation des données de sept registres* de malformations congénitales, 2011)					
Nouveau-nés vivants + morts nés + IMG			Nouveau-nés (nés vivants)		
Fréquence ¹	Nombre ²	Prévalence totale ³	Fréquence ¹	Nombre ²	Prévalence ⁴
1 pour 30	27 300	3,3 %	1 pour 41	20 000	2,4 %

*Alsace, Antilles, Auvergne, Bretagne, Paris, Réunion, Rhône-Alpes.

¹ Fréquence : 1 cas pour n naissances ; ² Arrondi à la centaine ; ³ Prévalence totale : nombre de nouveau-nés ou fœtus porteurs de malformation(s) / nombre de naissances vivantes ; ⁴ Prévalence : nombre de nouveau-nés vivants porteurs de malformation(s) / nombre de naissances vivantes.

Annexe 4 : Classification des Cardiopathies congénitales selon EUROCAT

Source : Article d'Origine, Congenital heart defects in La Réunion Island: a 6-year survey within a EUROCAT-affiliated congenital anomalies registry.

Classification des cardiopathies congénitales en fonction de la ICD-10.

ICD10	Sévérité/Sous-type SI (très sévère)
Q20.4	Ventricule Unique
Q22.4	Atrésie ou sténose de la Tricuspide
Q22.5	Anomalie d'Ebstein
Q22.6	Hypoplasie du ventricule droit
Q23.4	Hypoplasie du ventricule gauche
	SII (sévère)
Q20.0	Tronc artériel commun
Q20.1	VDDI
Q20.2	VGDI
Q20.3	Transposition des gros vaisseaux
Q20.5	Connexion atrio-ventriculaire discordante
Q20.6	Isomérisme d'Ivemark
Q21.2	Défaut septal atrio-ventriculaire
Q21.3	Tétralogie de Fallot
Q21.4	Fenêtre aorto-pulmonaire
Q22.0	Atrésie de la valve pulmonaire
Q23.0	Atrésie ou sténose de la valve aortique
Q20.8	Autres connections cardiaques anormales
Q24.2	Cor triatriatum
Q24.4	Sténose de la valve sous-artique
Q24.5	Malformation des artères coronaires
Q25.1	Coarctation de l'aorte
Q25.2	Interruption de l'arche aortique
Q25.3	Sténose de la valve sus-aortique
Q26.2	Anomalies pulmonaires totales du retour veineux
Q26.3	Anomalies pulmonaires partielles du retour veineux
	SIII (non-sévère)
Q21.0	Anomalie septale ventriculaire
Q21.1	Anomalie septale atriale
Q22.1	Sténose de la valve pulmonaire
	SIV (sévérité inconnue, inexpliquée)
Q22.2	Régurgitation congénitale de la valve pulmonaire
Q22.3	Autre régurgitation de la valve pulmonaire
Q22.8	Autres malformations congénitales de la valve tricuspide
Q22.9	Malformations congénitales de la valve tricuspide sans précision
Q23.1	Régurgitation congénitale de la valve aortique
Q23.2	Atrésie ou sténose de la valve mitrale
Q23.3	Dysplasie de la valve mitrale
Q24.8	Malformations congénitales cardiaques
Q25.4	Autres malformations aortiques
Q25.7	Autres malformations de l'artère pulmonaire
Q25.8	Autres malformations des gros vaisseaux

EUROCAT = European Registration of Congenital Anomalies and Twins.

Annexe 5 : Anatomie des cardiopathies congénitales

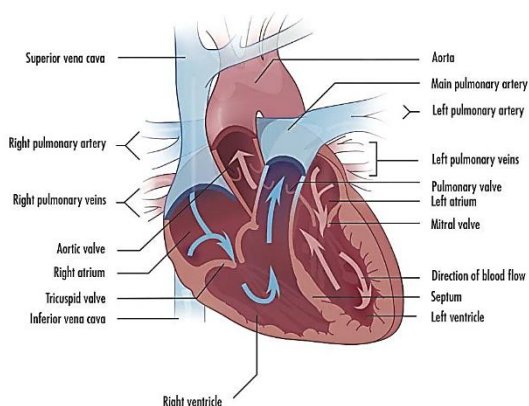


Figure 5 : Le cœur normal
Source : Harvard Medical School, Teaching Hospital

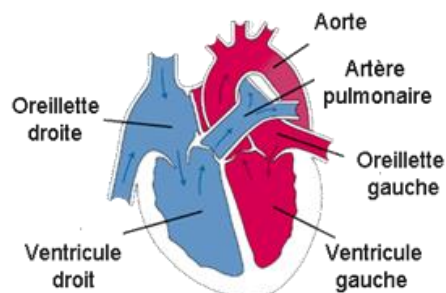


Figure 6 : Les Cavités Cardiaques
Source : Cœur artificiel et prothèses bioniques

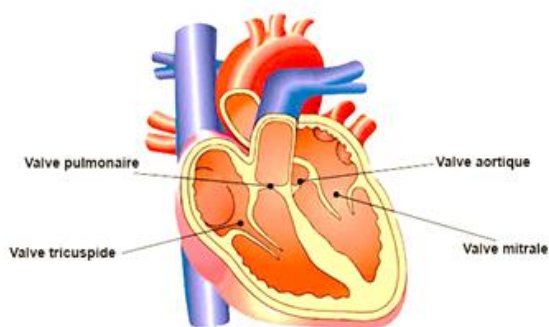


Figure 7 : Les valves cardiaques
Source : santeweb.ch

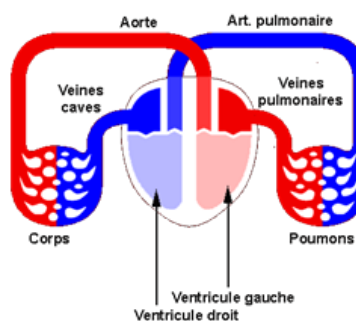


Figure 8 : Circulation Sanguine.
Bleu : sang oxygéné. Rouge : sang non oxygéné
Source : santeweb.ch

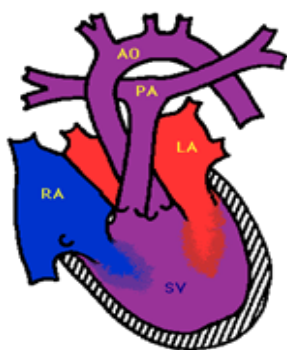


Figure 9 : Ventricule Unique
Source : University of Kansas

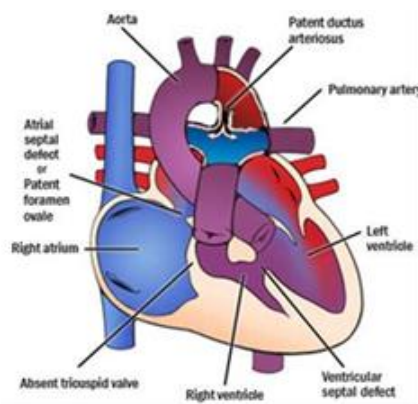


Figure 10 : Atrésie Tricuspidienne
Source : Mayo Clinic

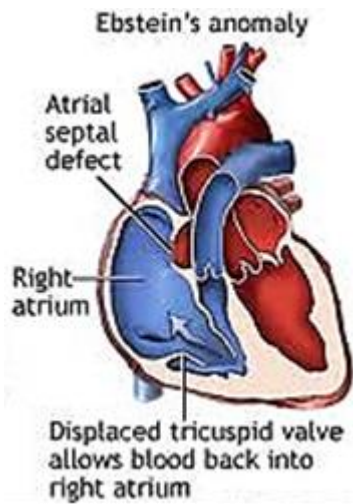


Figure 11 : Anomalie d'Ebstein
Source : A.D.A.M, www.articles-lib.com

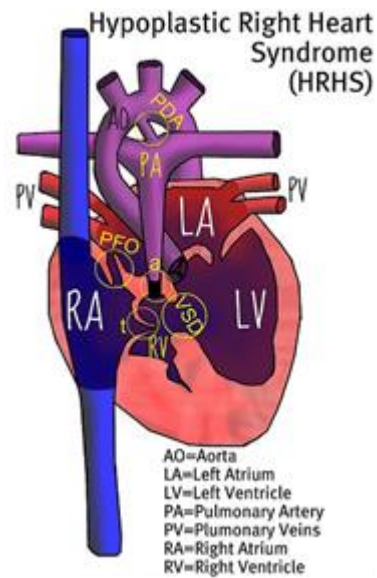


Figure 12 : Hypoplasie du cœur droit
Source : Heartbabyhome.com

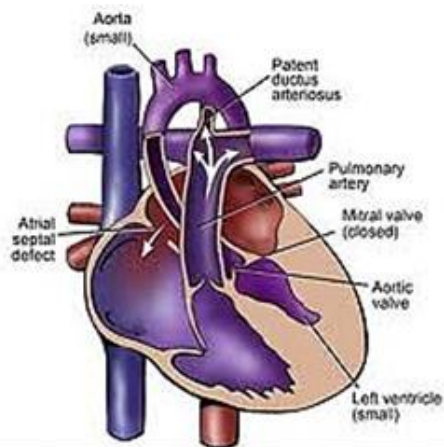


Figure 13 : Hypoplasie du cœur gauche
Source : Mayo Clinic

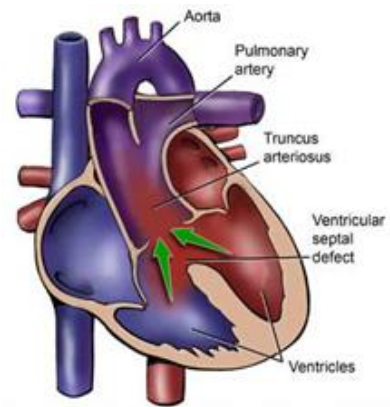


Figure 14 : Tronc Artériel Commun
Source : Mayo Clinic

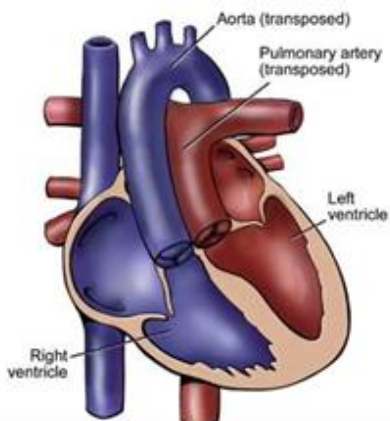


Figure 15 : Transposition des gros vaisseaux
Source : Mayo Clinic

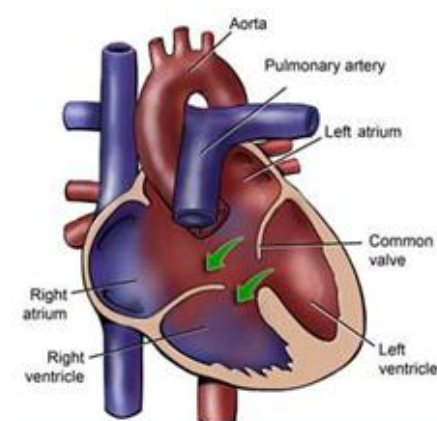


Figure 16 : Défaut septal atrio-ventriculaire
Source Mayo Clinic

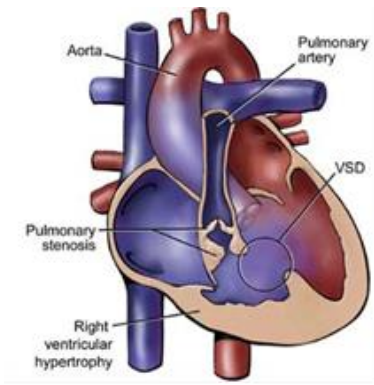


Fig 17 : Tétralogie de Fallot
Source : Mayo Clinic

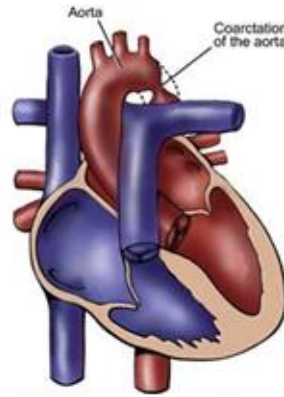


Fig : 18 : Coarctation de l'aorte
Source : Mayo Clinic

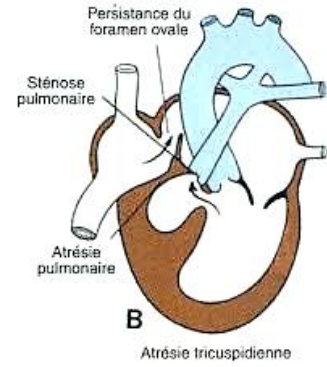


Fig 19 : Atrésie de la valve pulm.
Source : <http://udsmed.u-strasbg.fr>

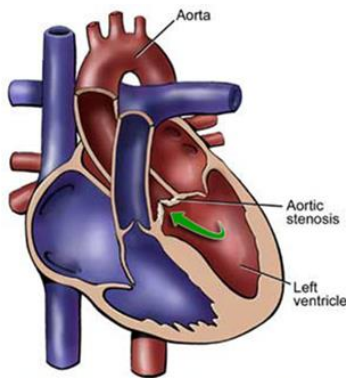


Fig 19: Atrésie de la valve pulmonaire
Source : Mayo Clinic

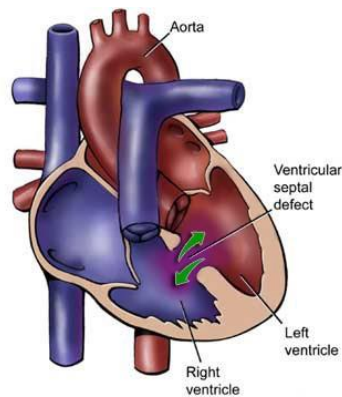


Fig 21 : Anomalie septale ventriculaire
Source : Mayo Clinic

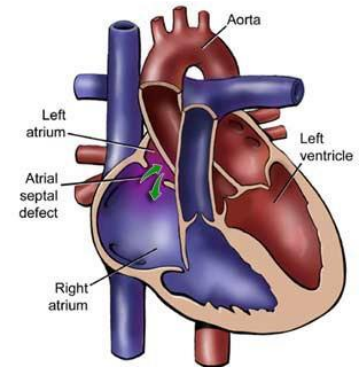


Fig 22 : Anomalie septale atriale
Source : Mayo Clinic

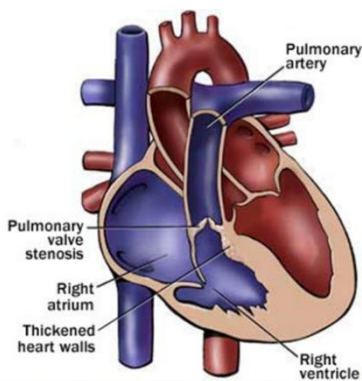


Figure 23 : Sténose de la valve pulmonaire
Source : Mayo Clinic

ARTICLE TRADUIT

Les malformations congénitales surviennent chez environ 2-3 % des naissances globales parmi lesquelles les malformations cardiaques sont le type le plus fréquent. Les taux de prévalence des cardiopathies congénitales sont très variables, allant de 4 à 17 pour 1000 du total des naissances ; toutefois, les taux de base sont habituellement considérés entre 6 et 8 pour 1000 naissances. Les malformations cardiaques congénitales sont souvent associées à une anomalie chromosomique, tel que le syndrome de Down, ou à des syndromes génétiques, tels que la micro-délétion 22q11, ou non-génétiques tels que ceux résultant d'agents tératogènes. Les cardiopathies congénitales peuvent également être associées à des malformations congénitales extracardiaques, qui pour la plupart sont non chromosomiques, bien qu'il n'y ait pas de description dans la littérature, de causes définies pour ces troubles héréditaires.

Les cardiopathies congénitales sont impliquées dans 6 % de la mortalité périnatale et sont responsables de 12-22 % des décès infantiles ; représentant environ la moitié de la charge de la mortalité infantile due à des malformations congénitales. Elles sont aussi une cause d'interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale. Dans cette optique, les malformations cardiaques congénitales représentent un problème de santé publique avec un lourd fardeau économique en raison du coût de la formation initiale à la chirurgie, pour les plus sévères, mais aussi en raison des conséquences sur la vie humaine. Il est donc important de mieux en comprendre l'épidémiologie et la présentation clinique afin de mieux prévenir les complications.

Dans le monde entier, le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales est variable et sensible à la répétition prénatale d'échographies obstétricales. Ainsi, 56% des cardiopathies congénitales associées à d'autres malformations bénéficiaient d'un diagnostic prénatal dans les pays développés où trois échographies prénatales sont pratiquées, contre seulement 46 % quand une seule échographie unique était obligatoire. Cette différence peut également dépendre du type de la cardiopathie. En effet, la moitié des cardiopathies congénitales sévères telle que l'hypoplasie du cœur gauche ou le ventricule unique, pour lequel la taille du ventricule est diminué, sont diagnostiqués in utero, mais seulement 5% des communications inter ventriculaires non sévères isolées. De façon générale, en Europe, 19-48 % de toutes les malformations cardiaques congénitales bénéficiaient d'un diagnostic prénatal.

L'objectif de cette étude rétrospective d'après la base de registre, était de décrire les types de cardiopathies congénitales sur l'île de La Réunion afin d'en préciser les prévalences, les caractéristiques cliniques, l'utilité du diagnostic anténatal et les interruptions médicales de grossesse en découlant en rapport avec les normes EUROCAT.

METHODES

Lieu d'étude et acteurs

La Réunion est un département d'outre-mer français, située sur une île volcanique de 2511 kilomètres carrés, appartenant à l'archipel des Mascareignes dans le sud - ouest de l'océan Indien. Elle est caractérisée par une agriculture de la canne à sucre élastique, un pauvre développement industriel, et une économie basée sur les services.

La population de La Réunion a été formée au cours des cinq derniers siècles, comprenant principalement des indigènes immigrants en provenance d'Europe, de Madagascar, de l'Inde, de l'Afrique de l'Est et de Chine. C'est un 'melting pot' multi- ethnique et multiculturel de 817 000 habitants, avec environ 14 500 naissances par an. Le mélange génétique est important. Toutefois, la persistance de l'endogamie et de la consanguinité dans certaines communautés ou de petits isolats géographiques ont conduit à une augmentation des taux de désordres autosomiques récessifs.

Le registre des malformations congénitales de l'île de La Réunion a été mis en œuvre dès 2002. Il recueille les informations concernant toutes les malformations congénitales diagnostiquées sur l'île, comprenant les naissances vivantes, les morts fœtales, les morts nés et les interruptions de grossesse, quel que soit le terme, pour la surveillance épidémiologique et la recherche. Il est lié à l'Association " Naître Aujourd'hui ", qui est un membre à part entière d'EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) et à quatre autres registres régionaux français. EUROCAT rassemble les données de 42 registres de malformations congénitales

européennes basés dans 20 pays européens et observe plus de 1,5 millions de naissances par an.

Recueil de données et classification

La notification des cas provient des hôpitaux publics et privés. L'évaluation est faite par les pédiatres et le personnel du registre suivant des tableaux standardisés. Les sources comprennent les services de maternité, de pédiatrie, des départements de diagnostic prénatal, d'anatomopathologie, de génétique médicale, et les unités de cardiologie, ainsi que les départements d'information médicale des hôpitaux. Les cas diagnostiqués avant la naissance, à la naissance ou durant la première année de vie, étaient inclus. Tous les nourrissons avec une cardiopathie congénitale sont suivis, mais l'évaluation peut être incomplète si la malformation n'a pas été diagnostiquée avant la naissance ou pendant le séjour à l'hôpital.

La mort fœtale précoce est enregistrée à partir de 16 semaines de gestation, limite inférieure, et la mortinatalité est définie à partir de la 20e semaine. L'interruption de grossesse a été introduite à La Réunion depuis 1975 et enregistrée à partir de 2002. Des autopsies ont été pratiquées pour les morts fœtales, mort-nés et interruption de grossesse inexpliqués.

Les facteurs d'intérêt comprenaient l'occupation de la mère et du père, le recours à la procréation assistée, la maladie avant et pendant la grossesse, et la prise de drogue et de tératogènes tout au long de la grossesse.

Les malformations cardiaques congénitales ont été définies en fonction de la classification ICD-10 (International Classification of diseases) et étaient considérée comme étant soit d'origine chromosomique (micro- délétions exclues), soit non- chromosomique (micro-délétions, syndromes d'origine non- chromosomique ou liés aux drogues ou à des apports tératogènes ou inexpliqués), comme cela se fait dans le consortium EUROCAT.

La persistance du canal artériel a été exclue. La sévérité des cardiopathies congénitales était classée en trois catégories selon la définition EUROCAT comme montré dans le tableau 1 : SI (très sévère), SII (sévère sans cardiopathies congénitales SI ajoutées), et SIII (non graves sans cardiopathies congénitales SI ou SII ajoutées). D'autres cardiopathies congénitales de gravité indéterminée étaient classées comme SIV (non classées) à l'exception de la persistance du canal artériel, qui a été exclu.

Chaque cas de cardiopathie congénitale a été pris en compte une fois pour chaque taux de prévalence donné, c'est-à-dire que la prévalence était basée sur les cas, pas sur les anomalies. Les taux de prévalence, exprimés pour 1000 naissances ont été calculés comme suit :

Taux de prévalence des naissances vivantes = (nombre de cas nés vivants) / (naissances totales vivantes et mort-nés).

Taux de prévalence totale = (nombre de naissances vivantes + nombre de décès fœtaux + nombre d'interruption de grossesse) / (naissances totales vivantes et mort-nés)

L'analyse statistique

Les proportions ont été comparées à l'aide du test du Chi2 ou test exact de Fisher, le cas échéant. Nous avons utilisé le test du Chi2 pour analyser les tendances linéaire afin de comparer les proportions selon la gravité de la cardiopathie congénitale. Les taux de prévalence à La Réunion ont été comparés avec ceux trouvés en Europe, après exclusion des cas originaires de l'île en utilisant les tables de prévalences Eurocat (www.eurocat-network.eu). En raison du fait que l'île de La Réunion est principalement de descendance africaine et asiatique, l'analyse comparative avec les pays africains et les normes asiatiques a également été fournie pour l'ensemble pour la prévalence en général d'après des références littéraires. Les rapports de côtes et les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés en prenant comme référence les taux de prévalence européens. Une valeur de la p-value inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels Stata Software (version 11; StataCorp. 2009, Texas, Etats-Unis d'Amérique).

Déclaration éthique

Pour l'utilisation des données, un consentement oral a été obtenu de chaque parent ou un parent de premier degré, puisque l'enquête a été menée en vertu de la procédure de soins standards, conformément à la loi française sur la recherche biomédicale (art. 88 - II, la loi n° 2004-806, Journal Officiel, 08/11/2004).

RESULTATS

La prévalence des cardiopathies congénitales entre le 1er Janvier 2002 et le 31 Décembre 2007 représentait 26,73‰ (intervalle de confiance à 95% : de 26,56 à 29,90‰) de toutes les naissances à l'île de La Réunion comprenant 2353 cas sur 88 025 naissances, vivantes et mort-nés, dont 512 ont été diagnostiqués comme des cas de cardiopathies congénitales (taux de prévalence totale des cardiopathies congénitales : 5,82 ‰ : 5,78 à 5,85 ‰). Les cardiopathies congénitales sont les anomalies les plus fréquentes, représentant 21,8 % de l'ensemble des malformations congénitales. Sur les 512 cas de cardiopathies congénitales, 424 étaient des naissances vivantes (taux de prévalence des naissances vivantes : 4,80‰, intervalle de confiance à 95% : 4,78 à 4,83 ‰), cinq morts fœtales in utero précoces, 13 enfants mort-nés et 70 interruptions de grossesse.

Classification des cardiopathies congénitales

Sur les 512 cas de cardiopathies congénitales, 64 (12,5%) cas ont été associés à une origine chromosomique et 448 (87,5 %) à une origine non - chromosomique. Parmi les 448 cas de cardiopathies congénitales non chromosomiques, 37 ont été associées à des anomalies extra-cardiaques supplémentaires. Parmi celles-ci, 11 ont été associées à une micro-délétion, cinq attribués à divers apports tératogènes, autrement dit, l'alcool, le valproate, deux cas chacun, et l'isotrétinoïne, un cas ; cinq à une séquence amniotique, quatre au syndrome de VATER / VACTERL, deux à un syndrome de régression caudale, dont deux avec un nanisme non typé, un avec une séquence Potter, et sept inexplicables.

Le tableau 2 classe toutes les cardiopathies congénitales dans l'ordre décroissant de leur prévalence et montre la contribution du diagnostic prénatal et de l'interruption médicale de grossesse, pour chacun des trois groupes de gravité.

Le type de cardiopathies congénitales le plus fréquent, indépendamment de son origine chromosomique ou non chromosomique était le type non sévère SIII avec 261 cas (51,0 %), dont le sous-type prédominant était l'anomalie du septum ventriculaire. Pour l'ensemble, les cardiopathies congénitales SIII étaient moins fréquentes à La Réunion que dans le reste de l'Europe (2,97‰ contre 8,81‰, OR : 0,58, intervalle de confiance à 95% : 0,51-0,66).

Les cardiopathies congénitales très sévères SI représentaient 12 % de toutes les cardiopathies congénitales, dont la plus répandue était l'hypoplasie du cœur gauche. Le ventricule unique et l'anomalie d'Ebstein étaient plus observés sur l'île (OR : 3,70 et 2,53, respectivement) qu'en Europe. Les cardiopathies congénitales SII représentaient 33% de toutes les cardiopathies congénitales, avec le défaut septal atrio-ventriculaire comme étant le plus répandu. Les autres cardiopathies congénitales SII les plus communes étaient la transposition des gros vaisseaux, la tétralogie de Fallot, le tronc artériel commun, et la coarctation de l'aorte. Le tronc artériel commun était plus fréquent (OR : 2,91) et la coarctation de l'aorte moins fréquente (OR : 0,58) qu'en Europe.

En tout, 21 (4,1%) cardiopathies congénitales étaient de gravité inconnue et non classées. La répartition des 448 cardiopathies congénitales d'origine non-chromosomique, dont 11 étaient liées à une micro-délétion, est montrée dans le tableau 3. Dans l'ensemble, la gravité des cardiopathies congénitales différait en fonction de leur association à une anomalie chromosomique. Les cardiopathies congénitales sévères SII étaient plus fréquentes lorsqu'elles étaient associées à une anomalie chromosomique (64,1 % contre 28,6% de cardiopathies congénitales non chromosomiques, test du Chi2 : 534,7, 2 degrés de liberté, p < 0,001).

Les cardiopathies congénitales SIII représentaient 55 % de toutes les cardiopathies congénitales d'origine non - chromosomique, le sous-type prédominant étant l'anomalie septale ventriculaire-47,3% de toutes les cardiopathies congénitales et le défaut septal atrial, 17,6%. Les cardiopathies congénitales SI comptaient pour 12 %, l'hypoplasie du cœur gauche étant la plus répandue (4,9 %). Les cardiopathies congénitales SII représentaient 29 % de toutes les cardiopathies congénitales non-chromosomiques, avec le défaut septal atrio-ventriculaire et la transposition des gros vaisseaux étant les sous-types les plus fréquents (6,5 %). Les autres cardiopathies congénitales SII communes étaient la tétralogie de Fallot et la coarctation de l'aorte (3,8%, respectivement) et le tronc artériel commun (3,4%). Les cardiopathies congénitales sévères (SI / SII) - 40

des cardiopathies congénitales non - chromosomiques contre 28% en Europe - avaient une prévalence totale de 2,06‰ (intervalle de confiance à 95% : 2,5 à 2,7 ‰). Parmi celles-ci, les cardiopathies congénitales dépassant nettement les normes européennes étaient le ventricule unique (OR : 3,05), l'anomalie Ebstein (OR : 2,69), le tronc artériel commun (OR : 2,27), et le défaut septal atrio-ventriculaire (OR : 2,14). A l'inverse, la prévalence de la coarctation de l'aorte tendait à être plus faible (OR : 0,65, p=0,09).

Sur les 11 cas de micro-délétion 22q11, 8 ont été associés à une cardiopathie congénitale SII, deux avec une SIII et un avec une SI. La cardiopathie congénitale la plus fréquente était le tronc artériel commun avec quatre cas - 36 % des cardiopathies congénitales associées à une micro-délétion 22q11, suivi par la tétralogie de Fallot (deux cas).

Sur les 64 cardiopathies congénitales d'origine chromosomique, 32 (50 %) étaient la conséquence d'un syndrome de Down, dont aucun n'était lié à une SI, 24 (75 %) à une SII, et 8 (25 %) à une SIII. La cardiopathie congénitale la plus fréquente reliée au syndrome de Down était le défaut septal atrio-ventriculaire (65,6 %). Aucun cas de coarctation de l'aorte n'a été associé à un syndrome de Turner.

Facteur associés aux cardiopathies congénitales

Dans l'ensemble, le sex-ratio des fœtus porteur d'une cardiopathie congénitale était en faveur du genre masculin (52 % contre 48 % pour le genre féminin). De plus, la gravité de la cardiopathie congénitale était supérieure chez les males (proportion masculine : SI : 64 %, SII : 57 %, et SIII : 48 %, test du Chi2 pour l'analyse des tendances pour les proportions : 9,2, 2 degrés de liberté, p=0,01). Cette tendance a persisté pour les cardiopathies congénitales non-chromosomiques.

Pour les cardiopathies congénitales non chromosomiques, l'âge moyen des mères était de 28,0 ans (intervalle de confiance à 95% : de 27,4 à 28,7 ans) et la moyenne d'âge des géniteurs était 32,2 années (intervalle de confiance à 95% : 31,2 à 33,1 ans). La profession de la mère ou des pères, le recours à la reproduction assistée, et la prise de drogues ou de tératogènes au cours de la grossesse ne pouvaient être liées à cardiopathies congénitales en raison de données incomplètes.

La survie et l'impact sur la mortalité périnatale des cardiopathies congénitales.

Parmi les 382 naissances vivantes associées à des cardiopathies congénitales non chromosomiques, 97 % étaient encore en vie après jour 6, la survie étant liée à la sévérité de la cardiopathie congénitale : 81 % en SI, 97 % dans le SII, et 99 % dans SIII (test du Chi2 pour l'analyse des tendances entre proportions : 20,6, 2 degrés de liberté, p 0,001). Les cardiopathies congénitales représentaient 1 % de la mortalité et 3 % des décès périnataux.

La contribution du diagnostic prénatal et l'interruption médicale des grossesses

Le diagnostic des cardiopathies congénitales a été fait pour 37 % in utero - 33,3 % quand les cardiopathies congénitales chromosomiques étaient exclues. Environ 70% des diagnostics prénatals ont été effectués à partir de 22 semaines de gestation. Pour les cardiopathies congénitales d'origine non-chromosomique, le taux de diagnostic prénatal augmentait avec la sévérité des cardiopathies congénitales : 85 % pour les SI, 48 % pour les SII, et 13% pour les SIII (test du Chi2 pour l'analyse des tendances entre proportions : 126,5, 2 degrés de liberté, p=0,001). Lorsque les cardiopathies congénitales étaient d'origine chromosomique, ces taux étaient de 88 %, 54 %, et 57 %, respectivement.

Le taux d'interruption médicale de grossesse - 13,7% pour toutes les cardiopathies congénitales - était liée à la gravité cardiopathies congénitales : 48% des cardiopathies congénitales SI ont subi une interruption de grossesse, 18 % pour les SII, mais seulement 2% pour les SIII, dont six cas étaient des cardiopathies congénitales multiples (test du Chi2 pour l'analyse des tendances entre proportions : 88,9, 2 degrés de liberté, p=0,001). Ceux-ci devenaient 56 %, 37%, et 15 % si les cardiopathies congénitales étaient diagnostiquées avant la naissance. Pour les cardiopathies congénitales non chromosomiques, le taux d'interruption médicale de grossesse était de 12 %. Après qu'un diagnostic anténatal ait été établi pour les cardiopathies non-chromosomiques, nous avons observé la même tendance: 56% pour les SI, 31 % pour les SII, et 13% pour les SIII (test du Chi2 pour l'analyse des tendances entre proportions : 15,4, 1 degrés de liberté, p=0,001).

DISCUSSION

Nous rapportons ici la prévalence totale des cardiopathies congénitales au cours de la période 2002-2006, de 5,8%, avec certaines variations annuelles variant entre 5,2% en 2004 et 6,8% en 2006. Cette charge est beaucoup plus faible que celle habituellement retrouvée en Europe, où leur prévalence moyenne est de 8,0% (intervalle de confiance à 95% : 7.9 à 8.1%). Elle est également bien inférieure à celle observée lors d'un dépistage échographique communautaire en Chine (18,7%). D'après nos connaissances, elle serait plus proche de celle retrouvée en Inde ou en Afrique, où le manque de registres nationaux et d'enquêtes en population entrave à une telle comparaison, alors qu'il existe une proportion résiduelle de naissances et de décès néonataux et infantiles à domicile résiduelle de la maison encourageant plus d'études sur les populations à risque ou scolarisées. La différence peut d'abord être due à une sous-évaluation et/ou à une sous-déclaration de cardiopathies congénitales non chromosomiques asymptomatique SIII/SIV : nouveau-nés pour lesquels le diagnostic de cette anomalie cardiaque congénitale non sévère n'a pas été fait avant la naissance ou lors de l'examen du premier jour, ou qui n'ont pas eu besoin d'être hospitalisés, pourrait donc avoir échappé à la surveillance, comme suspecté pour les anomalies septales ventriculaire et atriale et la sténose de la valve pulmonaire. De plus, nous n'avons pas inclus la persistance du canal artériel, qui s'avèrent être responsables d'une charge importante de cardiopathies congénitales dans certaines études. La Réunion est beaucoup moins exposée aux polluants atmosphériques (monoxyde de carbone, ozone, matière particulaire inférieure à 10 micromètres), facteurs de risque de certaines cardiopathies congénitales, reconnus au cours des dernières années, et conséquence d'un développement industriel pauvre et du nettoyage de l'air régulier par le sel de mer et des vents alizés (Observatoire Réunionnais de l'Air : <http://www.atmo-reunion.net>). En effet, le dioxyde de soufre, seul polluant parfois mesuré en excès sur l'île, souvent lors de pics d'activité volcanique intense, a produit des résultats contradictoires concernant la relation entre l'exposition précoce au cours de la grossesse et l'augmentation des cardiopathies congénitales : il était ainsi associé à des taux plus élevés de défauts septaux atrio-ventriculaires au Texas, mais aussi à des taux de prévalence faibles de persistance du canal artériel et des cardiopathies congénitales au Royaume-Uni. Aussi, le tabagisme pendant la grossesse, un autre contributeur de stress oxydatif pour l'embryon, peut être exceptionnellement faible à La Réunion (11,5%) par rapport aux normes occidentales (jusqu'à 20%). L'exposition prénatale à un environnement toxique, tels que les principaux polluants atmosphériques ou le tabac, est bien connu pour modifier l'équilibre des facteurs désactivant la transcription des gènes, et provoquer une large gamme de dysfonctionnements génétiques qui sont exprimés au début de la vie fœtale ou même plus tard dans l'enfance. Leur prévention par un "nettoyage" environnemental pourrait donc abaisser la fréquence de cardiopathies congénitales sur une base régionale. Cette faible prévalence de cardiopathies congénitales à La Réunion est encore plus surprenante que la reproduction de la population sur l'île combine plusieurs autres conditions qui devraient favoriser la survenue des cardiopathies congénitales telles que par exemple un taux élevé de mères (et pères) âgés de plus de 40 ans (4%), la consanguinité, la proportion croissante de l'obésité (11,7%), et le diabète gestationnel (7,5%), par extension, une sous-estimation de la hausse du diabète pré-gestationnel, comme déjà montré chez les grandes multipares. La faible charge de cardiopathies congénitales parmi les naissances vivantes n'est pas contrebalancée par des taux plus élevés de la mortalité et de l'interruption médicale de grossesse. Un fait intéressant, est celui que le taux de prévalence totale des cardiopathies congénitales non-chromosomiques sévères (SI/SII) dans notre population (2,06%) se superpose à celle rencontrée en Europe (2,03%), tandis que la proportion de SI/SII est supérieure (40% contre 28%), ce qui conduit à considérer les cardiopathies congénitales non chromosomiques SIII (48,2% de toutes les cardiopathies congénitales) comme la clé pour expliquer la faible prévalence globale sur l'île. Cependant, dans notre étude rétrospective, nous n'avons pas pu déchiffrer la proportion de cardiopathies congénitales non-chromosomiques SIII diagnostiquées après la première semaine de vie, et ainsi la contribution d'une sous-évaluation, et les facteurs de risque et les facteurs protecteurs des cardiopathies congénitales à La Réunion nécessitent une étude

plus approfondie. Compte tenu des cardiopathies congénitales non-chromosomiques dépassant les normes européennes, on constate que la prévalence du ventricule unique (0,16%) à La Réunion est trois fois supérieure à celle observée en moyenne en Europe (0,05%), et deux fois celle des autres registres français (0,08% à Paris, 0,09% en Auvergne et en Alsace). Cependant, La Réunion est dépassée par Malte (0,21%) qui se situe au sommet des registres européens. Nous n'avons pas pu déterminer si ce taux pouvait être lié à la consanguinité ou au diabète de type 1, comme en témoigne la littérature. De la même manière, l'anomalie d'Ebstein (0,11%) dépasse de loin le taux moyen observé en Europe (0,04%) et l'Amérique du Nord (0,05-0,07%), pour lequel La Réunion se place en deuxième position en Europe après Paris (0,13%). Cependant, nous n'avons trouvé ici histoire de jumeaux, ni cardiopathies congénitales dans la famille, ni fausse couche, ni d'utilisation de benzodiazépines, ni vernissage ni prédisposition raciale, ni âge avancé de la mère ou de conception saisonnière, associés à cette anomalie du cœur droit. De même, le tronc artériel commun est beaucoup plus répandu sur l'île (0,17%) que la moyenne européenne (0,07%) et française (0,04% à Paris, 0,09% en Auvergne/Alsace). Notre hypothèse est qu'il pourrait s'expliquer d'abord par une bonne couverture par autopsie, les deux tiers de tronc artériel commun subissant une interruption médicale de grossesse qui conduit à une autopsie. Deuxièmement, l'augmentation de l'obésité plus élevée chez les femmes peut aussi jouer un rôle dans notre milieu, comme en témoigne une étude réalisée au Texas. Il est également remarquable que 22% des troncs artériels communs non-chromosomiques artériel sont associés à une micro-délétion 22q11, conforme à littérature. D'autre part, le tronc artériel commun représente 36% des cardiopathies congénitales associées à une micro-délétion 22q11, ce qui est un inhabituellement élevé. Une autre caractéristique de l'île est la charge des défauts du septum auriculo-ventriculaire d'origine non chromosomique (0,33% contre 0,15% en Europe), qui, avec la transposition des gros vaisseaux, était la cardiopathie congénitale sévère la plus fréquente. En effet, l'image représente plus de la moitié du total des défauts du septum auriculo-ventriculaire, dont la majorité est habituellement liée au Syndrome de Down. Une telle prévalence élevée du défaut septal atrio-ventriculaire est dépassée en Europe que dans deux registres (Hainaut, Belgique et Odense, Danemark). Nous ne pouvions pas faire preuve d'une association entre le défaut septal atrio-ventriculaire et le diabète maternel, l'utilisation antitussif, les antécédents familiaux de cardiopathies congénitales, ou l'exposition à des rayonnements ionisants paternelle. Pour chacun de ces cardiopathies congénitales sévères, l'enregistrement du fœtus entre la 16e et la 20e semaine de gestation n'eut aucune influence significative sur les taux de prévalence et aucun cluster géographique n'a été identifié. Les cardiopathies congénitales sévères étaient plus susceptibles d'être observées chez la descendance masculine, comme une conséquence de l'augmentation du stress oxydatif chez les mâles. Inversement, nous notons également une prévalence plus faible (0,19%) que la moyenne européenne de la coarctation de l'aorte. Bien que n'étant pas statistiquement significative pour l'origine non chromosomique, en raison d'un manque de puissance statistique, il était d'autant plus inattendu que nous trouvions une différence significative d'âge entre les parents d'une cardiopathie congénitale non chromosomique; cet écart d'âge- avec les pères plus âgés que les mères - est se retrouve pour la coarctation de l'aorte dans la littérature. Cette constatation ne peut pas être expliquée par une sous-évaluation dans notre étude, puisque plus de cas de coarctation de l'aorte étaient diagnostiqués avant la première année de vie. Globalement, le pourcentage de 12,5% de cardiopathies congénitales associées à une anomalie chromosomique à La Réunion se superpose à celle de 12% observée en Europe, alors que la part liée au syndrome de Down (50,0%) est plus faible sur l'île par rapport au 58% sur le continent. Par conséquence, nous avons trouvé ici des anomalies chromosomiques moins importantes pour les cas d'anomalies septales ventriculaires (47% contre 57%) qu'en Europe. La charge de défaut septal atrio-ventriculaire dans le syndrome de Down - près des deux tiers des cardiopathies congénitales liées au syndrome de Down- est plus importante à La Réunion à la limite supérieure de 45% observée en Europe. La moindre contribution des cardiopathies congénitales chromosomiques au syndrome de Down peut être expliquée dans notre milieu par la hausse des proportions d'autres

anomalies chromosomiques associées aux cardiopathies congénitales, données non figurées, ayant subi une évaluation précoce avant la 20^{ème} semaine de gestation.

La mortalité néonatale précoce à la première semaine de vie des naissances vivantes associées à des cardiopathies congénitales non-chromosomiques était de 3% à La Réunion en 2002-2007, et à moins de 2,5%, en moyenne, en Europe en 2000-2005. Cette différence peut être attribuable aux transferts évités à Paris, où se situe le service de chirurgie cardiaque, à des fins éthiques ou économiques. Cependant, la part de cardiopathies congénitales non-chromosomiques chez les fœtus décédés durant la première semaine de vie était d'environ 2% sur l'île, données non présentées, se superpose au taux de 2,3% trouvé en Europe. De même, la proportion respective de la mortinatalité et de la mortalité périnatale à La Réunion étaient sensiblement équivalentes (1 % et 3%) aux normes européennes (1,2% et 3,6%). Dans l'ensemble, plus des deux tiers des cardiopathies congénitales bénéficiaient d'un diagnostic prénatal. Ce taux variait de 12,5% pour les cardiopathies congénitales non - chromosomique non sévères SIII à 87,5 % pour les cardiopathies congénitales très sévères SI, tandis que 57,1% des cardiopathies congénitales chromosomiques SIII et 84,9% des cardiopathies congénitales non - chromosomiques SI ont subi un diagnostic prénatal. Cette tendance correspond à celle retrouvée dans d'autres Registres français. La contribution de l'interruption médicale de grossesse au diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales dans notre étude (13,7 %) était supérieure à celle observée en moyenne en Europe (9,1 %), mais inférieure à la gamme d'autres registres français (15,9 à 24,7 %). Bien que, les femmes et les familles pourraient être plus réticentes à une interruption médicale de grossesse à La Réunion en raison de fortes croyances religieuses, la différence par rapport à la normale européenne s'explique d'abord par une plus forte proportion de cardiopathies congénitales sévères non - chromosomiques (SI/SII) sur l'île (40,8 %) qu'en Europe (28,3%). Ainsi, le taux d'interruption médicale de grossesse pour les cardiopathies congénitales non - chromosomiques (SI / SII) était de 24,3%, supérieur à celui constaté en moyenne en Europe (14,0%). Le recours à l'interruption médicale de grossesse ou non dépend de la sévérité de la cardiopathie et de son caractère syndromique ou non, ou les deux. Dans notre enquête, le taux d'interruption médicale de grossesse après qu'un diagnostic prénatal ait été établi pour les cardiopathies congénitales SI était presque équivalent quand celles-ci étaient d'origine non-chromosomique (55,6%) ou associée à une anomalie chromosomique (50,0 %). Cette différence était élargie pour les cardiopathies congénitales SII et SIII (20 % et 7%, respectivement) pour lesquelles la décision d'interruption médicale de grossesse dépendait davantage des autres anomalies associées. Enfin, le taux d'interruption médicale de grossesse observé à La Réunion peut également être lié à l'absence de chirurgie cardiaque sur le département de l'île et aux difficultés de transférer les enfants à un tel centre situé à 9 335 kilomètres. Notre étude apporte son soutien à ouvrir un centre de cardiologie pédiatrique à La Réunion qui pourrait bénéficier à l'ensemble de la population de la région de l'océan Indien, ou à promouvoir les collaborations avec l'Afrique du Sud, ce qui pourrait être plus rentable et aussi intéressant à des fins de collaboration internationale.

Limite de l'étude

Compte tenu de la nature rétrospective de la collecte de données, nous ne pouvons garantir l'exhaustivité des déclarations. Le cadre d'enquêtes périnatales quotidien sur l'île, assurant la couverture du registre, et la prise de conscience de son personnel peut, cependant, limiter la portée de la sous-déclaration.

CONCLUSION

Entre 2002 et 2007, la charge des cardiopathies congénitales représentaient 5,8% du total des naissances et 4,8% des naissances vivantes à l'île de La Réunion. Sur 424 naissances vivantes associées à des cardiopathies congénitales, 60 % étaient des cardiopathies non sévères, exigeant simplement une surveillance médicale et échographique pendant la petite enfance et l'enfance. La prévalence du ventricule unique, de l'anomalie d'Ebstein, du tronc artériel commun, et du défaut septal atrio-ventriculaire observées sur l'île dépassaient de loin ceux retrouvés en Europe, sans preuve de tout cluster, familial ou environnemental, ce qui conduit à une augmentation de la proportion des cardiopathies congénitales sévères. La coarctation de l'aorte était rare. Bien que prédominant sur l'île, l'anomalie septale ventriculaire et atriale et la sténose de la valve pulmonaire étaient moins répandus que prévu, conduisant la sous-évaluation et la sous-notification de recueil, ainsi qu'un environnement protecteur. Enfin, sur cette île située à 12h de vol d'un centre de chirurgie cardiaque, le recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse respectait de manière satisfaisante les normes européennes. Ce travail fournit de précieuses indications sur les types de malformations cardiaques congénitales dans un milieu tropical libre des principaux polluants aériens.

AUTEUR : Nom : SHAIKH

Prénom : Muzna

Date de Soutenance : 1^{er} juillet 2014

Titre de la Thèse : Epidémiologie des cardiopathies congénitales à l'île de La Réunion : étude rétrospective de 2002 à 2011 au sein du registre des malformations congénitales membre EUROCAT.

Thèse - Médecine - Lille - 2014

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : cardiopathie congénitale, Ile de La Réunion, Europe, malformation congénitale, diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, prévalence, épidémiologie, EUROCAT, registre, chromosomique, trisomie 21, micro-délétion, mort-nés.

Objectifs : Cette étude compare la prévalence des cardiopathies congénitales à l'île de La Réunion avec l'Europe à l'aide de normes standardisées au sein d'EUROCAT et évalue le diagnostic prénatal et l'interruption médicale de grossesse associés à ces cardiopathies.

Méthodes : L'étude rétrospective à partir de données extraites du registre des malformations congénitales membre EUROCAT, couvrait 146 263 naissances au total pour la période 2002-2011 sur tout le territoire de l'île.

Résultats : Un total de 1 052 cardiopathies congénitales étaient enregistrées, incluant 862 naissances vivantes, 39 morts fœtales in utéro à partir de la 16^{ème} semaine de gestation et 151 fœtus issus d'une interruption médicale de grossesse (IMG). La prévalence totale des cardiopathies congénitales était de 7.2‰ naissances et la prévalence des naissances vivantes était de 5.9‰ naissances. La prévalence totale des cardiopathies non chromosomiques était de 6.1‰ naissances et Parmi elles, 33% avaient bénéficié d'un diagnostic anténatal (DAN) et 12% avaient eu recours à une IMG. Les cardiopathies non-chromosomiques sévères représentaient 2‰ naissances dont 65.2% avaient bénéficié d'un DAN et 29% avaient eu recours à une IMG. Parmi elles, le ventricule unique (0.17‰), l'anomalie d'Ebstein (0.12‰), le tronc artériel commun (0.17‰) et le défaut septal atrio-ventriculaire (0.34‰) excédaient les valeurs européennes alors que la coarctation de l'aorte (0.19‰), l'atrésie de la valve pulmonaire (0.03‰) et de la valve aortique (0.05‰) étaient moins fréquentes, tout comme les cardiopathies non-chromosomiques non sévères (anomalies septales ventriculaire (2.67‰) et atriale (1.24‰), et sténose de la valve pulmonaire (0.23‰). La prévalence des cardiopathies chromosomique était de 1.1‰ naissances, dont 65.6% avaient bénéficié d'un DAN et 28.6% avaient eu recours à une IMG. Parmi elles, 37% étaient associées au syndrome de DOWN. Moins d'1/3 des cardiopathies chromosomiques sévères étaient non diagnostiquées. Le DAN n'entraînait pas un recours à l'IMG plus fréquent.

Conclusion : De 2002 à 2011, à l'île de La Réunion, la prévalence des cardiopathies congénitales restait de très loin inférieure à celle de l'Europe. Cette différence est attribuable à des taux de prévalence plus bas des cardiopathies de type non sévère.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur R. GLANTENET

Assesseurs : Monsieur le Professeur L. STORME

Monsieur le Professeur F. GODART

Monsieur le Docteur T. DHAOUI

Madame le Docteur H. RANDRIANAIVO et Monsieur le Docteur AH. EDMAR