

**Université ABOU BEKR BELKAID- Tlemcen**  
**Centre hospitalo-universitaire –Tlemcen**

**Année 2017-2018**

**CARDIOPATHIES CONGENITALES**  
**SYNDROMIQUE ET NON SYNDROMIQUE :**  
**Revue de la littérature**

---

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTEE PAR:**

**Mr. ZERRIOUH Ezzeddin – Mr. HALFAOUI Samir**

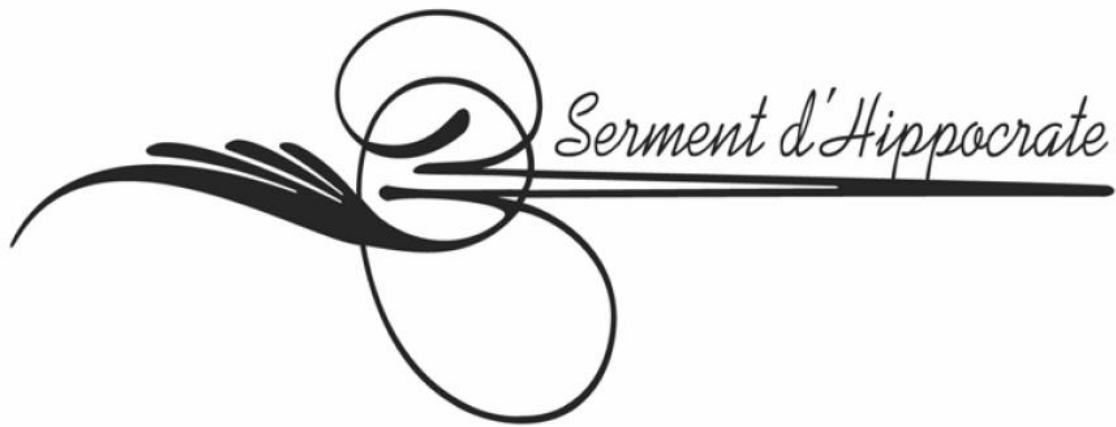
**Mr. KARA MOHAMED Yacine**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

**ENCADREE PAR :**

**Dr. KADDOUR Abdallah**



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948.*

# TABLES DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Remerciements</b>   | <b>07</b> |
| <b>Préface</b>   | <b>08</b> |
| <b>Introduction</b>  | <b>09</b> |
| <b>Partie théorique :</b>  | <b>10</b> |
| <b>I. Embryologie</b>  | <b>10</b> |
| 1. Introduction  | 10        |
| 2. première et deuxième semaines de la vie intra-utérine                   | 11        |
| 3. Stades initiaux du développement cardiaque                              | 11        |
| a) Premiers stades : la vasculogénèse                                      |           |
| a) Développement du cœur proprement dit                                    |           |
| 4. Formation des cavités cardiaques  | 16        |
| <b>II. Physiopathologie</b>  | <b>18</b> |
| 1. La circulation embryonnaire (4 <sup>ème</sup> semaine du développement) | 18        |
| a) <i>Ébauchage du système circulatoire extra-embryonnaire</i>             |           |
| b) <i>Ébauchage du système circulatoire intra-embryonnaire</i>             |           |
| • <i>Mise en place du cœur primitif</i>                                    |           |
| • <i>Mise en place des vaisseaux sanguins intra-embryonnaires</i>          |           |
| c) <i>Physiologie de la circulation embryonnaire</i>                       |           |
| 2. La circulation fœtale   | 20        |
| 3. Adaptation à la naissance   | 21        |
| 4. LES MALFORMATIONS   | 23        |
| a) <i>Du point de vue anatomique</i>                                       |           |
| b) <i>Du point de vue fonctionnel</i>                                      |           |

|   |    |
|---|----|
| III. Diagnostic (Examen clinique et dysmorphie)                       | 24 |
| 1. Clinique   | 24 |
| a) Age de découverte  |    |
| b) Examen clinique  |    |
| • Examen général  |    |
| • Examen cardiaque  |    |
| 2. Syndromes dysmorphiques  | 27 |
| I. Cardiopathies fœtales et syndromes                                 | 28 |
| II. Anomalies cytogénétiques associées aux cardiopathies congénitales | 28 |
| A. Anomalies de nombre  |    |
| 1. Trisomie 21  |    |
| 2. Syndrome de Turner   |    |
| 3. Syndrome de Patau (trisomie 13)                                    |    |
| 4. Syndrome d'Edwards (trisomie 18)                                   |    |
| B. Anomalies de structure sans anomalie de nombre                     |    |
| C. Syndromes microdélétionnels  |    |
| 1. Microdélétion du chromosome 22q11                                  |    |
| (syndrome de Di George ou syndrome vélo-cardio-facial)                |    |
| III. Syndromes mendéliens en cardiopathies congénitales               | 35 |
| A. Syndrome de Noonan et RASopathies apparentées                      |    |
| 1. Syndrome de Noonan   |    |
| 2. RASopathies apparentées au syndrome de Noonan                      |    |
| B. Syndrome de Holt-Oram et autres syndromes cœur-mains               |    |
| C. Syndrome CHARGE  |    |
| D. Syndrome d'Alagille  |    |
| E. Syndrome d'Ellis-Van Creveld                                       |    |
| F. Autres syndromes   |    |
| IV. Cardiomyopathies syndromiques                                     | 44 |
| A. RASopathies  |    |
| B. Maladies métaboliques  |    |
| V. Troubles du rythme syndromiques                                    | 44 |
| vi. Embryofoetopathies associées aux cardiopathies congénitales       | 45 |
| 3. Examens paracliniques  | 47 |
| • Radiographie et électrocardiogramme                                 | 47 |
| • Echocardiographie doppler couleur                                   | 49 |
| • Cathétérisme et angiographie  | 51 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>IV. Classification</b>   | <b>52</b> |
| 1. Cardiopathie avec shunt Gauche-droit   | 52        |
| a) Communication interventriculaire -CIV-   | 52        |
| b) Communication interauriculaire -CIA-   | 53        |
| c) Communication atrioventriculaire -CAV-   | 55        |
| d) Persistance du canal artériel -PCA-  | 55        |
| e) Retour veineux pulmonaire anormal partiel –RVPAP-                                    | 56        |
| 2. Cardiopathies obstructives   | 57        |
| a) Atrésie pulmonaire à septum interventriculaire intact (APSI)<br>+ Sténose pulmonaire | 57        |
| b) Sténose aortique   | 58        |
| c) Coarctation de l'aorte   | 59        |
| d) Retours veineux pulmonaires anormaux totaux  | 59        |
| 3. Cardiopathies cyanogènes   | 60        |
| a) Transposition des gros vaisseaux   | 60        |
| b) Tétralogie de Fallot   | 61        |
| c) Maladie d'Ebstein  | 63        |
| <b>V. Génétique des cardiopathies congénitales</b>                                      | <b>64</b> |
| 1. Introduction   | 64        |
| 2. Concepts généraux concernant l'origine génétique des cardiopathies congénitales      | 69        |
| 3. Hérité des cardiopathies congénitales  | 71        |
| 4. Anomalies cytogénétiques dans les cardiopathies congénitales                         | 72        |
| 5. Mutations géniques dans les cardiopathies congénitales syndromiques et isolées       | 73        |
| <br>  |           |
| <b>Partie pratique</b>  | <b>74</b> |
| <br>  |           |
| I. Objectif principal   | 74        |
| II. Matériels et méthodes   | 74        |
| 1. Type de l'étude  | 74        |
| 2. Recueil des données  | 74        |
| III. Discussion   | 74        |
| 1. Introduction   | 74        |
| 2. Classifications, anatomie et signification clinique                                  | 75        |
| 3. Génétique du développement de la cardiopathie congénitale                            | 78        |

|  |    |
|--|----|
| 4. Maladie cardiaque congénitale syndromique                                 | 79 |
| 4.1. SYNDROME DE DOWN (TRISOMIE 21)  | 79 |
| 4.2. SYNDROME DE TURNER  | 81 |
| 4.3. DI GEORGE SYNDROME  | 81 |
| 4.4. SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN   | 81 |
| 4.5. SYNDROME DE HOLT-ORAM   | 82 |
| 4.6. SYNDROME D'ALAGILLE   | 83 |
| 4.7. SYNDROME DE NOONAN  | 83 |
| 5. Cardiopathie congénitale non syndromique                                  | 84 |
| 5.1. FACTEURS DE TRANSCRIPTION GATA ( GATA4, GATA5, GATA6 )                  | 86 |
| 5.2. FACTEURS DE TRANSCRIPTION HOMEBOX ( NKX2-5, NKX2-6 )                    | 87 |
| 5.3. FACTEURS DE TRANSCRIPTION T-BOX ( TBX1, TBX5, TBX20 )                   | 87 |
| 5.4. AUTRES FACTEURS DE TRANSCRIPTION ( CITED2, ANKRD1, FOG2, ZIC3 )         | 88 |
| 5.5. GÈNES DE SIGNALISATION NODAL (NODAL, GDF1, FOXH1, CFC1, ACVR2B, LEFTY2) | 89 |
| 5.6. GÈNES DE SIGNALISATION NOTCH ( NOTCH1, JAG1, NOTCH2 )                   | 89 |
| 5.7. GÈNES PROTÉIQUES CONTRACTILES ( MYH6, MYH7, MYH11, MYBPC3, ACTC1 )      | 89 |
| 5.8. GÈNES DIVERS ( ELN, GJA1, FLNA, THRAP2 )                                | 90 |
| 6. Autres mécanismes génétiques de CHD                                       | 90 |
| 6.1. COPIER LES VARIATIONS DE NOMBRE   | 90 |
| 6.2. MICRO ARN   | 90 |
| 6.3. MUTATIONS SOMATIQUES  | 91 |
| 6.4. ÉPIGÉNÉTIQUE  | 91 |
| 7. Outils actuels pour l'évaluation génétique de la coronaropathie           | 91 |
| 8. Du banc au chevet   | 92 |
| 9. Perspectives d'avenir   | 92 |

## **BIBLIOGRAPHIE**

**93**

# *Remerciement*

Nous tenons à exprimer toute la reconnaissance :

- d'abord et avant tout à notre Dieu le tout puissant de nous avoir aidé et éclairci le chemin. Merci pour avoir guidé nos pas pendant toutes ces années

-A notre directeur de mémoire monsieur A.KADDOUR. Nous le remercions de nous avoir encadré.

-Nous remercions aussi tout le personnel du service de pédiatrie qui nous a aidé.

-Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs intervenant et toutes les personnes qui par leurs paroles, écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté à nous répondre à nos questions durant nos recherches

-Nous remercions nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous : « vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni effort. Vous nous avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Nous sommes redevable d'une éducation dont nous sommes fiers »

-Nous remercions nos frères et nos sœurs pour leur encouragement

-A tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, nos respects et gratitude.

# *Préface*

Ce document est préparé comme un thème de fin d'étude médicale réalisé au niveau de service de Pédiatrie de l'EHS mère-enfant de Tlemcen fait par nous les médecins internes Mr HALFAOUI SAMIR, Mr ZERRIOUH EZZEDDIN, Mr KARA MOHAMMED YACINE sous la direction et l'encadrement du Dr A.KADDOUR maître-assistant en pédiatrie EHS-TLEMCEN.

Ce travail comprend une étude théorique, scientifique et une revue de la littérature englobant tout les articles récents consacrés à la génétique des cardiopathies congénitales syndromique et non syndromique.

Nous avons essayé de traiter ce sujet le plus simplement possible tout en montrant le point fort de ces articles et de mettre en valeur l'apport de la génétique moderne dans la prise en charge précoce des cardiopathies congénitales.

Destinée à donner aux médecins internes une information ciblée et résumée.



# *Introduction*

La cardiopathie congénitale est l'anomalie congénitale la plus fréquente chez l'homme. Elle est l'une des principales causes de décès chez les nourrissons.

Avec une incidence qui varie entre 0,8 et 2% chez les nouveau-nés, les cardiopathies congénitales contribuent à une fraction beaucoup plus importante de morts nés.

En plus, des malformations légères non diagnostiquées apparaissent souvent à l'âge adulte ou restent non diagnostiquées à vie. Si elles sont incluses, certains auteurs prévoient une prévalence atteignant 4% chez tous les nouveau-nés.

La progression des techniques de diagnostic et des traitements médicaux et chirurgicaux chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales contribue également à l'augmentation de la prévalence des CC chez les adultes, en permettant à ces enfants, dans la majorité des cas, de bénéficier de la fixation des défauts de leur cœur et de maintenir une vie normale à l'âge adulte.

La prise en charge du nombre croissant des patients adultes atteints de CC devient plus compliqué du fait que de nombreux patients avec des lésions cardiaques légères sont perdus de vue pendant l'enfance et apparaissent plus tard avec des complications dues à ces défauts comme l'insuffisance cardiaque, mais encore plus cette prise en charge devient compliquée à cause de l'amélioration du diagnostic et du traitement chirurgicaux des populations pédiatriques qui leur permettent de survivre à l'âge adulte et avoir leurs propres enfants.

# Partie théorique :

## I. Embryologie

### Introduction

Les cardiopathies congénitales (CC) sont des malformations du cœur ou des vaisseaux sanguins qui surviennent au cours du développement fœtal. Leur incidence est estimée entre 5 et 14 naissances pour 1000 (Donofrio & Massaro, 2010; Hoffman & Kaplan, 2002) (tableau1) Ce qui fait qu'elles sont les malformations les plus fréquentes à la naissance [1] représentant approximativement un tiers des malformations de l'enfant [2].

De la plus simple à la plus complexe on compte plus de 200 CC qu'on peut les trouver soit isolées chez des patients ne présentant aucune autre malformation associée ou bien au contraire associées à des anomalies chromosomiques ou à des syndromes polymalformatifs faisant alors le plus partie d'un regroupement syndromique de plusieurs dysmorphies

L'association de cardiopathies congénitales avec des anomalies chromosomiques ou des syndromes microdélétionnels est fréquente. Certaines spécificités du phénotype cardiaque permettent de préciser les indications des études cytogénétiques et moléculaires chez le fœtus.

### Répartition des différentes malformations cardiaques

|                                    | % DES<br>CARDIOPATHIES<br>CONGÉNITALES | ‰<br>NAISSANCES |
|------------------------------------|--|-----------------|
| ► Communication interventriculaire | 41,5                                   | 2,56            |
| ► Communication interauriculaire   | 8,67                                   | 0,53            |
| ► Sténose aortique                 | 7,77                                   | 0,48            |
| ► Sténose pulmonaire               | 5,81                                   | 0,36            |
| ► Transposition des gros vaisseaux | 5,39                                   | 0,33            |
| ► Coarctation de l'aorte           | 5,29                                   | 0,33            |
| ► Canal artériel persistant        | 5,07                                   | 0,31            |
| ► Canal atrio-ventriculaire        | 4,00                                   | 0,25            |
| ► Hypoplasie du cœur gauche        | 3,42                                   | 0,21            |
| ► Tétralogie de Fallot             | 3,36                                   | 0,21            |
| ► Ventricule unique                | 2,11                                   | 0,13            |

Tableau 1 D'après une série de 815 569 enfants.  
D'après la référence 9

A la différence du système rénal, des poumons, du cerveau dont l'activité au cours de la vie intra-utérine a une importance non vitale, le cœur, dès l'apparition des premières ébauches, joue un rôle indispensable au développement du fœtus. Il s'agit donc d'un organe qui, même lorsque sa morphologie n'est pas encore établie, est obligé de fournir un rendement indispensable à l'économie fœtale.

Bien qu'étant le premier organe fonctionnel de l'organisme, le cœur n'apparaît pas du néant. Il se forme progressivement durant la vie embryonnaire à partir de la troisième semaine du développement

La connaissance de l'embryologie cardiaque, outre l'aspect fascinant que comporte le développement d'un organe aussi complexe que le cœur humain, est extrêmement utile, d'un point de vue pratique, pour comprendre l'anatomie et la physiologie des cardiopathies congénitales[3].

**L'Organogenèse du système cardiovasculaire** résulte de processus complexes, transformant le tube cardiaque primitif, d'origine mésenchymateuse, en un cœur achevé et fonctionnel dès la 6<sup>e</sup> semaine de gestation ; la croissance ultérieure sera influencée par les flux sanguins et les paramètres hémodynamiques de la circulation foetale. Celle-ci est caractérisée par :

- la circulation ombilicoplacentaire assurant l'hématose foetale ;
- le niveau très élevé et suprasystémique de la résistance vasculaire pulmonaire ;
- la présence de communications vasculaires (canal artériel, ductus venosus) et intracardiaques (foramen ovale), responsables du fonctionnement en « parallèle » des ventricules avec débit cardiaque « combiné ». Elles permettent la tolérance in utero de cardiopathies devenant sévères ou létales lors de la fermeture postnatale de ces communications.

## **1) première et deuxième semaines de la vie intra-utérine :**

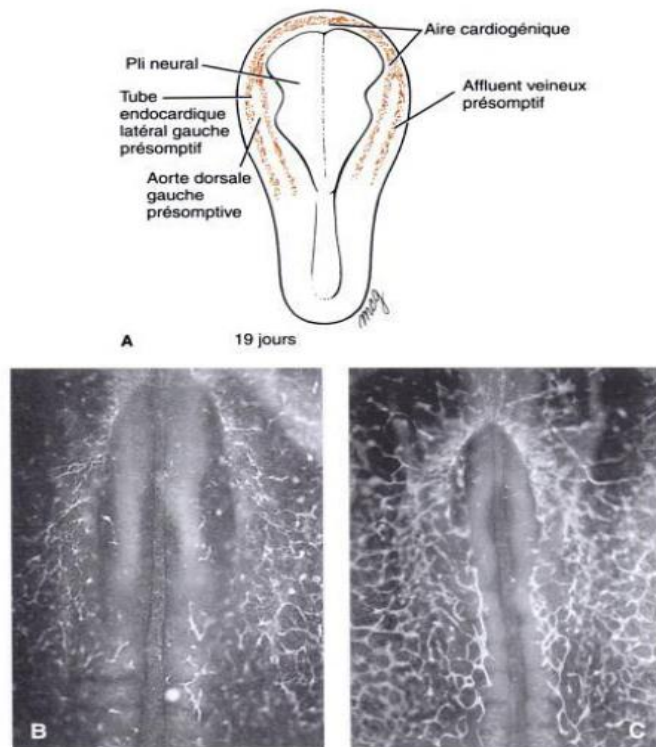
La fusion des deux pronucléus male et femelle aboutit à la constitution du zygote fécondé (moment initial du développement embryonnaire (J1)). Le zygote suit une succession de divisions sans croissance cellulaire : la segmentation. Vers J4, la constitution d'une structure appelée morula arrive dans la cavité utérine et par absorption de liquides, une cavité se crée au sein de la morula : le blastocoele.

Les cellules internes de la morula, formant un amas compact à un pôle de l'oeuf, constituent l'embryoblaste. A ce stade l'embryon est appelé : blastocyste. Il s'implante dans la paroi utérine vers J6 ou les cellules vont se différencier en deux couches : externe (epiblaste) et interne (hypoplaste). L'ensemble forme le disque embryonnaire dont les cellules sont à l'origine de l'embryon proprement dit. A J8, la cavité amniotique apparaît par rassemblement de liquide entre les cellules de l'épilhase. De J9 à J14 se forment les annexes de l'embryon (cavité chorale, vésicules vitellines...) [4]

## **2) Stades initiaux du développement cardiaque :**

### **A/Premiers stades : la vasculogénèse**

C'est au cours de la troisième semaine de vie, à peu près au jour 17, que l'on voit, dans la vésicule vitelline, l'apparition d'îlots sanguins qui montrent d'emblée l'existence de 2 types cellulaires : les hémoblastes embryonnaires qui sont à l'origine des cellules hématopoïétiques et d'autre part des cellules périphériques de type endothélial qui sont aplaties. Ces îlots s'allongent, tentent à confluer et se rejoignent d'un à l'autre pour former un réseau vasculaire initial. A la fin de la troisième semaine, ce réseau a complètement envahi la vésicule vitelline pour se connecter aux structures intra-embryonnaires et aux villosités chorales qui sont en train de se développer. Dans l'embryon lui-même, c'est à peu près un jour plus tard, c'est-à-dire vers le 18<sup>ème</sup> jour de vie, que l'on met en évidence l'existence d'angioblastes au sein du mésoblaste. Ces angioblastes sont probablement induits par des substances secrétées par l'endoblaste sous-jacent et forment des cordons angioblastiques. Ceux-ci se développent à travers le disque embryonnaire et s'assemblent pour former un réseau qui grandit et s'étend à travers l'embryon par trois processus : formation continue et fusion de ces angioblastes transformés en angiocytes, bourgeonnement et émission de nouveaux vaisseaux à partir de ces cordons angioblastiques primitif : c'est l'angiogénèse. L'interposition de cellules mésoblastiques additionnelles dans les parois des vaisseaux qui sont en train de se former et leur passage intraluminal constituent l'hématopoïèse. Lors de la plicature de l'embryon, lorsque celui-ci va prendre une structure tridimensionnelle, ces vaisseaux néoformés vont bien évidemment suivre le mouvement et se retrouver dans les faces latérales puis ventrales de l'embryon. Les principaux vont se définir dans la partie antérieure de l'embryon, au sein des arcs branchiaux, faisant la liaison entre l'émergence des tissus et des vaisseaux qui vont constituer le cœur et les vaisseaux dorsaux qui confluent en aortes dorsales symétriques [5]



**Fig. 7.1** Formation, au cours de la troisième semaine, des tubes endocardiques latéraux et des aortes dorsales, disposées plus médialement. Les cellules du mésoderme splanchnopleural s'amassent dans la région cardiogénique, en forme de fer à cheval (A) pour constituer de courts cordons (B), qui fusionnent en un plexus de vaisseaux (C). Ultérieurement, ces vaisseaux se réunissent en canaux plus importants. Les cellules endothéliales présomptives impliquées dans la constitution des vaisseaux sont mises en évidence, dans les figures B et C, par des anticorps spécifiques de ces cellules. (D'après Poole TJ, Coffin JD. 1991. Morphogenetic mechanisms in avian vascular development. p. 25. In Feinberg RP, Shiever G, Auerbach R [eds] : International Symposium on Vascular Development. Karger, Basel.)

## B/Développement du coeur proprement dit

à ce stade du développement, l'embryon humain se présente sous la forme d'un disque constitué de trois couches. Le cœur se forme dans la couche intermédiaire appelée le mésoderme (la couche la plus superficielle prend le nom d'ectoderme tandis que la plus profonde est appelée endoderme).

De manière parfaitement contre-instinctive, les premières ébauches du cœur apparaissent dans la partie la plus antérieure de l'embryon, en avant même de la région où se développera le cerveau . En d'autres termes :

Au jour 19, les cellules du mésoderme se regroupent en amas de cellules Angioformatrices[6] qui trouvent leur origine latéralement de chaque côté de la ligne primitive.

Ces amas migrent vers la partie céphalique de l'embryon et se rejoignent en avant de la plaque neurale dans la région cardiogène pour former un plexus vasculaire en forme de fer à cheval (figure 1 et 2[7]) qu'on appelle la plaque cardiogénique[8]

Cette dernière sera ensuite clivée en deux couches, ventrale et dorsale, par la cavité coelomique.

-La couche dorsale formera le péricarde.

-La plus grande partie de la couche ventrale donnera naissance au myocarde. Le coelome intra embryonnaire formera, outre la cavité péricardique, les cavités pleurale et péritonéale[3]

A ce stade, il se produira un changement d'orientation de la plaque cardiogénique, qui va se trouver en arrière et en position ventrale par rapport à l'ébauche du système nerveux central et à la membrane buccopharyngée.

A la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine l'ébauche cardiaque est sous forme de deux plaques latérales qui vont s'invaginer pour acquérir une structure tubulaire (les tubes endocardiques). Elle est repoussée en subissant des courbures céphaliques et latérales- en position cervicale, puis thoracique[6]

Nous sommes au 22<sup>e</sup> jour de développement embryonnaire, l'embryon fait moins de 5 millimètres.

En même temps, le disque embryonnaire se replie aussi transversalement.

Le phénomène d'enroulement latéral de l'embryon provoque un adossement des tubes endocardique, initialement en fer à cheval, qui vont fusionner en un tube cardiaque primitif :

Cette fusion et la disparition de la cloison est facilitée par la mort cellulaire programmée au niveau des surfaces de contact (phénomène d'apoptose.)

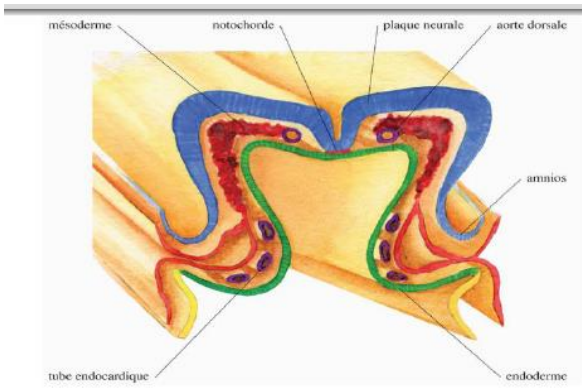


Figure 1 (5)

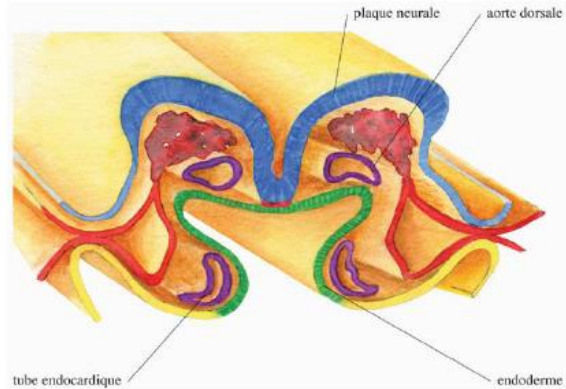


Figure 2 (5)

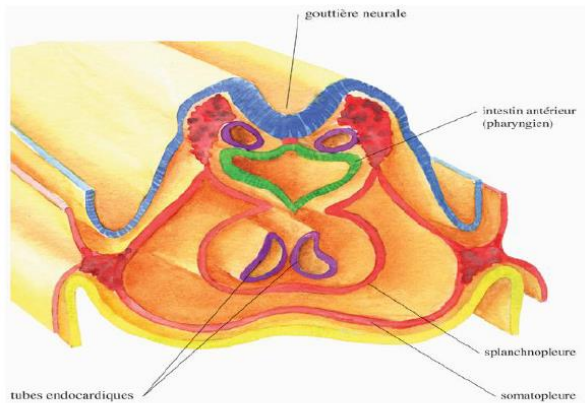


Figure 3 (5)

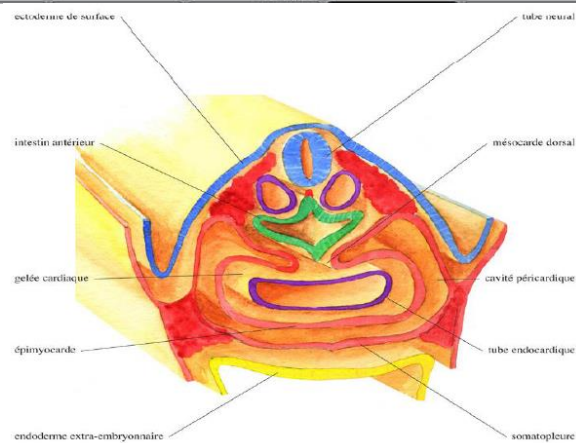
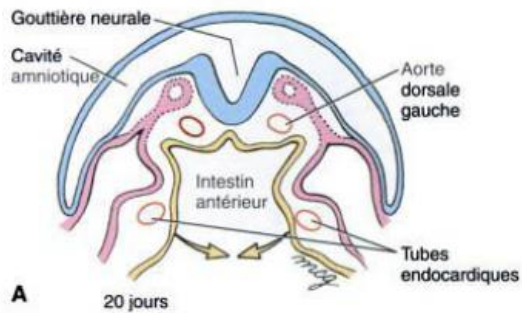
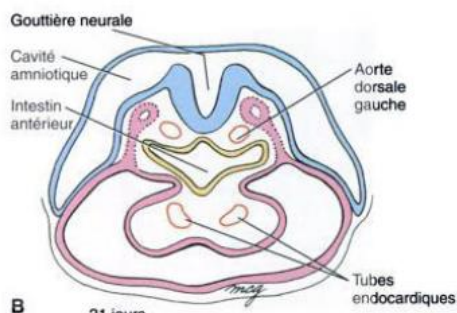


Figure 4(5)



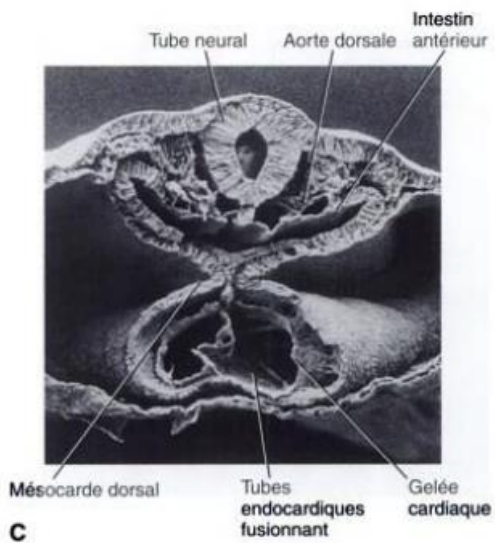
A

20 jours



B

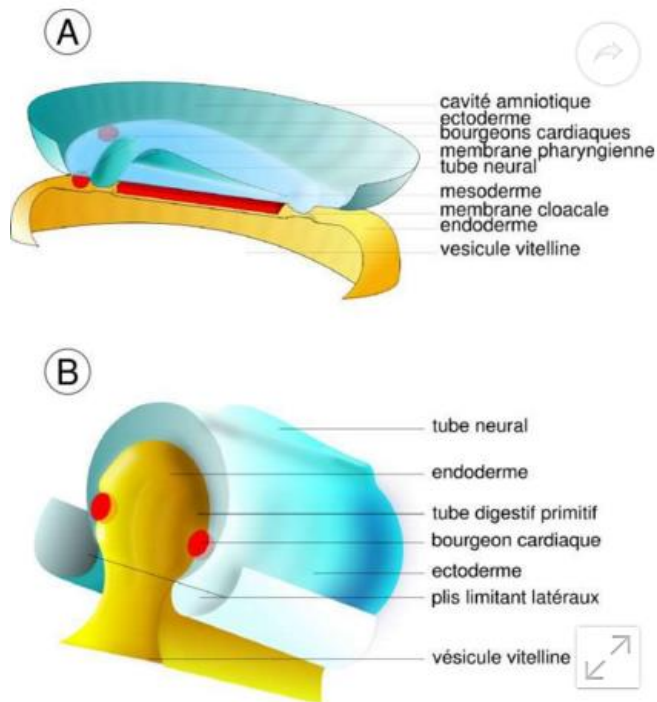
21 jours



C

**Fig. 7.2** Les courbures céphalo-caudale et latérale de l'embryon, à la fin de la troisième semaine, ont pour effet d'amener rapidement les tubes endocardiques latéraux sur la ligne médiane, du côté ventral, au niveau de la région thoracique supérieure (A, B), où ils s'unissent pour former le tube cardiaque primitif (C). (C. de Hurlé JM, Icardo JM, Ojeda JL. 1980. Compositional and structural heterogeneity of the cardiac jelly of the chick embryo tubular heart : A TEM, SEM and histochemical study. *J Embryol Exp Morphol* 56 :211.)





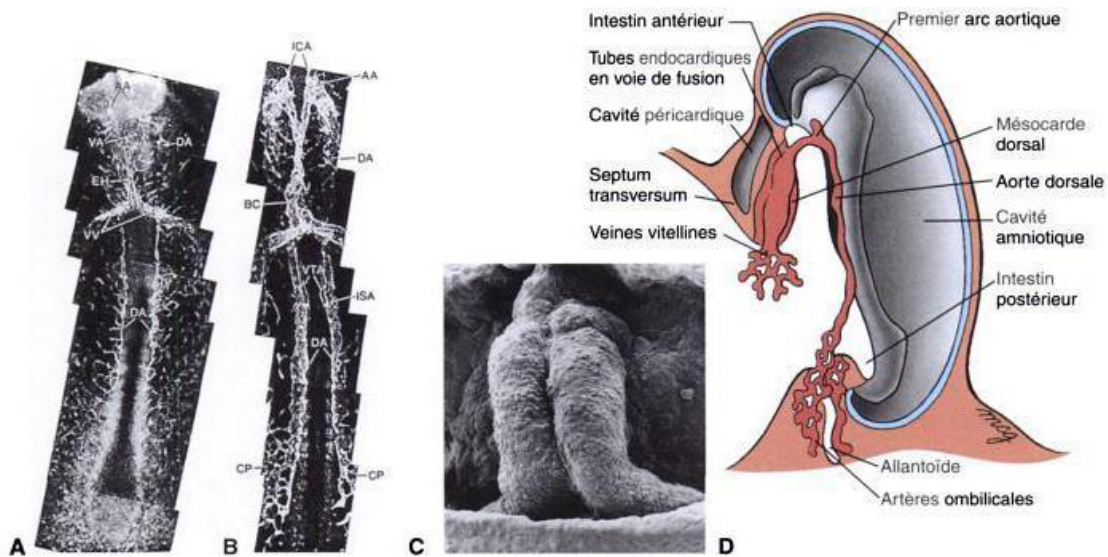
**Figure 4. A : stade disque embryonnaire (20 jours de développement embryonnaire). Le cœur apparaît primitivement sous la forme de deux bourgeons mésodermiques situés en avant du tube neural et de la membrane pharyngienne (bouche primitive de l'embryon, encore close). B : formation des plis limitant latéraux (21-22 jours de développement embryonnaire). Le développement de l'embryon, et en particulier du système nerveux central, entraîne le soulèvement de la partie dorsale par rapport à la partie ventrale. Mécaniquement, les bourgeons cardiaques vont gagner la ligne médiane ventrale et fusionner. © Hugues Jacobs**

### **Les aortes dorsales paires du système circulatoire primitif se forment en même temps que les tubes endocardiques latéraux :**

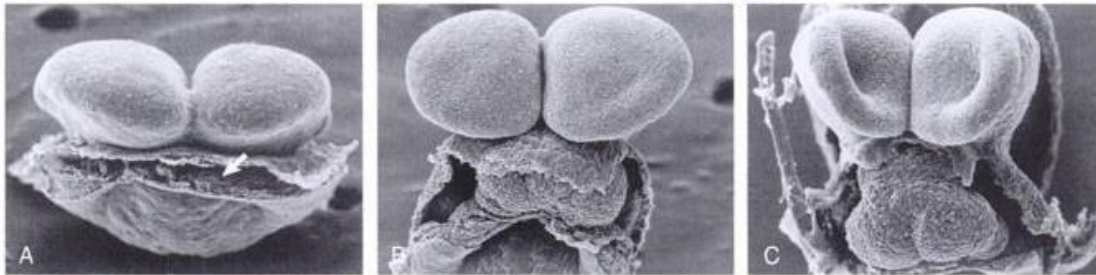
Les vaisseaux afférents et efferents du futur cœur se connectent avec la paire des tubes endocardiques latéraux déjà avant que ceux-ci ne soient rapprochés dans le thorax pour former le cœur (fig7.1)

La paire d'aortes dorsales (voie efférente primaire du cœur), se constitue dans le mésenchyme dorsal du disque embryonnaire, de chaque côté de la notochorde, et établit une connexion avec les tubes endocardiques avant que ne débute l'inflexion. Lorsque la courbure céphalique s'accroît, les tubes endocardiques sont d'abord amenés dans la région cervicale puis dans la région thoracique ; les extrémités crânielles des aortes dorsales sont attirés ventralement jusqu'à constituer une anse dorso-ventrale, le premier arc aortique. Une série de quatre arcs aortiques supplémentaires se met en place au cours des 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> semaines, en relation avec les arcs pharyngiens.

La circulation afférente au tube cardiaque est assurée, initialement, par six vaisseaux, trois de chaque côté. Le sang veineux du corps de l'embryon entre dans le cœur par une paire de troncs courts, les veines cardinales communes, qui naissent de la confluence des veines cardinales postérieures, paires et issues du tronc, et des veines cardinales antérieures, également paires mais drainant la région de la tête. La vésicule vitelline est sous la dépendance d'une paire de veines vitellines et le sang oxygéné venant du placenta gagne le cœur par les veines ombilicales. [9]

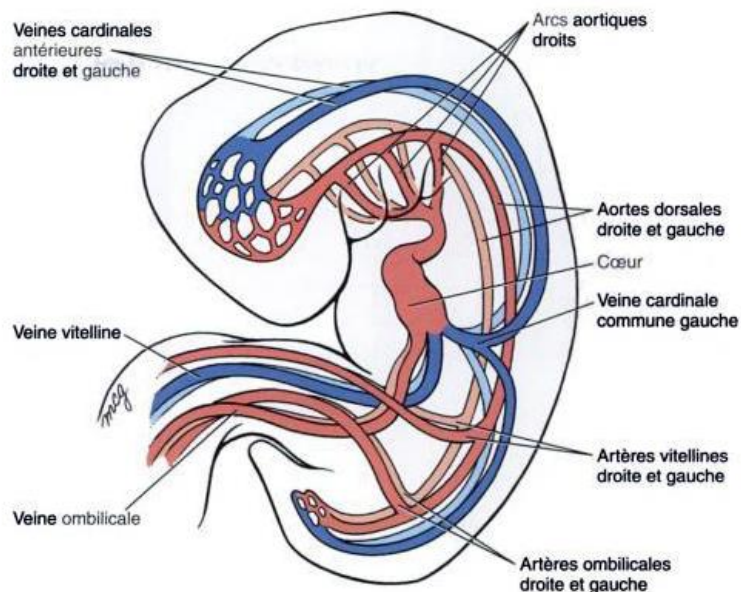


**Fig. 7.3** Formation des vaisseaux de l'embryon. A, Des cordons vasculaires forment, au niveau de la paroi dorsale du corps, les aortes dorsales (DA), paires, crânielles et caudales au tube cardiaque (EH), qui se développent dans la région thoracique ventrale. Les veines vitellines (VV) apparaissent tout juste caudalement au tube cardiaque primitif et la région ventrale du premier arc aortique (VA) se constitue juste au-dessus du cœur embryonnaire. Le premier arc aortique lui-même (AA) décrit une boucle, supéro-dorsale, pour s'unir aux extrémités supérieures des aortes dorsales (DA). B, A un stade légèrement plus avancé, les tubes endocardiques latéraux ont fusionné et constituent un bulbe cardiaque distinct (BC). Les arcs aortiques (AA) décrivent une anse dorsale pour relier l'extrémité supérieure du cœur, située ventralement, aux extrémités supérieures des aortes dorsales (DA). Celles-ci fournissent les artères intersomitiques (ISA) puis se résolvent en plexus capillaires (CP). Le troisième arc a ébauché sa division en artères carotides internes (ICA). C, Vue ventrale qui montre les tubes endocardiques fusionnés et situés à l'intérieur de la cavité péricardique. D, Dessin illustrant comment les premiers arcs aortiques encerclent l'extrémité supérieure de l'intestin antérieur. Les figures A et B furent préparées comme celles reproduites en 7.1B. C. (A, B, de Coffin JD, Poole TJ. 1988. Embryonic vascular development : Immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia in quail embryos. *Development* 102 :735. C, de Icardo JM, Fernandez-Teran MA, Ojeda JL. 1990. Early cardiac structure and developmental biology. p. 3. In Meisami E, Timiras PS (eds) : *Handbook of Human Growth and Developmental Biology*. Vol. 3. CRC Press, Boca Raton, Floride.)



**Fig. 7.4** Micrographies, en microscopie électronique à balayage, montrant comment la courbure céphalique déplace les tubes endocardiques en formation d'un endroit tout juste crânial aux plaques neurales vers la région thoracique (Flèche = région cardiogénique). (De Kaufman MH. 1981. The role of embryology in teratological research, with particular reference to the development of the neural tube and the heart. *J Reprod Fertil* 62 :607.)

**Fig. 7.5** Représentation schématique du système vasculaire embryonnaire au milieu de la quatrième semaine. Le cœur a commencé à battre et le sang circule. La voie d'émergence du cœur comprend maintenant quatre paires d'arcs aortiques et les aortes dorsales paires qui distribuent le sang à la tête et au tronc. Trois paires de veines — les ombilicales, les vitellines et les cardinales — ramènent le sang à l'extrémité afférente du cœur.



#### 4) Formation des cavités cardiaques :

Le cœur a rejoint sa position anatomique et a pris la forme d'un tube creux où va pouvoir circuler le sang. En direction de la tête, il se prolonge par deux vaisseaux, les aortes dorsales primitives. À l'opposé, on trouve deux veines, les veines cardinales communes (Figure 5A).

Nous sommes toujours au 22<sup>e</sup> jour de développement embryonnaire et apparaissent déjà des sillons (une série de constriction et de dilatations qui apparaissent au niveau de ce tube cardiaque primitif) qui délimitent superficiellement quatre cavités, ou chambres. Les veines cardinales communes s'abouchent dans le sinus veineux qui se poursuit par l'oreillette primitive, puis c'est le ventricule primitif et enfin une dernière cavité au nom barbare, le conotruncus qui relie le cœur aux aortes.

En commençant par l'extrémité inférieure, c'est-à-dire le pôle des afférences, il y a le sinus veineux qui est constitué par la fusion partielle des cornes sinusales droites et gauches résultant de l'abouchement des veines cardinales communes. Si l'on va vers l'avant, vers le pôle cranial, on va trouver d'abord l'oreillette primitive puis le ventricule. Ces deux dilatations sont séparées par un sillon : le sillon auriculo-ventriculaire. Après le ventricule, on trouve une nouvelle constriction suivie par une dilatation : le bulbe du cœur et le sillon bulbo-ventriculaire. Si l'on envisage le devenir de ces différentes structures, le bulbe, dans sa partie inférieure, va donner le ventricule droit tandis que le ventricule primitif donnera le ventricule gauche. C'est pour cette raison que ce sillon bulbo-ventriculaire peut être aussi appelé sillon inter-ventriculaire. Encore plus cranialement, une dernière dilatation se définit et formera le segment distal et les voies efférentes des ventricules cardiaques. Il s'agit là du cône et du tronc artériels en communication avec le sac aortique à partir duquel vont se définir les vaisseaux transitant par les arcs branchiaux[10]

La vitesse de croissance du cœur n'étant pas égale dans toutes ses régions, ceci va entraîner des mouvements des différentes cavités les unes par rapport aux autres ( **Inflexion et courbure du cœur** )

Le premier mois de développement embryonnaire vient de se terminer. Un peu plus tard, un mouvement de rotation va conduire les oreillettes derrière les ventricules, donnant au cœur sa configuration définitive (Figure 5B). Pour autant, le développement du cœur n'est pas encore achevé. Nous nous souvenons que le cœur fonctionnel est formé de deux oreillettes et deux ventricules alors que pour le moment le nôtre ne dispose que d'une oreillette primitive et un ventricule primitif. Il reste donc à cloisonner le cœur[11]

NB :

On ne connaît pas encore le mécanisme déterminant de cette inflexion du tube cardiaque. Classiquement, on a envisagé de donner un rôle important au feuillet péricardique primitif. Cette cavité entourant le cœur et fixée à ses deux extrémités aurait eu pour rôle d'empêcher une croissance longiligne de ce tube cardiaque et le forçant ainsi à se couder. Cela ne semble pas être le cas. En effet, des cœurs excisés chez des animaux d'expérience et mis en culture ont montré la même habilité intrinsèque sans péricarde à s'infléchir. D'autres études ont suggéré que le degré d'hydratation de la gelée cardiaque pourrait contrôler ce processus mais les digestions enzymatiques de cette gelée n'ont pas modifié l'organisation définitive du cœur. Certains ont envisagé le rôle de l'hémodynamique cardiaque : des cœurs mis en culture sans circulation subissent aussi une inflexion correcte. Il s'agit donc vraisemblablement de processus géniques qui se démasquent localement en certains endroits du tube cardiaque provoquant des croissances différentielles extrêmement régulées. Le résultat de cette inflexion est donc d'amener les quatre cavités présomptives du futur cœur dans leur rapport mutuel correct. Le reste du développement du cœur consistera simplement en un remaniement de ces cavités et à l'apparition, entre elles, de septa et de valves[10]



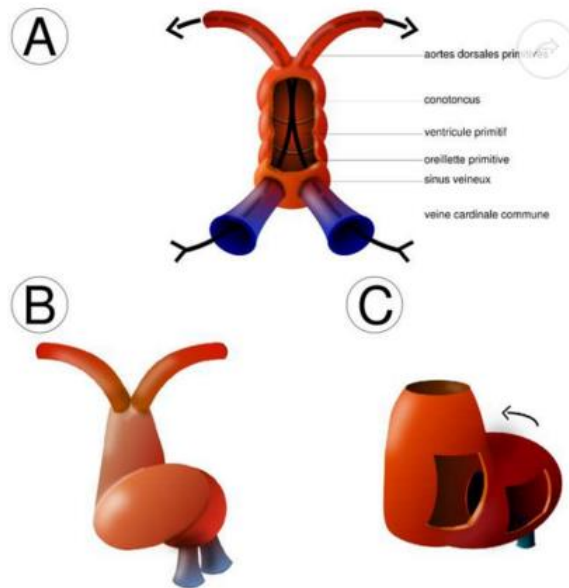


Figure 5. Formation du cœur (humain). A : organisation primitive du cœur avec 4 cavités largement communicantes. Stade du tube cardiaque (22 jours de développement embryonnaire). B : plicature cardiaque. Du fait de vitesses de croissance inégales dans les différentes parties du cœur, le cœur se replie sur lui-même. L'organisation interne reste cependant inchangée. C : cloisonnement interne du cœur (30 jours de développement embryonnaire). Différents cloisons se mettent en place pour délimiter définitivement les 4 cavités cardiaques et les gros vaisseaux (aorte et tronc pulmonaire). © Hugues Jacobs

### Cloisonnement cardiaque

Le cloisonnement du cœur commence par les oreillettes aux environs du 30<sup>e</sup> jour de développement. Une cloison fine se développe en direction de la région de communication atrioventriculaire (en anatomie, les oreillettes sont appelées atrium). Elle y contactera la cloison atrioventriculaire qui se constituera de deux bourrelets délimitant deux orifices indépendants où se développeront les futures valves atrioventriculaires droites et gauches (tricuspides et mitrales). Il est important de noter que le cloisonnement interatrial n'est pas complet et que la cloison qui s'est développée reste percée d'un orifice. Cette cloison va être renforcée par une seconde, musculaire cette fois-ci, qui terminera de former la paroi interauriculaire. Cependant, cette cloison restera elle aussi incomplète puisque percée d'un orifice. Il persiste donc durant la vie embryonnaire une communication entre les deux oreillettes, qui se fermera à la naissance.

La fermeture des ventricules va faire intervenir deux étapes de cloisonnement :

- la fermeture de la paroi interventriculaire ;
- la fermeture du conotruncus qui isole le tronc pulmonaire émergeant du ventricule droit et l'aorte ascendante qui émerge du ventricule gauche.

La fermeture interventriculaire se fait simplement par l'apparition d'une cloison musculaire qui va progresser et fusionner avec la cloison atrioventriculaire puis avec la cloison du conotruncus. La fermeture de ce dernier se fait par l'apparition de deux cloisons qui vont se rejoindre pour séparer en deux espaces sa cavité.

Les torsions exercées sur le cœur, dont nous avons déjà parlé, entraînent avec elles le conotruncus, ce mouvement confère à la cloison interne une forme spiralée et fait que le tronc pulmonaire et l'aorte s'enroulent l'un autour de l'autre à leur origine, donnant l'impression que l'aorte émerge du ventricule droit tandis que le tronc pulmonaire semble sortir du ventricule gauche. Le cloisonnement est terminé aux environs du 50<sup>e</sup> jour de développement embryonnaire.

Le cœur est formé, mais il reste encore beaucoup à faire. Si vous vous souvenez bien, nous avons parlé de deux aortes, pourtant l'Homme n'en a qu'une. Nous avons aussi parlé de deux veines cardinales communes, qui n'existent plus chez l'adulte. Il reste une communication interauriculaire qui doit bien servir à quelque chose. Les vaisseaux fœtaux vont subir un grand nombre de remaniements au cours du développement embryonnaire. De la même façon, la circulation sanguine fœtale est adaptée à la vie in utero. Elle devra être totalement réorganisée au moment de la naissance et du passage à la vie « aérienne ». Mais ceci est une autre histoire... [11]

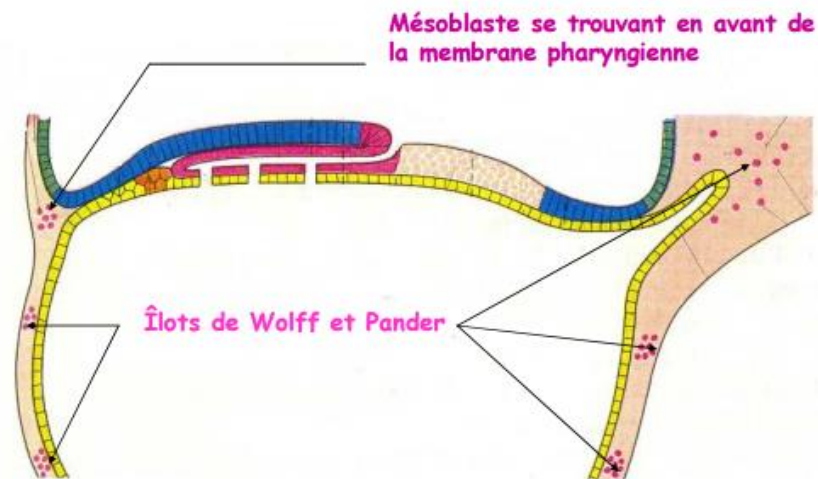
## II. Physiopathologie

### A - La circulation embryonnaire (4<sup>ème</sup> semaine du développement)

#### **1 – Ébauchage du système circulatoire extra-embryonnaire :**

Vers la fin du 18<sup>ème</sup> jour, quelques cellules mésoblastiques migrent dans le mésenchyme des villosités placentaires, du pédicule de fixation et de la splanchnopleure extraembryonnaire pour se différencier en îlots de Wolff et Pander (groupes angioformateurs).

Coupe sagittale d'un embryon humain de 19 jours :



La prolifération et la différenciation de chaque groupe angioformateur donnent deux contingents de cellules bien distincts à savoir :

- les angioblastes : ce sont des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ;
- les hémocytoblastes : elles occupent le centre de l'îlot pour évoluer en mégalo blastes (globules rouges nucléés).

Le mésenchyme qui entoure chaque îlot de Wolff et Pander se différencie en éléments musculaire et conjonctif des vaisseaux sanguins. Suite à la prolifération de l'ensemble de ces formations, se mettent en place les vaisseaux sanguins extra-embryonnaires qui suivent :

- deux veines vitellines (V.V.) gauche et droite : elles irriguent la vésicule ombilicale en sang oxygéné
- deux artères vitellines (A.V.) gauche et droite : elles évacuent le sang veineux de la vésicule ombilicales vers les deux aortes dorsales (A. D.) gauche et droite ;
- une grosse veine ombilicale (V.O.) impaire : elle transporte le sang oxygéné du placenta vers les canaux de Cuvier ;
- deux petites artères ombilicales (A.O.) gauche et droite : elles transfèrent le sang veineux de l'embryon vers le placenta.

#### **2 – Ébauchage du système circulatoire intra-embryonnaire :**

##### 2 – 1 – Mise en place du cœur primitif

Au cours de la gastrulation, entre les 18<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> jours, quelques cellules du mésoblaste migrent en avant de la membrane pharyngienne pour se différencier en un cœur primitif (tube cardiaque impair), dont la structure demeure inchangée jusqu'à la fin de la morphogenèse définitive .

## 2 – 2 – Mise en place des vaisseaux sanguins intraembryonnaires

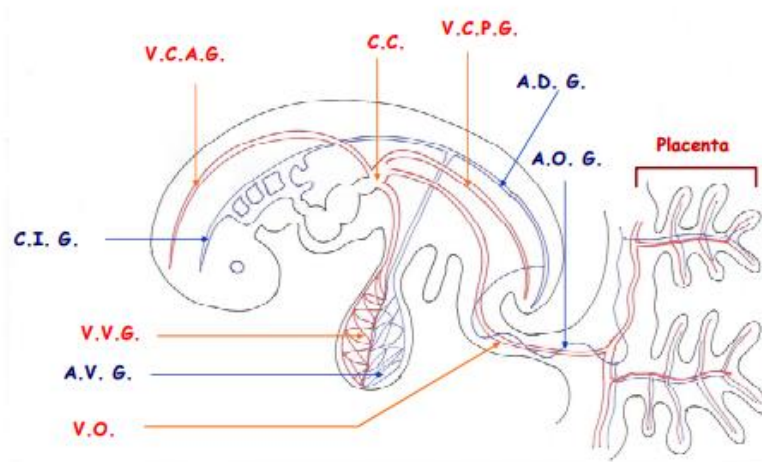
À partir du mésoblaste, entre les 18<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> jours, se différencient plusieurs vaisseaux sanguins, dont les plus importants sont :

- les canaux de Cuvier (C.C.) : dans lesquels la veine ombilicale déverse le sang oxygéné ;
- deux veines cardinales antérieures (V.C.A.) gauche et droite : elles transportent le sang oxygéné vers la région céphalique de l'embryon à partir des canaux de Cuvier ;
- deux veines cardinales postérieures (V.C.P.) gauche et droite : elles sont responsables du transport du sang oxygéné vers les régions moyenne et postérieure de l'embryon à partir des canaux de Cuvier ;
- deux carotides internes (C.I.) gauche et droite : elles véhiculent le sang veineux de la région céphalique de l'embryon vers les deux aortes dorsales gauche et droite ;
- deux aortes dorsales (A.D.) gauche et droite : elles transportent le sang veineux des régions moyenne et postérieure de l'embryon vers les deux artères ombilicales.

## **3 – Physiologie de la circulation embryonnaire**

La circulation embryo-maternelle s'établit dès le 21<sup>ème</sup> jour du développement embryonnaire, date à partir de laquelle le placenta, le cordon ombilical et la circulation intraembryonnaire sont opérationnels. Chez l'embryon humain, entre les 21<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> jours de la grossesse, la circulation s'effectue selon le diagramme suivant :

### **Circulation embryonnaire du 21<sup>ème</sup> au 60<sup>ème</sup> jour**



Le sang, pulsé par les battements cardiaques à partir du pôle artériel du **tube cardiaque**, emprunte le trajet des **aortes ventrales** puis **dorsales**.

A partir des aortes dorsales le sang irrigue les tissus embryonnaires en suivant le trajet des **artères segmentaires et intersegmentaires** qui se distribuent dans trois directions :

- dorsale, pour vasculariser le **tube neural** et la paroi dorsale
- latérale, vascularisant le **mésoblaste intermédiaire (cordon néphrogène)**
- ventrale destinées à l'**intestin primitif** et à ses annexes.

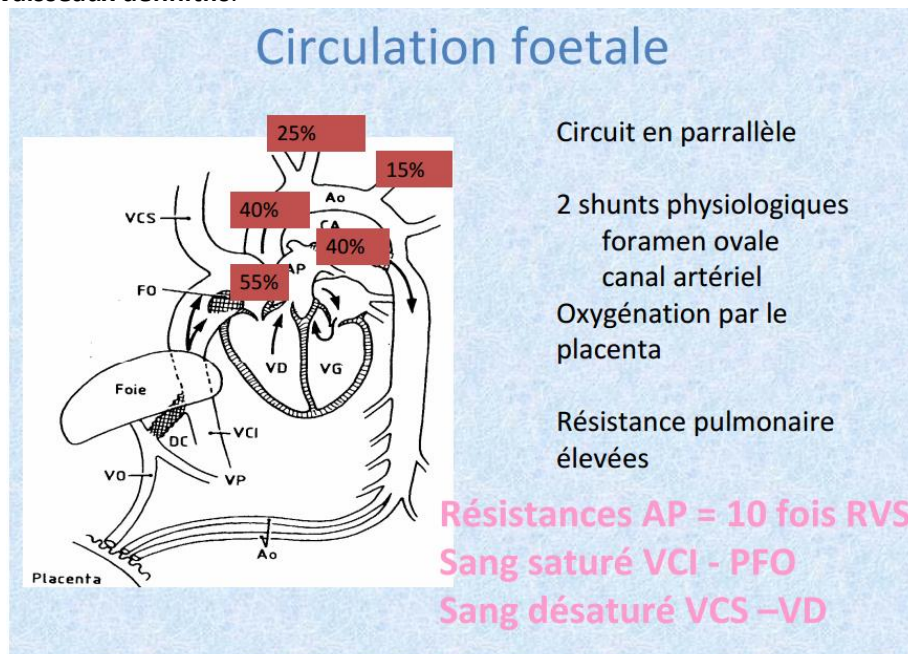
Certaines de ces branches ventrales assurent la jonction avec le **réseau vitellin** (dans la partie moyenne de l'embryon) et avec le **réseau ombilical** (dans la partie caudale).

Après irrigation des tissus embryonnaires, le sang revient au tube cardiaque par le réseau des **veines cardinales** et les **canaux de Cuvier** qui s'abouchent au **sinus veineux**.

La **circulation ombilicale** draine le sang (oxygéné) provenant du placenta par les **veines ombilicales** qui aboutissent ausinus **veineux**. Après passage dans la **circulation intra-embryonnaire**, le sang ( appauvri en oxygène) retourne au placenta en empruntant le trajet des **artères ombilicales**.

## B - LA CIRCULATION FŒTALE

La **circulation foetale** se met en place progressivement pendant le deuxième mois. Elle résulte de modifications des constituants de la circulation embryonnaire : les transformations du **tube cardiaque** (plicature et cloisonnement) modifient les cavités primitives qui font place au **coeur à quatre cavités** et les transformations des **vaisseaux primitifs**, induites par le développement des organes et appareils, entraînent la mise en place des **vaisseaux définitifs**.



Circuit en parallèle

2 shunts physiologiques  
foramen ovale  
canal artériel

Oxygénation par le placenta

Résistance pulmonaire élevée

### **Les spécificités fonctionnelles de la circulation foetale**

L'ensemble des modifications du cœur et des vaisseaux intervenues au cours du deuxième mois aboutit à la constitution de l'appareil circulatoire définitif mais, du point de vue fonctionnel jusqu'à la naissance, du fait d'une circulation particulière, le fœtus est toujours irrigué par du sang mêlé.

La circulation foetale se caractérise par le maintien de la **circulation ombilicale** qui, en l'absence d'une circulation pulmonaire fonctionnelle, apporte au fœtus le sang enrichi en oxygène au niveau du **placenta**. Ce flux sanguin, **afférent** pour le fœtus, emprunte le trajet de la **veine ombilicale** qui aboutit dans la **circulation veineuse** au niveau du **foie** et **suit le trajet de la veine cave inférieure** pour aboutir à l'**oreillette droite**.

Cette dernière reçoit également la circulation de retour des vaisseaux périphériques du fœtus par l'intermédiaire des **veines caves inférieure et supérieure**.

Du cœur vers les organes et les tissus périphériques, le flux sanguin artériel passe par l'**aorte et ses branches**. L'aorte reçoit, à chaque systole, le flux sanguin venant du **cœur gauche** mais aussi celui du **cœur droit** du fait de l'existence de deux shunts droits-gauche, le **foramen ovale** (au niveau de la cloison inter-auriculaire) et le **canal artériel** entre le tronc de l'artère pulmonaire et l'aorte

Les courts-circuits, ou **shunts sanguins**, dans le cœur en voie de développement répondent à une nécessité pratique bien définie. Tout le sang parvient initialement dans l'oreillette droite. En raison du développement très tardif des poumons, de la faible capacité des vaisseaux pulmonaires et de la résistance vasculaire consécutive très élevée, la circulation pulmonaire ne peut pas absorber la totalité du débit sanguin. Pour permettre à la circulation d'être tout de même équilibrée, **deux shunts** sont mis en place, déviant la plus grande partie du sang de la circulation pulmonaire.

Premièrement il existe une **communication directe** entre l'oreillette droite et gauche, permettant au sang de

l'oreillette droite de passer directement dans l'oreillette gauche à travers le **foramen ovale**, shuntant ainsi les poumons. Ce shunt permet le développement normal de l'oreillette et du ventricule gauche, entraînant la musculature cardiaque de ce côté du cœur. Mais le cœur gauche serait surchargé si la totalité du sang devait transiter par ce seul shunt. En outre, le côté droit du cœur ne pourrait pas se développer normalement, si le sang n'y circulait pas et deviendrait de ce fait hypotrophique. Le sang circule donc également en quantité réduite de **l'oreillette droite** à travers les **valvules tricuspides** dans le ventricule droit. Depuis là le sang va shunter les poumons en passant du **tronc pulmonaire** dans l'aorte directement à travers le **canal artériel**

Avec la naissance on passe peu à peu d'un flux sanguin cardiaque parallèle à un flux sanguin sériel. Les modifications suivantes doivent avoir lieu:

1. l'échange gazeux à lieu dans les poumons de l'enfant
2. la section du cordon ombilical prive l'enfant de la circulation placentaire
3. les shunts foetaux vont être fermés

Avec l'instauration de la respiration la **pression dans les poumons** est drastiquement **réduite** et la circulation dans les capillaires pulmonaires peut s'établir. La pression dans l'oreillette droite diminue alors par rapport à l'oreillette gauche. Cette inversion des pressions dans les oreillettes, presse le **septum primum** contre le **septum secundum** fermant fonctionnellement le **foramen ovale (foramen secundum)**. A la fin de la première année les septa sont normalement fusionnés chez 99% des enfants

==> **Le shunt entre les oreillettes droite et gauche est fermé.**

La ligature des vaisseaux ombilicaux après la naissance supprime le réseau sanguin à basse pression du placenta et la résistance périphérique dans la circulation systémique s'accroît, provoquant une inversion des pressions entre l'aorte et le tronc pulmonaire. Le shunt droite-gauche de la période prénatale à travers le canal artériel, devient un **shunt gauche-droite**. La [pression partielle en O<sub>2</sub>](#) dans l'aorte augmente suite à la respiration, le sang étant oxygéné directement dans les poumons de l'enfant. Il s'ensuit la contraction de la musculature lisse dans la paroi du canal artériel et son oblitération fonctionnelle. Après quelques semaines ou mois cette oblitération fonctionnelle deviendra structurelle. Le shunt du canal artériel est alors définitivement fermé et il subsiste le **ligament artériel**.

La ligature du cordon ombilical entraîne l'oblitération fonctionnelle des vaisseaux ombilicaux essentiellement suite à la constriction de leur tunique musculaire. Cette oblitération fonctionnelle persiste toutefois plusieurs semaines, la partie proximale des artères ombilicales restant perméable pour donner naissance aux **artères iliaques internes**. La partie distale s'oblitère et forme le **ligament ombilical médiansymétrique** de la paroi abdominale antérieure. La veine ombilicale s'oblitère également complètement pour former le **ligament rond du foie (ligamentum teres hepatis)**.

## C- Adaptation à la naissance :

Avec la naissance on passe peu à peu d'un flux sanguin cardiaque parallèle à un flux sanguin sériel. Les modifications suivantes doivent avoir lieu:

1. l'échange gazeux à lieu dans les poumons de l'enfant
2. la section du cordon ombilical prive l'enfant de la circulation placentaire
3. les shunts foetaux vont être fermés

Avec l'instauration de la respiration la **pression dans les poumons** est drastiquement **réduite** et la circulation dans les capillaires pulmonaires peut s'établir. La pression dans l'oreillette droite diminue alors par rapport à l'oreillette gauche. Cette inversion des pressions dans les oreillettes, presse le **septum primum** contre le **septum secundum** fermant fonctionnellement le **foramen ovale (foramen secundum)**. A la fin de la première année les septa sont normalement fusionnés chez 99% des enfants

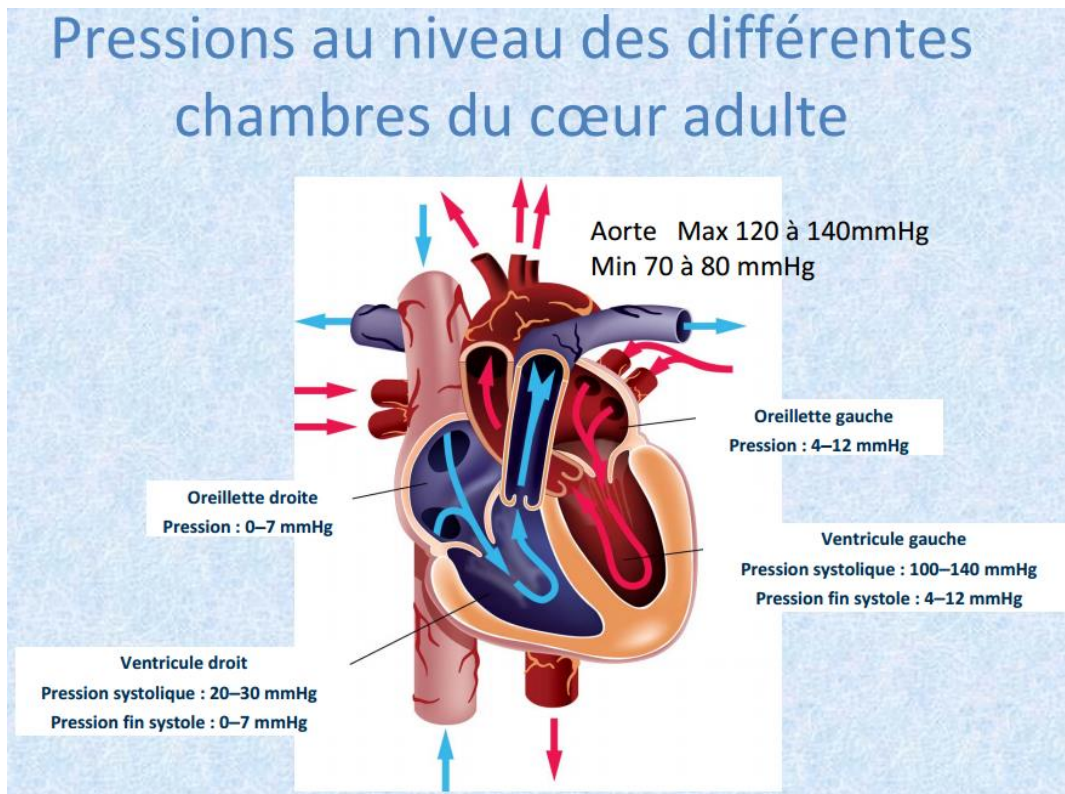
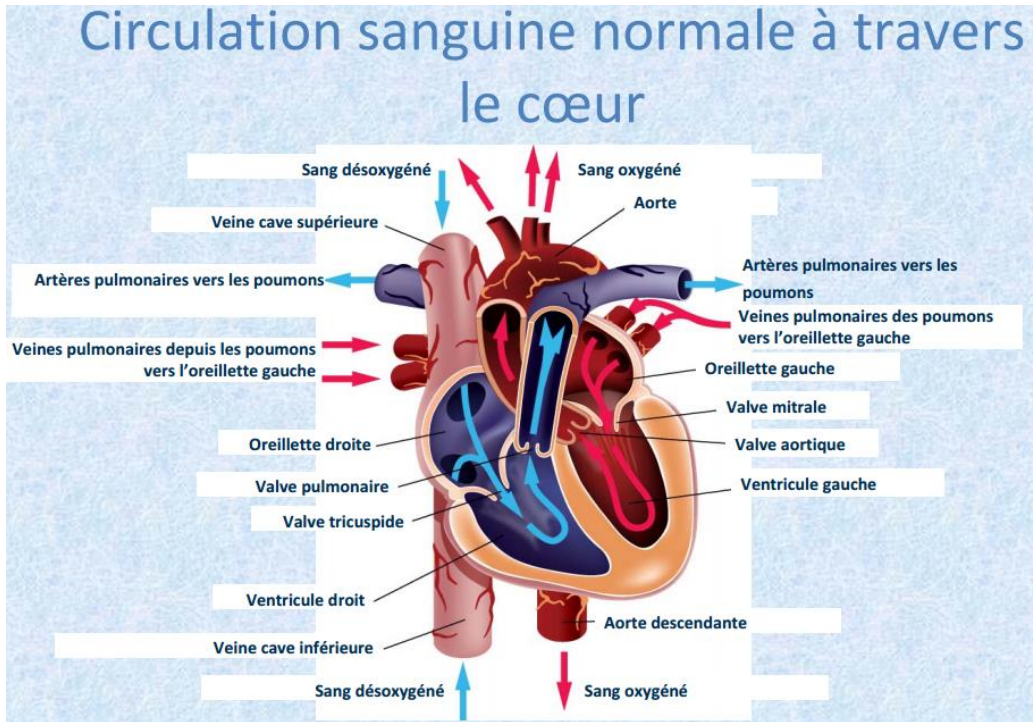
==> **Le shunt entre les oreillettes droite et gauche est fermé.**

La ligature des vaisseaux ombilicaux après la naissance supprime le réseau sanguin à basse pression du placenta et la résistance périphérique dans la circulation systémique s'accroît, provoquant une inversion des pressions



entre l'aorte et le tronc pulmonaire. Le shunt droite-gauche de la période prénatale à travers le canal artériel, devient un **shunt gauche-droite**. La pression partielle en O<sub>2</sub> dans l'aorte augmente suite à la respiration, le sang étant oxygéné directement dans les **poumons** de l'enfant. Il s'ensuit la contraction de la musculature lisse dans la paroi du canal artériel et son oblitération fonctionnelle. Après quelques semaines ou mois cette oblitération fonctionnelle deviendra structurelle. Le shunt du canal artériel est alors définitivement fermé et il subsiste le **ligament artériel**.

La ligature du cordon ombilical entraîne l'oblitération fonctionnelle des vaisseaux ombilicaux essentiellement suite à la constriction de leur tunique musculaire. Cette oblitération fonctionnelle persiste toutefois plusieurs semaines, la partie proximale des artères ombilicales restant perméable pour donner naissance aux **artères iliaques internes**. La partie distale s'oblitère et forme le **ligament ombilical médiansymétrique** de la paroi abdominale antérieure. La veine ombilicale s'oblitère également complètement pour former le **ligament rond du foie (ligamentum teres hepatis)**.



## D - LES MALFORMATIONS

### **4.1 - Du point de vue anatomique**

**Du point de vue anatomique, ces malformations correspondent à des anomalies qui résultent de la perturbation des étapes du développement cardio-vasculaire :**

1-Anomalie de position : **Dextrocardie**

2-Anomalie de la boucle : **Situs inversus, inversion de la position des cavités et des abouchements des gros vaisseaux.** Ces deux anomalies sont parfois associées.

3-Anomalies du cloisonnement

Cloisonnement auriculo-ventriculaire :

- **Canal atrio-ventriculaire (CAV)** partiel ou **complet** souvent associé à une **dysplasie** valvulaire
- Anomalies des valvules avec cardiomégalie

Cloisonnement auriculaire : **Communication inter-auriculaire (CIA)** par persistance du foramen ovale

Cloisonnement cono-troncal :

- **Persistance du truncus** par défaut de cloisonnement
- **Transposition des gros vaisseaux**
- Division inégale avec atrésie ou sténose pulmonaire ou aortique
- **Communication inter-ventriculaire (CIV)** par défaut d'alignement du septum conal qui ne rejoint pas le reste du septum.

4-Anomalies du système artériel :

- Anomalies de trajet de l'aorte ou de l'artère pulmonaire
- **Persistance du canal artériel**
- **Sténoses aortiques** (en amont ou en aval de l'abouchement du canal artériel) ou pulmonaires

5- Anomalies du système veineux :

- Anomalies des retours veineux
- Défaut d'incorporation des veines pulmonaires dans l'oreillette G

### **4.2 - Du point de vue fonctionnel**

**Du point de vue fonctionnel, ces malformations ont des conséquences circulatoires qui peuvent être responsables de la mort fœtale ou apparaître au moment de la naissance ou pendant la période post-natale. A l'exception de l'hypoplasie ventriculaire gauche rapidement fatale, elles peuvent souvent bénéficier d'un traitement chirurgical.**

- Les premières s'accompagnent d'un **shunt gauche-droit** avec augmentation de la pression pulmonaire du fait de la pression plus élevée dans le cœur gauche que dans le cœur droit: **CIV** (zone membraneuse du septum inter-ventriculaire), **persistance du canal artériel**, **CIA** (persistance du foramen ovale), canal atrio-ventriculaire.
- Les secondes s'accompagnent d'un **shunt droit-gauche** du fait d'une augmentation de pression dans la circulation pulmonaire et le cœur droit, avec passage de sang désaturé en oxygène vers la grande circulation et une cyanose (cardiopathies cyanogènes) : **transposition des gros vaisseaux, Tétralogie de Fallot** (associant **CIV, sténose de l'infundibulum pulmonaire, dextroposition de l'aorte et hypertrophie ventriculaire droite**).
- Les sténose artérielles entraînent un hypertrophie ventriculaire en aval du rétrécissement, les conséquences circulatoires dépendent de leur localisation.

### III. Diagnostic (Examen clinique et dysmorphie)

La plupart des cardiopathies congénitales sont suspectées lors de l'examen clinique néonatal ou même in utero lors du bilan échocardiographique fœtal. Toutefois, un pourcentage substantiel de malformations passent inaperçues et ne sont diagnostiquées qu'après le retour à domicile durant l'enfance, voire à l'âge adulte. Souvent, ce retard de diagnostic a des conséquences définitives sur la santé des enfants cardiaques. Dans presque tous les cas, des éléments de suspicion sont présents et auraient dû attirer l'attention du médecin. (11)

L'interrogatoire des parents et l'examen clinique de l'enfant demeurent la base du dépistage des cardiopathies congénitales par le médecin généraliste ou le pédiatre.

#### 1- Clinique :

##### 2.1- Age de découverte

L'âge de révélation des cardiopathies congénitales est soit précoce, en maternité et chez le nourrisson soit plus tardif, à l'école et lors d'une demande de certificat d'aptitude au sport ; il dépend de plusieurs facteurs comme le degré d'adaptation circulatoire à la vie extra utérine (12) et le type de la cardiopathie. Il est essentiellement basé sur la découverte d'un souffle cardiaque, d'une hypertension artérielle (HTA) ou d'une abolition des pouls fémoraux. Il est indispensable de pouvoir distinguer un souffle innocent d'un souffle organique, lequel motivera des examens spécialisés(13)

Les malformations responsables d'un shunt gauche droit peuvent être silencieuses à la période néonatale et donc ne se manifestent qu'après un intervalle libre (14).

*Tableau I. – Distribution des cardiopathies selon l'âge de révélation (%) (valeurs moyennes à partir de plusieurs séries publiées).*

| Nouveau-né                          |      | Tous âges confondus                 |      |
|-------------------------------------|------|-------------------------------------|------|
| <i>Transposition gros vaisseaux</i> | 13,0 | <i>CIV</i>                          | 32,1 |
| <i>Tétralogie de Fallot</i>         | 10,0 | <i>Sténose pulmonaire</i>           | 9,0  |
| <i>Hypoplasie cœur gauche</i>       | 9,8  | <i>CIA ostium 2</i>                 | 7,7  |
| <i>CIV périmembraneuse</i>          | 9,8  | <i>Canal AV</i>                     | 7,4  |
| <i>Canal AV</i>                     | 7,0  | <i>Tétralogie de Fallot</i>         | 6,8  |
| <i>CIV musculaire</i>               | 5,4  | <i>Transposition gros vaisseaux</i> | 4,7  |
| <i>Atrésie pulmonaire</i>           | 4,6  | <i>Coarctation AO</i>               | 4,6  |
| <i>Hétérotaxie</i>                  | 4,5  | <i>Hypoplasie cœur gauche</i>       | 3,8  |
| <i>Coarctation aorte</i>            | 4,3  | <i>Sténose aortique</i>             | 2,9  |
| <i>Sténose aortique</i>             | 3,9  | <i>Canal artériel</i>               | 2,4  |
| <i>Sténose pulmonaire</i>           | 3,2  | <i>Hétérotaxie</i>                  | 2,3  |
| <i>VDDI</i>                         | 2,9  | <i>VDDI</i>                         | 2,9  |
| <i>CIA</i>                          | 2,4  | <i>Cardiomyopathie</i>              | 1,9  |
| <i>Divers</i>                       | 16,6 | <i>Divers</i>                       | 10,6 |

AO : aorte ; CIV : communication interventriculaire ; AV : atrioventriculaire ; VDDI : ventricule droit à double issue ; CIA : communication interauriculaire



## **Tableau II. – Cardiopathies à révélation néonatale.**

*Climat d'urgence*  
*Transfert en centre spécialisé*  
*(conditionnement ++)*

### **Cardiopathies cyanogènes**

*Transposition simple des gros vaisseaux*  
*Lésions obstructives du cœur droit*  
— *atrésie pulmonaire +/- CIV*  
— *tétralogie de Fallot*  
— *sténose critique valvulaire pulmonaire*  
— *atrésie tricuspide + obstruction pulmonaire*  
*Retour veineux pulmonaire anormal, total, bloqué*

### **Insuffisance cardiorespiratoire**

*Lésions obstructives du cœur gauche*  
— *hypoplasie cœur gauche*  
— *sténose critique valvulaire aortique*  
— *coarctation aortique (syndrome ++)*  
*Shunt gauche-droite :*  
— *canal AV*  
— *ventricule unique*  
— *fistule artérioveineuse large (cérébrale)*  
— *canal artériel large (prématuré)*

## **2.2- Examen clinique**

L'examen clinique constitue et demeure la base indispensable du raisonnement diagnostique, en individualisant deux signes dominants, la cyanose et l'insuffisance cardiaque progressive, qui parfois, peuvent être associés. Il peut être difficile de poser un diagnostic pour une cardiopathie congénitale. Les premiers signes d'une cardiopathie peuvent être légers, et les symptômes d'une anomalie peuvent être éclipsés par d'autres complications comme l'insuffisance respiratoire. Les signes cliniques incluent un souffle cardiaque, un rythme cardiaque atypique, et une insuffisance cardiaque. Une tension artérielle anormale, soit trop élevée ou trop basse, peut aussi alerter le personnel de l'unité néonatale des soins intensifs à la possibilité d'une cardiopathie. La cyanose, soit une teinte bleutée de la peau qui indique que les extrémités manquent d'oxygène, peut aussi être un signe de cardiopathie congénitale, quoiqu'elle puisse indiquer d'autres troubles.

### **a- Examen général**

L'examen général doit rechercher surtout un syndrome dysmorphique, et des signes en faveur de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin

### **b- Examen cardiaque**

Le praticien est face à un double écueil :

Ignorer une anomalie pouvant être lourde de conséquence, ou inquiéter inutilement l'enfant et sa famille sur la constatation d'anomalies ne correspondant pas à une pathologie.

Le risque de la deuxième proposition est non négligeable et apparaît réel dans les communautés très médicalisées. Dans l'état du Massachusetts (Bergman et al., 1967), une étude a montré que le nombre d'enfants rendus invalides à la suite d'un faux diagnostic de maladies cardiaques pouvait excéder le nombre d'enfant en traitement effectif pour maladie cardiaque...

Si cette iatrogénèse est inquiétante, la découverte d'un canal artériel au stade d'hypertension pulmonaire inopérable chez un enfant est aussi insoutenable. Le rôle du praticien entre ces deux écueils est déterminant, et ses moyens sont considérables, puisqu'il dispose du meilleur outil existant pour différencier ce qui est normal de ce qui est pathologique : *l'examen clinique*. Il y a très peu d'anomalies qui ne soient accessibles à un examen clinique complet et approfondi. Les examens paracliniques ne servent le plus souvent qu'à préciser le diagnostic anatomique et physiopathologique d'une anomalie dépistée cliniquement.

Cette approche clinique requiert du temps, de la patience et beaucoup d'expérience. La conduite de l'examen peut varier selon les circonstances qui amènent à le pratiquer : symptôme précis motivant la consultation, examen systématique, examen à l'occasion d'une autre affection mais les principes demeurent les mêmes, l'examen cardiovasculaire devant systématique puis orienté. L'aphorisme : « On ne trouve que ce que l'on cherche et on ne cherche que ce que l'on connaît », est particulièrement adapté au domaine des cardiopathies congénitales.

L'examen cardiaque doit être effectué de façon systématique et comprend, en plus des signes vitaux et de la palpation abdominale à la recherche d'une hépatomégalie, l'inspection et la palpation cardiaque, l'auscultation, la palpation des pouls périphériques, et la recherche de signes d'insuffisance cardiaque. Et il est préférable de le réaliser après 24 heures de vie (15)

#### a. Inspection

Le but principal est l'exclusion d'une cyanose centrale.

Bien qu'il soit possible de détecter cliniquement une cyanose en présence d'une saturation au dessous de 80-85 %, cela reste très difficile, en particulier chez les nouveau-nés avec peau pigmentée, ou anémiques, ou examinés sous un mauvais éclairage. Une cyanose centrale peut avoir une origine respiratoire ou cardiaque ; elle nécessite toujours des investigations complémentaires.

Dans le cadre de détection d'une insuffisance cardiaque qui accompagnent très souvent les cardiopathies congénitale, l'inspection recherche une fatigue ou d'un essoufflement lors des repas, symptôme très souvent accompagné d'une tachypnée.

Lorsqu'une tachypnée au repos, défini par une fréquence respiratoire supérieure à 60 cycles par minute, persiste, il ne faut pas seulement envisager une cause respiratoire, mais également une potentielle insuffisance cardiaque. Si l'insuffisance cardiaque est droite, elle peut également se manifester par une hépatomégalie ou des oedèmes périphériques

#### b. Auscultation cardiaque

Une étape primordiale et systématique renseignant sur le rythme cardiaque et son éventuelle irrégularité, le premier bruit, le deuxième bruit, éventuels bruits surajoutés et la présence d'un souffle systolique et ou diastolique.

Il est important de distinguer un souffle fonctionnel présent chez 60% des nouveau-nés à terme sains durant les premiers jours de vie (12). (Il est systolique, éjectionnel, d'intensité faible (1/6 ou 2/6, rarement 3/6), avec un point maximal au niveau de la valve pulmonaire, et parfois une irradiation dans l'aisselle et dans le dos) d'un souffle pathologique.

Le tableau suivant montre les principaux éléments permettant de distinguer un souffle pathologique d'un souffle fonctionnel :

| Souffle pathologique                       | Souffle fonctionnel  |
|--|--|
| Intense                                    | Peu intense  |
| Apparition après 3 <sup>ème</sup> jour     | Disparition après le 2 <sup>ème</sup> jour                 |
| Localisation dans le dos et sous axillaire | Localisation parasternale gauche non spécifique            |
| Irradiation dans tout le precordium        | Localisation aux apex                                      |
| Continu holosystolique                     | Peu d'irradiation  |
|  | Apparition et disparition lors des changements de position |

Tableau 3 : Souffle pathologique et souffle fonctionnel (16).

#### c. La palpation

\*La palpation thoracique permet de détecter les frémissements (thrills) qui accompagnent les souffles intenses (4-6/6) et correspondent presque toujours à une CIV à l'endapex ou à une sténose aortique ou pulmonaire aux foyers correspondants.

On recherche aussi le choc de pointe, surtout pour exclure une dextrocardie, et une hyperactivité cardiaque.

\* La palpation des pouls périphériques peut être difficile chez le nouveau-né, surtout s'il est vigoureux ou agité.

La palpation des pouls aux quatre membres montre qu'ils sont amples et bondissants dans les affections qui augmentent la pression différentielle (canal artériel, régurgitation valvulaire aortique).

L'hyperpulsatilité radiale associée à une hypopulsatilité fémorale affirme la coarctation de l'aorte.

Les pouls sont diminués en cas d'obstacle cardiaque (sténose aortique) ou d'hypodébit (choc).

D'autre part, il faut être conscient que des pouls fémoraux normaux ne permettent pas d'exclure une telle cardiopathie congénitale, car ils sont palpables aussi longtemps qu'un shunt droit-gauche au niveau du canal artériel garantit une bonne perfusion systémique de la moitié inférieure du corps.

La palpation des pouls se complète par la mesure de la pression artérielle qui doit se faire avec un brassard adapté, le nouveau-né doit être calme. Un brassard trop large sous-estime et un brassard trop étroit surestime la pression artérielle. Les valeurs normales dépendent de l'âge, du sexe et surtout de la taille du sujet. Lorsqu'on suspecte une coarctation de l'aorte, il est important de mesurer la pression artérielle simultanément aux membres supérieurs et inférieurs. L'hépatomégalie permet, dans une certaine mesure, de quantifier l'insuffisance cardiaque.

## **2- Syndromes dysmorphiques :**

### **Points essentiels**

Les cardiopathies congénitales sont associées à des anomalies chromosomiques dans près de 15 % des cas. Elles en constituent un signe d'appel majeur.

Leur association à des anomalies extracardiaques constitutives ou non de syndrome connus est également fréquente et estimée autour de 15 %. Certains syndromes sont diagnostiqués à partir de la cardiopathie qui en est le signe d'appel majeur chez le fœtus les exemples sont les canaux atrioventriculaires qui orientent vers la trisomie 21. les cardiopathies conotruncales vers la délétion du chromosome 22q11 et les cardiopathies obstructives gauches vers le syndrome de Turner Chez l'enfant, la dysmorphie est un élément d'orientation souvent décisif pour les syndromes les plus habituels comme le syndrome de Williams et Beuren ou le syndrome de Noonan ; les caractéristiques de la cardiopathie sont également stéréotypées et c'est l'association des deux expertises cardiaque et génétique qui permet de faire le diagnostic clinique qui sera confirmé par l'identification des mutations spécifiques, Un grand nombre de syndromes comporte une atteinte cardiaque qui est cependant rarement spécifique pour les cardiopathies congénitales et ceci place l'expertise dysmorphologique au premier plan, Pour ces syndromes le diagnostic prénatal n'est souvent pas possible.

La démarche diagnostique devant une cardiopathie congénitale associée à des éléments dysmorphiques et/ou à des anomalies extracardiaques doit comprendre une expertise clinique par un généticien clinicien. La confrontation des informations cardiaques et dysmorphologiques conduit souvent à un diagnostic de syndrome précis. La prescription des examens cytogénétiques doit être ciblée en fonction du type de cardiopathie congénitale chez les foetus et du diagnostic clinique chez l'enfant. Le rendement des recherches d'anomalies à large échelle est médiocre et son interprétation peut être difficile,

La prise en charge cardiaque peut être influencée par l'association à un syndrome particulier si les manifestations extracardiaques sont au premier plan ou constituent un risque surajouté important comme l'insuffisance hépatocellulaire dans le syndrome d'Alagille, L'analyse dysmorphologique en cardiologie pédiatrique ne doit pas être limitée aux cardiopathies congénitales mais étendue aux cardiomyopathies et aux anomalies congénitales du rythme cardiaque,

Les syndromes dysmorphiques sont fréquents en cardiologie et les anomalies cardiaques sont très souvent des éléments constitutifs de nombreux syndromes liés à des anomalies cytogénétiques, à des anomalies dans des gènes de développement mais aussi à des maladies métaboliques ou à des tératogènes La collaboration pour le diagnostic de ces syndromes dysmorphiques entre généticiens et cardiologues est un exemple d'interaction indispensable où les cultures doivent être partagées en particulier pour les décisions anténatales. Une grande partie des syndromes associés aux cardiopathies congénitales peut être aisément reconnue par les cardiologues tant ils sont récurrents et typiques mais la confirmation du diagnostic moléculaire et le conseil gène que sont du ressort du généticien clinicien.

Au cours de la vie fœtale, la question la plus récurrente a pour but de comprendre la cause de la malformation cardiaque dépistée.

La réponse le plus souvent donnée est de proposer un caryotype fœtal pour identifier une anomalie cytogénétique. En effet, les anomalies chromosomiques sont 100 fois plus fréquentes dans les cardiopathies congénitales que chez les patients indemnes de cardiopathies. Environ 13 à 15 % des cardiopathies congénitales sont associées à des anomalies chromosomiques, dont 10 % à la trisomie 21. Exception faite des anomalies de nombre ou de structure des chromosomes, les cardiopathies congénitales sont le plus souvent isolées. Un certain nombre d'entre elles sont cependant associées à des syndromes connus ou à des anomalies extracardiaques constitutives ou non de syndromes polymalformatifs n'ayant pas de cause encore connue. Dans l'étude en population EPICARD, le pourcentage d'anomalies extracardiaques associées aux cardiopathies congénitales — anomalies chromosomiques exclues — était de 14,3 %. Ces syndromes associés aux cardiopathies sont nombreux et nous n'évoquerons ici que ceux qui ont une porte d'entrée cardiaque fréquente. Seuls les aspects cardiologiques des principaux syndromes seront abordés.

## **I. Cardiopathies fœtales et syndromes**

Aujourd'hui, plus des deux tiers des cardiopathies congénitales significatives sont diagnostiquées avant la naissance. Un caryotype est systématiquement proposé. A l'exception de la transposition des gros vaisseaux. Certaines anomalies cytogénétiques sont recherchées théoriquement de façon ciblée en fonction du type de cardiopathie congénitale. La recherche d'une délétion du chromosome 22q11 est proposée dans les cardiopathies de type conotruncal ou les anomalies des arcs aortiques. Certains centres proposent la recherche de la délétion 8p23 dans les canaux atrioventriculaires. La pratique d'une CGH-array devant une cardiopathie congénitale en apparence isolée n'est pas répandue car l'interprétation des résultats est souvent difficile. Pour certains syndromes ayant des signes d'appel cardiaques et extracardiaques très précis comme le syndrome CHARGE, un diagnostic moléculaire prénatal peut être proposé. Après une interruption de grossesse pour cardiopathie, l'examen fœtopathologique est un complément indispensable du diagnostic, en particulier pour l'identification de syndromes dysmorphiques.

## **II. Anomalies cytogénétiques associées aux cardiopathies congénitales**

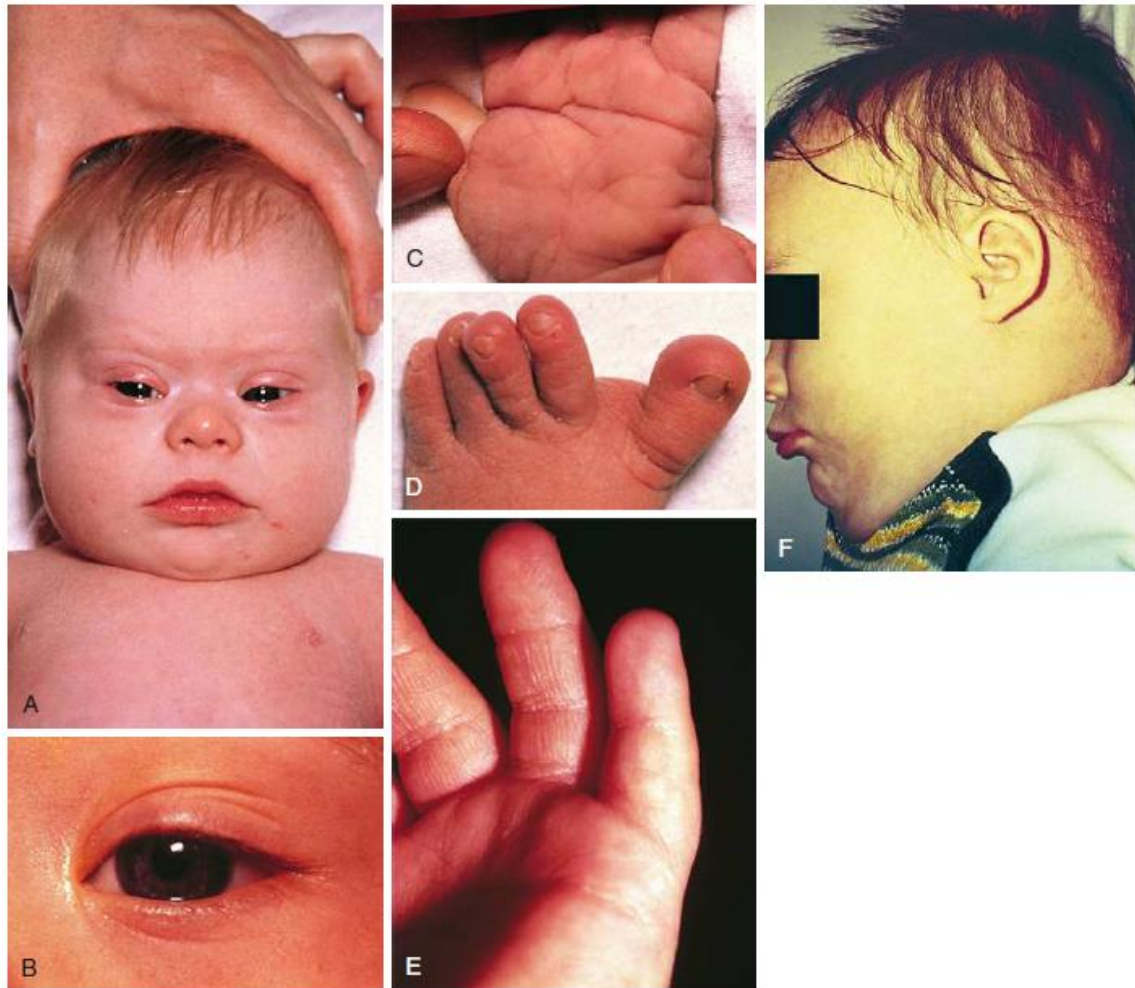
### **A. Anomalies de nombre**

#### **1. Trisomie 21**

Environ 10 % des enfants pris en charge en cardiologie congénitale ont une trisomie 21. Chez les sujets caucasiens, le canal atrioventriculaire est la cardiopathie la plus fréquemment observée. Il s'agit d'une forme de canal atrioventriculaire ayant des caractéristiques anatomiques particulières. En effet, il est le plus souvent complet, avec deux ventricules équilibrés et sans anomalies de la voie gauche. L'association avec une tétralogie de Fallot est possible alors qu'il n'y a presque jamais d'anomalie du septum interventriculaire musculaire ou d'anomalies du situs cardiaque ou de la position du cœur dans le thorax. Ces caractéristiques échocardiographiques anténatales permettent de distinguer le phénotype des canaux atrioventriculaires de la trisomie 21 de ceux des fœtus eusomiques ou de ceux ayant des hétérotaxies.

Les autres cardiopathies rencontrées dans la trisomie 21 sont les communications interventriculaires, interauriculaires. La persistance du canal artériel et la tétralogie de Fallot. Les cardiopathies complexes sont très rares.

Les cardiopathies dégénératives sont fréquentes avec le vieillissement et intéressent surtout les valves mitrales et aortiques. Une surveillance cardiaque est indispensable chez les adultes trisomiques 21 même s'ils ne présentent pas de cardiopathie congénitale.



**A**, la tête est petite et ronde avec un visage plutôt aplati. Les fentes des paupières sont obliques, en haut et en dehors, les yeux sont très écartés. La racine du nez est peu marquée en raison du moindre développement des os du nez et s'accompagne d'un épicanthus, repli cutané formant comme une troisième paupière. **B**, tache de Brushfield. **C**, pli palmaire ponté, observé chez certains nourrissons affectés. Deux plis palmaires transversaux sont connectés par une ligne diagonale. **D**, Large espace entre le premier et le deuxième orteil. **E**, petit doigt court. **F**, petites oreilles et occiput plat

### 3. *Syndrome de Turner*

Les cardiopathies du syndrome de Turner concernent essentiellement la voie gauche. Elles s'étendent de l'hypoplasie du cœur gauche à la simple bicuspidie aortique, en passant par les coarctations de l'aorte. La recherche d'une monosomie X ou d'un de ses variantes est indiquée dans toutes les formes de cardiopathie obstructive du cœur gauche. La surveillance cardiaque des patientes ayant un syndrome de Turner est indispensable même en l'absence de cardiopathie congénitale car elles peuvent développer une hypertension artérielle et une dilatation de l'aorte ascendante, les exposant au risque de dissection aortique. Des recommandations très précises ont été émises pour les grossesses chez ces patientes et le risque cardiovasculaire.





**A**, Dans ce nouveau-né, un cou court (pterygium colli) avec cheveux bas implantés, un écartement mamelonnaire, des oreilles anormales et une micrognathie + retrognathie. **B**, la partie inférieure de la ligne postérieure peut être mieux appréciée chez cet enfant plus âgé (gonflement du dos) qui a également des oreilles en saillie. **C**, un cou court, petits tétons largement espacés, ainsi qu'une cicatrice de la chirurgie cardiaque préalable. Les oreilles sont proéminentes et saillantes en avant. **D et E**, le nouveau-né montré dans (A) a également eu un lymphœdème important des mains et des pieds

### 3. Syndrome de Patau (trisomie 13)

Il est exceptionnellement vu après la naissance car un cortège de signes extracardiaques conduit au diagnostic foetal. Une cardiopathie congénitale est présente dans 80 % des cas. Il s'agit le plus souvent de communications interventriculaires mais aussi de cardiopathies conotruncales, de dysplasies polyvalvulaires ou de malpositions vasculaires comme le ventricule droit à double issue.



**A**, Facies montrant le défaut de la ligne médiane. **B**, la main serrée avec les doigts qui se chevauchent. **C**, polydactylie postaxiale. **D**, déformation varus equin. **E**, Lésions cutanées typiques du cuir chevelu d'aplasie du cuir chevelu.

#### 4. Syndrome d'Edwards (trisomie 18)

Il comprend une cardiopathie congénitale dans près de 75 % des cas, Il peut s'agir de communications interventriculaires, de canaux atrioventriculaires, de tétralgies de Fallot, de dysplasies polyvalvulaires mais aussi d'anomalies fonctionnelles comme des cardiomyopathies ou de la fibrose myocardique.



**A**, un profil typique révèle un occiput proéminent et des oreillettes malformées à rotation basse et postérieures. **B**, main serrée montrant un motif typique de chevauchements des doigts. **C**, Pieds basculants.

#### B. Anomalies de structure sans anomalie de nombre

Elles sont nombreuses mais certaines sont classiquement associées à des cardiopathies congénitales. La trisomie 22 partielle ou syndrome - cataracte - est associée à une cardiopathie dans un tiers des cas. Les anomalies sont très variées : tétralgie de Fallot, retour veineux pulmonaire anormal. Shunts gauche-droite mais aussi cœurs univentriculaires. La délétion 5p- ou syndrome du cri du chat est associée à une cardiopathie congénitale dans 20 % des cas, le plus souvent à type de shunt gauche droit. La délétion 4p- ou syndrome de Wolf-Hirschhorn comprend une cardiopathie à type de shunt gauche-droite dans 40 % des cas, Le délétion 11p- ou syndrome de Jacobsen est associée à des cardiopathies très variées comme l'hypoplasie du cœur gauche, les shunts gauche droite mais aussi la malformation d'Ebstein, La monosomie 18q- donne surtout des shunts gauche-droite et des tétralgies de Fallot dans 40 % des cas. La délétion 1pter est associée à des cardiopathies congénitales et à des cardiomyopathies de façon fréquente. La délétion 8p23 est une cause classique de canal atrioventriculaire avec un phénotype particulier: association à la tétralgie de Fallot, à une anomalie de position du cœur des retours veineux anormaux.

#### C. Syndromes microdélétionnels

##### **1. Microdélétion du chromosome 22q11 (syndrome de Di George ou syndrome vélo-cardio-facial)**

Le principal signe d'appel anténatal de la microdélétion 22q11 est le diagnostic d'une cardiopathie conotruncale ou d'une anomalie des arcs aortiques. La recherche spécifique de cette anomalie par hybridation in situ fluorescente peut être proposée dans toutes les cardiopathies de ce type : tétralgie de Fallot, atrésie pulmonaire à septum ouvert, agénésie des valves pulmonaires, Ventricule droit à double Issue, communication Interventriculaire avec mal alignement du septum conal, interruption de la crosse aortique et syndromes de coarctation. Si la cardiopathie n'appartient pas à ce groupe d'anomalies de la région conotruncale, la recherche de la microdélétion ne devrait pas être proposée.

L'association à une microdélétion 22q11 varie d'une cardiopathie conotruncale à l'autre et la force de cette association peut jouer un rôle en cas de diagnostic tardif. Ainsi, on observe une microdélétion 22q11 dans environ 45 % des interruptions de la crosse aortique et dans 12 % des communications interventriculaires par mal alignement. Le gène majeur emporté dans la délétion et considéré comme causal du phénotype cardiaque est le gène TBX-1. La décision d'interrompre ou de poursuivre la grossesse est le plus souvent fondée sur l'association à cette anomalie cytogénétique car la plupart des cardiopathies de type conotruncal sont réparables avec un pronostic satisfaisant. Le principal déterminant de cette décision fréquente d'interruption de grossesse est le risque de retard intellectuel et de troubles psychotiques tardifs. Certaines particularités anatomiques peuvent cependant grever le pronostic cardiaque comme la présence d'anomalies complexes des artères pulmonaires dans les formes sévères de tétralogie de Fallot, qui sont plus fréquentes en cas de microdélétion du chromosome 22q11.

Le risque opératoire n'est pas plus élevé, en particulier sur le plan infectieux, du fait de l'hypoplasie thymique. Les anomalies du métabolisme calcique, en particulier néonatal, doivent être prises en compte car elles exposent au risque d'insuffisance cardiaque.



Vue frontale (A) et latérale (B). Notez la micrognathie, hypertélorisme, oreilles bas implantées et mal formées, et philtrum lisse. Notez également la cicatrisation de la ligne médiane lors de la réparation d'un défaut cardiaque.

Des troubles biologiques existent, surtout une hypocalcémie en rapport avec une agénésie parathyroïdienne(PTH), et une hypoplasie thymique entraînant un déficit immunitaire congénital touchant l'immunité à médiation cellulaire. 90 % des microdélétions 22q11 apparaissent *de novo* c'est-à-dire que les parents de ces enfants n'ont pas cette anomalie, alors que 10 % des enfants héritent cette délétion d'un de leurs parents



Immunodéficience cellulaire. Un adolescent avec une fonction anormale des lymphocytes T et la varicelle disséminée, chez qui la pneumonie a entraîné arrêt respiratoire.





Immunodéficience combinée sévère.

Dermatite fongique généralisée avec *Candida albicans* sur le tronc (A) et le pied (B) et les ongles (C).



Radiographie thoracique d'un nourrisson avec immunodéficience combinée sévère. Notez l'ombre thymique absente et des infiltrats pulmonaires bilatéraux.

## 2. *Syndrome de Williams et Beuren*

Le syndrome de Williams et Beuren est une entité clinique et génétique assez homogène, facile à identifier. Il est dû à une microdélétion en 7q11.23 mise en évidence par FISH. La prise en charge éducative des enfants atteints doit se faire dans un cadre multidisciplinaire.



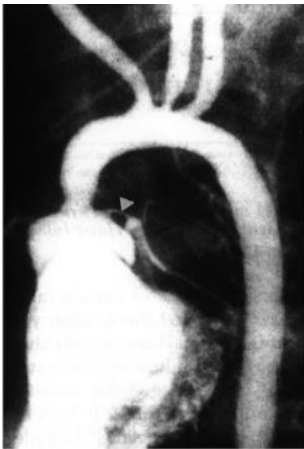
La dysmorphie est caractéristique : racine du nez aplatie avec extrémité bulbeuse, grande bouche avec lèvre inférieure large et éversée, joues pleines, œdème péri-orbitaire, épicanthus et souvent des iris stellaires.

Avec l'âge, le visage devient plus étroit, les traits plus grossiers, et la perte du tissu sous-cutané peut conduire à un aspect décharné.

Il existe parfois des dysmorphoses dentofaciales, associées ou non à des dysfonctions linguales, Les dents de lait sont petites, irrégulières et espacées. Des agénésies de dents permanentes peuvent concerner 40,5 % des enfants. Le profil cognitif spécifique est dominé par un défaut des repères visuospatiaux, contrastant avec un langage correct.

Les anomalies cardiovasculaires sont présentes dans 75 % des cas, Le phénotype cardiaque du syndrome de Williams et Beuren est lié à la délétion du gène de l'élastine.

Les anomalies caractéristiques sont la sténose aortique supravulvaire et les sténoses des branches de l'artère pulmonaire. Ces dernières sont le plus souvent régressives alors que les anomalies de la voile gauche sont évolutives. Les anomalies valvulaires et les défauts septaux sont plus rares. L'hypertension artérielle survient dans un tiers des cas et la pression artérielle doit être régulièrement surveillée chez ces patients. On peut observer des sténoses des branches collatérales de l'aorte : artères rénales, cérébrales ou coronaires, à l'origine d'hypertension artérielle rénovasculaire ou d'accidents ischémiques cérébraux ou cardiaques. L'augmentation de l'épaisseur intima-média de la paroi des artères élastiques de moyen calibre est un élément important du diagnostic [100].



Syndrome de Williams et Beuren : sténose supravulvaire aortique



A-D, syndrome de Williams chez quatre différents patients: les caractéristiques incluent une sténose aortique supravulvaire, hypercalcémie, personnalité amicale, anomalies du tissu conjonctive et faciès caractéristique. Habituellement décrit comme le visage d'un elfe, noter la présence d'un plis épicanthal, lèvres proéminentes (grande bouche avec lèvre inférieure éversée), longues philtres et motif d'iris de dentelle étoilé, des cernes pleins. Tous ces cas cliniques ont été confirmés par fluorescence in situ hybridation (FISH)

### III. Syndromes mendéliens en cardiopathies congénitales

#### A. Syndrome de Noonan et RASopathies apparentées

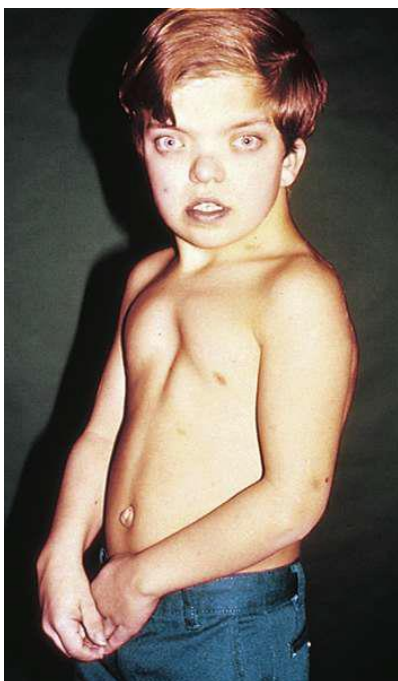
Les RASopathies (syndromes de Noonan, CFC, Noonan-lentigines multiples, Costello, CBL, Legius et neurofibromatose de type 1) forment une famille d'affections cliniquement apparentées dues à une dérégulation de la voie des RAS/MAP kinases. Les RASopathies partagent à des degrés divers un retard staturopondéral postnatal, des cardiopathies (typiquement : sténose pulmonaire) et/ou une cardiomyopathie hypertrophique, une dysmorphie (hypertélorisme, ptosis), des anomalies cutanées (hyperkératose, hypo-trichose, taches pigmentées, cheveux bouclés et/ou épars), et des difficultés d'apprentissage ou un déficit intellectuel. Leur suivi est pluridisciplinaire et doit être assuré jusqu'à l'âge adulte. Toutes les RASopathies présentent une propension au développement de tumeurs, bénignes et malignes. Ce risque est de l'ordre de 1/25 pour le syndrome de Noonan, de 1/10 pour la neurofibromatose, de 1/5 pour le syndrome de Costello.

Le diagnostic peut être confirmé par un test génétique dans tous les cas pour le syndrome de Costello, dans plus de 90 % des cas pour la neurofibromatose de type 1 et dans 60 à 80 % des cas pour le syndrome de Noonan ou le syndrome CFC.

#### 4. *Syndrome de Noonan*

##### Tableau dysmorphique

- Macrocéphalie relative avec grand front
- Hypertélorisme (75 %)
- Yeux proéminents
- Ptosis palpébral
- Obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales (40-95 %)
- Iris souvent bleu-gris
- Nez court, avec une ensellure marquée et une pointe large
- Philtrum aux piliers écartés et très marqués (95 %)
- Oreilles bas implantées en rotation postérieure (fig. 2.3d), avec hélix épais et lobule saillant de face (90 %)
- Micrognathie (50 %)
- Rétrécissement bitemporal
- Malocclusion dentaire (35 %)
- Cou initialement court avec un excès de peau (55 %), évoluent vers un pterygium plus ou moins distinct



Le tableau résume le phénotype classique du SN. Le diagnostic peut en être difficile, malgré l'existence d'un score clinique. Le phénotype évolue considérablement avec l'âge.

La dysmorphie est caractéristique dans l'enfance. À l'adolescence, le visage s'allonge et devient triangulaire, le nez s'affine, le cou s'allonge et les épaules s'affaissent. Les traits s'épaississent, entraînant une accentuation des plis faciaux. Chez l'adulte, les traits peuvent devenir acromégaloïdes.

Une majorité de patients atteints de SN ont un développement cognitif normal. Environ 1/3 des enfants ont des difficultés d'apprentissage et 10 % un retard mental. Chez l'adulte, la vitesse de traitement est le processus cognitif le plus fréquemment altéré.

La puberté est fréquemment retardée, permettant un certain degré de rattrapage statural en fin d'adolescence, malgré un pic pubertaire souvent émoussé. L'âge moyen des premières règles est de 14 ans. La taille adulte

moyenne se situe autour de 162 cm chez l'homme et 152 cm chez la femme. Près de la moitié des adultes ont une taille supérieure au 3 percentile.

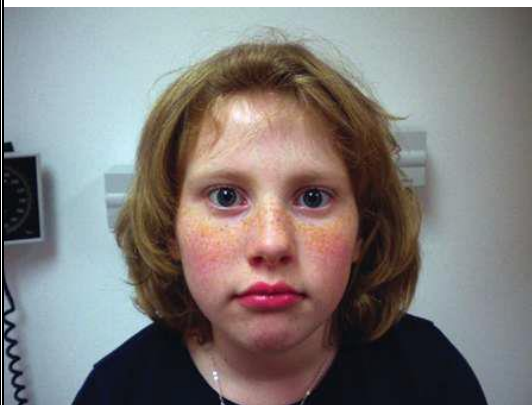
La cardiomyopathie est présente avant la naissance ou se développe avec le temps. Son évolution est capricieuse : chez certains patients, elle est spontanément résolutive.

Chez certains nourrissons, elle évolue très rapidement vers l'insuffisance cardiaque et le décès. En dehors des séquelles à long terme de la chirurgie cardiaque (notamment la cure des tétralogies de Fallot), la fréquence des troubles du rythme et/ou l'apparition de cardiomyopathies tardives n'ont jamais fait l'objet d'une étude prospective.

Une anomalie d'Arnold-Chiari peut se constituer après l'enfance, suite à une hypertrophie cérébelleuse progressive. Elle peut entraîner des problèmes neurologiques à l'âge adulte. Les adultes porteurs d'un SN pourraient présenter une surmortalité liée à des morts subites, mais les données concernant le devenir à long terme du SN demeurent pratiquement inexistantes.

### **5. RASopathies apparentées au syndrome de Noonan**

- Syndrome de Noonan avec lentiginose multiple (SN-LM) anciennement appelé syndrome de LEOPARD
- Syndrome cardio-facio-cutané (CFC)
- Syndrome de Costello (SC).....



LEOPARD est un acronyme pour les caractéristiques suivantes :

**L**entigines, **E**CG conduction abnormalities, **O**cular hypertelorism, **P**ulmonic stenosis, **A**bnormal genitalia, **R**etardation of growth, sensorineural **D**eafness.



Syndrôme de Costello. Notez la macrocéphalie, les cheveux clairs et bouclés, le cou court et l'hypotonie. Le patient a eu une trachéotomie et dépend du tube de gastrostomie, et a eu un retard global avec une communication par langue des signes à 4 ans. La peau était très lâche et douce et une couleur un peu plus foncée pour la famille.

Une mutation dans l'exon 2 du gène HRAS était classique pour le syndrome de Costello.



|   | Noonan   | CFC  | Costello  |
|---|--|--|---|
| Croissance  | Retard statural > 50 %   | Retard statural > 80 %   | Retard statural > 90 %  |
| Retard mental   | 15-35 % : léger  | > 90 %, souvent sévère<br>TED  | > 90 %  |
| Difficultés alimentaires dans la petite enfance                         | Inconstantes, modérées   | Sévères  | Très sévères  |
| Recours à l'alimentation entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie) | Rare et habituellement de courte durée   | Fréquent (> 50 %) et souvent prolongé (> 1 an)                             | Très fréquent (> 80 %) et souvent prolongé plusieurs années                                     |
| Extrémités  | Mains normales/courtes   | Mains courtes + plis profonds  | Mains courtes, plis profonds, mains en déviation cubitale, peau redondante sur le dos des mains |
| Cœur  | Cardiopathie : 75 %<br>SVP : 50 %<br>CMH : 10 %  | Cardiopathie : 75 %<br>SVP : 40 %<br>CMH : 40 %                            | Cardiopathie : 60 %<br>SVP : 45 %<br>CMH : 45 %<br>Arythmie ++ : 30 %                           |
| Face  | Visage triangulaire  | Visage large   | Grande bouche, lèvres charnues  |
| Peau  | Peau normale ou sèche<br>Kératose pilaire (lentigines : SN-LM)   | Kératose folliculaire<br>Icthyose, naevi                                   | Peau lâche, hyperpigmentation diffuse   |
| Pilosité  | Cheveux bouclés<br>Sourcils normaux/rare   | Cheveux épars bouclés<br>Sourcils rares/absents                            | Cheveux bouclés +++<br>Sourcils normaux   |
| Tumeurs bénignes  | Tumeurs à cellules géantes   | Tumeurs à cellules géantes   | Papillomes péri-orificiels  |
| Cancers   | 1-3 % : LMMJ, LAL, neuroblastome, autres   | LAL, hépatoblastome  | Rhabdomyosarcome<br>Cancer vésical  |
| Génotype  | <i>PTPN11</i><br><i>SOS1</i><br><i>RAF1</i><br><i>KRAS</i><br><i>NRAS</i><br><i>SHOC2</i><br><i>CBL</i><br><i>BRAF</i> (quelques cas)<br><i>RIT1</i><br>Duplication <i>PTPN11</i> (quelques cas)<br>Inconnu : 30 % | <i>BRAF</i><br><i>KRAS</i><br><i>MEK1</i><br><i>MEK2</i><br>Inconnu : 20 % | <i>HRAS</i> : 100 %   |

TED : troubles envahissants du développement ; SVP : sténose valvulaire pulmonaire ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; LMMJ : leucémie myélomonocytaire juvénile ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique.

## B. Syndrome de Marfan et autres syndromes avec dilatation de l'aorte

Les anomalies cardiaques du syndrome de Marfan intéressent surtout l'aorte ascendante qui est dilatée, ce qui peut conduire à une dissection aortique. Les anomalies de la valve mitrale — prolapsus avec fuite mitrale — sont fréquentes. La valve tricuspide peut également être fuyante et des anévrismes de l'artère pulmonaire ont été décrits. Les formes familiales autosomiques dominantes sont souvent dépistées par l'examen systématique des enfants de parents atteints en échographie. La pénétrance des anomalies cardiaques augmente avec l'âge, ce qui justifie d'organiser une surveillance annuelle dans la descendance. La maladie de Marfan néonatale sporadique ne se distingue pas des formes classiques sur le plan génétique puisque les patients atteints ont une mutation dans le gène de la fibrilline 1 mais l'évolutivité des anomalies cardiovasculaire est plus rapide.

Le syndrome de Loeys-Dietz associe des anévrismes aortiques, une tortuosité artérielle généralisée, une dysmorphie avec lèvre bifide voire division palatine, hypertélorisme, craniosynostose, exotropie, hypoplasie malaire, microrétrognathisme, des anomalies cérébrales et un retard mental. Il est lié à des mutations dans les gènes TGFPF21 et TGF/3R2. Le syndrome des artères tortueuses ne comporte que la tortuosité artérielle diffuse.

D'autres syndromes peuvent comporter des anévrismes artériels, en particulier de l'aorte ascendante, comme certains syndromes d'Ehlers-Danlos, l'arachnodactylie contracturante, le syndrome de Schprintzen-Golberg, ou les mutations dans le gène de la filamine A.

### Critères de Ghent de 2010 : critères de diagnostic du syndrome de Marfan et syndromes associés.

#### En l'absence d'histoire familiale

- Dilatation aortique (Z-score > 2) + ectopie de cristallin = syndrome de Marfan
- Dilatation aortique (Z-score > 2) + mutation FBN1 = syndrome de Marfan
- Dilatation aortique (Z-score > 2) + score systémique > 7 points = syndrome de Marfan
- Ectopie du cristallin + mutation FBN1 = syndrome de Marfan
- Ectopie du cristallin avec ou sans critères systémiques sans mutation de FBN1 = syndrome d'ectopie du cristallin
- Dilatation aortique (Z-score < 2) + score systémique > 5 points sans ectopie du cristallin = syndrome MASS (prolapsus de la valve mitrale, dilatation de l'aorte et anomalies squelettiques et cutanées)
- Diamètre aortique (Z-score < 2) + prolapsus valve mitrale + score systémique < 5 points sans ectopie du cristallin = syndrome de prolapsus de la valve mitrale

#### En présence d'une histoire familiale

- Ectopie du cristallin = syndrome de Marfan
- Score systémique > 7 points = syndrome de Marfan
- Dilatation aortique (Z-score > 3 avant 20 ans ou > 2 après 20 ans) = syndrome de Marfan

#### Score de l'atteinte systémique

- Signe du pouce = 1, signe du poignet = 1, signe du pouce et du poignet = 3
- Pectus carinatum = 2, pectus excavatum ou asymétrique = 1
- Déformation de l'arrière pied = 2, pieds plats = 1
- Pneumothorax = 2                      ● Ectasie durale = 2                      ● Protrusion acétabulaire = 2
- Rapport E/T augmenté et rapport segment Sup/Inf diminué, sans scoliose sévère = 1
- Scoliose ou cyphose = 1                      ● Extension des coudes < 170° = 1
- Dysmorphie faciale : dolichocéphalie, énoptalmie, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, hypoplasie malaire, rétrognathisme = 1 si au moins 3 signes sur les 5
- Vergetures = 1                      ● Myopie > 3 dioptries = 1                      ● Prolapsus valve mitrale = 1

FBN1 : fibrilline-1 ; E/T : envergure/taille.

[1]

## Définition des signes cliniques et paracliniques du syndrome de Marfan.

| Signes cliniques et paracliniques                      | Définition  |
|--|---|
| Pectus carinatum                                       | Déformation liée à la projection du sternum en avant  |
| Pectus excavatum                                       | Déformation liée à la projection du sternum en arrière (thorax en entonnoir)  |
| Rapport E/T > 1,05                                     | Envergure (E) = distance entre l'extrémité des doigts des deux mains, bras écartés à l'horizontale.<br>Taille (T)   |
| Rapport SS/SI < 0,85                                   | Segment supérieur (SS) = sommet du crâne-symphyse pubien. Segment inférieur (SI) = symphyse pubienne-sol  |
| Arachnodactylie = signe du pouce et du poignet positif | Le signe du pouce est dit positif si le pouce rabattu sur la paume de la main, poing fermé, dépasse le bord cubital. Le signe du poignet est dit positif si le poignet d'une main peut être encerclé par le pouce et l'auriculaire de l'autre main de manière à ce que ces deux doigts se chevauchent   |
| Scoliose > 20°   | Déformation tridimensionnelle du rachis souvent précoce et à double courbure  |
| Spondylolisthésis                                      | Glissement d'une vertèbre en avant de la vertèbre située en dessous d'elle  |
| Pieds plats  | Effondrement de la voûte plantaire  |
| Protrusion acétabulaire                                | Enfoncement du fond de l'acétabulum, évoluant rarement vers une coxarthrose   |
| Hypermobilité articulaire (Score de Beighton > 6)      | La flexion antérieure du tronc, genoux en extension complète, autorise le contact palmaire de la main au sol (1 point). Hyperextension de coude > 10° (1 point par côté). Hyperextension de genou > 10° (1 point par côté). Apposition du pouce en flexion sur l'avant-bras (1 point par côté). Dorsiflexion du 5 <sup>e</sup> doigt > 90° (1 point par côté)   |
| Palais ogival  | Voûte palatine haute et étroite. Un chevauchement dentaire est fréquemment associé  |
| Dysmorphie   | Dolichocéphalie, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, hypoplasie malaire et micrognathisme  |
| Ectopie du cristallin                                  | Le cristallin est maintenu par rapport à l'axe pupillaire par un système de ligament suspenseur, la zonule, dont les fibres sont composées de fibrilline. L'ectopie cristallinienne est due à l'extension progressive de ces fibres pouvant aller jusqu'à la rupture partielle (subluxation cristallinienne) ou totale (luxation cristallinienne) avec bascule du cristallin soit dans la chambre antérieure soit dans le vitré |
| Cornée plate   | Aplatissement cornéen central, sans grand retentissement visuel   |
| Myopie   | Il s'agit d'une myopie axiale, elle correspond à l'augmentation de l'axe antéro-postérieur du globe oculaire  |
| Dilatation de l'aorte                                  | Dilatation de l'aorte au niveau des sinus de Valsalva donnant un aspect en bulbe d'oignon. Mesure des diamètres aortiques en échographie transthoracique. Le Z-score est déterminé en fonction de l'âge et de la surface corporelle   |
| Prolapsus valvulaire mitral                            | Le prolapsus valvulaire résulte d'un allongement des cordages qui peut se compliquer d'insuffisance mitrale   |
| Ectasie duro-lombo-sacrée                              | La dure-mère moins résistante que la normale, se déforme sous la pression du liquide céphalorachidien. Ce phénomène asymptotique est prépondérant au niveau lombaire et sacré   |

[1]



**A** et **B**, ce jeune homme possède une arachnodactylie proéminente des doigts et des orteils. Notez l'hippocratisme digital du a des problèmes cardio-pulmonaires associés et l'aplatissement de l'arche de son pied. Il a également un pectus carinatum sévère (**C**) et une cyphose significative et des contractures articulaires (**D**). Notez également ses bras longs.

### Critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan.

Si un parent au premier degré du sujet examiné est atteint, on doit exiger pour porter le diagnostic l'atteinte de deux systèmes avec un signe majeur. En l'absence de critère génétique, il faut une atteinte de 3 systèmes dont au moins 2 avec des signes majeurs. Les signes majeurs sont en caractère gras soulignés ; pour parler d'une atteinte d'un système, il faut qu'un nombre minimal de signe soit présent.

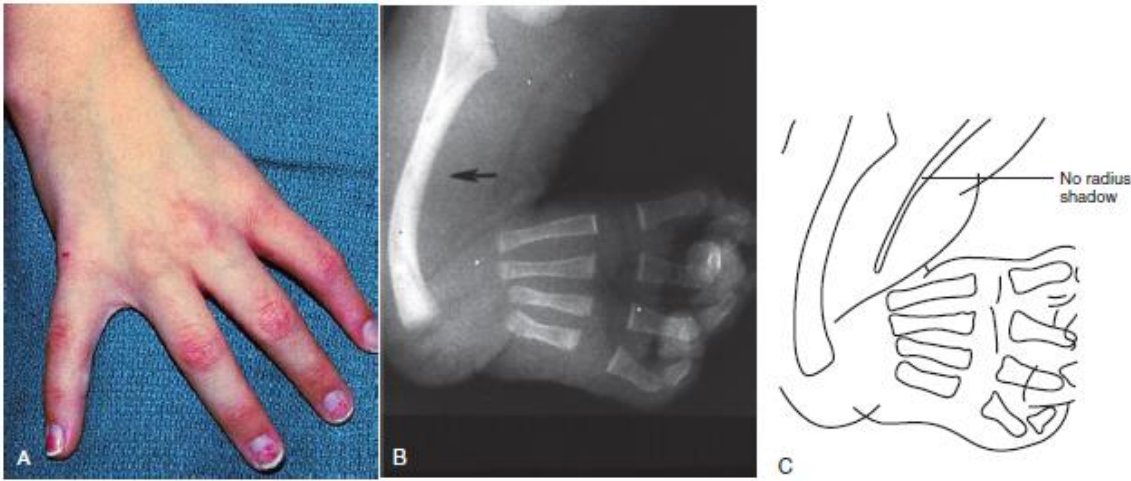
|  |   |
|--|---|
| 1) Squelettiques (au moins 4 signes en gras pour un signe majeur squelettique) | <b><i>Pectus carinatum</i> ou <i>excavatum</i> nécessitant la chirurgie</b><br><b>Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas,</b><br>ou envergure sur taille > 1,05<br>Signe du poignet ou du pouce<br>Scoliose > 20° ou spondylolisthesis<br>Extension maximale des coudes < 170°<br>Pied plat<br>Protrusion acétabulaire<br><i>Pectus excavatum</i> modéré<br>Hyperlaxité ligamentaire<br>Palais ogival avec chevauchement des dents<br>Faciès |
| 2) Oculaires (au moins 2 signes mineurs pour une atteinte oculaire)            | <b>Ectopie cristalline</b><br>Cornée plate<br>Globe oculaire allongé<br>Iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire  |
| 3) Cardio-vasculaires (au moins 1 signe mineur pour une atteinte cardiaque)    | <b>Dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva</b><br><b>Dissection aortique</b><br>Insuffisance aortique<br>Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite<br>Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans<br>Calcifications de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans<br>Anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans   |
| 4) Pulmonaires (au moins 1 signe mineur pour une atteinte pulmonaire)          | <b>Pneumothorax spontané</b><br>Bulle apicale   |
| 5) Cutanés (au moins 1 signe mineur pour une atteinte cutanée)                 | <b>Vergetures (à l'exclusion de : grossesse, perte de poids)</b><br>Hernies récidivantes  |
| 6) Dure mère   | <b>Ectasie de la dure mère lombo-sacrée</b>   |
| 7) Génétique   | <b>Un parent direct ayant les critères diagnostiques</b><br><b>Mutation de FBN 1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan</b><br>Présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type I, se transmettant avec la maladie dans la famille   |

[2]

### c. Syndrome de Holt-Oram et autres syndromes cœur-mains

Le syndrome de Holt-Oram est un syndrome cardiosquelettique rare (1/100 000 naissances vivantes), à transmission autosomique dominante, associant des malformations des membres supérieurs intéressant le segment radial, un bloc auriculoventriculaire du premier degré et une cardiopathie congénitale qui est 8 fois sur 10 une communication interauriculaire. Une grande variabilité inter et intrafamiliale est notée, à la fois pour les malformations des membres, depuis l'hypoplasie de l'éminence thénar jusqu'à la phocomélie, et pour les cardiopathies, allant de la communication interauriculaire ostium secundum au cœur univentriculaire. Alors que les malformations osseuses sont totalement pénétrantes bien que parfois subtiles, les cardiopathies ne sont observées que chez 85 % des patients atteints. Des mutations du gène TBX-5 ont été identifiées dans ce syndrome. Le syndrome cœur-mains de type II ou syndrome de Tabatznik associe des anomalies des membres supérieurs (hypoplasie des muscles deltoïdes, anomalies radiologiques de l'humérus, du radius, du cubitus et des os du carpe avec brachydactylie de type D) et des arythmies congénitales à type de fibrillation auriculaire et de troubles du rythme jonctionnel. Le syndrome cœur-mains de type III a un phénotype proche du type II, avec des anomalies de la conduction (maladie du sinus et troubles de conduction intraventriculaire). Les anomalies squelettiques touchent les membres supérieurs et inférieurs. Aucun défaut de septation cardiaque n'a été décrit dans ce syndrome.





Syndrome de Holt-Oram. Notez l'absence du radius et du pouce (A). Examen radiographique (B et C) démontre l'absence d'une ombre de radius; le pouce manquant est évident.

#### D. Syndrome CHARGE

La prévalence du syndrome CHARGE est estimée à 1/10 000. L'acronyme CHARGE correspond à : Coloboma (colobome. Heart malformations (malformations cardiaques, choanal Atresia (atrésie des choanes, Retardation of Growth and/or development (retard de croissance, retard des acquisitions), Genito-urinary anomalies (anomalies génitales), Ear anomalies (anomalies de L'oreille).

De nombreuses malformations ne prenant pas part à l'acronyme ont été fréquemment décrites dans ce syndrome, en particulier la dysmorphie, la dysfonction du rhombencéphale, les hypoplasies des canaux semi-circulaires, l'arhinencéphalie et les anomalies des voies aériennes.

Signes cliniques

Récemment, des critères diagnostiques ont été proposés par Verloes et Al :

Le diagnostic de syndrome CHARGE typique est retenu si sont associés 3 critères majeurs (colobome, atrésie des choanes, hypoplasie des canaux semi-circulaires) et 5 critères mineurs (dysfonction du rhombencéphale, malformation de l'oreille, dysfonction hypothalamo-hypophysaire, malformations des organes médiastinaux, retard mental ou 2 critères majeurs et 2 critères mineurs;

- Le diagnostic de syndrome CHARGE partiel est retenu si sont présents 2 critères majeurs et 2 critères mineurs ;
- Le diagnostic de syndrome CHARGE typique est retenu si sont présents. 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs.

Les prévalences rapportées dans ce chapitre sont celles retrouvées chez les patients porteurs de mutations de CHD7 (Environ 70 % des individus ayant un diagnostic de syndrome CHARGE ont une mutation du gène CHD7.).

Les malformations de l'oreille peuvent toucher les 3 compartiments, à savoir l'oreille externe, notamment le pavillon avec des aspects caractéristiques, l'oreille moyenne et l'oreille interne, avec un signe majeur qui est l'absence ou l'hypoplasie des canaux semi-circulaires externes (98% des cas).

La surdité tous types confondus est extrêmement fréquente (91 % des cas) dans ce syndrome et nécessite un bilan systématique lors du diagnostic.

Les atteintes de l'oreille externe sont fréquentes, notamment les malformations du pavillon (97 %), qui sont le plus souvent asymétriques, mal ourlées et bas implantées. On peut retrouver des microties avec atrésie des conduits auditifs externes, des appendices ou des fistules prétragiens.

L'anomalie des canaux semi-circulaires peut s'associer à des malformations cochléaires et des dilatations de l'aqueduc du vestibule.

L'IRM cérébrale permet de rechercher une hypoplasie de lobes olfactifs.

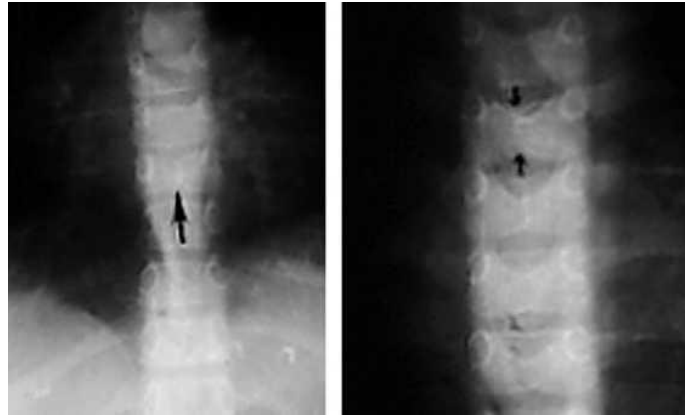
Les cardiopathies sont très variées et il n'y a pas de phénotype cardiaque très prédominant cependant les anomalies des arcs aortiques sont très fréquentes. Chez le fœtus, l'association d'une cardiopathie congénitale à des anomalies des canaux semi-circulaires est évocatrice et peut faire proposer un diagnostic moléculaire.



Association CHARGE. **A**, notez une fente palpébrale étroite et ptosis; oreilles dysplastiques à bas niveau; et petit menton. L'atrésie des Choanes a nécessité une trachéotomie. **B**, un autre exemple d'un nourrisson avec l'association CHARGE a des caractéristiques cliniques qui comprennent un front proéminent, hypertélorisme, fente palpébrale étroite, hypoplasie de la narine droite, oreilles à faible hauteur et une bouche en arc de cupidon.

### **E. Syndrome d'Alagille**

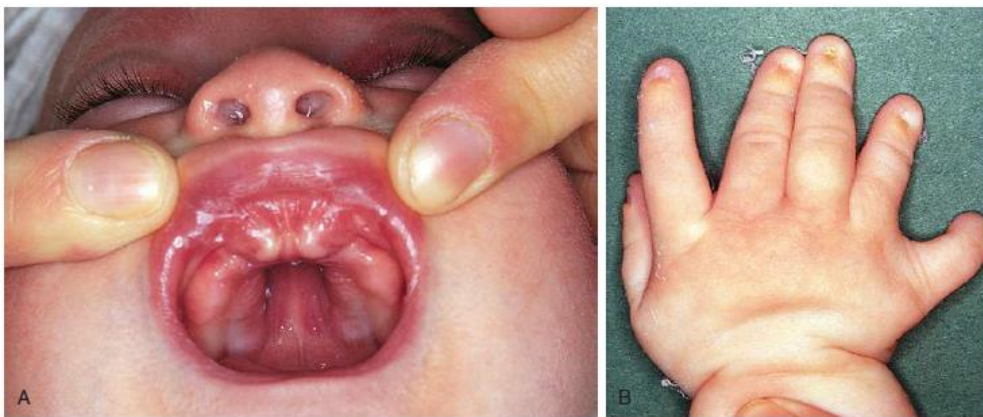
Le syndrome d'Alagille est lié à des mutations dans le gène JAGGED1. Les cardiopathies habituellement rencontrées intéressent la voie droite : sténoses multiples des branches pulmonaires, tétralogies de Fallot. Il peut s'agir aussi de shunts gauche droite —communications interventriculaires et interauriculaires, L'association à des anomalies de la valve aortique est évocatrice. La dysmorphie associe une petite taille, des yeux enfoncés dans les orbites, un nez long et fin avec une pointe bulbeuse, un front large, un menton petit et fuyant, des oreilles mal ourlées et basses. La cardiopathie peut être au premier plan mais le plus souvent c'est la cholestase qui domine. Les autres anomalies habituelles sont vertébrales, avec des vertèbres en aile de papillon ou des héli vertèbres, des atteintes rénales à type de tubulopathie, un embryotoxon, un hypogonadisme et éventuellement un retard mental. La transmission est autosomique dominante avec une grande variabilité phénotypique inter et intrafamiliale. Deux tiers des cas sont sporadiques.



Syndrome d'Alagille. L'enfant a une hypoplasie biliaire intra-hépatique, vertèbres en aile de papillon par absence de fusion de l'arc antérieur. Le père n'a pas de maladie du foie, mais il a une sténose pulmonaire modérée et une croissance médiocre. Notez le nez étroit, visage mince et menton pointu du père et de l'enfant.

#### F. Syndrome d'Ellis-Van Creveld

La cardiopathie caractéristique est le canal atrioventriculaire dans sa forme type, oreillette unique. Le diagnostic peut être suspecté en anténatal devant l'hexadactylie. Il s'y associe une petite taille, un petit thorax, une dysplasie des ongles et des anomalies dentaires. Le développement psychomoteur est le plus souvent normal. Des mutations ont été identifiées dans les gènes EVC1 et EVC2.



Syndrome d'Ellis-van Creveld. Notez le frein gingival et les dents natales (A) polydactylie (B)

#### G. Autres syndromes

##### 1. *Syndrome de Kabuki*

Les cardiopathies ne sont pas spécifiques : shunts gauche droite et cardiopathies obstructives du cœur gauche. Des mutations ou délétions dans les gènes KMT2D (MLL2) et KDMGA ont été récemment identifiées dans de larges cohortes de patients ayant un syndrome de Kabuki.

##### 2. *Syndrome de Cornelia de Lange*

Les cardiopathies habituelles sont des shunts gauche droite. Des mutations dans différents gènes impliqués dans le cycle d'acétylation de la cohésine ont été identifiées.

### **3. Syndrome de Mowat-Wilson**

Les cardiopathies sont fréquentes et d'une grande variété. L'association d'anomalies de la voie droite et de la voie gauche est particulièrement évocatrice. Ce syndrome est lié à des mutations du gène ZFHX1B.

### **4. Syndrome de Smith-Lesli-Opitz**

Les cardiopathies ne sont pas spécifiques. Il s'agit cependant d'un des rares syndromes dans lequel on observe des retours veineux pulmonaires anormaux.

### **5. Syndrome de Waardenburg de type 1**

Le diagnostic est habituellement simple, devant la surdité, l'hétérochromie irienne, le déplacement latéral des canthi chez un patient ayant une cardiopathie de type conotruncal, le plus souvent une tétralogie de Fallot. Il est lié à des mutations du gène PAX3.

### **6. Syndrome de VACTERL**

Les syndromes polymalformatifs comportent fréquemment une cardiopathie congénitale. Les cardiopathies les plus fréquentes sont la tétralogie de Fallot et les communications interventriculaires.

## **IV. Cardiomyopathies syndromiques**

### **A. RASopathies**

Ce sont les principales causes de cardiomyopathies syndromiques.

### **B. Maladies métaboliques**

Les cardiomyopathies des maladies métaboliques peuvent s'associer à des éléments dysmorphiques qui sont évocateurs de diagnostics précis. La glycogénose de type III (déficit en amylo-1,6-glucosidase) comporte des signes musculaires, une hépatomégalie et une dysmorphie avec des joues rebondies et une petite taille. L'acidurie glutarique de type II ou déficit multiple des déshydrogénases   FAD (flavine adénine dinucléotide) se complique de cardiomyopathie et de troubles du rythme. La dysmorphie faciale est également fréquente.

Les anomalies de glycosylation des protéines, en particulier le syndrome CDG1a, peuvent être associées à des cardiomyopathies, des épanchements péricardiques et des cardiopathies de la voie d'éjection de type conotruncal.

## **V. Troubles du rythme syndromiques**

Le syndrome d'Andersen-Tawil comporte une triade clinique associant une paralysie périodique, une dysrythmie cardiaque et des troubles développementaux aboutissant à un syndrome dysmorphique souvent mineur mais évocateur, comprenant implantation basse des oreilles, hypertélorisme, syndactylie et petite taille, Il s'agit d'une canalopathie potassium par mutation du gène du canal KCNJ2, codant pour la protéine Kir2.1.

Les manifestations musculaires du syndrome d'Andersen sont constituées essentiellement d'une paralysie périodique le plus souvent hypokaliémique. La biopsie musculaire montre des agrégats tubulaires mais elle peut être normale. Les manifestations cardiaques du syndrome d'Andersen sont constituées de manière variable d'un syndrome du QT long, d'extrasystolie ventriculaire et de tachycardie ventriculaire polymorphe ou bidirectionnelle.

Les traits dysmorphiques, le plus souvent discrets, sont importants à rechercher pour parvenir diagnostic, Ces signes mineurs peuvent être facilement Ignorés si leur recherche n'est pas systématique. L'expressivité clinique est variable y compris au niveau intrafamilial.

## VI. Embryofœtopathies associées aux cardiopathies congénitales

Les tératogènes cardiaques sont nombreux.

Le syndrome d'alcoolisme foetal n'a pas disparu. La cardiopathie la plus fréquente est la communication interventriculaire, qui est présente dans 50 % des cas. La dysmorphie est typique, avec des fentes palpébrales étroites, une ensellure nasale marquée, des oreilles basses et décollées, un microrétrognathisme, une lèvre supérieure mince et convexe, des narines antéversées, un philtrum long et bombant en verre de montre.



Syndrome d'alcoolisme foetal

La phénylcétonurie maternelle est responsable d'une embryopathie toxique dans laquelle l'atteinte cardiaque est classiquement une cardiopathie obstructive du cœur gauche plus ou moins complexe, associée à une microcéphalie. Elle est prévenue par le régime spécifique périconceptionnel.

L'embryopathie rubéolique est aujourd'hui la seule cause de cardiopathie embryonnaire infectieuse. Les atteintes cardiaques sont essentiellement des sténoses pulmonaires, des shunts intracardiaques et une persistance du canal artériel. Elle est prévenue par la vaccination de masse [3].

### [1] Signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Marfan chez l'enfant de moins de 10ans

|                    |   |
|--------------------|---|
| Type               | Article de revue  |
| Auteur             | F. Laffargue  |
| Auteur             | A. Lienhardt-Roussie  |
| Auteur             | D. Lacombe  |
| Auteur             | M. -A. Delrue   |
| URL                | <a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X13004600">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X13004600</a> |
| Volume             | 20  |
| Numéro             | 11  |
| Pages              | 1193-1200   |
| Publication        | Archives de Pédiatrie   |
| ISSN               | 0929-693X   |
| Date               | November 1, 2013  |
| Abrév. de revue    | Archives de Pédiatrie   |
| DOI                | <a href="https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.08.009">10.1016/j.arcped.2013.08.009</a>   |
| Consulté le        | 12/09/2017 à 13:22:45   |
| Catalogue de bibl. | ScienceDirect   |
| Date d'ajout       | 12/09/2017 à 13:22:45   |
| Modifié le         | 12/09/2017 à 13:22:45   |



## [2] Syndrome de Marfan : critères diagnostiques et apport de la biologie moléculaire

**Type** Article de revue  
**Auteur** C. Stheneur  
**Auteur** B. Oberkampf  
**Auteur** B. Chevallier  
**URL** <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X08718359>  
**Volume** 15  
**Numéro** 5  
**Pages** 564-567  
**Publication** Archives de Pédiatrie  
**ISSN** 0929-693X  
**Date** June 1, 2008  
**Abrév. de revue** Archives de Pédiatrie  
**DOI** [10.1016/S0929-693X\(08\)71835-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(08)71835-9)  
**Consulté le** 12/09/2017 à 12:07:49  
**Catalogue de bibl.** ScienceDirect  
**Titre abrégé** Syndrome de Marfan  
**Date d'ajout** 12/09/2017 à 12:07:49  
**Modifié le** 12/09/2017 à 12:07:49

## [3] Syndromes dysmorphiques

**Type** Livre  
**Auteur** D. Lacombe  
**Auteur** N. Philip  
**Éditeur** Doin  
**ISBN** 978-2-7040-1390-6  
**Date** 2013-11-01  
**Extra** Google-Books-ID: W2cbBQAAQBAJ  
**Catalogue de bibl.** Google Books  
**Langue** fr  
**Nb de pages** 652  
**Date d'ajout** 24/08/2017 à 21:01:28  
**Modifié le** 24/08/2017 à 21:01:28

## [Illustrations]

Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis

6th Edition

Expert Consult - Online and Print

**Authors:** Basil Zitelli Sara McIntire Andrew Nowalk

**Hardcover ISBN:** 9780323079327

**Imprint:** Saunders

**Published Date:** 12th April 2012

**Page Count:** 1088

**Language:** English

**Copyright:** © Saunders 2012

### **3- Examens paracliniques :**

#### **a- Electrocardiogramme :**

Permettant de rechercher une anomalie de la fréquence cardiaque, du rythme, une hypertrophie auriculaire ou ventriculaire, un bloc de branche etc. l'ECG (électrocardiogramme) fait partie dans; certains pays, des investigations de routine chez tout enfant suspect de cardiopathie ou même chez tout enfant avec un souffle cardiaque. Cependant, il n'est pas recommandé de façon systématique car ; en réalité, il n'augmente pas les chances de diagnostic.

En plus certains études ont permis de constater que la sensibilité et la spécificité de cet examen -le moins couteux des examens paracliniques- sont insuffisantes pour permettre de détecter une lésion cardiaque chez le nouveau né (17)

L'ECG rentre généralement dans le cadre du bilan pratiqué devant une cardiopathie congénitale déjà diagnostiqué

Cependant, sa valeur prédictive négative est nulle ce qui veut dire qu'un tracé normal n'élimine pas une éventuelle cardiopathie congénitale.

Sa contribution se voit surtout devant les cardiopathies congénitales atteignant l'âge adulte qui sont de plus en plus fréquemment rencontrées grâce aux progrès de la prise en charge (essentiellement chirurgicale) chez l'enfant. Ces cardiopathies « réparées » nécessitent un suivi à vie spécifique. L'analyse ECG de ces patients est souvent riche d'enseignements avec des informations diagnostiques, mais également pronostiques. (18)

#### **b- Radiographie :**

La radiographie thoracique constitue une investigation simple, non invasive, économique et exposant à peu d'irradiation. Elle a une valeur séméiologique qui est largement sous-estimée surtout dans le domaine des cardiopathies congénitales car elle permet d'apporter des renseignements capitaux pour le diagnostic et le suivi pré et postopératoire de ces affections en jouant le rôle d'un excellent indicateur de la morphologie des gros vaisseaux et de l'état de la vascularisation pulmonaire qui est la clé du diagnostic et conditionne en partie le pronostic.

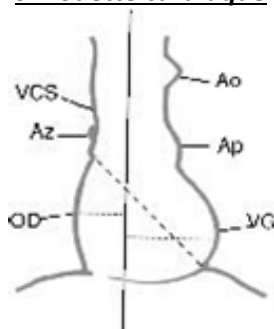
En outre, elle permet une surveillance évolutive pratique du volume cardiaque et des vaisseaux péri-hilaires pour peu qu'on n'omette pas l'incidence de profil essentielle dans ces pathologies.

L'espérance de vie des patients ayant une cardiopathie congénitale a considérablement augmenté suite à l'amélioration des actes chirurgicaux curatifs et palliatifs ce qui conduira les radiologues à examiner de plus en plus d'adultes opérés dans l'enfance. Chez l'enfant comme chez l'adulte, une bonne compréhension de l'aspect radiographique standard est indissociable d'une prise en charge efficace de cette pathologie.

Le cliché doit être d'excellente qualité pour être valablement interprété. Une incidence de face pourra être suffisante, en bonne inspiration et correctement exposée.

L'analyse doit porter systématiquement sur trois éléments: silhouette cardiaque, gros vaisseaux et la vascularisation pulmonaire.

#### **Silhouette cardiaque**



Silhouette cardiaque normale : projection des principaux repères anatomiques du médiastin.

– Bord droit.

Arc supérieur : veine cave supérieure (VCS), crosse de l'azygos (Az) ;

Arc inférieur : bord droit de l'oreillette droite (OD).

– Bord gauche.

Arc supérieur : bouton aortique (Ao) ;

Arc moyen : tronc de l'artère pulmonaire (AP) ;

Arc inférieur : bord gauche du ventricule gauche (19).

L'analyse de la silhouette repose elle-même sur trois composants:

#### Position du coeur

Dans sa position normale, le coeur est à gauche, ce qui définit le situs solitus.

Il peut être à droite : c'est la dextrocardie, soit par dextroposition (pointe à gauche), soit par dextroversion (pointe à droite), avec viscères abdominaux en place. Il peut s'agir également d'une dextrocardie avec inversion des viscères abdominaux (situs inversus complet). Le coeur peut enfin rester en position intermédiaire, c'est la mésocardie.

#### Taille du coeur

On peut considérer qu'il existe une cardiomégalie lorsque l'index cardiaque est supérieur à 0,6 jusqu'à 1 mois.

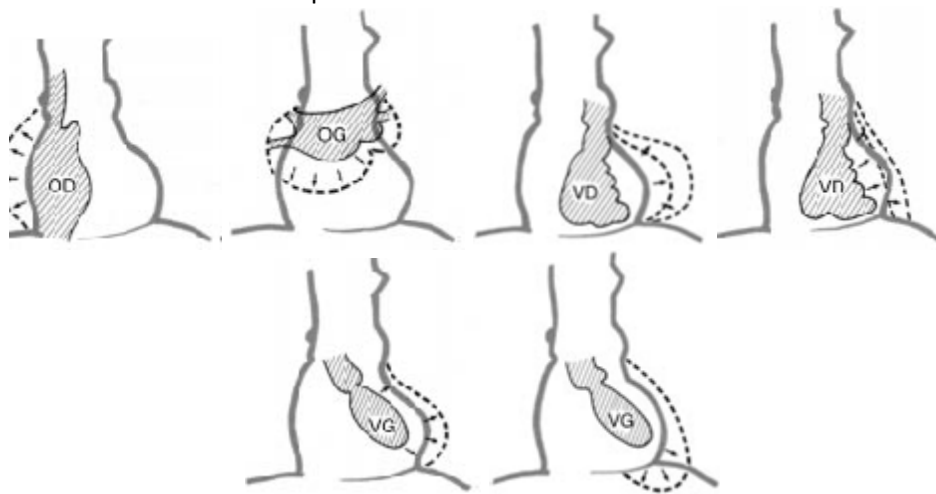
Mais toutes les cardiopathies ne s'accompagnent pas de cardiomégalie.

Par ailleurs, il peut exister de « faux gros coeurs » dus à une mauvaise technique (agrandissement, expiration), en rapport avec un gros thymus recouvrant largement la silhouette cardiaque ou dans le cas d'une déformation thoracique.

#### Contours du coeur

La modification des contours cardiaques traduit habituellement l'augmentation de taille des cavités.

La figure ci dessous résume les différentes possibilités :



Modifications des contours cardiaques (19).

- A. Dilatation de l'oreillette droite (OD).
- B. Dilatation de l'oreillette gauche (OG).
- C. Hypertrophie du ventricule droit (VD).
- D. Dilatation du VD.
- E. Hypertrophie du ventricule gauche (VG).
- F. Dilatation du VG.

#### ?? Gros vaisseaux

Position du bouton aortique et sa taille.

L'analyse de l'arc moyen gauche qui correspond à l'artère pulmonaire.

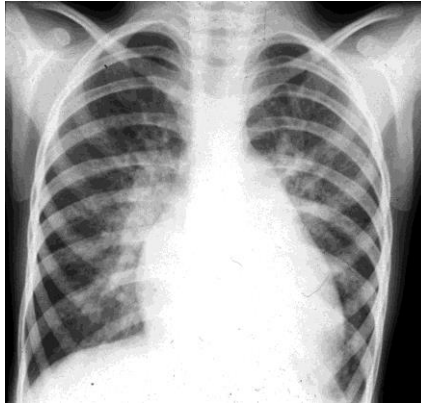
#### ?? Vascularisation pulmonaire

Elle peut être :

- ?? Normale, présence des opacités linéaires périhilaires habituelles.
- ?? Augmentée, poumons plus denses avec accentuation des opacités périhilaires en faveur d'une hypervascularisation de type artériel (hyperdébit pulmonaire) et/ou présence d'images en « motte » avec syndrome interstitiel plus ou moins marqué, évoquant la stase veineuse (congestion passive ou gêne à la circulation de retour).
- ?? Diminuée, poumons hyperclairs, avec atténuation des images vasculaires périhilaires.



RADIOGRAPHIE PULMONAIRE d'un enfant porteur d'une tétralogie de Fallot:  
Aspect caractéristique de coeur en "sabot", c'est à dire aspect de la pointe du coeur assenssionnée et crose aortique droite.



RADIOGRAPHIE PULMONAIRE .Aspect typique de communication interatriale CIA de l'adulte :  
*Le cœur est peu augmenté de volume, avec une saillie de l'arc moyen gauche qui traduit la dilatation de l'artère pulmonaire due au shunt. Les poumons sont très hypervascularisés*



RADIOGRAPHIE PULMONAIRE d'un enfant porteur d'une communication interventriculaire large :  
Cardiomégalie et surcharge vasculaire pulmonaire avec saillie de l'arc moyen gauche (19)

#### c- Echocardiographie :

L'échographie des cardiopathies congénitales est un vaste sujet qui doit être abordé différemment selon l'âge du patient. Elle comprend, dès la période anténatale, le dépistage et l'évaluation de la cardiopathie. À la naissance ou lors du diagnostic chez l'enfant, l'échographie permet de poser ou de confirmer la cardiopathie, avec parfois la nécessité d'une sanction chirurgicale à plus ou moins court terme. Enfin, à l'adolescence ainsi qu'à l'âge adulte, l'échographie permet le suivi de la cardiopathie en surveillant la stabilité hémodynamique, l'évolution des anomalies résiduelles, le fonctionnement des montages chirurgicaux, et permet d'évaluer la nécessité et la possibilité de nouvelles interventions(20)

Elle a en effet l'énorme avantage d'être totalement non invasive et de pouvoir être réalisée, et éventuellement répétée, quels que soient l'âge, le poids et l'état clinique du patient. Les jeunes enfants ont la particularité d'être constamment très échogènes, du fait de la faible épaisseur de leur paroi thoracique, ce qui permet d'utiliser dans cette population des transducteurs de haute fréquence, et donc d'obtenir une définition d'imagerie supérieure à celle obtenue chez l'adulte.

## Modes utilisés :

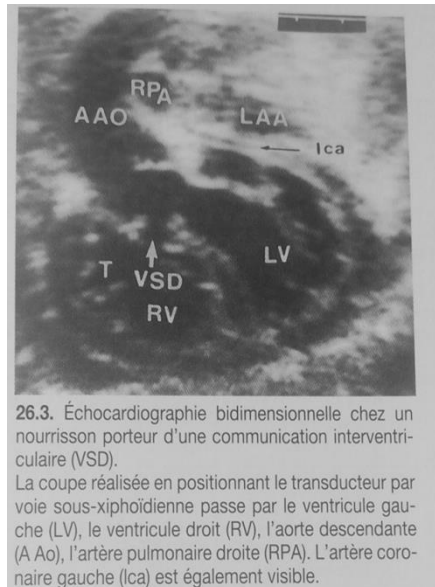
### ?? Echographie bidimensionnelle

L'échocardiogramme bidimensionnel (écho 2D) donne l'approche la plus immédiate de l'imagerie cardiaque offrant la possibilité d'analyser l'architecture cardiaque segment par segment en deux dimensions surtout en cas de cardiopathie complexe et autorise l'évaluation des débits et des fractions d'éjection ventriculaires

L'image dynamique du cœur est visualisée sur l'écran en temps réel. Une dérivation d'électrocardiogramme permet le repérage temporel des images.

On devra donc définir le situs viscéroatrial, la morphologie ventriculaire et les connexions auriculoventriculaires, la morphologie, la position des gros vaisseaux et les connexions ventriculoartérielles.

L'échographie en mode TM et Doppler complètent l'exploration morphologique bidimensionnelle sur le plan fonctionnel et morphométrique.



26.3. Échocardiographie bidimensionnelle chez un nourrisson porteur d'une communication interventriculaire (VSD). La coupe réalisée en positionnant le transducteur par voie sous-xiphoidienne passe par le ventricule gauche (LV), le ventricule droit (RV), l'aorte descendante (A Ao), l'artère pulmonaire droite (RPA). L'artère coronaire gauche (Ica) est également visible.

### ?? Mode TM

L'échocardiogramme TM (« time-motion », ou « temps mouvement ») permet le calcul précis des dimensions (la taille des cavités cardiaques) et de la cinétique ventriculaire (l'épaisseur des parois en diastole et en systole.)

On pourra ainsi déduire de ces mesures, des indices de fonction systolique ventriculaire gauche.

### ?? Doppler pulsé, continu et couleur

Ils ont pu réduire considérablement l'indication des explorations invasives dans les cardiopathies congénitales en permettant d'acquérir des renseignements précis sur de nombreux paramètres hémodynamiques par la mesure des vitesses sanguines par effet doppler

Cet apport du doppler s'explique aisément du fait de la grande diversité des flux sanguins anormaux dans les malformations cardiaques.

#### Flux de sténoses

Il est possible de mesurer avec précision les vitesses et donc les gradients : gradient de sténose aortique, de sténose pulmonaire, de coarctation de l'aorte, etc.

La mesure après réalisation d'un traitement permet de connaître instantanément le résultat.

#### Flux de régurgitation

Leur identification est grandement aidée par le doppler à codage couleur. Il permet également l'estimation précise des pressions interventriculaires (pression systolique du ventricule droit à l'aide d'une insuffisance tricuspидienne). Le doppler à codage couleur peut fournir des renseignements d'ordre semi-quantitatif sur le volume des régurgitations.

#### Flux de shunt

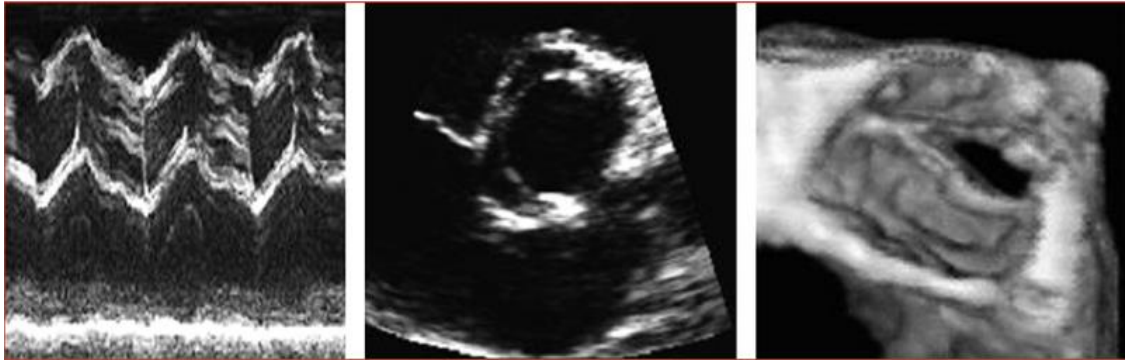
La encore, c'est le doppler à codage couleur qui renseigne instantanément sur la présence d'une ou plusieurs communications anormales : communication interventriculaire, naissance anormale d'une coronaire à partir du tronc artériel pulmonaire.



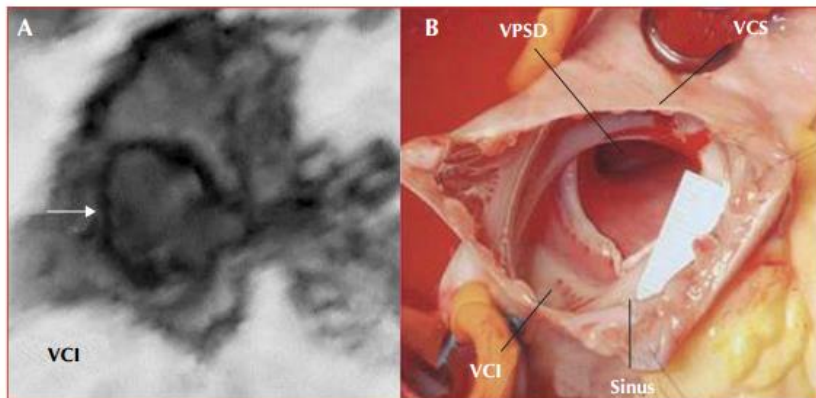
### Échocardiographie 3D temps réel

L'apparition de l'échocardiographie 3D embarquée dans l'échocardiographe propulse la méthode vers une utilisation clinique courante. La sonde matricielle 4x permet une acquisition transthoracique volumique instantanée. Plusieurs modes d'imagerie 3D sont utilisables : 3D volumique, biplan et plus récemment Doppler couleur 3D.

Les applications de la 3D sont multiples dans les cardiopathies congénitales : valvulopathies, shunts, pathologies de l'aorte. Les mesures quantitatives des volumes ventriculaires permettent une analyse fiable de la fonction ventriculaire. La facilité d'utilisation de la sonde matricielle devrait imposer le mode 3D dans l'échocardiographie de routine au même titre que les modes 2D et Doppler. Son apport devrait être décisif dans nombre de cardiopathies avant chirurgie plastique ou cathétérisme interventionnel. (21)



Bicuspidie aortique vue en mode TM (gauche), 2D (milieu) et 3D (droite). La vue 3D permet de voir la valve dans son intégralité à partir de l'aorte. Noter la fusion d'une commissure avec deux feuillets valvulaires peu remaniés. (21)



Large communication interauriculaire avec déficience de la berge postéro-inférieure. A) Vue 3D acquise par échocardiographie transthoracique. B) Vue chirurgicale chez le même patient confirmant l'absence de rebord vers la veine cave inférieure. VCI = veine cave inférieure ; VCS = veine cave supérieure ; VPSD = veine pulmonaire supérieure droite. (21)

Dans l'échocardiographie, les Incidences réalisées peuvent être multipliées, augmentant ainsi les performances de l'examen. Chez le nouveau-né, les voies sous-costale ou sous-xiphoïdienne et suprasternale sont particulièrement intéressantes, du fait de la proximité du transducteur et des structures à explorer. La plupart des cardiopédiatres utilisent la voie sous-costale « retournée », avec image inversée de bas en haut, donc remise dans le sens anatomique, ce qui simplifie considérablement l'interprétation des images, notamment en cas de cardiopathies complexes ou d'anomalies de position.

#### d- Cathétérisme et angiographie

Le cathétérisme est encore la méthode de référence pour le calcul des pressions, des résistances vasculaires et du volume des shunts (rapport  $Q_p/Q_s$  entre débits pulmonaire et systémique).

L'angiographie est indiquée pour apprécier l'état de la circulation pulmonaire, analyser les lésions multiples, les anomalies vasculaires et la circulation coronaire (coronarographie sélective réalisable dès la naissance). Les risques de l'examen dépendent du status hémodynamique, de l'âge de l'enfant et du type de procédure.

### III. Classification

#### I. Cardiopathie avec shunt Gauche-droit :

##### 1. Communication interventriculaire -CIV- :

Les communications interventriculaires sont des déhiscences de la cloison interventriculaire mettant en communication les deux ventricules gauche et droit, c'est-à-dire les circulations systémique et pulmonaire. Il s'agit de la cardiopathie congénitale la plus fréquente chez l'enfant : Dans la première année de la vie, elle représente près de 30 % de toutes les malformations cardiaques [22], ce qui est concordant avec nos résultats. Les CIV se caractérisent par leur diversité anatomique (Quatre types anatomiques représentés sur la figure 1) qui rend compte des grandes variétés de leur expression clinique et de leur évolution. Le diagnostic des CIV est devenu plus aisé et plus précis grâce à l'échocardiographie couplée au doppler couleur, qui permet aussi, en analysant leur siège et leur dimension de prédire l'évolution de cette cardiopathie dès les premiers mois de vie.

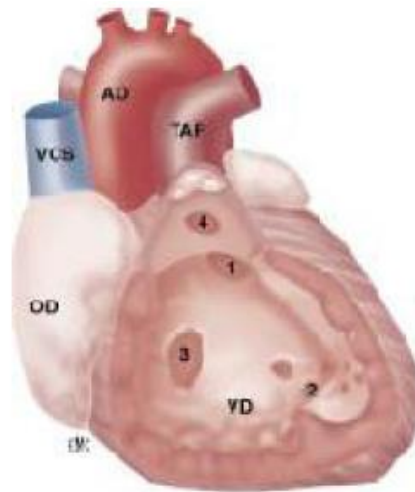


Figure 1. Communication interventriculaire : Localisation anatomique. Face droite du septum interventriculaire.

1. CIV périmembraneuse.
2. CIV trabéculée moyenne
3. CIV du septum d'admission
4. CIV infundibulaire

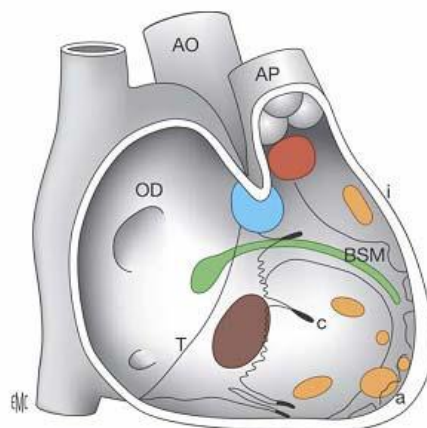


Figure 2 [22]: Schéma du septum interventriculaire vu à partir du ventricule droit avec le siège des différentes variétés de communication interventriculaire (CIV).

- 1/ En rouge : CIV juxtaartérielle.
- 2/ En bleu : CIV périmembraneuse.
- 3/ En marron : CIV d'admission.
- 4/ En orange : CIV musculaires infundibulaires, trabéculées centrales (c) et apicales (a). En vert : nœud auriculoventriculaire et faisceau de His. AO : aorte ascendante ; AP : artère pulmonaire ; BSM : Bandelette septomarginale ; OD : oreillette droite ; T : valve tricuspide.

## Schéma physiopathologique d'une CIV :

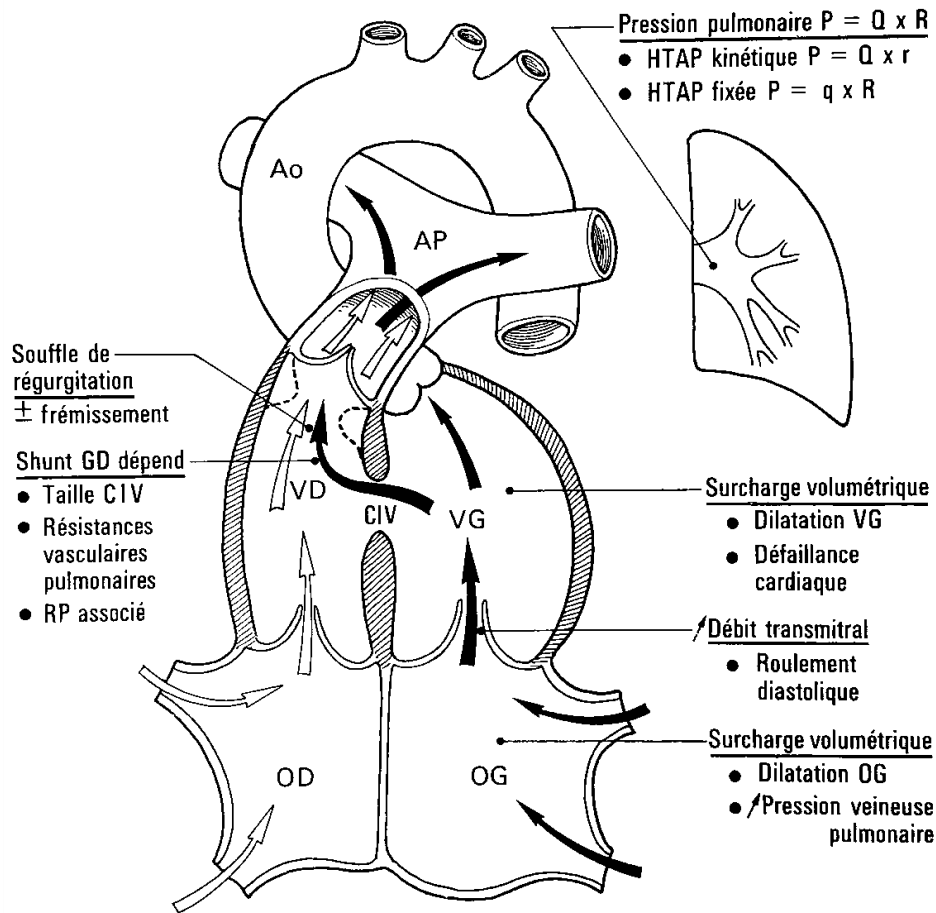


Figure 3.

## 2. Communication interauriculaire -CIA- :

Les CIA correspondent à différents types de déhiscence du septum interauriculaire.

Elles sont, après la bicuspidie aortique, les malformations cardiaques les plus fréquentes : à la naissance 10 % des cardiopathies diagnostiquées, et chez l'adulte 30 à 40 % des cardiopathies dépistées [23]. Elles sont détectées de plus en plus précocement grâce aux progrès de l'échocardiographie.

Réputées simples, les CIA recèlent de nombreux pièges diagnostiques et évolutifs, ce qui explique l'absence de consensus dans leur prise en charge.

Leur traitement en pleine évolution avec, faisant suite au développement de nouvelles voies d'abord chirurgicales plus esthétiques, l'émergence des techniques de fermeture percutanée par cathétérisme interventionnel, avec la prothèse d'Amplatz [24].

Quatre variétés anatomiques de CIA sont habituellement décrites [25] :

1/ Le type le plus fréquent est la CIA ostium secundum, défaut de fermeture du septum ovale qui constitue la partie centrale de la cloison interauriculaire.

2/ Les CIA situées près de l'orifice de la veine cave supérieure représentent 8 % du nombre total des CIA. Leur association fréquente à un retour veineux pulmonaire partiel supérieur droit fait alors parler de CIA sinus venosus.

3/ Les CIA basses (20 % des CIA) sont situées près de l'orifice de la veine cave inférieure.

4/ Les CIA de type sinus coronaire sont rares, situées près de l'orifice du sinus coronaire et souvent de petite taille.

Il existe deux autres types de CIA mais d'origine embryologique différente. La CIA ostium primum se caractérise par une vaste déhiscence de la partie caudale du septum interauriculaire et l'oreillette unique correspond à une absence totale du septum interauriculaire.

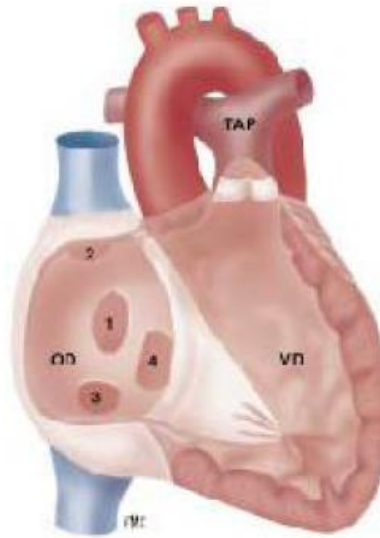


Figure 4. Communication interauriculaire : localisation anatomique. Face droite de la cloison auriculaire

1. Ostium secundum ou « central ».
2. CIA sinus venosus
3. CIA bas situé
4. Ostium primum

**Schéma physiopathologique d'une CIA gros shunt :**

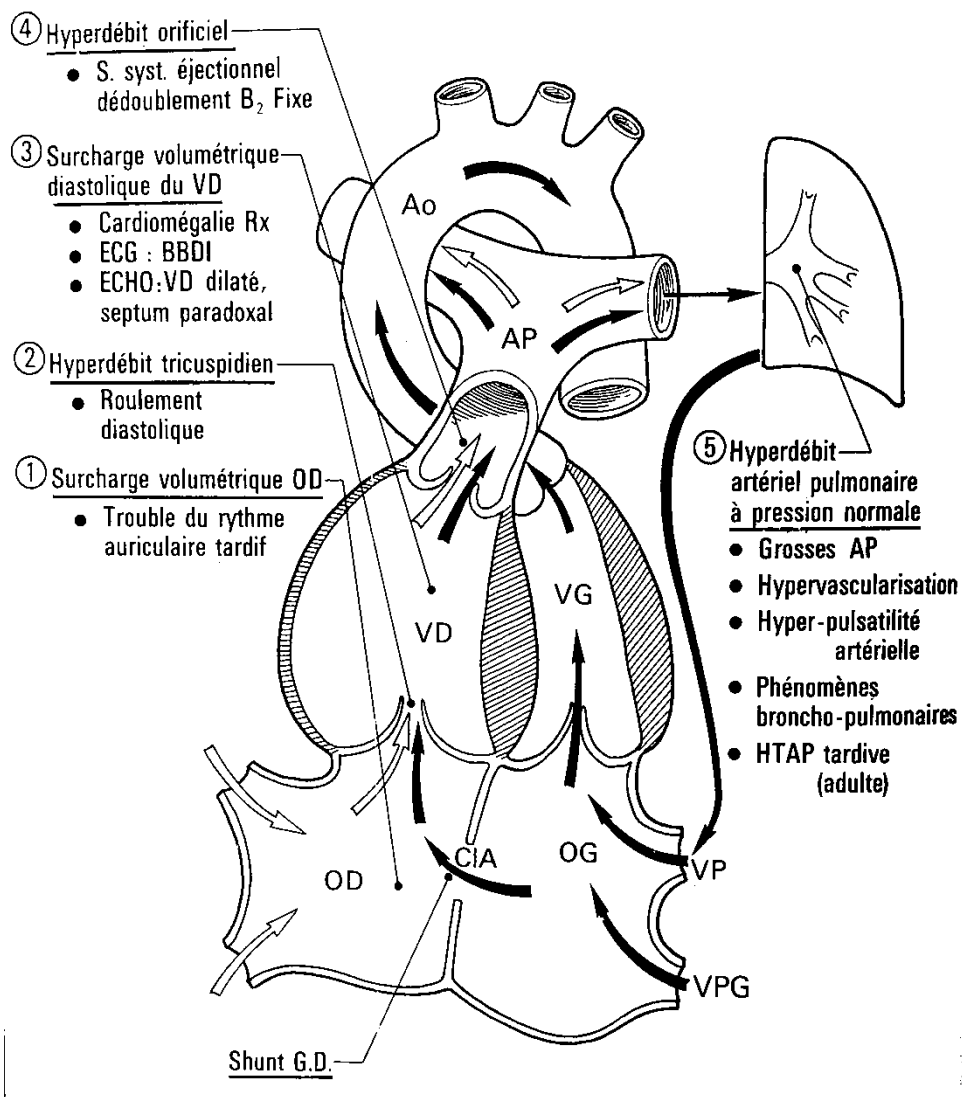


Figure 5.

### 3. Communication atrioventriculaire -CAV- :

Une cardiopathie complexe qui associe une CIA basse type ostium primum et une communication interventriculaire, réalisant ainsi un large défaut, associé à des anomalies des valves mitrale et tricuspide. Elle est secondaire à un défaut de développement d'une structure embryonnaire dénommée canal atrioventriculaire

le CAV est rare dans la population générale (3,3 % des cardiopathies), la forme complète est fréquente chez l'enfant ayant une trisomie 21 (36 à 59 %) [26].

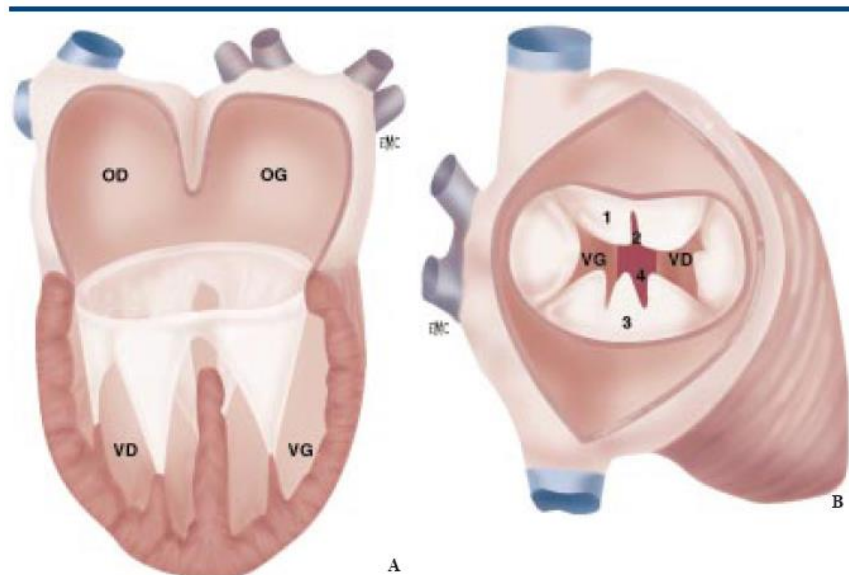


Figure 6. Canal atrioventriculaire complet

- A. Coupe des quatre cavités. Anneau AV commun, large defect central, anomalies valvulaires.
- B. Anneau unique et valves AV, vus par l'oreillette droite.
1. Hémivalve antérieure.
  2. Fente valvulaire.
  3. Hémivalve postérieure.
  4. Crête du septum interventriculaire.

### 4. Persistance du canal artériel -PCA- :

Le canal artériel est un des dispositifs de la circulation sanguine foetale, qui réunit le sommet de l'artère pulmonaire à l'isthme de l'aorte.

Il s'oblitère après la naissance. Des anomalies tissulaires de sa paroi peuvent empêcher sa fermeture.

À la naissance, le canal artériel persistant se transforme en un shunt artério-veineux laissant passer du sang de l'aorte vers l'artère pulmonaire. Il n'y a donc pas de cyanose puisque le sang reste correctement oxygéné, cependant le travail du coeur gauche devient important.

Les symptômes diffèrent selon l'importance de ce shunt donc du calibre du canal artériel.

Après plusieurs mois d'évolution, il peut s'installer une HTAP limitant ainsi le passage de l'aorte vers l'artère pulmonaire. Ce shunt peut aussi s'inverser et laisser apparaître une cyanose puisque le sang passe moins dans le système circulatoire pulmonaire

La persistance du canal artériel sans malformation associée constitue une cardiopathie congénitale fréquente (10 à 15 %), facile à diagnostiquer et à traiter.

Il est suggéré que la vie en altitude augmente la fréquence de cette malformation [27].



## Schéma physiopathologique d'un canal artériel à gros shunt:

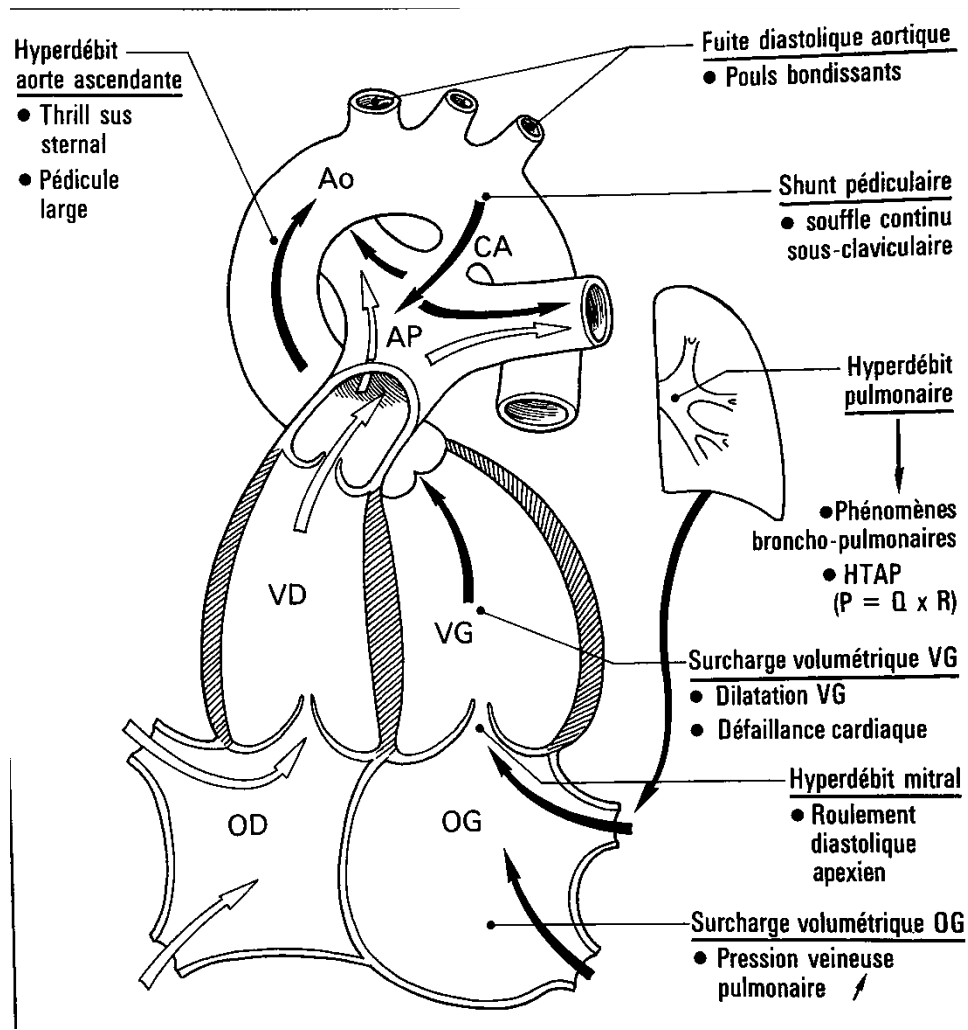


Figure 7 .

### 5. Retour veineux pulmonaire anormal partiel –RVPAP- :

C'est l'ensemble des malformations congénitales du cœur intéressant les anomalies de connexion des veines pulmonaires à l'oreillette gauche. L'abouchement anormal du retour veineux pulmonaire se fait dans l'oreillette droite ou dans ses vaisseaux affluents (veines caves supérieure et inférieure).

Si au moins une veine se connecte à l'oreillette, il s'agit d'un retour veineux pulmonaire anormal partiel (impliquent une à deux veines pulmonaires, droites le plus souvent ; la physiopathologie et les symptômes sont communs à la CIA, sans toutefois le dédoublement fixe de B2 à l'auscultation. Le pronostic spontané est en général excellent et il n'a pas d'indication chirurgicale.)

Si aucune veine ne se connecte à l'oreillette gauche, il s'agit d'un retour veineux pulmonaire anormal total. (Redoutable, avec insuffisance cardiorespiratoire et cyanose néonatales, œdème pulmonaire. Les quatre veines pulmonaires sont drainées par un collecteur veineux commun (coll) , fréquemment sténosé ou comprimé à son abouchement [28] )

Une CIA est toujours présente, sa taille conditionne la précharge ventriculaire gauche et donc le débit systémique. La radiographie du thorax montre un œdème interstitioalvéolaire « poumon-brouillard » avec volume cardiaque normal.

Le traitement chirurgical urgent vise à réimplanter le collecteur veineux dans l'oreillette gauche sous CEC ; la mortalité préopératoire est importante.

## II. Cardiopathies obstructives :

### 1. Atrésie pulmonaire à septum interventriculaire intact (APSI) + Sténose pulmonaire

L'atrésie pulmonaire à septum interventriculaire intact (APSI) et la sténose pulmonaire critique qui en est une variante constituent une cardiopathie congénitale complexe et rare.

#### Description anatomique

##### 1. Morphologie

##### **Le septum inter-auriculaire**

À l'étage auriculaire, la présence d'un shunt droite-gauche est obligatoire en cas d'APSI, le plus souvent à travers un foramen ovale. Plus rarement, une véritable communication inter auriculaire de type ostium secundum est présente.

##### **La valve tricuspide**

Elle est souvent anormale avec une hypoplasie de l'anneau, un raccourcissement et un épaississement des cordages et une dysplasie des feuillets qui ont une excursion limitée [29,30–31]. Le diamètre de la valve tricuspide est étroitement corrélé à celui du VD [32–33,34–35].

##### **Le ventricule droit**

Il est à la fois hypoplasique proportionnellement à la valve tricuspide et hypertrophié. L'infundibulum peut être normal ou obstrué dans 25 % des cas [36], en amont de l'atrésie membraneuse de la valve pulmonaire [30]. Cette dernière est assez volontiers, le siège d'une perforation punctiforme, ce qui la classe en sténose pulmonaire critique. L'anneau est le plus souvent de dimension normale [30].

##### **Les artères pulmonaires**

Elles sont, en général, confluentes et bien développées, leur croissance étant favorisée en ante-natal par le flux ductal rétrograde [30]. Elles peuvent être hypoplasiques dans moins de 10 % des cas. Très rarement des artères collatérales aortopulmonaires ont été décrites [36,37].

##### **Les anomalies coronaires**

Elles sont fréquemment présentes au cours des APSI [36,38–39], elles ont été trouvées chez 46 % des patients dans une étude multicentrique anglosaxonne [36]. On distingue principalement 2 types [40] :

\_ Les sinusoides myocardiques qui sont des connections entre les espaces intertrabéculés du myocarde ventriculaire droit et les capillaires coronaires. Ces sinusoides sont, en général, associés à une fibrose endocardique ventriculaire droite marquée et ne s'accompagnent pas d'anomalies des artères coronaires de plus gros calibre ;

\_ Les communications ventriculo-artérielles coronaires entre les espaces intertrabéculés ventriculaire droit et les principaux troncs coronaires. Elles associent un degré variable d'anomalies de la paroi artérielle coronaire, responsable de sténoses, voire d'obstruction. Le degré de fibroélastose ventriculaire droite est, en général, moins marqué. Dans certains cas, la circulation coronaire est VD-dépendante et la désobstruction de ce VD sous pression dont dépend la perfusion coronaire entraîne une ischémie myocardique brutale. C'est le cas en l'absence de connexion avec l'aorte ou de sténose sévère d'au moins une des branches artérielles coronaires principales. Une dilatation anévrysmale des artères coronaires est aussi assimilée à une circulation VD-dépendante dans la mesure où la décompression du VD peut provoquer un vol coronaire majeur [36].

L'origine de ces anomalies coronaires est classiquement imputée à la persistance de communications embryologiques ventriculocoronaires bien que l'hypothèse d'anomalies coronaromyocardiques primaires soit aussi évoqué [41].

##### **Autres anomalies cardiaques**

Le cœur est habituellement en levocardie et situs solitus, avec des connections atrioventriculaire et ventriculo-artérielle normales.

Les retours veineux pulmonaires sont normaux. Rarement, des anomalies des veines systémiques peuvent être associées avec une veine cave supérieure gauche dans le sinus coronaire [36] ou une interruption de la portion intrahépatique de la veine cave inférieure. Encore plus rarement, des anomalies des cavités gauches sont associées avec des malformations valvulaires mitrales [36, 30, 39,42] ou aortiques [22,43], des hypertrophies myocardiques, des aspects de myocarde non compacté, des obstructions aortiques, des arcs vasculaires anormaux [36]. . .

## **2. Physiologie**

### **Anténatale**

La cardiopathie est, en général, bien tolérée avec un shunt interauriculaire droite-gauche exclusif en cas d'APSI. Parfois, un tableau d'insuffisance cardiaque anté-natale peut survenir avec anasarque, en cas de restriction de la cloison interauriculaire ou lorsqu'il existe une régurgitation tricuspide massive [44].

### **Post-natale**

Il s'agit d'une cardiopathie ductodépendante dans laquelle la principale, voire la seule source de débit pulmonaire est à travers le canal artériel et la survie à la naissance dépend de sa perméabilité. A l'étage atrial, il y a un shunt obligatoire droit gauche par le foramen ovale ou par un défaut septal interauriculaire.

## **2. Sténose aortique**

### **a. Sténose valvulaire (70 %) [9]**

La valve aortique est le plus souvent bicuspidée, et les deux sigmoïdes sont de tailles inégales et séparées par des commissures partiellement soudées et épaissies. L'aorte ascendante est dilatée par « lésion de jet ». La sténose entraîne une hypertrophie réactionnelle et délétère du ventricule gauche, et un risque d'ischémie myocardique par réduction de la perfusion coronarienne en diastole [45]. L'adaptation à l'effort par tachycardie et hypercinésie ventriculaire se fait au prix d'une élévation des pressions systoliques du ventricule gauche et du gradient de sténose, si les besoins métaboliques du myocarde excèdent les capacités d'apports, il apparaît une ischémie fonctionnelle, traduite par des troubles de la repolarisation ventriculaire à l'ECG, mais surtout à l'origine d'arythmies graves, de syncopes, et de mort subite [46].

#### **Formes de l'enfant**

Elles sont découvertes fortuitement à partir d'un souffle, ou se révèlent par des signes fonctionnels à l'effort : fatigabilité, malaise, tachypnée, angor, syncope. Le souffle systolique est rude, intense, proto-méso-systolique, maximal au foyer aortique et irradiant vers les vaisseaux du cou. Il est associé à un click protosystolique au bord gauche du sternum, lorsque les valves sont encore souples. L'ECG est normal ou inscrit une hypertrophie du ventricule gauche, les troubles de la repolarisation ventriculaire sont recherchés lors d'épreuves d'effort. Le diagnostic est confirmé par échodoppler avec aspect en dôme systolique des sigmoïdes aortiques, l'hypertrophie et la fonction du ventricule gauche ainsi que le gradient de sténose sont appréciés. L'évolution fonctionnelle est longtemps favorable, mais les symptômes cliniques et ECG à l'effort doivent être dépistés pour conduire à une indication opératoire, dans la crainte d'une mort subite et d'une détérioration de la fonction du ventricule gauche [47]. La prophylaxie de l'endocardite d'Osler est systématique [48], et le risque d'aggravation de la sténose justifie un protocole de surveillance annuelle, clinique et échographique. Les activités sportives seront autorisées, à l'exception des compétitions ou de l'entraînement en excès, si l'enfant est asymptomatique et si le gradient transvalvulaire aortique est inférieur à 40 mmHg. La surveillance comporte une épreuve d'effort tous les 2 ans si le gradient est compris entre 50 et 70 mmHg, les activités physiques seront limitées. Au-dessus de 70 mmHg, l'indication d'une commissurotomie chirurgicale ou d'une dilatation valvulaire par cathétérisme est retenue. Les séquelles à type de fuite aortique ou de sténose résiduelle, peuvent conduire à l'indication de remplacement valvulaire, mais le plus tardivement possible [49, 50].

#### **Sténoses critiques néonatales**

Elles sont responsables d'insuffisance cardiaque sévère avec oedème pulmonaire, et d'une dilatation hypokinétique du VG avec fibroélastose endocardique. Le bas débit cardiaque minimise le souffle et le gradient de sténose. Certaines formes confinent à l'hypoplasie du cœur gauche [47]. Une commissurotomie chirurgicale ou une dilatation valvulaire par cathétérisme sont réalisées en urgence, mais la mortalité reste importante [49,50].

### **b. Sténose supra-valvulaire aortique**

L'aorte ascendante est rétrécie en sablier ou hypoplasique, parfois obstruée par un diaphragme fibreux, les artères coronaires sont dilatées car soumises à des pressions élevées.

Un syndrome de Williams et Beuren ou une forme familiale seront recherchés [51]. Le traitement chirurgical est complexe dans les formes avec hypoplasie diffuse [52].

### **c. Sténose sous-valvulaire aortique**

Cette cardiopathie est rare et associée dans 25 % des cas à d'autres anomalies cardiaques [47], présentant divers aspects : diaphragme fibreux implanté sous la valve nécessitant une résection chirurgicale, tunnel fibromusculaire sous-aortique, obstructions d'origine mitrale ou musculaire très difficiles à traiter chirurgicalement.

### 3. Coarctation de l'aorte

La fermeture du canal artériel joue un rôle déterminant dans l'apparition, après un intervalle libre, des signes de coarctation dominés par l'abolition des pouls fémoraux.

1. **Coarctation « pure » et classique du nourrisson et de l'enfant (90 %)** Constituée d'un diaphragme fibreux obstruant la lumière du vaisseau ou d'une hypoplasie localisée de l'isthme aortique, elle est souvent associée à une bicuspidie valvulaire aortique (30 à 50% des cas).

L'obstruction aortique entraîne une insuffisance cardiaque aiguë si elle survient brutalement, ou une adaptation du VG par hypertrophie myocardique si la coarctation s'installe progressivement. Dans tous les cas, la pression artérielle s'élève en amont avec menace cérébrale et apparition de lésions athéromateuses artérielles ; elle diminue en aval, d'où une hypoperfusion mésentérique et rénale, et l'activation du système rénine-angiotensinealdostérone.

Une circulation collatérale se développe au cours des premières années de vie entre artères d'amont et d'aval, court-circuitant la coarctation et amenant une régression spontanée de l'HTA.

Le diagnostic peut être posé fortuitement à partir d'une abolition des pouls fémoraux, d'une HTA aux membres supérieurs avec pression systolique supérieure de 20mmHg à celle du membre inférieur homolatéral, ou d'un souffle interscapulovertébral gauche, systolique ou continu, d'intensité moyenne.

2. **Syndrome de coarctation à révélation néonatale (10 %)** Il est défini par l'association d'une coarctation (avec hypoplasie tubulaire de l'aorte horizontale), d'une CIV et d'un canal artériel s'implantant en aval de la coarctation. Les anomalies valvulaires aortiques et mitrales, l'hypodéveloppement du VG sont fréquents. La CIV et l'obstruction aortique provoquent un shunt G-D massif, avec HTAP et insuffisance cardiaque précoces. [53].

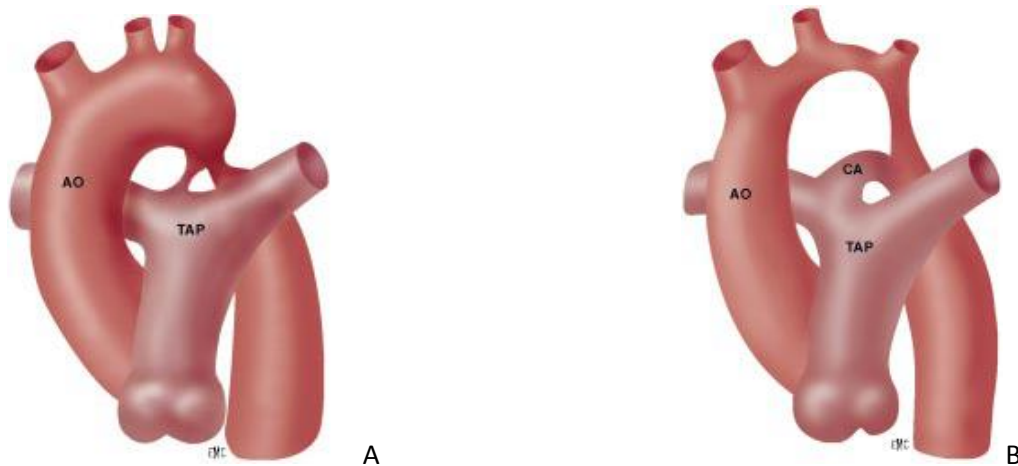


Figure 8. Coarctation de l'aorte (AO : aorte ; CA : canal artériel ; TAP : tronc artériel pulmonaire).

A. Forme classique « pure ».

B. Forme néonatale avec hypoplasie tubulaire de l'aorte et canal artériel vicariant.

### 4. Retours veineux pulmonaires anormaux totaux

#### DÉFINITION

Les retours veineux pulmonaires anormaux totaux sont des malformations cardiaques où il n'y a aucune communication entre les veines pulmonaires et l'oreillette gauche. Tout le retour veineux pulmonaire se fait directement dans l'oreillette droite ou rejoint l'oreillette droite par l'intermédiaire du sinus coronaire ou d'un afférent du système veineux systémique.

## INCIDENCE

Les retours veineux pulmonaires anormaux totaux représentent 1 à 3 % des cardiopathies congénitales. Les formes isolées représentent deux tiers des cas. L'autre tiers accompagne habituellement une cardiopathie complexe avec isomérisme droit. Dans quelques cas, la cardiopathie associée n'entre pas dans le contexte d'un isomérisme.

La distribution est la même dans les deux sexes, sauf pour les retours veineux pulmonaires sous-diaphragmatiques qui sont plus fréquents dans le sexe masculin. Quelques rares cas familiaux sont signalés mais la malformation est habituellement sporadique.

## ANATOMIE COMMUNE

Les veines pulmonaires de chaque poumon convergent vers un collecteur unique en arrière de l'oreillette gauche. Les cavités droites sont très dilatées, le ventricule droit présente une hypertrophie importante. La cavité ventriculaire gauche est petite mais le ventricule gauche est en fait de taille normale [54]. L'oreillette gauche qui a été empiétée de son retour veineux est réellement petite [55].

Les obstacles au retour veineux peuvent être secondaires à une compression externe des collecteurs, un rétrécissement intrinsèque, une hypoplasie des collecteurs ou des veines pulmonaires.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Tout le sang veineux revient à l'oreillette droite et la survie n'est possible que grâce à un *shunt* droite-gauche obligatoire par un foramen ovale largement béant, plus rarement par une véritable communication interauriculaire. Un *shunt* supplémentaire peut coexister par un canal artériel perméable. De manière tout à fait exceptionnelle, il n'y a pas de defect interauriculaire et le *shunt* obligatoire se fait par une communication interventriculaire ou par un canal artériel.

L'hyperdébit et l'obstacle au retour veineux pulmonaire, responsables d'une surcharge volumétrique et pressive majeure du circuit droit, entraînent une altération précoce et sévère du lit vasculaire pulmonaire tout particulièrement dans les formes bloquées [56].

## III. Cardiopathies cyanogènes :

### 1. Transposition des gros vaisseaux

#### a. TGV simple

La TGV est définie une discordance ventriculoartérielle, de ce fait l'aorte naît du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche [Figure]. Les anomalies d'origines et de distribution des artères coronaires sont très fréquentes.

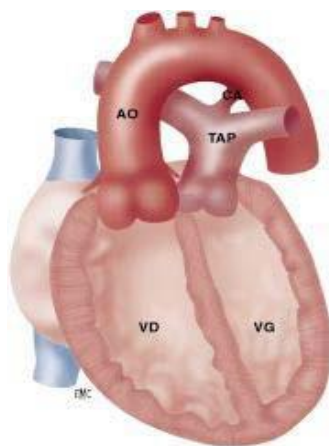


Figure 9. Schéma de la transposition des gros vaisseaux [47]

#### Physiopathologie

Le sang veineux désaturé atteint l'aorte alors que le sang oxygéné provenant des veines pulmonaires rejoint l'artère pulmonaire. Les deux circulations fonctionnent en parallèle, avec deux shunts obligatoires : droite-gauche entre veines cave et aorte, gauche-droite entre veines pulmonaires et artère pulmonaire. La survie n'est possible que par le passage croisé de flux sanguins à travers certaines communications (foramen ovale surtout, canal artériel ou CIV) : une partie du sang veineux atteint ainsi les poumons, et une partie du sang oxygéné rejoint l'aorte.



Le ventricule gauche deviendra en quelques semaines incompetent à supporter une circulation systémique. A l'inverse, on constate rapidement une hypertrophie ventriculaire droite [45].

#### b. TGV avec CIV

La cyanose est plus discrète et le tableau évoque plus une CIV avec shunt G-V volumineux et HTAP précoce. La correction anatomique et la fermeture de la CIV en un temps sont habituellement proposées dans le premier mois de vie [47].

#### c. TGV avec sténose pulmonaire et CIV

Cette forme clinique donne l'aspect d'une tétralogie de Fallot, l'opération curative peut être précédée d'un shunt palliatif de Blalock, et a pour but de rétablir la continuité entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire par tube valvulé ou directement [47].

### Schéma physiopathologique d'une TGV à septum interventriculaire intact et CIA:

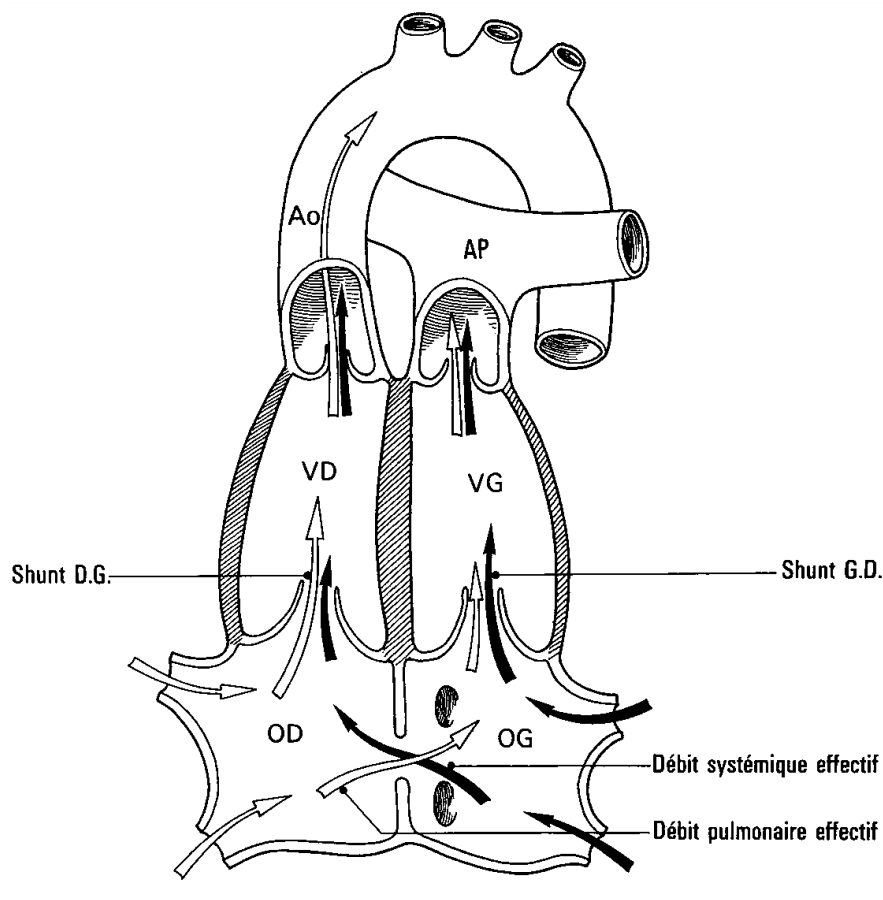


Figure 10.

## 2. Tétralogie de Fallot

La tétralogie de Fallot est la plus fréquente des cardiopathies cyanogènes, elle touche deux naissances sur 10 000 et représente 10 % de l'ensemble des cardiopathies congénitales. Elle associe classiquement une CIV, une sténose pulmonaire infundibulaire, un chevauchement aortique et une hypertrophie ventriculaire droite. L'étiologie de la tétralogie de Fallot reste multifactorielle. Elle s'intègre dans les cardiopathies conotruncales et à ce titre est associée dans le quart des cas à une délétion 22q11 (phénotype Di George). Elle est plus rarement associée aux syndromes d'Alagille, de Noonan ou à la trisomie 21 (Fallot et CAV). Description anatomoclinique La tétralogie de Fallot est le résultat d'une déviation antérieure et supérieure du septum infundibulaire ou conal qui vient ainsi faire obstacle à l'éjection du VD et créer la sténose infundibulaire [53].

Il en résulte également une CIV par mal alignement. L'AO étant située en arrière du septum conal va suivre le déplacement du septum conal et chevaucher ainsi le septum interventriculaire. L'hypertrophie du VD est en fait secondaire à l'obstacle infundibulaire générant une surcharge en pression et n'est pas réellement un élément malformatif.

Le shunt droite-gauche dépend de l'importance de la sténose pulmonaire qui va entraîner une surcharge de pression du VD. L'obstacle à l'éjection du VD peut siéger également à différents niveaux : valves pulmonaires, hypoplasie de l'orifice pulmonaire mais également du tronc de l'AP, voire même des branches pulmonaires. Des malformations associées sont fréquentes : l'arc aortique droit (25 %), une VCS gauche (5 à 8 %), mais surtout les anomalies des artères coronaires (10 %) pouvant gêner la correction complète (ventriculotomie droite difficile voire impossible si trajet anormal d'une coronaire). Le shunt droite-gauche est responsable de la cyanose, celle-ci est souvent absente à la naissance et apparaît progressivement dans les six premiers mois de la vie. La sténose infundibulaire s'accroît lors de la tachycardie et à l'effort (pleurs, agitation, alimentation) augmentant le shunt droite-gauche, donc la cyanose. La précocité d'apparition et l'importance de la cyanose sont souvent en rapport avec la sévérité de la cardiopathie. Le spasme infundibulaire (obstruction dynamique de la voie de sortie du VD) peut survenir lors des stimulations sympathiques entraînant un malaise anoxique dont le pronostic peut être grave, il constitue à lui seul une indication chirurgicale. L'hippocratisme digital ou l'accroupissement à l'effort (squatting) sont des signes cliniques beaucoup moins rencontrés car les enfants sont souvent corrigés chirurgicalement dans la première année de vie.

### Schéma physiopathologique d'une tétralogie de FALOT:

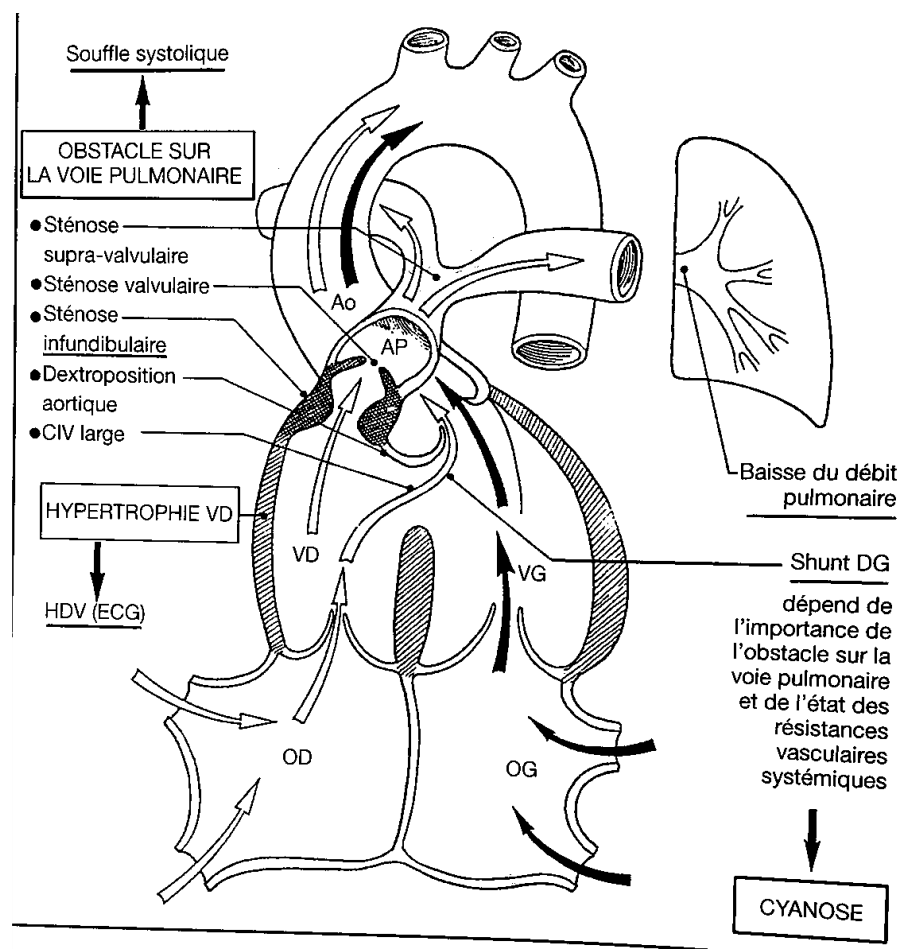


Figure 11.

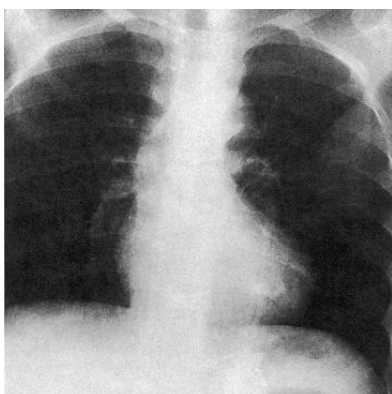


Figure 12 : Radio du thorax montrant un aspect en sabot typique



Figure 13 (à droite): Vue apicale des 4 cavités avec aspect de communication interventriculaire haute et dextroposition de l'aorte en rapport avec une tétralogie de Fallot

Figure 14 (à gauche) : Vue sous xiphoidienne montrant une sténose pulmonaire de type infundibulaire sous valvulaire en rapport avec une tétralogie de Fallot

#### Tétralogie de Fallot A2 - Acar, Philippe

**Type** Chapitre de livre  
**Auteur** M. Jimenez  
**Lieu** Paris  
**Éditeur** Elsevier Masson  
**Pages** 119-125  
**Date** 2008

**Titre du livre** Échocardiographie pédiatrique et foetale (2e édition)

### 3. Maladie d'Ebstein

L'accolement du feuillet septal et parfois postérieur de la tricuspide le long de la paroi du VD délimite une chambre intermédiaire entre l'oreillette droite (OD) et le VD. Malgré une cardiomégalie importante, le patient peut être asymptomatique pendant longtemps et la maladie seulement révélée par une arythmie auriculaire et/ou supra ventriculaire, avec syndrome de Wolff-Parkinson-White. Les patients peuvent être également dyspnéiques, et la dyspnée est reliée au degré de cyanose par shunt droite-gauche au niveau du PFO (patent foramen ovale). La survie actuarielle pour les patients nés vivants est de 67% à 1an et de 59% à 10 ans.

#### **Ebstein's anomaly: Presentation and outcome from fetus to adult**

**Type** Article de revue  
**Auteur** David S. Celermajer  
**Auteur** Catherine Bull  
**Auteur** Janice A. Till  
**Auteur** Seamus Cullen  
**Auteur** Vassilios P. Vassilikos  
**Auteur** Ian D. Sullivan  
**Auteur** Lindsey Allan  
**Auteur** Petros Nihoyannopoulos  
**Auteur** Jane Somerville  
**Auteur** John E. Deanfield  
**Pages** 170-176

**Publication** Journal of the American College of Cardiology

**Date** January 1, 1994

**Abrév. de revue** Journal of the American College of Cardiology

**Titre abrégé** Ebstein's anomaly

## V. Génétique des cardiopathies congénitales et des cardiopathies héréditaires non myocardiques

Les cardiopathies congénitales sont le plus souvent isolées, cependant leur caractère familial ou syndromique conduit fréquemment à une demande de conseil génétique. Il nous est donc apparu nécessaire de faire une mise au point sur les gènes connus de développement cardiaque, à la lumière des avancées récentes concernant la morphogenèse du cœur et ses bases moléculaires. Le risque de récurrence est bien connu. Il était estimé sur la base du mode de transmission multifactoriel. Depuis une quinzaine d'années, le caractère monogénique de certaines cardiopathies congénitales a permis, par des techniques de biologie moléculaire, d'identifier de nombreux gènes de développement cardiaque (55). Certains de ces gènes sont mutés chez des patients ayant des cardiopathies congénitales isolées ou associées à des malformations extra-cardiaques dans le cadre de syndromes génétiques identifiés. De plus, nos connaissances ont très largement progressé en terme de cardiogenèse grâce à l'utilisation de modèles murins mutants spontanés ou induits (55).

Nous présentons ici, pour les principales cardiopathies congénitales, les gènes pour lesquels des mutations ont été identifiées chez l'homme mais aussi, les différents modèles murins qui éclairent, pour ces différentes malformations, certains aspects de leur genèse embryonnaire ([tableau](#)).

TABLEAU — MUTATIONS GÉNÉTIQUES AFFECTANT LE PHÉNOTYPE CARDIAQUE.

| Gènes  | Phénotype cardiaque   | MH |
|--|---|----|
| <i>Acvr2b</i> (Activin A receptor, type IIb)   | Défauts de latéralité, TGV, MV, TAC   |    |
| <i>Agpt</i> (ANG1/angiopoïetin 1)  | Dysgénésie atriale, CIA, malformation veineuse  |    |
| <i>Bmp4</i> (Bone morphogenic protein 4)   | CAV   |    |
| <i>Bmp10</i> (Bone morphogenic protein 10)   | Trabéculations anormales  |    |
| <i>Bmpr1</i> (Bone morphogenic receptor, type I/ALK3)  | CAV, anomalies des valves, Ebstein  |    |
| <i>Bmpr2</i> (Bone morphogenic receptor, type II)  | TAC, Dysgénésie des valves semi-lunaires  |    |
| <i>Cited2</i> (Cbp/p300-interacting transactivateur, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 2) | CIA, CIV, MV, TAC   |    |
| <i>CRELD1</i> (Cysteine-rich with EGF-like domains 1)  | CAV   | +  |
| <i>Cryptic</i> (CFC1/Cripto/FRL-1/cryptic)   | MV, TGV, CAV, CIA   | +  |
| <i>Cspg2</i> (Versican/hdf/chondroïtin sulfate proteoglycan 2)                                     | Hypoplasie conotruncale   |    |
| <i>Dvl2</i> (Disheveled homologue 2)   | TAC, TGV  |    |
| <i>Ece1</i> (Endothelin converting enzyme 1)   | IAA, CIV, MV, TAC   |    |
| <i>Edn1</i> (Endothelin 1)   | IAA, CIV  |    |
| <i>Egfr</i> (Epidermal growth factor receptor)   | Sténose aortique, insuffisance aortique   |    |
| <i>ErbB2</i> (Erythroblastique leukemia viral oncogene homologue 2)                                | Non compaction, trabéculations anormales  |    |
| <i>ErbB3</i> (Erythroblastique leukemia viral oncogene homologue 3)                                | Hypoplasie atrioventriculaire   |    |
| <i>Endra</i> (Endothelin receptor type A)  | IAA, CIV, MV, TAC, TGV  |    |
| <i>Fgf8</i> (Fibroblast growth factor 8)   | MV, PTA, CIA, CIV, atrésie des valves atrioventriculaires, hypoplasie de l'arche aortique |    |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <i>FgfR2IIIb</i> (Fibroblast growth factor receptor 2, isoform IIIb)   | MV, CIV, aorte à droite  |   |
| <i>Foxc1</i> (Fkh1/forkhead box C1)  | Anomalie de l'arche aortique   |   |
| <i>Foxc2</i> (Mfh/Fkh14/forkhead box C2)   | Anomalie de l'arche aortique   |   |
| <i>Foxh1</i> (FAST1/forkhead box H1)   | Anomalies conotroncales et du ventricule droit   |   |
| <i>Foxp1</i> (QRF1/forkhead box P1)  | TAC, MV, CIV   |   |
| <i>Foxp4</i> (Forkhead box P1)   | Cardia bifida  |   |
| <i>Gata4</i> (GATA binding protein 4)  | CIA, CIV, cardia bifida  | + |
| <i>Gbx2</i> (Gastrulation brain homeobox 2)  | IAA, CIV, aorte à droite   |   |
| <i>Gja1</i> (Connexin43/gap junction membrane channel protein $\alpha$ 1)  | Obstruction du cœur droit, coronaires anormales, hétérotaxie                             |   |
| <i>Hand1</i> (eHand/heart and neural crest derivatives expressed1)   | Anomalie du looping  |   |
| <i>Hand2</i> (dHand/heart and neural crest derivatives expressed2)   | Hypoplasie du ventricule droit, hypoplasie de l'arche aortique, trabéculations anormales |   |
| <i>Has2</i> (Hyaluron synthase 2)  | Absence des coussins atrioventriculaires et des trabéculations                           |   |
| <i>Hey2</i> (CHF1/HERP1/bHLH factor)   | CIV, T4F, CAV  | + |
| <i>Hoxa3</i> (Hox-1.5/homeobox A3)   | Anomalies conotroncales  |   |
| <i>Hspg2</i> (Perlecan/heparin sulfate proteoglycan of basement membrane)  | TGV/CIV, anomalies coronaires  |   |
| <i>Isl1</i> (Insulin gene enhancer protein, LIM homeodomain transcription factor)  | Oreillette et ventricule unique, défauts du pôle artériel et du pôle veineux             |   |
| <i>Jag1</i> (Jagged1)  | Sténose pulmonaire, CIV, T4F   | + |
| <i>Madh6</i> (Smad6/mothers against decapentaplegic homologue 6)   | Défauts de septation conotroncale  |   |
| <i>Mef2c</i> (MADS domain transcription factor)  | Anomalies conotroncales et du ventricule droit, anomalies du pôle veineux                |   |
| <i>Mesp1</i> (Mesoderm posterior 1, basic HLH protein)   | Cardia bifida  |   |
| <i>Nf1</i> (Neurofibromatosis 1)   | Défauts des coussins endocardiques, MV   | + |
| <i>Nfatc</i> (Nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic 1)  | CIV, anomalies des valves  |   |
| <i>Nkx2.5</i> (Csx/NK2 transcription factor related, locus 5)  | CIA, CIV, T4F, Troubles de conduction  | + |
| <i>Notch1</i> (Translocation-associated Notch homolog/TAN1)  | Bicuspidie aortique, calcifications aortiques  | + |
| <i>Nr2f2</i> (COUP-TFII/nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2)   | Dysgénésie atriale, CIA, malformation veineuse   |   |
| <i>Nrg1</i> (Neuregulin 1, gliq  growth factor 2, included/GGF2 included)  | Non compaction, trabéculations anormales   |   |
| <i>Nrp</i> (NP1/neuropilin-1)  | TGV, TAC   |   |
| <i>Ntf3</i> (Neurotrophin 3)   | TAC, IAA, anomalies conotroncales  |   |
| <i>Osr1</i> (Odd-skipped related1)   | CIA, anomalie des valves caves   |   |
| <i>Pax3</i> (Paired box gene 3)  | TAC, anomalies conotroncales   |   |
| <i>Pcaf</i> (p300/CBP-associated factor)   | TAC, anomalies conotroncales   |   |
| <i>Pdgfra</i> (Platelet-derived growth factor receptor, $\alpha$ -polypeptide)   | TAC, MV, CIV, non compaction   |   |
| <i>PlexinD1</i> (PLXND1)   | TAC  |   |
| <i>Pitx2</i> (Paired-like homeodomain transcription actor 2)   | Défauts de latéralité, MV, TAC, TGV, anomalies des arcs aortiques                        |   |
| <i>PTPN11</i> (Protein-tyrosine Phosphatase non receptor-type 11)  | Sténose pulmonaire   | + |
| <i>Raldh2</i> (Retinaldehyde dehydrogenase 2)  | Anomalie du looping, du pôle artériel, du pôle veineux et du myocarde                    |   |
| <i>Rar<math>\alpha</math></i> (Retinoic acid receptor, $\alpha$ ; RAR $\alpha$ 1/ $\beta$ 2, $\alpha$ / $\beta$ 2, $\alpha$ $\gamma$ ) | IAA, CIV, TAC, MV  |   |
| <i>Rar<math>\beta</math></i> (Retinoic acid receptor, $\beta$ )  | Anomalies conotroncales, CIV   |   |



|   |   |   |
|---|---|---|
| <i>Raldh2</i> (Retinaldehyde dehydrogenase 2)   | Anomalie du looping, du pôle artériel, du pôle veineux et du myocarde |   |
| <i>Rara</i> (Retinoic acid receptor, $\alpha$ ; RAR $\alpha$ 1/ $\beta$ 2, $\alpha$ / $\beta$ 2, $\alpha\gamma$ ) | IAA, CIV, TAC, MV   |   |
| <i>Rarb</i> (Retinoic acid receptor, $\beta$ )  | Anomalies conotruncales, CIV  |   |
| <i>Rarg</i> (Retinoic acid receptor, $\gamma$ )   | Anomalies conotruncales, CIV  |   |
| <i>Rrxr</i> (Retinoic X receptor, $\alpha$ )  | CIA, CIV, CAV, non compaction, TAC, fenêtre aorto-pulmonaire          |   |
| <i>Sema3c</i> (Semaaphorin 3C/ sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted)                  | IAA, TAC  |   |
| <i>Sox4</i> (Sex determining region Y-box4)   | CAV, TGV, défauts des valves semi-lunaires, TAC                       |   |
| <i>Tbx1</i> (T-box 1)   | Anomalies conotruncales   | + |
| <i>Tbx5</i> (T-box-5)   | CIA, CIV, T4F, troubles de conduction                                 | + |
| <i>Tbx18</i> (T-box 18)   | Anomalies des veines caves  |   |
| <i>Tbx20</i> (T-box 20)   | Anomalies conotruncales et du ventricule droit                        |   |
| <i>Tead1</i> (Tef-1/TEA domain family member 1)   | Non compaction, trabéculations anormales                              |   |
| <i>Tek</i> (Tie2/endothelial-specific receptor tyrosine kinase)   | Malformations veineuses   | + |
| <i>Tgfb2</i> (Transforming growth factor $\beta$ 2)   | CIV, MV   |   |
| <i>Tgfb3</i> (Transforming growth factor, $\beta$ receptor III/bglycan)   | Défauts des coussins endocardiques                                    |   |
| <i>Vcam1</i> (Vascular cell adhesion molecule 1)  | Non compaction, CIV   |   |
| <i>Zfp2</i> (FOG2 (friend of GATA) 2/zinc finger protein, multitype 2)  | Atrésie tricuspide, CIA, CIV, T4F, CAV, sténose pulmonaire            | + |
| <i>Zic3</i> (ZIC3/zinc finger transcription factor)   | TGV   | + |

Légende du tableau : Les gènes, pour lesquels des mutations humaines (MH) ont été identifiées, sont indiqués par un « + » ; (CAV) canal atrioventriculaire ; (CIA) communication interauriculaire ; (CIV) communication interventriculaire ; (IAA) interruption de l'arche aortique ; (MV) malposition vasculaire ; (TAC) tronc artériel commun ; (T4F) tétralogie de Fallot ; (TGV) transposition des gros vaisseaux.

La génétique moléculaire a permis d'appréhender les cardiopathies congénitales sous un angle différent. A partir d'exemples choisis, il est possible d'illustrer la conception récente de l'hérédité mendélienne des malformations cardiaques et les difficultés du clonage positionnel d'affections souvent létales, à pénétrance incomplète et subissant de grandes variations phénotypiques inter- et intrafamiliales. L'identification des microdélétions interstitielles du chromosome 22q11 dans les cardiopathies cono-troncates a ouvert plusieurs axes de recherche depuis l'embryologie jusqu'à une réflexion éthique concernant le diagnostic prénatal. Les modèles murins d'anomalie de latéralisation du cœur seront probablement à l'origine du clonage des gènes humains.

Les cardiopathies congénitales sont les « orphelines » de la génétique moléculaire dans le domaine de la cardiologie pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la mortalité importante des cardiopathies complexes jusqu'à ces quinze dernières années et les imprécisions du diagnostic avant l'ère échographique n'ont pas permis de reconnaître la fréquence de l'hérédité mendélienne de certaines de ces malformations. Par ailleurs, l'approche segmentaire des cardiopathies congénitales, consistant à décrire les connexions auriculo-ventriculaires et ventriculo-artérielles, ainsi que les différents shunts intracardiaques, a laissé dans l'ombre les relations embryologiques entre des malformations anatomiquement différentes. Aujourd'hui, l'embryologie expérimentale a permis de rassembler en six groupes des cardiopathies procédant d'un même mécanisme d'anomalie de développement embryonnaire (figure1). Le meilleur exemple en est l'observation de la contribution des cellules de la crête neurale rhombencéphalique au développement des gros vaisseaux de la base du cœur ; en effet, leur suppression expérimentale conduit à des cardiopathies variées (tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire, tronc artériel commun...) intéressant la région cono-troncate [56] et permet de définir ce groupe comme celui des « cardiopathies conotruncates » correspondant à une anomalie de développement dans un champ embryonnaire (figure 2). Cette classification, proposée par Clarke [57], permet de définir une récurrence familiale de cardiopathie congénitale comme concordante, même si les individus atteints ont des malformations anatomiquement différentes si tant est que ces malformations appartiennent au même groupe embryonnaire. Cela est illustré sur la figure 3 par l'exemple du groupe des cardiopathies cono-troncates. Cette classification trouve ses limites dans les interactions étroites entre les différents segments du cœur en développement et l'hémodynamique fœtale ; elle contribue cependant à orienter plus efficacement les enquêtes familiales et à identifier un nombre croissant de cardiopathies congénitales supposées d'origine multifactorielle comme des maladies éventuellement monogéniques [58, 59].

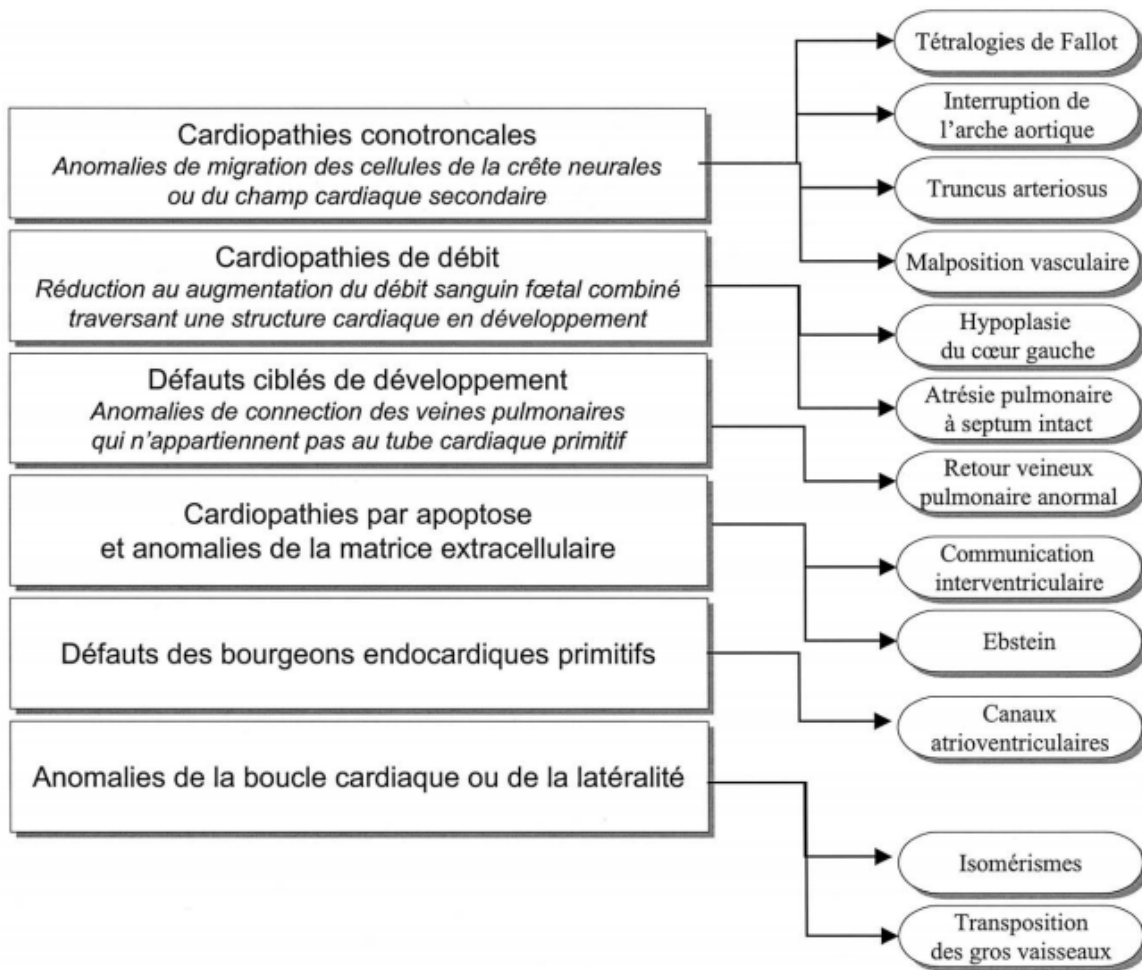


Fig. 1. Classification mécanistique (d'après Clark (60)).

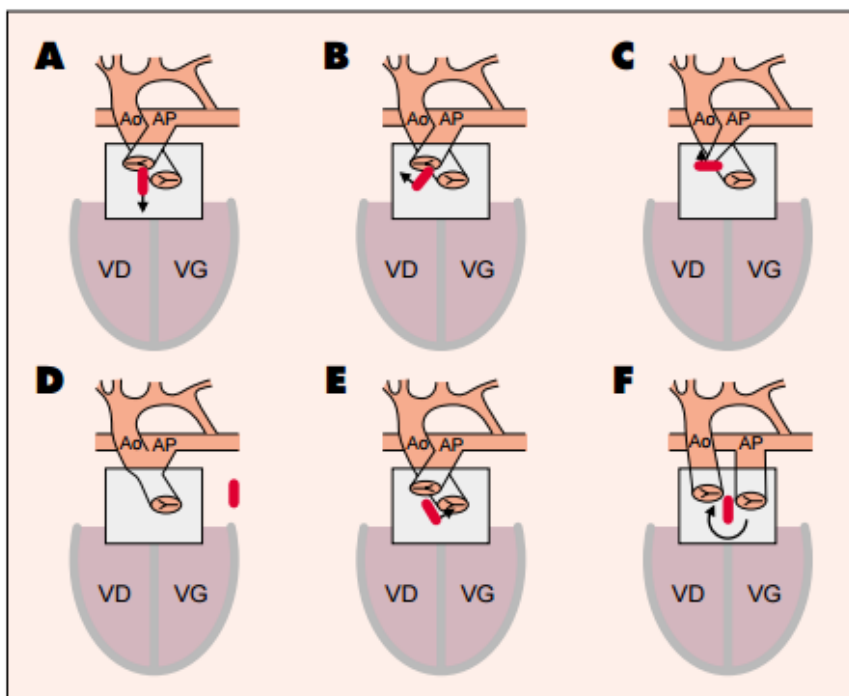


Fig. 2. Cardiopathies cono-troncales.

Un seul mécanisme, l'anomalie de développement du septum conal (en rouge). Au cours de la septation ventriculaire, le septum conal fusionne avec les septums musculaires et d'admission pour étanchéifier la cloison interventriculaire. Un malalignement de ce septum avec les portions sous-jacentes conduira à une communication interventriculaire.

A. Septation normale. B. Bascule antérieure du septum conal avec sténose pulmonaire et communication interventriculaire : tétralogie de Fallot. C. Bascule antérieure complète du septum conal obstruant la voie pulmonaire : atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire. D. Absence de développement du septum de la région cono-troncale : tronc artériel commun. E. Bascule postérieure du septum conal sous l'aorte : obstacle sous-aortique et interruption de la crosse aortique. F. Malrotation du septum de la région cono-troncale : transposition des gros vaisseaux. Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

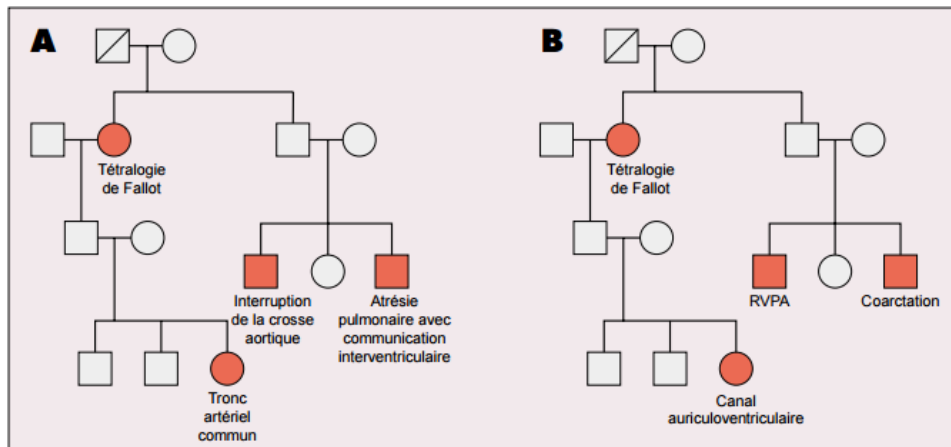


Fig. 3. Cardiopathies familiales concordantes ou discordantes selon leur origine embryologique. A. Récurrence familiale concordante de cardiopathie conotruncale appartenant au même groupe embryologique. B. Récurrence familiale «discordante» de cardiopathies a priori non liées embryologiquement. RVPA : retour veineux pulmonaire anormal

Les cardiopathies congénitales constituent un groupe hétérogène et vaste d'anomalies morphologiques du cœur liées à des perturbations plus ou moins précoces de la cardiogenèse. Les malformations cardiaques sont les plus fréquentes des malformations congénitales, représentent environ un tiers des anomalies congénitales. Il s'agit d'une des principales causes de mortalité néonatale. En France, on estime que l'incidence est d'environ 0,9 pour mille naissances. La prévalence est plus difficile à estimer et varie selon les régions du monde ; elle serait plus élevée dans les régions à forte consanguinité. L'estimation du nombre de patients ayant une cardiopathie congénitale en France est autour de 300 à 400 000 individus, un peu plus de la moitié étant des adultes et un dixième des patients ayant une cardiopathie dite complexe. Si on ajoute à cette cohorte, des anomalies certes congénitales mais pouvant rester quiescentes pendant des décennies, telle que la bicuspidie aortique supposée être présente chez environ 0,5 % des être humains, la prévalence des cardiopathies congénitales est certainement sous-estimée .

La dynamique de la survie des cardiopathies congénitales depuis environ 35 ans a été totalement modifiée pour fournir aujourd'hui, grâce aux progrès thérapeutiques dans tous les domaines, une survie d'environ 90 % à l'âge adulte. Cette amélioration de la survie fait que la population de patients ayant une cardiopathie congénitale augmente d'environ 5 % par an. Pour certaines cardiopathies parmi les plus compliquées, nous voyons aujourd'hui atteindre l'âge adulte et donc celui des préoccupations génésiques des patients qui sont les premiers êtres humains avec ce type de malformation atteignant cet âge.

Cette augmentation globale de l'espérance de vie pose un certain nombre de problèmes d'ordre psychologique, émotionnel et socio-économique pour les patients, leur famille et la société dans son ensemble . C'est pourquoi également, l'identification des causes moléculaires des cardiopathies congénitales qui est resté longtemps une

science purement cognitive cherchant à décrire les mécanismes et les causes intimes des cardiopathies congénitales, devient un domaine majeur du perfectionnement du diagnostic et un outil de conseil individualisé ainsi que de prévention. Les causes des malformations cardiaques peuvent être schématiquement divisées en causes génétiques et non génétiques. Ces dernières incluent les substances ayant une tératogénicité cardiaque pendant la période embryonnaire, qu'il s'agisse de toxiques environnementaux ou bien d'exposition maternelle médicamenteuse, et des agents infectieux tels que le virus de la rubéole. Concernant ces facteurs de risque de cardiopathie congénitale, il est intéressant de remarquer qu'ils évoluent en nature de façon parallèle à nos évolutions sociétales et comportementales. L'alcool est largement proscrit pendant la grossesse et les syndromes d'alcoolisation fœtale sont devenus rares mais le tabagisme est aujourd'hui identifié comme un facteur de risque et il ne diminue pas assez. L'obésité maternelle est un facteur de risque dont la prévalence croît dans les pays développés à un rythme effréné. De nouveaux tératogènes médicamenteux émergent tels que les antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH et utilisés par des millions de femmes dans le monde (61). Les causes génétiques des malformations cardiaques ont évolué dans leur appréhension. On peut schématiquement distinguer plusieurs époques avant la nôtre. La première est celle des cardiopathies congénitales associées aux anomalies chromosomiques dont la trisomie 21 est la cause la plus banale. Les autres cardiopathies survenant chez des patients « normaux par ailleurs », l'idée qu'il puisse y avoir une origine génétique était présente car quelques cas familiaux avaient été décrits dans des formes simples mais il était supposé que l'origine était multifactorielle, c'est-à-dire faisant participer des gènes du développement cardiaque mais également des facteurs d'environnement partagés au sein de la même famille et venant par là expliquer les rares récurrences observées. Nous verrons plus loin que cette époque n'est pas révolue. La seconde époque est celle de l'avènement des techniques de clonage positionnel qui identifient un gène à partir de sa position sur le génome. Ces techniques ont eu beaucoup de succès mais elles ne s'appliquent qu'aux formes familiales de maladies génétiques et un mode de transmission mendélien doit être connu. Étant donné que la survie à l'âge adulte des formes les plus complexes est récente, les premiers gènes de cardiopathie congénitale identifiés l'ont été dans des formes simples telles que des communications interauriculaires. La troisième époque a été celle de la mise en évidence de l'hétérogénéité génétique des cardiopathies congénitales, mais aussi de l'utilisation des connaissances acquises chez l'homme pour établir un dialogue permanent avec les spécialistes du développement cardiaque. L'utilisation extensive des méthodes de création de modèles animaux a révolutionné la compréhension de l'embryologie cardiaque pour chacun des segments du cœur. L'identification des réseaux moléculaires qui gouvernent la formation des différents champs cardiaques, qui produisent le mouvement de la boucle cardiaque et de ceux qui finalement font que les oreillettes, les valves, les ventricules et leur voie d'éjection respective sont en place permet aujourd'hui de comprendre le développement cardiaque et de traquer ses défauts à l'origine des malformations de tous types. L'époque actuelle est celle des techniques de génétique moléculaire donnant accès à l'ensemble de l'information génomique pouvant théoriquement permettre d'identifier les causes moléculaires de toutes les cardiopathies d'origine génétique dans les formes sporadiques et complexes. Nous verrons dans cette revue certains aspects historiques de la génétique des malformations cardiaques et le nouvel éclairage que peuvent donner les approches moléculaires récentes, puis nous discuterons des stratégies d'identification des causes génétiques des cardiopathies congénitales à l'aide des nouvelles techniques d'approche génomique.

## **2. Concepts généraux concernant l'origine génétique des cardiopathies congénitales**

Le concept de développement cardiaque fondé sur la « segmentation » du cœur embryonnaire est devenue désuète. Autrement dit, la notion de tube cardiaque primitif découpé en segments ayant un destin prédéfini est fautive. Aujourd'hui, il est admis que les différentes portions du cœur en développement sont ajoutées de façon séquentielle au tube cardiaque primitif linéaire dérivé du croissant cardiaque primitif, ce dernier fournissant le contingent cellulaire pour une partie du cœur seulement. D'autres champs cardiaques ont été identifiés.

Le principal est le second champ cardiaque qui fournit l'essentiel des cellules formant la voie éfferente du cœur. D'autres champs cardiaques jouent un rôle majeur comme les cellules de la crête neurale et le proépicarde. Ces additions de différents contingents cellulaires vont contribuer à l'élongation du tube cardiaque. Alors que ce dernier s'allonge, il perd sa symétrie initiale pour se replier : c'est le looping. La formation des chambres

cardiaques (oreillettes et ventricules) se fait ensuite par ballonnisation – de façon symétrique pour les oreillettes mais de façon séquentielle pour les ventricules. C'est ce phénomène séquentiel pour les ventricules qui produit le foramen interventriculaire primitif (le septum initial). Enfin, le développement de la voie efférente est un phénomène complexe faisant intervenir les cellules de la crête neurale, l'endocarde et le myocarde sous-jacent. Plusieurs événements simultanés et intriqués surviennent : la transformation épithéliomésenchymateuse de l'endocarde pour former les coussins endocardiques ; la colonisation de la matrice extracellulaire par les cellules de la crête neurale ; la rotation du myocarde pour amener les vaisseaux en concordance avec leur ventricule respectif (wedging) (62). Pour comprendre comment cette recherche cognitive sur la morphogenèse cardiaque se traduit dans la pratique à tous les âges de la vie, il est nécessaire de reprendre brièvement l'historique de l'embryogénétique cardiaque. Les expériences d'ablation des cellules de la crête neurale chez l'embryon de poulet, l'utilisation de modèle chimères caille-poulet, puis l'utilisation de marqueurs moléculaires sur ces modèles ont fait naître le concept que la perturbation d'un mécanisme embryonnaire du développement cardiaque pouvait produire des phénotypes cardiaques différents (63). L'exemple des cardiopathies observées dans la microdélétion du chromosome 22q11 confirme chez l'homme ce concept. En effet, les enfants ayant cette anomalie cytogénétique ont une cardiopathie intéressant toujours la voie efférente ou les arcs aortiques (64). Ce concept s'énonce de la façon suivante : une anomalie moléculaire – un mécanisme – un groupe de cardiopathie potentiellement hétérogène anatomiquement, mais homogène en termes de mécanisme embryologique. La notion de continuum phénotypique est subtilement différente de l'item précédent. L'exemple en est celui des cardiopathies obstructives du cœur gauche. Depuis Abraham Rudolph, il est communément admis que le développement des cavités cardiaques et des vaisseaux qui en sortent est lié à la fraction du débit sanguin fœtal combiné qui les traversent. Ainsi, une réduction du débit dans le cœur gauche peut conduire à une coarctation à une extrémité du spectre et à une hypoplasie du cœur gauche à l'autre extrémité (63). L'idée que ces cardiopathies appartiennent à un même groupe embryologique a été parfaitement montré sur plusieurs arguments : récurrences de gravité différentes au sein d'une même famille ; évolutivité prénatale des cardiopathies obstructives gauches ; identification chez des patients d'une même famille au phénotype cardiaque différent d'une même mutation dans NOTCH1 (65). La vision segmentaire des cardiopathies congénitales, si elle reste indispensable à l'analyse échocardiographique, est réductrice pour l'approche embryologique et moléculaire. L'utilisation d'une classification mécanistique a éclairci les choses et nombre d'attitudes sont aujourd'hui fondées sur cette dernière : indication de la recherche de délétion 22q11 dans les cardiopathies conotruncales du fœtus ; analyse de la cohérence des récurrences au sein des familles de cardiopathies congénitales, etc. La mise en évidence d'une grande hétérogénéité génétique pour chaque groupe de cardiopathies congénitales a rendu la situation plus complexe mais elle a permis l'analyse des relations phénotype-génotype pour ces malformations. Là encore, la traduction pratique existe au quotidien : phénotype différentiel des canaux atrioventriculaires en fonction du caryotype ou de leur anatomie donnant une orientation syndromique rapide ; complexité de l'anatomie de la vascularisation pulmonaire dans les atrésies pulmonaires avec communication interventriculaire en fonction de leur association avec la délétion du chromosome 22q11 ou de mutations dans JAG1 (66), etc. On peut donc dire une cardiopathie-plusieurs gènes. Pour poursuivre sur les rebondissements, l'identification du second champ cardiaque et l'utilisation de souris transgéniques a permis de montrer que la transposition des gros vaisseaux est une cardiopathie située dans la région conotruncale mais n'appartient pas à ce groupe stricto sensu. En effet, les modèles murins et l'identification de mutations dans des gènes de latéralité dans cette cardiopathie démontrent qu'il s'agit d'un défaut segmentaire de la latéralité gauche-droite (67-68) On explique ainsi pourquoi cette cardiopathie n'est pas associée à la microdélétion 22q11 qui est fréquente dans les autres types de cardiopathies conotruncales. Si on développe ce concept, on voit que d'autres cardiopathies intéressant la voie efférente telles que les ventricules droits à double issue ou encore le tronc artériel commun s'observent dans ces modèles animaux d'anomalie de la latéralité. On peut donc conclure que ces malformations peuvent procéder de différents mécanismes embryologiques : défaut de septation de la région conotruncale en rapport avec une anomalie des crêtes neurales, mais aussi d'un défaut de rotation et d'alignement de la voie efférente sur les ventricules correspondant à un défaut segmentaire de latéralité. Ces constatations conduisent au concept d'une cardiopathie – plusieurs mécanismes – plusieurs gènes. Elles expliquent, non par le hasard mais par l'hétérogénéité des mécanismes, l'hétérogénéité génétique de certaines



cardiopathies malformatives. Certaines malformations cardiaques sont des séquences ou des algorithmes de développement dont l'issue anatomique peut être d'une grande complexité (les isomérismes cardiaques), mais elles sont en fait simples puisque tous les éléments de la cardiopathie dérivent d'un même défaut morphogénétique. Le rôle du clinicien est de reconnaître ces séquences pour les décrire pas à pas. Certaines cardiopathies s'intègrent dans un spectre de gravité comme la coarctation de l'aorte et le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche. Il faut savoir rechercher les anomalies étagées de la voie gauche dans ce groupe mais aussi connaître le caractère évolutif de ces cardiopathies dépendantes au moins en partie du débit cardiaque fœtal pour dépister les aggravations pré- et postnatales. Certaines cardiopathies peuvent être considérées comme des « leurre » sur le plan embryologique puisqu'elles correspondent à l'expression anatomique d'une autre anomalie. On peut citer ici l'exemple de la coarctation associée à la persistance d'une veine cave supérieure gauche qui gêne le remplissage mitral pendant la vie fœtale. La coarctation n'est que la traduction d'une anomalie congénitale des retours veineux systémiques et non pas une maladie de l'aorte en propre. La traduction clinique de ces progrès cognitifs est importante. On peut la résumer en quelques points. La description du phénotype cardiaque doit être d'une grande précision anatomique et utiliser la classification segmentaire tout en indiquant chacun des détails anatomiques qui vont donner une orientation sur le mécanisme de la cardiopathie. Ce n'est qu'à ce prix qu'un conseil génétique adapté pourra être donné (tableau I).

### **3. Hérité des cardiopathies congénitales**

Tous les modes d'hérédité mendélienne ont été décrits dans les formes familiales de cardiopathie congénitale. L'hétérogénéité génétique des cardiopathies congénitales renforce l'idée, s'il en était besoin, qu'un grand nombre de molécules interdépendantes sont impliquées dans le développement cardiaque. D'autre part, la variabilité du phénotype cardiaque final pour une même mutation suggère que la traduction phénotypique de cette mutation est sous la dépendance non seulement d'un environnement génomique mais également materno-fœtal ou des phénomènes hémodynamiques qui modèlent le cœur embryonnaire et fœtal. L'identification d'une mutation isolée n'est donc pas suffisante pour en prédire les conséquences phénotypiques. Un nombre considérable de mutations dominantes a été identifié dans des formes familiales de cardiopathies congénitales. Il y a cependant ici un paradoxe car, comme nous l'avons dit plus haut, la mortalité élevée des cardiopathies les plus complexes aurait dû conduire à une sélection négative de ces mutations dominantes dans l'espèce humaine puisque les patients n'ont pas de descendance. Il devient alors logique de penser que si les mutations dominantes sont les plus habituelles, elles surviennent de novo. Si la survie s'améliore depuis une trentaine d'années, on devrait observer une augmentation de la fréquence des transmissions parent atteint vers leur descendance. Ce modèle est contredit par l'observation de la faible récurrence (2,2 %) de cardiopathie chez un apparenté au premier degré dans la population danoise (69)

| Concepts  | Exemples   |
|---|--|
| Hérédité multifactorielle   | Toutes cardiopathies   |
| Rôle majeur de l'environnement  | Tératogènes : rubéole, thalidomide, folates  |
| Mécanisme unique pour des cardiopathies anatomiquement différentes : une anomalie génétique-plusieurs cardiopathies     | Délétion chromosome 22q et cardiopathies conotruncales   |
| Caractère monogénique de nombreuses cardiopathies   | Communication interauriculaire, canaux atrioventriculaires, Fallot...  |
| Échec des stratégies de phénotypie partielle : cardiopathies syndromiques et non syndromiques différentes génétiquement | Syndrome de Holt-Oram et communications interauriculaires, tétralogie de Fallot et délétion du chromosome 22q, canaux atrioventriculaires et région cardiaque critique de la trisomie 21 |
| Notion de continuum phénotypique ou spectre de gravité  | Bicuspidie aortique-coarctation-syndrome de Shone-hypoplasie du cœur gauche  |
| Variabilité d'expression intrafamiliale pour une même anomalie moléculaire  | Cardiopathies familiales de la délétion du chromosome 22q  |
| Hétérogénéité génétique des cardiopathies congénitales : une malformation plusieurs gènes                               | NKX2.5, GATA4, MYH7 dans les communications interauriculaires  |
| Hétérogénéité des mécanismes pour une même cardiopathie   | Tronc artériel commun : pathologie de la septation ou de la rotation de la voie efférente  |
| Redéfinition du phénotype en fonction du mécanisme  | Ventricules droits à double issue  |

Le modèle de transmission intrafamilial pour les cardiopathies congénitales serait plutôt celui de mutations autosomiques récessive ou somatiques, ou encore celui de variants polygéniques qui sont plus cohérents avec la prévalence globale des malformations cardiaques. Les données issues de pays à forte consanguinité ou de populations isolées dans lesquelles il y a peu de brassage génique confirment ces hypothèses (70). Il n'y a pas encore eu aujourd'hui de démonstration formelle du polygénisme à l'origine des cardiopathies congénitales mais ce modèle d'hérédité reste le plus probable. En effet, les cardiopathies congénitales peuvent être considérées dans leur globalité comme une maladie fréquente au même titre que le diabète ou la maladie d'Alzheimer. Comme dans ces maladies communes, un modèle génétique alternatif à celui de l'hérédité mendélienne classique est celui de variants génétiques multiples, qui contribuent individuellement à une petite partie du risque et qui restent conservés de génération en génération car c'est leur conjonction qui produit un phénotype avec une probabilité faible qui serait celle de l'incidence des cardiopathies congénitales à peu près identique dans toutes les régions du monde (71). Les études d'association dites Genome-Wide Association Study (GWAS) déjà appliquées aux maladies communes devraient pouvoir l'être aux malformations cardiaques mais le nombre d'échantillons nécessaires reste un obstacle. Une approche élégante pourrait consister à prendre en compte le fait que certains variants de gènes connus pour donner des malformations cardiaques moins rares que des mutations stop, par exemple, pourraient être en quelque sorte un facteur de risque de cardiopathies congénitales. Ce type de stratégie appliquée à de grandes cohortes de cardiopathies congénitales est une piste pour la démonstration du caractère polygénique de ce groupe de malformations.

#### **4. Anomalies cytogénétiques dans les cardiopathies congénitales**

Les anomalies chromosomiques ont été les premières causes reconnues des cardiopathies congénitales et représente toujours une proportion élevée des anomalies associées à ces dernières. Environ 10 à 15 % des enfants nés avec une malformation cardiaque ont une anomalie cytogénétique. Les aneuploïdies sont les plus classiques. La moitié des enfants ayant la trisomie 21 a une cardiopathie congénitale et près de 100 % des trisomies 13 et 18. La quasi-totalité des cardiopathies congénitales a pu être associée à une anomalie cytogénétique classique ou bien à des remaniements chromosomiques à type de translocation déséquilibrée. Certaines malformations sont exceptionnellement associées à des anomalies du caryotype. Ces déséquilibres de représentation ont fait formuler l'hypothèse majeure que les cardiopathies congénitales ne sont pas dues à un changement global du contenu génomique comme dans les anomalies de nombre des chromosomes mais plutôt à une altération du dosage génique. Cette idée a été considérablement renforcée par la mise en évidence de syndrome microdélétionnel tels que le syndrome de DiGeorge (microdélétion 22q11) ou du syndrome de Williams et Beuren (microdélétion 7q23). Ces syndromes microdélétionnels modifient le dosage des gènes qu'ils emportent. Ils peuvent être détectés par des techniques spécifiques à l'aide de sondes fluorescentes ou bien à l'aide de la technique de CGHarray. Pour les syndromes fréquents et en fonction de l'orientation diagnostique sur l'échocardiographie fœtale, ces méthodes de diagnostic prénatal sont devenues routinières. La recherche de délétion du chromosome 22q11 dans les cardiopathies conotruncales telle que la tétralogie de Fallot est proposée systématiquement en même temps que le caryotype standard. Bien que la délétion de 3 mégabases supprime une trentaine de gènes d'un chromosome 22, il a été possible d'identifier grâce à des modèles murins le fait que l'haplo-insuffisance de TBX1 est la cause principale du phénotype cardiaque chez ces patients (72). L'histoire est la même pour la délétion du chromosome 7q23 qui emporte de gène de l'élastine, composant majeur de la paroi des artères élastiques, et est responsable du syndrome de Williams et Beuren et les mutations ponctuelles de ce gène qui s'expriment seulement par les atteintes artérielles. De très nombreuses associations entre ces copy number variations (CNV) survenant de novo et des cardiopathies congénitales ont pu être observées. On estime aujourd'hui qu'environ 5 à 10 % des formes sporadiques non syndromiques de cardiopathies congénitales chez les patients ayant un caryotype normal et sans syndrome microdélétionnel connu seraient dues à ce type de CNV rare (73). La localisation de ces CNV rares fournit l'occasion de découvrir de nouveaux gènes de malformations cardiaques qui seraient soit contenus dans le CNV lui-même soit à proximité. L'utilisation des bases de données génétiques humaines et animales, des cartes d'expression des gènes du cœur en développement et de la bioinformatique permet de sélectionner des gènes candidats pour la cardiopathie concernée.

L'analyse de la sensibilité à une altération du dosage génique pour ces candidats peut alors être testée sur des modèles animaux, en particulier le poisson zèbre chez qui le suivi du développement cardiaque est assez simple. De la même façon, ces CNV associés à des cardiopathies congénitales peuvent implémenter les registres bio-informatiques contenant les interactions biologiques entre les gènes ou entre les protéines. La construction de ces réseaux d'information est une autre méthode d'identification de gènes de cardiopathies (74).

### **5. Mutations géniques dans les cardiopathies congénitales syndromiques et isolées**

Les premières mutations ponctuelles responsables de cardiopathies congénitales l'ont été dans les formes familiales par les techniques de clonage positionnel. Aujourd'hui, la méthode la plus directe est l'exome qui consiste à séquencer l'ensemble des régions codantes d'un individu. Le post-traitement de l'information est un élément majeur du succès et requiert une collaboration immédiate entre ceux qui ont décrit le phénotype, des spécialistes du développement cardiaque, des généticiens et des bio-informaticiens. Avant de conclure qu'une variation d'un nucléotide est potentiellement délétère et causale pour la cardiopathie considérée, il faut s'assurer de sa ségrégation avec la maladie dans la famille ou de son caractère de novo chez d'autres patients non apparentés, de son rôle probable dans le développement cardiaque et si possible reproduire chez l'animal transgénique la cardiopathie. Les syndromes polymalformatifs incluant une cardiopathie congénitale sont fréquents. Ils sont liés à des mutations ponctuelles qui augmentent ou réduisent le dosage de gènes impliqués très largement dans des processus d'organogenèse intéressant divers organes. Le syndrome de Holt-Oram, un des syndromes cœur mains, est du à des mutations perte de fonction du gène TBX5, un gène de type T-box, qui participe à la spécification cellulaire et à l'organogenèse précoce (75). Il s'exprime dans le cœur en développement ainsi que dans les membres supérieurs. Le syndrome d'Alagille est du à des mutations dans le gène JAG1 ou NOTCH2 (76). Ces mutations diminuent le signal Notch qui joue un rôle crucial dans le développement, en particulier dans la détermination des lignages cellulaires. Les RASopathies, dont le syndrome de Noonan, sont dues à des mutations gain de fonction dans une cascade de gènes impliqués dans la transduction du signal PAS-MAPK qui joue un rôle majeur dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie cellulaire comme régulateur de la transcription (77). Dans les formes isolées de cardiopathie congénitale, l'identification de nouveaux gènes progresse à grande vitesse grâce aux techniques de séquençage à haut débit. La plupart des gènes qui ont été identifiés initialement sont des facteurs de transcription dont la réduction du dosage par l'inactivation d'un des allèles perturbe l'interaction avec l'ADN ou la combinatoire avec les autres facteurs de transcription du même réseau. La démonstration de ce mécanisme a été clairement faite en reproduisant les cardiopathies humaines dans des modèles murins transgéniques ayant la même mutation. Le lien entre ces mutations ponctuelles dans un facteur de transcription et le phénotype cardiaque n'est pas toujours évident. En effet, certains d'entre eux nécessaires très tôt dans le développement produisent des phénotypes correspondant à une altération du développement cardiaque dès la gastrulation comme ZIC3 ou MMP21 qui donnent des défauts de latéralité (78-79)]. D'autres produisent des phénotypes plus tardifs et éventuellement dynamiques dans le temps tels que NKX2.5 car ils jouent un rôle à différentes étapes du développement ou de la spécification myocytaire (80)

## **Partie pratique**

### ***I. Objectif principal***

Reconnaitre et mettre en évidence la contribution de la génétique dans la genèse des cardiopathies congénitales dans leur forme syndromique mais aussi isolée en dehors de toute autre malformation et avoir un aperçu sur les nouvelles perspectives en matière de génétique moléculaire à travers une revue de la littérature.

### ***II. Matériel et méthode***

#### **Type de l'étude :**

Notre travail est une revue de la littérature consacrée à la génétique des cardiopathies congénitales syndromiques et non syndromiques en passant des concepts les plus basiques aux théories les plus récentes et celles en cours d'évaluation.

#### **Recueil des données**

Nous avons eu recours ; pour servir l'objectif de cette étude, à des articles médicaux récents.

### ***III. Discussion***

#### **1. Introduction**

On pense que la majorité des CC résultent de mutations génétiques. Cela a été suggéré par des observations de l'hérédité mendélienne des CC dans les familles. Une autre preuve provient des syndromes congénitaux dus à des micro et macro délétions de régions chromosomiques qui entraîneraient une CC avec plusieurs autres manifestations. Au cours des dernières décennies, et avec l'avènement du séquençage génétique et d'autres techniques, il est devenu possible d'identifier les causes génétiques des CCs ( Goldmuntz 2001 ).

Dans les cas syndromiques, bien qu'il soit possible d'identifier les délétions chromosomiques en cause , le gène responsable du phénotype cardiaque reste indéfini. D'autres syndromes se sont avérés être dus à des défauts de gène unique; Cependant, pour la majorité, la physiopathologie en aval liant le défaut génétique au développement de la maladie reste obscure. En parallèle, des études approfondies in vitro et in vivo ont élargi notre compréhension de la base moléculaire du développement du cœur. On pense que les perturbations au cours du développement du cœur embryonnaire sont à l'origine de la CC.

Ces études ont abouti à identifier de grands ensembles de gènes candidats et de voies moléculaires impliqués dans le développement du cœur. Il est supposé que les mutations dans ces gènes causent la CC. Cela a été confirmé par le séquençage de gènes codant pour des facteurs de transcription cardiaques tels que GATA4 , NKX2-5 et TBX5 dans des cas non syndromiques de CC , et la découverte de mutations qui existent en même temps avec la maladie. Cela a suscité un grand intérêt dans la communauté scientifique cependant, le dépistage de grandes populations de cas isolés de CC a provoqué une certaine déception, ces gènes n'expliquant qu'une minorité de cas.

La compréhension de la façon dont les défauts de ces gènes causent des cardiopathies congénitales s'est révélée plus compliquée que prévu initialement. Il est devenu évident : pas toutes les CC se présentent avec la véritable hérédité mendélienne. Il est possible que des combinaisons de mutations dans différents gènes aboutissent à un phénotype particulier, ou qu'une combinaison d'une mutation génique avec une exposition environnementale particulière aboutisse à un phénotype de CC. Les mutations peuvent avoir une faible pénétrance et ne servent qu'à augmenter le risque. D'autres mutations pourraient produire des protéines totalement défectueuses, mais être compensées par d'autres protéines dans des voies interconnectées. Les variations de nombre de copies (CNV), la transcription altérée, les mutations somatiques et le microARN (miRNA) sont également des mécanismes supplémentaires par lesquels la base moléculaire des CC peut être expliquée. Les recherches actuelles explorent tous ces mécanismes avec un large éventail de technologies qui sont meilleures que jamais, et la future décennie promet une compréhension presque complète du développement du cœur et de la base génétique de la cardiopathie congénitale.

Ce chapitre couvre la génétique des maladies cardiaques congénitales syndromiques et non syndromiques. Il traite tous les gènes qui ont été associés à la cardiopathie congénitale chez les humains, avec une description du spectre des mutations et des corrélations génotype-phénotype pour chacun. Le chapitre couvre également les rôles des CNV, de l'épigénétique, des mutations somatiques et des miARN dans les CCs. Les technologies et stratégies actuelles utilisées pour comprendre la génétique de la cardiopathie congénitale sont également discutées. Le chapitre se termine par une explication de la façon dont ces technologies peuvent démêler la génétique des CCs et permettre l'application des résultats de la recherche au profit des patients.

## **2 . Classifications, anatomie et signification clinique**

Les cardiopathies congénitales englobent une large catégorie de malformations anatomiques, qui peuvent aller d'un petit défaut septal ou d'une valve qui fuit à une malformation sévère nécessitant une réparation chirurgicale importante ou conduisant à la mort, comme le ventricule unique. Plusieurs systèmes de classification existent pour décrire la maladie cardiaque congénitale. La classification la plus couramment utilisée pour décrire les CCs est purement clinique: la CC est cyanogène si la malformation entraîne un passage du sang désoxygéné court-circuitant le poumon et provoque une cyanose (patient bleu), ou non cyanogène si la malformation n'entraîne pas de cyanose. Les anomalies cardiaques cyanogènes les plus courantes sont la tétralogie de Fallot (TF4), le syndrome hypoplasique du cœur gauche, la transposition des grandes vaisseaux (TGV), le tronc artériel (TA) et le retour veineux pulmonaire anormal total. Les malformations cardiaques congénitales peuvent aussi être simples ou complexes. Une malformation complexe comprend plusieurs malformations simples qui se produisent ensemble. L'exemple le plus typique est la tétralogie de Fallot, qui, comme son nom l'indique, comprend quatre malformations: la sténose pulmonaire (PS), une aorte supérieure (dextroposition de l'aorte), la communication inter ventriculaire (CIV) et l'hypertrophie ventriculaire droite. En raison de la grande diversité dans l'anatomie des malformations cardiaques, plusieurs classifications morphologiques détaillées ont également été développées. Le plus largement reconnu est le Code international de cardiopathie pédiatrique et congénitale (IPCCC), qui a été développé par la Société internationale de nomenclature des maladies cardiaques pédiatriques et congénitales (ISNPCHD).

Le Tableau 1 montre les catégories de classifications du IPCCC avec les diagnostics les plus courants dans chaque catégorie.



. D'autres systèmes de classification sont radiologiques basés sur l'échocardiographie ou l'imagerie par résonance magnétique, hémodynamiques basés sur des shunts et des circulations dans le cœur, ou embryologiques basés sur l'origine présumée au cours du développement du cœur. La cardiopathie congénitale peut survenir dans le cadre d'un syndrome et, en tant que telle, est étiquetée comme syndromique ou non syndromique, les deux étant discutées dans ce chapitre. Dans les cas syndromiques et non syndromiques, elle peut être isolée, survenant chez un seul patient, ou familiale affectant plusieurs membres de la même famille. Le taux de récurrence de CC après un cas isolé est de 2,7%. ( Gill et autres 2003 )

Cette hétérogénéité anatomique de la CC a été l'une des principales raisons pour lesquelles nous en savons peu sur sa génétique. Au-delà de la classification anatomique décrite dans le IPCCC, différentes combinaisons de malformations et de variations aux malformations décrites peuvent se produire. Les cardiologues pédiatriques finissent souvent par utiliser des terminologies différentes pour décrire des défauts similaires en raison de leur complexité. Des malformations complexes extrêmement rares sont également parfois décrites et gérées dans des familles dont la cause reste inconnue ( Herrera et alii 2008 , Jaeggi et alii 2008 ). Les corrélations génotype-phénotype sont difficiles à établir en raison de cette hétérogénéité. Dans la majorité des cas familiaux de cardiopathie congénitale, il existe différents types de malformations structurelles au sein d'une même famille. Il a été démontré que la même mutation génique cause divers défauts cardiaques, même au sein de la même famille ( Goldmuntz 2001 ). Chaque fois que des modèles de souris knock-out ont été développés pour récapituler un phénotype humain CC, le phénotype souris n'a pas toujours été similaire à humains ( Bruneau 2008 ) Toutes ces questions ont soulevé l'hypothèse d'une origine multifactorielle et peut-être polygénique de la CC. Le contexte génétique de l'individu, l'environnement in utero, les changements épigénétiques, l'hémodynamique embryologique et la physiologie sont autant de causes possibles de cette hétérogénéité phénotypique.

Étant une des principales causes de décès au cours de la première année de vie, la CC a entraîné une grande vague de développement dans les procédures chirurgicales et interventionnelles pour traiter les patients porteurs. En tant que telle, la CC est principalement corrigée par des interventions chirurgicales et interventionnelles lorsque la malformation provoque des symptômes ou peut provoquer une insuffisance cardiaque, comme une grosse communication inter-septale ou une cardiopathie cyanogène. On observe simplement de petites malformations telles que de minuscules défauts septaux que l'on s'attend à se corriger par eux-mêmes ou à ne pas provoquer de complication. Avec les progrès récents du traitement, la mortalité par CC a énormément diminué et la plupart des patients survivent à une vie normale à l'âge adulte ( van der Bom et autres 2011 ). Cela a incité une nouvelle surspécialité en cardiologie adulte à prendre soin des patients adultes atteints de cardiopathies congénitales (Moodie 1994 ). Comme ces adultes atteints de CC envisagent d'avoir leurs propres enfants, le risque de récurrence devient un problème, et cela constitue une autre force pour identifier les causes génétiques de la maladie, étant donné que le conseil génétique et le diagnostic génétique en prés-implantation (DPI) peuvent être des outils utiles pour ces parents.

| <b>Classification Category</b>   | <b>Most Common Diagnoses</b>   |
|--|--|
| Abnormalities of position and connection of the heart                          | Dextrocardia<br>Atrial Situs Inversus<br>Double Inlet Left Ventricle (DILV); Double Inlet Right Ventricle (DIRV)<br>Transposition of the Great Arteries (TGA)<br>Double Outlet Left Ventricle (DORV); Double Outlet Right Ventricle (DORV)<br>Common Arterial Trunk (CAT), aka Truncus Arteriosus (TA)                             |
| Tetralogy of Fallot and variants   | Tetralogy of Fallot (TOF)<br>Pulmonary Atresia (PA) and Ventricular Septal Defect (VSD)  |
| Abnormalities of great veins   | Superior Vena Cava (SVC) Abnormality<br>Inferior Vena Cava (SVC) Abnormality<br>Coronary Sinus Abnormality<br>Total Anomalous Pulmonary Venous Connection (TAPVC)<br>Partially Anomalous Pulmonary Venous Connection (PAPVC)   |
| Abnormalities of atriums and atrial septum                                     | Atrial Septal Defect (ASD)<br>Patent Foramen Ovale (PFO)   |
| Abnormalities of AV valves and AV septal defect                                | Tricuspid Regurgitation (TR)<br>Tricuspid Stenosis (TS)<br>Ebstein's Anomaly<br>Mitral Regurgitation (MR)<br>Mitral Stenosis (MS)<br>Mitral Valve Prolapse (MVP)<br>Atrioventricular Septal Defect (AVSD)  |
| Abnormalities of ventricles and ventricular septum                             | Single Ventricle<br>Ventricular imbalance: dominant LV +hypoplastic RV, or dominant RV+hypoplastic RV<br>Aneurysm (RV, LV, or septal)<br>Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS)<br>Double Chambered Right Ventricle (DCRV)<br>Ventricular Septal Defect (VSD)  |
| Abnormalities of VA valves and great arteries                                  | Aortopulmonary Window (AP Window)<br>Pulmonary Stenosis (PS), valvar or subalvar<br>Pulmonary Artery Stenosis (PAS)<br>Aortic Stenosis (AS), valvar or sualvar<br>Aortic Insufficiency (AI)<br>Bicuspid Aortic Valve (BAV)<br>Supravalvar Aortic Stenosis (SVS)<br>Coarctation of the Aorta (COA)<br>Interrupted Aortic Arch (IAA) |
| Abnormalities of coronary arteries, arterial duct and pericardium; AV fistulae | Anomalous Origin of Coronary Artery from Pulmonary Artery (ALCAPA)<br>Patent Ductus Arteriosus (PDA)   |

**Table 1.** IPCCC Classification of Congenital Heart Disease and Most Common Diagnoses

### **3. Génétique du développement de la cardiopathie congénitale**

Le développement du cœur est crucial à comprendre, car sa base moléculaire est conservée de manière évolutive, comme le montrent les études réalisées sur plusieurs organismes modèles. Le développement du cœur est un processus complexe régulé par des interactions combinatoires des facteurs de transcription et de leurs régulateurs, des ligands et des récepteurs, des voies de signalisation et des gènes protéiques contractiles entre autres. L'expression différentielle de chacun de ces gènes à des stades de développement uniques et dans différentes zones du cœur est responsable du développement normal du cœur. Toute perturbation de ces gènes entraînera des malformations congénitales du cœur. Ce programme moléculaire pour le développement du cœur a été un champ de recherche lourd, mais notre connaissance est loin d'être complète.

Le cœur est le premier organe à se développer dans l'embryon à la deuxième semaine de gestation lorsque les cellules mésodermiques latérales pré-cardiaques migrent vers la ligne médiane de l'embryon et forment deux primordiums en forme de croissant qui fusionnent pour former un tube cardiaque battant à la 3ème semaine. En seulement quelques jours, le tube cardiaque se replie sur lui-même dans un processus connu sous le nom de boucle. C'est le premier événement dans l'organogenèse de l'embryon qui manifeste une asymétrie gauche-droite et on pense qu'il est à l'origine du programme de latéralité de l'embryon. Par la suite, les quatre chambres du cœur sont formées. Cela nécessite la différenciation des myocytes en deux sous-types différents, auriculaire et ventriculaire. Enfin, les valves et les cloisons se forment à travers les divisions du cœur pour former le cœur mature à quatre chambres. La valvulogenèse et la septogénèse nécessitent toutes deux une interaction entre les cellules endocardiques et myocardiques, et les malformations valvulo-séptales sont les plus fréquentes. En outre, le développement du système de conduction se produit dans les stimulateurs cardiaques et les cellules purkinjies, ainsi que la vascularisation des cellules de la crête neurale, et les artères coronaires des cellules précurseurs épicaudiques. En tant que tel, le développement du cœur nécessite une interaction complexe entre l'engagement cellulaire, la migration, la prolifération, la différenciation et l'apoptose. Toute perturbation dans ce programme peut entraîner une malformation cardiaque congénitale.

Les facteurs de transcription régulent ce programme serré d'expression génique, qui est spécifique à la chambre et au stade. Les interactions protéiques et la formation de complexes qui régulent les cibles cardiaques en aval avec des voies convergentes et divergentes ont compliqué la compréhension de la base moléculaire de la CC. Des études *in vitro* et *in vivo* ont été cruciales pour élargir notre compréhension du programme moléculaire pour le développement du cœur. Les principales familles de facteurs de transcription impliquées dans le développement du cœur comprennent le GATA, le T-box, le homeobox et le Helix-Loop-Helix basique (bHLH) parmi d'autres. La recherche - chez des patients humains atteints de CC - de mutations génétiques au sein de ces familles de facteurs de transcription ainsi que d'autres gènes cardiaques enrichis impliqués dans le développement cardiaque n'a pas été aussi prometteuse. Des mutations dans TBX5, GATA4, NKX2-5 ont été impliquées dans de nombreuses familles atteintes de CC et des tests génétiques sont devenus cliniquement disponibles. Plusieurs autres gènes ont été clairement incriminés d'avoir causé des cas syndromiques de CC tels que JAG1 et ELN. Des délétions des régions chromosomiques ont également été incriminées d'avoir provoqué plusieurs syndromes de CC, dont le plus célèbre est le syndrome de DiGeorge, qui est causé par la délétion 22q11.2. Malgré tous ces progrès, la majorité des mutations génétiques découvertes dans une famille atteinte de CC n'ont pas été confirmées dans d'autres familles, ou seulement chez quelques-unes. L'analyse de grandes populations de cas isolés de CC pour des mutations dans un grand nombre de gènes candidats enrichis en cardiologie conduit également à un faible rendement de causalité génétique.

Cette lacune a suscité de nouvelles directions dans la compréhension de la génétique des malformations cardiaques. L'une des hypothèses est la nature multifactorielle et polygénique de la CC, avec des mutations génétiques agissant sur un certain contexte génétique ou agissant dans un environnement sensible particulier au sein d'une fenêtre de développement. Des efforts ont été déployés en vue d'adopter une nouvelle approche de la biologie des systèmes pour comprendre la CC. En plus du séquençage de l'ADN germlinal, le séquençage de l'ADN

somatique, le séquençage de l'ARN, l'étude des microARNs (miARN) et l'analyse des variations de nombre de copies (CNV) deviennent des outils plus populaires pour étudier la malformatio cardiaque. Avec l'avènement du séquençage de nouvelle génération et la diminution du coût du séquençage et de l'hybridation génomique comparative (array-CGH), davantage de données deviennent disponibles, et l'approche de la biologie moléculaire des dernières décennies se transforme en approche bioinformatique pour aider à déchiffrer la génétique de cette maladie complexe.

Les sections suivantes du chapitre s'attarderont sur la génétique des maladies coronariennes, des plus anciennes et des plus connues aux plus récentes et aux moins connues. La section ci-dessous traite la CC syndromique, qui comprend les entités dont les causes génétiques sont les mieux établies. Ensuite, les gènes impliqués dans les CC non syndromiques chez l'homme seront discutés avec le degré de preuve pour chacun. Les technologies les plus récentes mais les moins développées pour comprendre les CC mentionnées ci-dessus seront examinées à la fin du chapitre.

#### **4. Maladie cardiaque congénitale syndromique**

Les malformations cardiaques sont parmi les malformations les plus répandues dans les syndromes congénitaux. Une grande liste de syndromes avec cardiopathie congénitale comme une manifestation commune a connu des défauts génétiques. Les syndromes de CC peuvent être dus soit à des désordres de dosage de chromosomes, de grandes délétions chromosomiques, de petites micro-délétions, ou enfin à des défauts de gène unique. Le tableau 2 montre une liste des syndromes dans chacune de ces catégories avec le défaut génétique correspondant. Cette section traitera les syndromes les plus courants qui incluent la cardiopathie congénitale en tant que manifestation primaire. Au sein de chaque syndrome, la diversité phénotypique ainsi que le spectre des mutations et des anomalies chromosomiques qui ont été rapportées seront discutés.

##### **4.1. SYNDROME DE DOWN (TRISOMIE 21)**

Le syndrome de Down est le trouble le plus fréquent de la posologie des chromosomes avec une incidence de 1 sur 700 à 1 sur 800 naissances vivantes. Les principales manifestations cliniques du syndrome de Down sont des faciès dysmorphiques caractéristiques, un retard mental, un vieillissement prématuré, une cardiopathie congénitale, une perte auditive et un risque accru de tumeurs malignes hématologiques. ( Pueschel 1990 )

| Syndrome with CHD                     | Genetic Cause for CHD  |
|---------------------------------------|--|
| <i>Disorders of Chromosome Dosage</i> |  |
| Trisomy 21 (Down Syndrome)            | Unknown  |
| Turner                                | Unknown  |
| <i>Chromosomal Microdeletions</i>     |  |
| Di Georges Syndrome                   | 22q11.2 deletion resulting in absent <i>TBX1</i> gene  |
| Williams-Beuren Syndrome              | Microdeletion of <i>ELN</i> gene; Mutations in <i>ELN</i> gene   |
| <i>Single Gene Defects</i>            |  |
| Holt-Oram Syndrome                    | <i>TBX5</i> mutations  |
| Alagille Syndrome                     | <i>JAG1</i> or <i>Notch1</i> mutations; Microdeletion or rearrangement at 20p12 resulting in absent <i>JAG1</i> gene             |
| Noonan Syndrome                       | Mutations in <i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MEK1</i> , <i>MEK2</i> , and <i>HRAS</i> |
| CHARGE Association                    | Mutations in <i>CHD7</i> and <i>SEMA3E</i> ; Microdeletion at 22q11.2  |
| Char Syndrome                         | Mutations in <i>TFAP2B</i>   |
| Ellis-van Creveld Syndrome            | Mutations in <i>EVC</i> or <i>EVC2</i>   |
| Cardiofaciocutaneous Syndrome         | Mutations in <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MEK1</i> , or <i>MEK2</i> ; Microdeletion at 12q21.2-q22                             |
| Costello Syndrome                     | Mutations in <i>HRAS</i> (overlap with Noonan and Cardiofaciocutaneous Syndrome)   |
| Marfan Syndrome                       | Mutations in <i>Fibrillin-1</i>  |

**Table 2.** Syndromes Manifesting Congenital Heart Disease and their Genetic Cause

La cardiopathie congénitale survient chez 40 à 50% des patients atteints du syndrome de Down. L'anomalie la plus fréquente est un défaut septal auriculo-ventriculaire (AVSD) ( Marino 1993 ). D'autres malformations incluent VSD (defect septal ventriculaire) et TF4, entre autres. Certains phénotypes de CC ne sont pas présents dans le syndrome de Down, comme la transposition des grandes vaisseaux et Situs Inversus ( Marino 1993 ). Les patients adultes atteints du syndrome de Down sont également prédisposés au prolapsus valvulaire mitral (MVP) et aux fenestrations dans les cuspidés, valves aortiques et pulmonaires. ( Hamada et autres 1998 )

Compte tenu de la complexité du phénotype de la trisomie 21, des efforts considérables ont été déployés pour établir une carte phénotypique et identifier la cause génétique de chaque phénotype ( Delabar et al ., 1993 ; Korenberg et al., 1994 ). Les causes des malformations cardiaques dans le syndrome de Down sont encore peu claires. Sachant que les mutations du gène CRELD1 ont été associées à l'AVSD, un dépistage de 39 patients atteints du syndrome de Down a identifié deux mutations CRELD1 erronées et suggéré que les mutations CRELD1 pourraient causer AVSD dans le syndrome de Down ( Maslen et autres 2006 ). Cependant d'autres hypothèses complexes ont été suggérées comme les mécanismes épigénétiques. Malgré qu'un processus considérable d'analyse génétique moléculaire du syndrome de Down a été réalisé en utilisant des modèles de souris, à ce jour, aucune cause claire pour la maladie coronarienne n'est connue.



## **4.2. SYNDROME DE TURNER**

Le syndrome de Turner est une maladie décrite chez les femmes où tout ou partie du chromosome sexuel est absent. On l'observe chez 1 des 2 500 femmes ( Bondy 2009 ). Elle se manifeste le plus souvent par des caractères physiques caractéristiques telles qu'une petite taille, un cou palmé, une large poitrine, une racine des cheveux basse et des oreilles basses, une dysfonction gonadique et des déficits cognitifs. Bondy 2009 ) Les caractéristiques cliniques sont très variables et peuvent parfois être très modérées . La cardiopathie congénitale est retrouvée chez 20% à 50% des patients atteints du syndrome de Turner. La malformation la plus fréquente est une coarctation de l'aorte (COA) de type postductal, qui présente 50% à 70% des CC dans le syndrome de Turner ( Doswell et autres 2006 ) Autres malformations cardiaques observées dans le syndrome de Turner: La Bicuspidie de la valve aortique (BAV) ), le retour veineux pulmonaire anormal partiel(PAPVC) et l'hypoplasie du coeur gauche (HLH). En outre, une fréquence d'anomalies de la conduction cardiaque plus élevée, l'hypertension et la dilatation aortique ont été rapportées chez des patients du syndrome de Turner ( . Doswell et autres 2006 , Lopez et autres 2008 ) Les mécanismes moléculaires conduisant aux malformations cardiaques dans le syndrome de Turner ne sont pas claires.

## **4.3. DI GEORGE SYNDROME**

Le syndrome de Di George (DGS) est également connu comme le syndrome vélocardiofacial (VCFS) ou le syndrome de délétion du chromosome 22q11.2. Il est causé par une délétion hémizygote de 1,5 à 3,0 Mb sur le chromosome 22 q11, héréditaire de façon autosomique dominante, mais le plus souvent de novo ( Emanuel 2008 ). Les manifestations cliniques sont très variables en raison d'une pénétrance incomplète. Lorsque la maladie est complètement pénétrante, les manifestations cliniques comprennent des anomalies du canal cardiaque, une hypoplasie de la glande parathyroïde entraînant une hypocalcémie, une aplasie du thymus entraînant une immunodéficience et des anomalies neurologiques et faciales ( Emanuel 2008 ) . Arche aortique interrompue (IAA), Truncus Arteriosus, Arche droite aortique et artère sous-clavière droite aberrante ( Momma 2010 ) ( Yagi et al. 2003 ) Les mécanismes moléculaires conduisant au phénotype dans le DGS sont plus connus que pour les syndromes Down et Turner. La microdélétion entraîne une haploinsuffisance du gène TBX1 responsable de la migration de la crête neurale dans les dérivés des arcs pharyngiens et des poches de l'embryon en développement ( Emanuel 2008 ). Les gènes cibles en aval de TBX1 ne sont pas encore élucidés, cependant le plus probablement ils pourront expliquer les différents phénotypes dans DGS.

## **4.4. SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**

Le syndrome de Williams-Beuren (WBS) résulte d'une délétion hémizygote de 1,5 à 1,8 Mb sur le chromosome 7q11.23, une zone qui englobe 28 gènes. Sa prévalence est estimée à 1 à 7500. ( Stromme et autres 2002 ) Cliniquement, les patients ont supra-auriculaire aortique Sténose (SSVAo), un retard mental, les traits du visage caractéristiques, anomalies dentaires distinctifs, hypercalcémie infantile et sténose de l' artère pulmonaire périphérique. ( Beuren et autres 1962 , Grimm et Wesselhoeft 1980 , Williams et autres 1961) Le phénotype cardiaque de la sténose vasculaire est causé par l'haploinsuffisance du gène Elastin ( ELN ) et se retrouve chez au moins 70% des patients ( Pober 2010 ) Mutations de l' ELN ( SV Curran et autres 1993 , Metcalfe et al. 2000 ) Bien que SVAS soit la lésion la plus fréquente chez les patients atteints de WBS, des sténoses vasculaires peuvent survenir dans toute artère de taille moyenne ou grande en raison de la présence de SVAS. à la couche de média épais. Des lésions ont été décrites dans l'arc aortique, l'aorte descendante, l'artère pulmonaire, coronaire, rénale, les artères mésentériques et intracrâniennes ( Pober 2010 ) La moitié des patients de Williams-Beuren souffrent également d'hypertension et les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente chez ces patients ( Pober 2010 , Pober et autres 2008 )

## 4.5. SYNDROME DE HOLT-ORAM

Le syndrome de Holt-Oram (HOS) est également connu sous le nom de syndrome du coeur-main, et il se manifeste comme une maladie cardiaque congénitale et dysplasie des membres supérieurs. Les manifestations cardiaques sont principalement des malformations septales et comprennent un ASD secundum, un VSD, un canal artériel persistant et des anomalies du système de conduction. Les malformations des membres supérieurs sont largement variables, mais sont généralement de gravité bilatérale et asymétrique. Ils peuvent aller d'une petite anomalie, comme un pouce distalement placé à une phocomélie ou une hypoplasie des épaules et des clavicules. Parfois, la dysplasie du membre supérieur peut passer inaperçue et ne sera visible qu'après l'imagerie radiologique. Des malformations cardiaques congénitales surviennent chez 85% des patients atteints d'HOS ( Basson et autres 1994 , Boehme et Shotar 1989 ).

Génétiquement, l'HOS est une maladie autosomique dominante provoquée par des mutations du gène *TBX5*, un membre de la famille des facteurs de transcription T-box. ( Basson et al ., 1997 ; Li et al ., 1997b ) Il a été démontré que l'haplo -efficacité de *TBX5* était à l'origine du HOS. *TBX5* interagit avec d'autres facteurs de transcription cardiaques spécifiques *GATA4* et *NKX2-5* pour réguler l'expression des gènes en aval tels que *ID2*, qui sont essentiels dans la cloison des chambres cardiaques ainsi que le développement du système de conduction. Les mécanismes fonctionnels par lesquels les trois facteurs de transcription *TBX5*, *GATA-4* et *Nkx2-5* interagissent pour induire des processus de développement cardiaque ont été fortement étudiés, et il existe un réseau très complexe d'interactions entre ces facteurs de transcription et d'autres gènes en aval. existe mais cela est encore partiellement compris ( Figure 1 ).

Des corrélations génotype-phénotype ont également été réalisées dans HOS, et il a été montré que les mutations *TBX5* qui créent des allèles nuls entraînent des anomalies plus sévères dans les membres supérieurs et le cœur par rapport aux mutations faux-sens ( Basson et autres 1999 ). malformations cardiaques sévères mais seulement des déformations subtiles des membres supérieurs. D'un point de vue clinique, il est important de rechercher des malformations subtiles des membres supérieurs chez les patients présentant des déformations septales, car un diagnostic de HOS peut augmenter le risque de récurrence chez un frère de 3% à 50% étant donné qu'il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Des tests génétiques cliniques pour *TBX5* sont également disponibles dans certains laboratoires du monde entier.

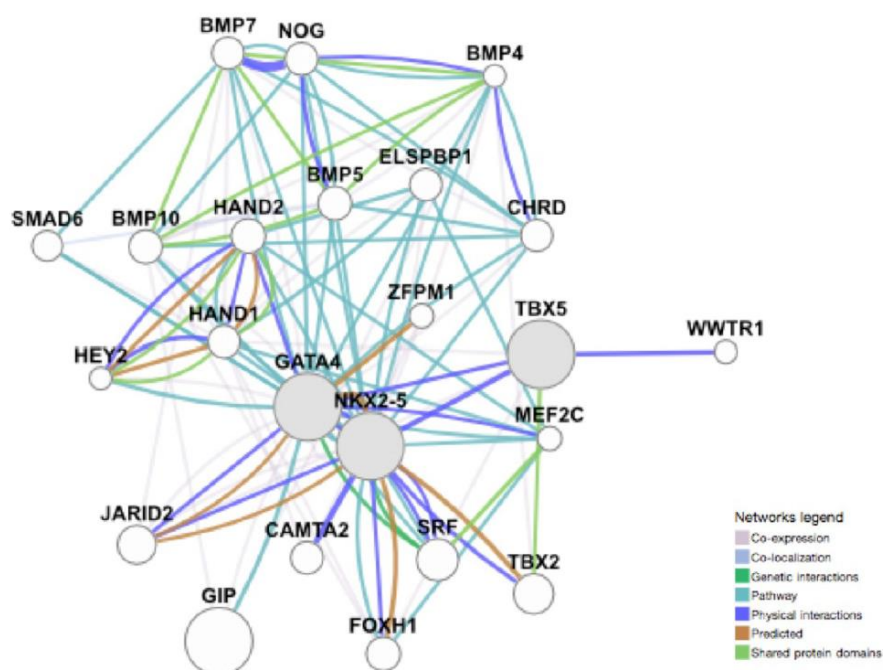


Figure 1. Complex Genetic Interactions of *TBX5*, *GATA4*, and *Nkx2-5* (Network created using [www.genemani.org](http://www.genemani.org))

## **4.6. SYNDROME D'ALAGILLE**

Alagille syndrome est hérité dans un autosomique mode dominant et est définie en présence d'insuffisance des canaux biliaires intra - hépatiques qui se manifeste habituellement par une cholestase, une maladie cardiaque congénitale, faciès distinctifs, des anomalies squelettiques, oculaire, rénal et neurologiques ( Kamath et autres 2011 ; Li et autres 1997a ) La CHD est retrouvée chez plus de 90% des patients atteints du syndrome d'Alagille et la lésion la plus fréquente est la sténose de l'artère pulmonaire (PAS) ou l'hypoplasie. Les autres lésions courantes comprennent le TOF, la sténose de la valve pulmonaire (PS) et les TSA ( McElhinney et al 2002 ). La prévalence de la maladie est estimée à environ 700 000 nouveau-nés lorsque la jaunisse est utilisée pour déterminer les cas ( Danks et al . , mais en fait la maladie a une variabilité énorme dans le phénotype et la pénétrance variable dans les familles de sorte que la prévalence réelle devrait être beaucoup plus élevée.

Le syndrome d'Alagille est causé par des mutations dans le gène JAG1 ( Li et autres 1997a , Oda et autres 1997 ). Le gène code un ligand au récepteur Notch1. Les interactions entre les cellules et les cellules Jagged-Notch sont cruciales pour déterminer les destins cellulaires au cours des premiers processus de développement. Les mutations spectre de JAG1 dans Alagille syndrome englobe mutations de changement, des mutations non - sens, des mutations de site d'épissage, ou la suppression du gène entier. ( Yuan et autres 1998 ) MUTATIONS ont également été identifiés chez les patients ayant un phénotype essentiellement cardiaque. ( Li et autres , 1997a Certaines familles présentent une pénétrance variable de la mutation, ainsi qu'une variance d'expressivité de la maladie au sein de la même famille, comme une dysmorphie faciale seulement ou une maladie hépatique subtile seulement chez les membres de la famille porteurs de la même mutation ( El-Rassy et autres 2008 ) Les mutations JAG-1 sont présentes chez 94% des patients cliniquement diagnostiqués avec le syndrome d'Alagille. Un petit nombre de cas est également expliqué par des mutations dans le gène Notch1 , le récepteur JAG-1 ( McDaniell et autres 2006 ).

Des tests cliniques pour les mutations JAG-1 sont disponibles. Si les patients sont diagnostiqués cliniquement, une mutation JAG-1 pourrait confirmer le diagnostic, et indiquer la nécessité d'une évaluation multisystémique pour rechercher d'autres anomalies subcliniques et éventuellement les prévenir. Cela permettrait également une évaluation similaire des membres de la famille. En raison de la grande variabilité de la maladie, les patients présentant des lésions cardiaques suspectes du côté droit telles que PAS, TOF et PS qui ne répondent pas nécessairement aux critères du syndrome d'Alagille pourraient également être testés pour les mutations JAG-1 .

## **4.7. SYNDROME DE NOONAN**

Le syndrome de Noonan (NS) est un syndrome cardiofacial dysmorphique hérité principalement de manière autosomique dominante, avec quelques cas sporadiques. Son incidence varie entre 1 sur 1 000 et 1 sur 2 500 naissances vivantes ( Tartaglia et al . 2010 ). Les traits physiques caractéristiques sont l'oculométrie des yeux, l'hypertélorisme, les oreilles basses, la petite taille, le cou court et palmé et les plis épicanthiques. ( Tartaglia et al. 2010 ) La cardiopathie congénitale est retrouvée chez 80 à 90% des patients atteints du syndrome de Noonan et la sténose pulmonaire valvaire (PS) et la cardiomyopathie hypertrophique (MCH) sont les deux manifestations cardiaques les plus courantes. Un grand nombre de malformations cardiaques peuvent également survenir, y compris les TSA, AVSD, TOF, COA, VSD, PDA et la valvule mitrale secondaire ( Marino et autres 1999 ; Noonan 1994 ) Les patients peuvent également avoir la surdité, cryptorchidie, retard moteur et saignement. diathèse ( Tartaglia et autres 2010 )

NS est un syndrome génétiquement hétérogène avec au moins 8 gènes qui ont été associés à la maladie jusqu'à présent: PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, BRAF, MEK1, MEK2 et HRAS ( Tidyman et Rauen 2009 ) Les mutations dans PTPN11 sont les plus courantes et expliquent 50% des cas de syndrome de Noonan, les 7 autres gènes expliquent environ 25% des cas, et dans environ 25% des cas, aucune mutation n'est trouvée ( Tartaglia et al 2010 ) Tous les gènes impliqués dans NS codent des protéines qui font partie de la voie de signalisation Ras / Raf / MEK / ERK, un

important régulateur de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de la survie. PTPN11 code SHP-2, une protéine tyrosine phosphatase qui joue un rôle important dans la transduction du signal aux processus biologiques décrits ci-dessus.

La pénétrance de la maladie est presque complète avec les mutations de PTPN11, mais il y a une grande variabilité dans le phénotype. Des tests cliniques pour certains des gènes impliqués dans NS tels que PTPN11, SOS1 et KRAS est disponible. Le diagnostic clinique pourrait être utile dans les cas limites étant donné la variabilité du phénotype.

## **5. Cardiopathie congénitale non syndromique**

La cardiopathie congénitale isolée est la forme la plus répandue de coronaropathie. Les preuves de la base génétique de la coronaropathie isolée proviennent d'un regroupement familial de cas ainsi que d'un taux de récurrence plus élevé de coronaropathie. Des mutations dans de nombreux gènes ont été associées à plusieurs phénotypes CHD, mais les preuves sont variables pour chaque gène. Les mutations génétiques peuvent être classées comme des mutations hautement pénétrantes dans les gènes pathogènes, des mutations à faible pénétrance dans les gènes de susceptibilité et des variantes courantes dans les gènes à risque de maladie coronarienne. Les gènes du facteur de transcription sont le groupe le plus commun de gènes impliqués dans la coronaropathie. D'autres gènes font partie des voies de transduction de signalisation et des composants structuraux du cœur. Les preuves pour chaque gène proviennent d'études familiales et d'analyses de ségrégation utilisant le séquençage direct. Comme mentionné précédemment, l'un des plus grands défis dans la génétique de la maladie coronarienne non syndromique est que le séquençage pour tous les gènes impliqués dans la maladie coronarienne explique la cause génétique d'un faible pourcentage de patients. La plupart des mutations génétiques ont été décrites dans un ou quelques cas, alors que seulement un petit nombre de gènes ont été dupliqués dans de nombreuses cohortes et familles.

Le tableau 3 énumère tous les gènes dans lesquels des mutations ont été trouvées dans différents phénotypes CHD non syndromiques. La plupart d'entre elles ne sont basées que sur quelques cas et restent donc à vérifier; cependant certains ont été dupliqués dans plusieurs familles comme les phénotypes associés aux mutations NKX2-5 ou GATA4. Le tableau liste tous les gènes dans lesquels des mutations ont déjà été décrites pour chaque phénotype. Les ID PubMed correspondants sont fournis pour les études publiées où ces mutations génétiques sont rapportées afin que les lecteurs puissent faire leur propre évaluation de la force de l'association.

| Phenotype                                 | Implicated Genes  | PubMed ID   |
|---|---|---|
| Dextrocardia                              | <i>ACVR2B, NODAL, ZIC3</i>  | 9916846, 19064609, 14682828   |
| Tricuspid Atresia                         | <i>MYH6</i>   | 15643620, 15389319  |
| Mitral Atresia                            | <i>FLNA</i>   | 20730588  |
| Transposition of the Great Arteries (TGA) | <i>NODAL, FOXH1, CFC1, THRAP2, GDF1, ACVR2B, ZIC3, NKX2-5, MYH6</i> | 9916847, 14638541, 17924340, 11799476, 18538293, 19553149, 19933292, 19064609, 17295247, 19933292, 14681828, 18538293, 1460745420656787 |
| Double Outlet Right Ventricle (DORV)      | <i>NODAL, FOG2, GDF1, CFC1, ACVR2B, NKX2-5</i>                      | 9916847, 17924340, 11799476, 19553149, 14681828, 20807224, 14607454   |
| Common Arterial Trunk (CAT)               | <i>GATA6, NKX2-5, Nkx2-6</i>  | 19666519, 14607454, 15649947  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Tetralogy of Fallot (TOF)                             | <i>Nkx2-5, NODAL, CFC1, FOXH1, GATA4, FOG2, GDF1, HAND2, ALDH1A2, GATA6, TDGF1, JAG1</i> | 20437614, 19886994, 17924340, 16470721, 18538293, 20581743, 19553149, 18538293, 18538293, 20819618, 14517948, 14607454         |
| Total Anomalous Pulmonary Venous Connection (TAPVC)   | <i>NODAL, PDGFRA, ANKRD1, ZIC3</i>   | 20071345, 18273862, 19064609, 14681828   |
| Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection (PAPVC) | <i>GATA4</i>   | 18076106   |
| ASD   | <i>NKX2-5, GATA4, GATA6, TBX20, CFC1, CITED2</i>   | 18159245, 1480002, 15689439, 12845333, 17072672, 19853937, 19666519, 16287139, 17668378, 9651244, 15810002, 15689439, 14607454 |
| Ebstein 's Anomaly                                    | <i>MYH7</i>  | 21127202   |
| Atrioventricular Septal Defect (AVSD)                 | <i>NODAL, GATA4, ACVR1, CRELD1, CFC1, LEFTY2</i>   | 12845333, 20670841, 19064609, 19506109, 12632326, 15857420, 18538293, 10053005   |
| Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLH)                 | <i>NOTCH1, NKX2-5, GJA1, ZIC3</i>  | 18593716, 14607454, 20456451, 11470490, 14681828   |
| VSD   | <i>NKX2-5, GATA4, CFC1, IRX4, ZIC3, TDGF1, CITED2, TBX20</i>                             | 21544582, 12845333, 17253934, 18055909, 19853937, 14681828, 19853938, 16287139, 17668378, 12074273, 9651244, 10587520          |
| Pulmonary Valve Stenosis (PS)                         | <i>ELN, GATA4, ACVR2B, ZIC3, GATA6</i>   | 21080980, 9916847, 12845333, 19666519, 14681828  |
| Pulmonary Artery Stenosis (PAS)                       | <i>ELN, JAG1</i>   | 16944981, 11175284, 10942104, 20437614   |
| Aortic Valve Stenosis (AS)                            | <i>NOTCH1, ELN, MYH6</i>   | 21080980, 16025100, 20656787   |
| Bicuspid Aortic Valve (BAV)                           | <i>NOTCH1</i>  | 16729972, 160251100  |
| Supravalvar Aortic Stenosis (SVAS)                    | <i>ELN</i>   | 9215670, 16944981, 11175284  |
| Coarctation of the Aorta                              | <i>VEGF, NOTCH1, NKX2-5,</i>   | 20420808, 10053005,  |

|                                |                             |                              |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| (COA)                          | <i>LEFTY2</i>               | 18593716, 14607454           |
| Interrupted Aortic Arch (IAA)  | <i>CFC1, LEFTY2, NKX2-5</i> | 18538293, 10053005, 14607454 |
| Patent Ductus Arteriosus (PDA) | <i>MYH11, TFAP2B</i>        | 16444274, 17956658, 18752453 |

**Table 3.** Implicated Genes in Different Nonsyndromic CHD Phenotypes

Dans la partie restante de cette section, les gènes les plus communs impliqués dans la maladie coronarienne non syndromique sont discutés en détail. Pour chaque gène, le spectre mutationnel, la fonction, les phénotypes CHD associés, et le mécanisme de la maladie (si connu) sont fournis. Les trois grands groupes de facteurs de transcription cardiaques spécifiques, GATA ( GATA4, GATA5 et GATA6 ), Homeobox ( Nkx2-5 et Nkx2-6 ), et T-box ( TBX1, TBX5 et TBX20 ) sont d'abord discutés en détail chaque dans une sous-section distincte. Ces trois catégories

de gènes constituent la majorité des causes génétiques connues de CHD. Les gènes des trois catégories interagissent pour réguler l'expression génique en aval dans le cœur en développement. D'autres gènes de facteur de transcription sont discutés dans une section séparée. Différents gènes de voie de signalisation tels que les gènes de signalisation NODAL et la voie de signalisation Notch sont discutés séparément. Les gènes des protéines contractiles, en plus de leur rôle bien établi dans la cardiomyopathie, ont été associés à la coronaropathie et sont mentionnés dans une section. Tous les gènes restants avec une preuve minimale pour causer la maladie coronarienne sont regroupés sous le dernier sous-titre de cette section du chapitre.

### **5.1. FACTEURS DE TRANSCRIPTION GATA ( GATA4, GATA5, GATA6 )**

Les protéines de liaison GATA sont une famille de facteurs de transcription qui régulent l'expression des gènes et sont impliqués dans la différenciation cellulaire, la survie et la prolifération dans de nombreux tissus. Les protéines GATA sont des protéines conservées évolutives contenant deux motifs de doigts de zinc. Ils reconnaissent et se lient à une séquence consensus "GATA", qui est un important élément cis des promoteurs de nombreux gènes.

GATA4, GATA5 et GATA6 sont impliqués dans le développement du cœur, et des études knock-out chez la souris ont montré que tous les trois sont essentiels pour le développement cardiaque normal. Silencing des gènes GATA peut entraîner des malformations cardiaques allant de défauts valvoseptal à l'acardie. Cependant, des mutations chez les humains avec CHD ont été décrites uniquement dans GATA4 et GATA6 mais pas GATA5 .

Les gènes GATA sont également parmi les premiers facteurs de transcription à être exprimés dans le cœur en développement. Ils sont exprimés dans des structures temporelles et tissulaires différentes mais qui se chevauchent dans le cœur embryonnaire et manifestent des interactions combinatoires complexes. Ces caractéristiques semblent être essentielles au bon développement cardiaque embryonnaire et postnatal.

Les mutations GATA4 sont une cause bien établie de CHD chez l'homme. Ils sont hérités de manière autosomique dominante dans les cas familiaux et sont également observés dans des cas isolés. L'haploinsuffisance du gène GATA4 cause une CHD, qui est fortement pénétrante comme on l'a observé dans les études familiales. Les phénotypes les plus communs étaient des mutations causales GATA4 sont trouvés ASD, VSD, TOF et AVSD ( Garg et autres 2003 , Nemer et autres 2006 ) Les résultats des mutations GATA4 ont été reproduits dans de nombreuses études familiales ( Chen et autres 2010 ; Garg et autres 2003 ) Des phénotypes multiples sont souvent observés au sein de la même famille, ségrégeant la même mutation. Dans des études isolées de cohortes CHD avec des phénotypes dans le spectre des phénotypes obtenus à partir de souris knockout GATA4 , la fréquence des mutations GATA4 varie entre 0,8% et 3,7% ( Peng et al 2010 , Rajita et autres 2007 , Tomita-Mitchell et al 2007 ; Zhang et autres 2006 ) Le spectre des mutations dans GATA4 comprend des mutations faux-sens ainsi que des mutations qui tronquent la protéine comme des variantes de non-sens, de décalage de cadre ou de site d'épissage. Les mutations faux-sens provoquent souvent la liaison coopérative de GATA4 à d'autres facteurs de transcription tels que Nkx2-5 et TBX5 ( figure 1 ) , un processus essentiel pour moduler l'expression des gènes en aval au cours du développement cardiaque.

Des études chez l'animal ont montré que bien que les souris Gata4 +/- et Gata6 +/- survivent normalement, les souris Gata4 +/- Gata6 +/- hétérozygotes composées meurent au jour embryonnaire 13,5 en raison de graves malformations cardiaques ( Xin et al . 2006 ). ( Zhao et alii, 2008 ) Ces études ont montré que Gata4 et Gata6 sont essentiels au développement cardiaque et qu'ils interagissent pour réguler les cibles en aval au cours du développement cardiaque. L'inactivation de Gata6 dans des cellules vasculaires spécifiques à l'aide de souris transgéniques a également montré que Gata6 est impliqué dans la migration des cellules de la crête neurale et dans la différenciation des cellules musculaires lisses terminales ( Lepore et autres 2006 ). les résultats en identifiant hétérozygotes gata6 mutations dans les défauts des voies d'écoulement, principalement Tronc commun artérielles (CAT). ( Kodo et autres 2009 ) des études ultérieures ont montré que gata6 mutations causent



également de TSA et TOF. ( Lin et autres 2010 ) Comme pour GATA4 , le spectre mutationnel de GATA6 comprend des faux-sens ainsi que des variants tronqués , et les corrélations génotype-phénotype ne sont pas établies car la même mutation peut provoquer des phénotypes différents. Dans de nombreux laboratoires à travers le monde, les tests génétiques cliniques sont généralement disponibles pour GATA4 , mais pas pour GATA6 .

## **5.2. FACTEURS DE TRANSCRIPTION HOMEBOX ( NKX2-5, NKX2-6 )**

Les gènes contenant un homéoboîte sont des facteurs de transcription qui jouent un rôle crucial dans le développement cardiaque en régulant les processus essentiels tels que la spécificité spatio-temporelle de l'expression génique requise pour la différenciation normale du tissu cardiaque. Ce facteur de transcription est conservateur évolutif et essentiel pour le développement cardiaque. Le gène « Tinman » chez la drosophile est un gène contenant un homéoboîte qui est essentiel au développement du vaisseau dorsal, une structure analogue au cœur humain. NKX2-5 est l'homologue " Tinman " chez la souris et est fortement exprimé dans le cœur embryologique de la souris et essentiel pour son développement. ( Reamon-Buettner et Borlak 2010 ) Le gène NKX2-5 a été cloné en 1996 ( Turbay et autres 1996 ), et depuis lors, il s'est avéré être l'une des causes génétiques connues les plus courantes de la maladie coronarienne humaine.

NKX2-5 joue un rôle critique dans les étapes ultérieures du développement cardiaque, à savoir la cloisonnement et le développement du système de conduction. Il interagit physiquement avec TBX5 pour former un complexe qui régule en coopération l'expression des gènes en aval qui est essentiel pour une bonne septation et la formation du système de conduction ( . Habets et autres 2002 , Moskowitz et autres 2007 ) Mutations dans NKX2-5 la cause génétique la maladie cardiaque congénitale une mode autosomique dominante et avec une pénétrance élevée ( Kasahara et autres 2000 ). De nombreuses familles ont été décrites. Le phénotype le plus commun est ASD avec bloc atrioventriculaire (AV). Cependant, les mutations NKX2-5 ont également été associées à de nombreux autres phénotypes CHD tels que VSD, TOF, AS subvalvar, Anomalie d'Ebstein, cardiomyopathie, hypertrophie ventriculaire ou non-compactage, et arythmies autres que le bloc AV commun. ( Reamon-Buettner et Borlak 2010 ) Aussi dans les familles, différents phénotypes CHD peuvent être observés avec les mêmes mutations NKX2-5 rendant difficile les corrélations génotype-phénotype. Dans les cohortes de coronaropathies isolées, les mutations NKX2-5 sont retrouvées aux environs de 2% ( Reamon-Buettner et Borlak 2010 ). Le spectre mutationnel est large avec des mutations faux-sens et troncatives fortement décrites. Le séquençage de NKX2-5 est cliniquement disponible pour des tests génétiques. L'identification des membres de la famille par le biais du dépistage en cascade pourrait permettre le diagnostic d'arythmies mortelles ou de TSA silencieuses pouvant entraîner une insuffisance cardiaque.

NKX2-6 est un autre facteur de transcription homeobox qui partage une grande homologie avec NKX2-6 mais dont les cibles en aval sont inconnues. La souris dans laquelle NKX2-6 a été assommé n'avait pas de phénotype cardiaque, mais une mutation a été associée à la CAT dans une famille ( Heathcote et autres 2005 ) Il reste plus de mutations dans NKX2-6 chez les patients CHD à haut débit. dépistage avant que sa causalité à CHD pourrait être établie.

## **5.3. FACTEURS DE TRANSCRIPTION T-BOX ( TBX1, TBX5, TBX20 )**

La famille de protéines de liaison T-box comprend également des facteurs de transcription importants dans le développement cardiaque. Les gènes T-box sont conservés de manière évolutive et partagent un domaine de liaison à T. Tous les membres de la famille sont impliqués dans la régulation des processus de développement tels que l'initiation et la potentialisation du développement cardiaque ( Hariri et autres 2011 ).

Le rôle crucial de TBX5 dans le développement du cœur et de ses interactions avec GATA4 et NKX2-5 a été discuté plus tôt dans ce chapitre. En dehors du syndrome de Holt-Oram, TBX5 n'a pas été impliqué dans la maladie coronarienne non syndromique, bien que certaines mutations de TBX5 puissent provoquer un phénotype prédominant dans le cœur avec une maladie des membres supérieurs très subtile. TBX1 a également été discuté plus tôt comme la cause des malformations cardiaques dans le syndrome de Di George. Une délétion importante de 57 pb dans le gène TBX1 a été observée chez un patient non syndromique atteint de TOF ( Griffin et al. 2010 ). En dehors de ce seul rapport, les mutations TBX1 n'ont pas été retrouvées chez les patients non syndromiques.

TBX20 est un autre membre de la famille impliqué dans la coronaropathie non syndromique . Tbx20 +/- souris ont cardiomyopathie dilatée et TBX20 - / - souris meurent à cause de midgestation cœur grossièrement anormale ( . Stennard et autres 2005 ) Mutations dans TBX20 se trouvent dans moins de 1% des patients avec les phénotypes de CHD tels que des défauts septaux, gauche anomalies du tractus de sortie ventriculaire et syndrome de HLH ( Kirk et al., 2007 ; Posch et al., 2010 ). Des mutations hétérozygotes faux-sens et non-sens sont décrites. Les études fonctionnelles suggèrent que la perte de fonction et le gain de mutations de fonction dans le gène TBX20 peuvent causer des maladies coronariennes ( Posch et autres 2010 ).

#### **5.4. AUTRES FACTEURS DE TRANSCRIPTION ( CITED2, ANKRD1, FOG2, ZIC3 )**

Les trois familles de facteurs de transcription ci-dessus sont les plus étudiées dans le développement du cœur, mais un grand nombre d'autres facteurs de transcription ont également été impliqués dans la coronaropathie, mais avec des degrés de preuve plus faibles ou pour une pénétrance moindre. Cette section traitera brièvement de chacun de ces facteurs de transcription.

Codes CITED2 pour le transactivateur CBP / p300-Interacting avec le domaine 2 de c-terminal riche en E / D, un co-activateur transcriptionnel plusieurs réponses transcriptionnelles telles que TFAP2 , la cause connue du syndrome Char. Des embryons de souris nus CITED2 meurent embryologiquement et manifestent des défauts du septum, du canal de sortie et de la crosse de l'aorte ( Bamforth et autres 2004 ). Des mutations de CITED2 ont été détectées dans environ 1% des cas sporadiques de coronaropathie. Les phénotypes comprennent ASD, VSD et TAPVC ( Sperling et autres 2005 ).

Ankyrin Repeat Domain 1 ( ANKRD1 ) est un facteur de transcription qui interagit avec les protéines du sarcomère cardiaque. Une translocation équilibrée et une mutation faux-sens dans le gène ANKRD1 ont été détectées dans deux cas distincts de TAPVC ( Cinquetti et autres 2008 ).

Ami de GATA 2 ( FOG2 ) est, comme son nom l'indique, un cofacteur de GATA4 . Les souris knockout FOG2 ont un phénotype TOF-like, ( Tevosian et autres 2000 ) et des mutations FOG2 ont été décrites chez des patients TOF mais avec une pénétrance réduite ( Pizzuti et autres 2003 ).

ZIC3 code pour un facteur de transcription en doigt de zinc qui est impliqué dans le développement de l'axe gauche-droite. C'est un gène connu dans les anomalies du situs humain et hérité d'une manière liée à l'X. Des mutations de ZIC3 ont été identifiées dans des familles et des cohortes d'hétérotaxie ( Gebbia et al., 1997 ). De plus, une famille ayant subi une transgénèse dans le gène ZIC3 a été signalée avec une pénétrance incomplète ( Megarbane et autres, 2000 ).

## **5.5. GÈNES DE SIGNALISATION NODAL (NODAL, GDF1, FOXH1, CFC1, ACVR2B, LEFTY2)**

La famille de protéines NODAL fait partie de la superfamille du TGF-bêta des molécules de signalisation sécrétées. La signalisation NODAL est responsable de la structuration dorso-ventrale dans le développement des vertébrés ainsi que de la génération du mésoderme et de l'endoderme. On pense que des mutations dans différents gènes de la cascade de signalisation NODAL se produisent et diminuent cumulativement la signalisation NODAL conduisant à des phénotypes CHD ( Roessler et autres 2009 ) Des mutations NODAL ont été rapportées chez des patients présentant des anomalies hétérotaxiques, TGA et conotruncales ( Gebbia et autres 1997 , Mohapatra et autres 2009 ) , mais comme mentionné précédemment hétérozygote simple ne suffit pas à provoquer le phénotype dans la majorité des cas. Des mutations dans d'autres gènes de la voie tels que GDF1, FOXH1, CFC1 et LEFTY2 sont souvent nécessaires pour provoquer la maladie.

CFC1 (Cryptic) est un cofacteur de signalisation NODAL et ses actes à travers les récepteurs de l'activine. CFC1 mutations ont initialement été présentées dans les défauts de latéralité. ( Bamford et autres 2000 ) Cependant, les défauts des voies d'écoulement tels que TGA et DORV ont également été associés à des mutations CFC1. ( Goldmuntz et autres 2002 ) Des associations similaires avec phénotypes CHD en dehors de situs anomalies ont été observés pour GDF1 , un autre membre de la superfamille du TGF-bêta impliquée dans la signalisation NODAL ( Karkera et al. 2007 ) . Les mutations FOXH1 ont été associées à la CHD seulement dans le contexte de la signalisation NODAL réduite due à des mutations dans plus d'un gène. Cascade ( Roessler et al . 2008 ) Par conséquent, le séquençage de tous les gènes de signalisation NODAL ensemble permettrait de mieux comprendre la cause génétique d'un phénotype CHD particulier plutôt que d'identifier une variante dans l'un des gènes.

## **5.6. GÈNES DE SIGNALISATION NOTCH ( NOTCH1, JAG1, NOTCH2 )**

La voie de signalisation Notch-Jagged est un mécanisme régulateur important des processus de différenciation cellulaire au cours de la vie embryonnaire et adulte. Dans le cœur, il est particulièrement important dans le développement des valves cardiaques. Les mutations JAG1 et NOTCH2 sont des causes connues du syndrome d'Alagille. Cependant, des mutations dans les deux cas peuvent causer une coronaropathie non syndromique ( Bauer et autres 2010 , McDaniell et al . 2006 ) NOTCH1 a également été impliqué dans la coronaropathie non syndromique. Les mutations peuvent causer BAV, AS, COA et HLH ( Garg et autres 2005 , McBride et autres 2008 , Mohamed et autres 2006 ).

## **5.7. GÈNES PROTÉIQUES CONTRACTILES ( MYH6, MYH7, MYH11, MYBPC3, ACTC1 )**

Les mutations dans les gènes des protéines contractiles sont des causes fréquentes de cardiomyopathie hypertrophique (HCM) et d'autres cardiomyopathies. Cependant, certains de ces gènes ont également été impliqués dans une minorité de cas de coronaropathie. Une mutation MYH6 (Alpha Myosin Heavy Chain) a été décrite dans une famille atteinte de TSA. ( Ching et al. 2005 ) Des mutations dans MYH7 (chaîne lourde de myosine bêta) peuvent causer l'anomalie d'Ebstein et les défauts septaux. ( Budde et al., 2007 ) Les mutations hétérozygotes MYBPC3 sont une cause très fréquente de HCM, cependant on a signalé des ASD et PDA dans En outre , des mutations de l'actine ACTC1 , un autre gène de la protéine sarcomère, provoquent l'ASD avec l'HCM ( Xin et al 2007 , Zahka et al., 2008 ), ainsi que des mutations tronquées homozygotes dans le gène MYBPC3 de Myosin Binding Protein . ( Monserrat et al. 2007 ) Enfin, Myosin Heavy Chain 11 (MYH11) joue un rôle dans les muscles lisses et des mutations dans MYH11 ont été impliquées dans l'anévrisme de l'aorte thoracique familiale avec PDA en raison de l'élasticité réduite de la paroi aortique et du canal artériel. ( Zhu et autres 2006 )

## **5.8. GÈNES DIVERS ( ELN, GJA1, FLNA, THRAP2 )**

Délétion de l' élastine ( ELN ) ou des mutations sont impliquées dans le syndrome de Williams-Beuren, cependant ont également été signalés dans de nombreux cas de SVAS isolé et PS. ( Arrington et autres 2006 , Metcalfe et autres 2000 ) GJA1 encode Connexin -43, une protéine de jonction de trou qui maintient l'adhérence de cellule-cellule et la communication. Des mutations dans GJA1 ont été rapportées dans un cas de HLH et un autre rapport de patients hétérotaxie. ( Britz-Cunningham et autres 1995 , Dasgupta et autres 2001 ) Filamine A (FLNA) réticule les filaments d'actine dans le cytoplasme et les ancre au reste du cytosquelette. Le FLNA est un gène lié à l'X dans lequel des mutations sont associées à une dystrophie valvulaire. ( Kyndt et al. 2007 ) Enfin, des mutations dans le gène THRAP2 , qui code une protéine complexe TRAP, ont été associées à l'ATG dans une étude ( Muncke et autres 2003 ).

## **6. Autres mécanismes génétiques de CHD**

Malgré le grand nombre de gènes impliqués dans la coronaropathie non syndromique, la cause génétique de la majorité des cas isolés de coronaropathie est encore mal comprise. Cela a conduit les chercheurs à étudier les mécanismes génétiques autres que les mutations génétiques qui peuvent contribuer à la maladie coronarienne héréditaire ou isolée. Les variations de nombre de copies (CNV), le micro ARN (miARN), les mutations somatiques et l'épigénétique sont tous des domaines de recherche actifs sur la génétique des maladies coronariennes.

### **6.1. COPIER LES VARIATIONS DE NOMBRE**

Les variations de nombre de copies (CNV) sont des altérations structurelles de l'ADN génomique qui entraînent des copies anormales de grandes parties de son ADN. Ils peuvent être hérités ou se produire de novo . Au cours de la dernière décennie, le rôle des CNV dans la maladie a été fortement étudié, principalement dans différents types de cancers. Dans le coeur, l'analyse CNV a expliqué une petite fraction supplémentaire de la génétique de la maladie coronarienne syndromique (3,6%), mais plus de la maladie coronarienne non syndromique (19%) ( Breckpot et autres 2011 ). Des délétions sous-microscopiques ont été découvertes. CGH dans les grandes cohortes CHD. Les CNV se sont produits dans des régions hébergeant des gènes CHD connus mais étaient également capables d'identifier de nouveaux loci CHD dans les phénotypes TOF, HLH, hétérotaxie et autres CHD ( Fakhro et autres 2011 , Greenway et autres 2009 , Payne et autres 2012 ). Les stratégies couramment utilisées dans l'analyse des NVC sont l'analyse trio, qui permet de déterminer les NVC de novo chez les patients atteints de coronaropathie. La comparaison avec les groupes témoins est également utile pour évaluer la probabilité de causalité des NVC à l'aide de méthodes statistiques. Malgré plusieurs exemples réussis, l'utilisation de CNV dans la compréhension de la coronaropathie reste difficile, en particulier pour prouver la causalité des NVC et évaluer l'importance de ces NVC sur le phénotype.

### **6.2. MICRO ARN**

Les micro-ARN (miARN) sont de petits ARN non codants monocaténares (environ 22 nucléotides de long) et sont codés par des gènes de miARN. Les miARN servent de régulateurs de l'expression des gènes. Puisque le développement cardiaque implique une grande spécificité spatio-temporelle de l'expression génique, on pense que les miARN sont impliqués dans le développement cardiaque et qu'ils peuvent potentiellement causer une coronaropathie. Les miARN sont des acteurs importants de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de la migration, autant de processus essentiels au bon développement cardiaque.

En fait, des miARN spécifiques du cœur ont été découverts tels que miR-133 et miR-1-2, qui, lorsqu'ils sont assommés chez la souris, provoquent des malformations cardiaques, en particulier VSD et cardiomyopathie dilatée ( Ikeda et al . 2007 ) miR-208a et miR- Les cellules 208b sont également enrichies en cellules cardiaques et codées dans les introns MYH6 et MYH7 ( Callis et al . , 2009 , van Rooij et al . 2007 ). Les recherches actuelles portent sur le séquençage du miARN afin d'identifier les mutations potentielles pouvant causer la maladie coronarienne. Une évidence certaine chez les humains est encore indisponible mais pourrait être en cours.

### **6.3. MUTATIONS SOMATIQUES**

Une autre direction de recherche pour évaluer la coronaropathie est l'étude des mutations somatiques utilisant des tissus chirurgicalement mis au rebut de patients atteints de coronaropathie qui subissent une réparation chirurgicale. L'ADN et l'ARN peuvent tous deux être extraits et séquencés. Des études antérieures ont mis l'accent sur le séquençage GATA4 et NKX2-5 dans l'ADN somatique des patients présentant des défauts septale, et donné des résultats controversés quant à savoir si des mutations somatiques contribuent de manière significative à ces gènes ( Draus et autres 2009 , Esposito et autres 2011 , Reamon-Buettner et Borlak 2004 ) À l'ère actuelle du séquençage de l'ADN à haut débit et du développement de nouveaux cadres analytiques pour le séquençage de l'ARN, la contribution des mutations somatiques aux CHD deviendra bientôt plus claire, mais aucune donnée significative dans ce domaine n'est encore publiée.

### **6.4. ÉPIGÉNÉTIQUE**

La causalité multifactorielle de la coronaropathie a longtemps été supposée expliquer la complexité de la génétique des malformations cardiaques. L'épigénétique est un modèle où l'interaction gène-environnement peut affecter l'expression des gènes et perturber les processus de développement dans le cœur embryonnaire. Les modifications des histones et chromatine remodelage deux jouent un rôle important dans le développement cardiaque et de la physiologie ( Han et d' autres 2011 , Lange et autres 2008 , Ohtani et Dimmeler 2011 ), et des études récentes ferra qu'ils peuvent interagir directement avec certaines classes de facteurs de transcription comme le T- ( Miller et Weinmann 2009 ) Il est possible que les mécanismes épigénétiques contribuent à l'étiologie de la coronaropathie, mais il reste encore plus de preuves à établir.

## **7. Outils actuels pour l'évaluation génétique de la coronaropathie**

Différentes techniques sont actuellement disponibles pour interroger les causes génétiques de la coronaropathie. L'analyse du caryotypage et de l'hybridation fluorescente in situ (FISH) demeure le meilleur outil pour évaluer les délétions ou les réarrangements chromosomiques. Ils sont souvent le point de départ de l'évaluation génétique d'un patient atteint de coronaropathie. Chaque fois que des gènes candidats sont suspectés, par exemple dans le cadre d'un syndrome cliniquement diagnostiqué, le séquençage de Sanger est effectué sur le gène candidat pour rechercher des mutations pathogènes. Pendant de nombreuses années, en même temps que la cartographie positionnelle par l'analyse de liaison, ce sont les seuls outils qui ont conduit à la découverte génétique de la maladie coronarienne chez l'homme. La technologie actuelle fait appel à l'hybridation génomique comparative (array-CGH) pour l'analyse de liaison, les études d'association génome large (GWAS), l'analyse CNV, la cartographie de l'homozygotie et l'analyse du transcriptome. Plus important encore, l'introduction du séquençage de nouvelle génération en 2005 et l'énorme diminution du coût du séquençage au cours des dernières années, qui permet le séquençage massif de l'exome et même du génome d'un grand nombre de patients. Le séquençage de l'ARN de la prochaine génération commence également à être utilisé pour séquencer les transcriptions cardiaques des patients atteints de coronaropathie qui ont subi une intervention chirurgicale.

La mise en commun rapide des données à haut débit devrait considérablement accroître notre compréhension des maladies coronariennes au cours des deux prochaines années. Pour traiter ces grandes quantités de données, la bioinformatique et la modélisation des variants génétiques déterminent que la fonction devient la norme et de nombreux laboratoires de biologie moléculaire sont obligés de devenir des laboratoires de génétique et de bioinformatique pour utiliser la technologie actuelle. Une approche de biologie des systèmes est aujourd'hui nécessaire pour intégrer les données à haut débit provenant des nombreuses sources possibles.

## **8. Du banc au chevet**

Avec les progrès du séquençage et de la bioinformatique, la découverte de gènes dans les maladies coronariennes est en train de s'intensifier. Ce progrès dans la recherche est directement traduit en tests cliniques pour fournir des conseils génétiques pour les patients adultes atteints de coronaropathie qui prévoient d'avoir des enfants. D'un point de vue technique, notre capacité à identifier les variants génétiques dans les gènes CHD a grossi. Néanmoins, faire une signification fonctionnelle et même un sens clinique du grand nombre de mutations génétiques reste un grand défi. Compte tenu de la complexité de la maladie coronarienne, les mutations génétiques définies restent rares. A ce moment où l'afflux génétique d'informations est très rapide, les médecins-scientifiques doivent être très prudents dans la communication d'informations génétiques non validées aux patients, afin d'éviter les dommages psychologiques et émotionnels. Sous un angle différent, avec le séquençage de l'exome ou du génome, les chances de détecter des découvertes fortuites indiquant un risque de maladie ou un pronostic deviennent très élevées. Puisque les CHD sont principalement traitées chirurgicalement et que les personnes qui subissent des tests génétiques sont souvent déjà guéries, les soignants doivent être prudents avant de précipiter le séquençage de la prochaine génération dans la clinique CHD. .

## **9. Perspectives d'avenir**

Les tendances actuelles de la recherche en génétique CHD utilisent la technologie en développement rapide, en particulier le séquençage à haut débit. Cette tendance se poursuivra au cours des prochaines années. Le défi consiste à intégrer les quantités croissantes de données pour répondre aux questions auxquelles il faut répondre. La biologie des systèmes et les outils bioinformatiques innovants sont essentiels pour intégrer les données provenant de différentes sources et construire un pipeline capable de percer les mystères auxquels les biologistes moléculaires tentent de répondre depuis de nombreuses années.

Finalement, des informations génétiques plus validées seront disponibles dans la clinique pour permettre un conseil génétique précis et un dépistage prénatal. Comprendre le développement du cœur permettra également des applications thérapeutiques possibles étant donné les nombreuses voies moléculaires entre le développement du cœur embryonnaire et la maladie cardiaque adulte, en particulier la mort et la régénération des tissus dans le cadre de la cardiopathie ischémique.



## *Bibliographie*

- (1) Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P.  
Epidemiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales.  
EMC cardiologie angéiologie 2004;1:140-160.
- (2) Cloarec S, Magontier N, Vaillant M, Paillet C, Chantepie A.  
Prévalence et répartition des cardiopathies congénitales en Indre –et- Loire.  
Archives de Pédiatrie 1999;6:1059-1065
- (3) LUCILE HOWYEL.  
Embryologie cardiaque  
Cardiologie [11-001-C-10] EMC 1998.
- (4) PHILIPPE ACAR.  
Echocardiographie pédiatrique et foetale.  
Elsevier 2008. Pages: 1-8
- (5) LANGMAN, SALDER TW  
Embryologie médicale.1996
- (6) Embryologie cardiaque  
[www.chups.jussien.fr/polys/embryo/organogenèse/coeur.html](http://www.chups.jussien.fr/polys/embryo/organogenèse/coeur.html)
- (7) COLVIN EV.  
Cardiac embryology.1990
- (8) William Larsen, Philip R Brauer, Gary C Schoenwolf, Philippa Francis-West  
Embryologie humaine de Larsen. 3<sup>ème</sup> édition, Aout 2011
- (9) Echo-embryologie du cœur  
<http://campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06-09/UNF3Smiroir/campus-numeriques/gynecologie-et-obstetrique/diuecho/poly/6000fra.html>
- (10) Le cœur : organe de vie. Embyologie : Formation du cœur  
<http://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-coeur-organe-vie-1474/page/4/>
- (11) M. Massin, S. Malekzadeh-Milani et H. Dessy  
Diagnostic des cardiopathies congénitales( Diagnosis of congenital heart diseases )  
Unité de Cardiologie pédiatrique, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB
- (12) Touti Z, Haddour L, Zniber L.  
Cardiopathies congénitales : circonstances de diagnostic et classification  
Revue de Marocaine des maladies de l'enfant 2007;12:18-25.
- (13) F Heitz  
Cardiopathies congénitales  
AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 8-0680
- (14) Jouannic J.M.  
Anomalies cardiaques foetales: diagnostic prénatal et prise en charge périnatale.  
EMC Gynécologie-Obstétrique 2010;5:31-38.

- (15) Niccolls, C.  
Examination of the newborn: The innocent heart murmur.  
J. Neonat. Nurs. (2008), doi:10.1016/j.jnn.2008.09.002
- (16) Stos B.  
Du souffle et du rythme : un début parfois en fanfare chez les nouveau-nés.  
mt pédiatrie, vol 8, n°5-6 septembre décembre 2005
- (17) Arlettaz R.  
Recommandations concernant le screening néonatal des cardiopathies congénitales.  
Pediatria 2005;16:38-41.
- (18) Nicolas Combes, François Heitz, Pascal Chambran, Olivier Vahdat  
ECG des cardiopathies congénitales (partie I) : tétralogie de Fallot  
CONSENSUS CARDIO pour le praticien - N° 76 • Février 2012
- (19) Iselin M.  
Explorations radiologiques des cardiopathies congénitales.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic – Coeur-Poumon, 32-015-A-15, 1999, 11 p.
- (20) E. Barre , L. Iserin  
Échographie des cardiopathies congénitales  
[11-940-A-40] 2014 Elsevier Masson SAS
- (21) Philippe Acar  
Échocardiographie 3D temps réel des cardiopathies congénitales : réalité ou futur ?  
mt cardio, vol. 2, n° 1 : 32-42, janvier-février 2006
- (22) Chantepie A.  
Communications interventriculaires.  
EMC cardiologie angéiologie 2005;2:202-230.
- (23) Ward C. Secundum atrial septal defect: routine surgical treatment is not of proven benefit. Br Heart J 1994; 71: 219-223
- (24) Berger F, Ewert P, Björnstad PG, Dähnert I, Krings G, Brilla- Austenat I et al.  
Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer's septal occluder.  
Cardiol Young 1999 ; 9 : 468-473
- (25) Houyel L  
Les communications interauriculaires.  
EMC cardiologie 2002;11:1-8.
- (26) Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, Vodovar V, Goffinet F.  
Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001-2005.  
Gynécologie Obstétrique et fertilité 2008;36:146-150.
- (27) Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P.  
Epidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales.  
EMC cardiologie angéiologie 2004;1:140-160.
- (28) Sidi D., Stos B.  
Cardiopathies congénitales à révélation néonatale : stratégie d'approche.  
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Coeur-poumon, 32-015-A-10,

2007.

(29) Drant SE.

The echocardiographic evaluation of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;13:165–75.

(30) Zuberbuhler JR, Anderson RH.

Morphological variations in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Br Heart J* 1979;41:281–8.

(31) Choi YH, Seo JW, Choi JY, et al.

Morphology of tricuspid valve in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatr Cardiol* 1998;19:381–9.

(32) Trowitzsch E, Colan SD, Sanders SP.

Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and function in newborns with severe right ventricular outflow tract obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:388–93.

(33) Giglia TM, Jenkins KJ, Matitiau A, et al.

Influence of right heart size on outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Circulation* 1993;88:2248–56.

(34) Patel RG, Freedom RM, Moes CAF, et al.

Right ventricular volume determinations in 18 patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Circulation* 1980;61:428–40.

(35) Hanley FL, Sade RM, Blackstone EH, et al.

Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:406–27.

(36) Daubeney PEF, Delany DJ, Anderson RH, et al.

Pulmonary atresia with intact ventricular septum: range of morphology in a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1670–9

(37) Luciani GB, Swilley S, Starnes VA.

Pulmonary atresia, intact ventricular septum, and major aortopulmonary collaterals: morphogenic and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:853–4.

(38) Maeno YV, Boutin C, Hornberger LK, et al.

Prenatal diagnosis of right ventricular outflow tract obstruction with intact ventricular septum, and detection of ventriculocoronary connections. *Heart* 1999;81:661–8.

(39) Freedom RM.

General morphological considerations. In: Freedom RM, editor. *Pulmonary atresia with intact ventricular septum*. Mount Kisco: Futura Publishing; 1989. p. 17–36.

(40) Schmidt KG, Cloez JL, Silverman NH.

Changes of right ventricular size and function in neonates after valvotomy for pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis and intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1032–7.

(41) Gittenberger-de Groot AC, Tennstedt C, Chaoui R, et al.

Ventriculo coronary arterial communications and myocardial sinusoids in hearts with pulmonary atresia with intact ventricular septum: two different diseases. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;13:157–64.

- (42) Akiba T, Becker AE.  
Disease of the left ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum: the limiting factor for long-lasting successful surgical intervention.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:1-8.
- (43) Patel RG, Freedom RM, Bloom KR, et al.  
Truncal or aortic valve stenosis in functionally single arterial trunk.  
Am J Cardiol 1978;42:8009.
- (44) Tulzer G, Arzt W, Franklin RC, et al.  
Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum.  
Lancet 2002;360:1567-8.
- (45) Sidi D.  
Physiologie physiopathologie et pathologie cardiovasculaire.  
EMC Pédiatrie 2004;1:341-350.
- (46) Freidli B.  
Troubles du rythme après chirurgie des cardiopathies congénitales quelles investigations? Quels traitements?  
Archives des maladies du coeur et des vaisseaux 1996;89:351-367.
- (47) Heitz F.  
Cardiopathies congénitales.  
EMC AkOS Encyclopédie pratique de médecine 1998;8:1-14.
- (48) Hoen B.  
Endocardites infectieuses : épidémiologie et approche diagnostique.  
Revue de médecine interne 2007;28:22-26.
- (49) Roth RB, Palacios IF, Block PC.  
Percutaneous aortic balloon valvuloplasty : its role in the management of patients with aortic stenosis requiring major noncardiac surgery.  
Journal American College of Cardiology 1989;13:1039-41.
- (50) Magee AG, Nykanen D, McCrindle BW, et al.  
Balloon dilatation of severe aortic stenosis in the neonate: comparison of anterograde and retrograde catheter approaches.  
Journal American College of Cardiology 1997;30:1061-6.  
Smoot L, Zhang H, Klaiman C, Schultz R, Pober B.  
Medical overview and genetics of Williams-Beuren syndrome.  
Progress in Pediatric Cardiology 2005;20:195-205.
- (51) Baudet E.  
Chirurgie des cardiopathies congénitales.  
Archives de Pédiatrie 2004;11:642-644  
*F Heitz. Cardiopathies congénitales. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 8-0680, 1998, 14*
- (52) Bove KE, Geiser EA, Meyer RA.  
The left ventricle in anomalous pulmonary venous return. Morphometric analysis of 36 fatal cases in infancy.  
*Arch Pathol* 1975 ; 99 : 522-528
- (53) Rosenquist GC, Kelly JL, Chandra R, Ruckman RN, Galioto FM Jr, Midgley FM et al.  
Small left atrium and change in contour of the ventricular septum in total anomalous pulmonary venous connection: a morphometric analysis of 22 infant hearts.  
*Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 777-782

- (54) Lucas RV Jr, Lock JE, Tandon R, Edwards JE.  
Gross and histologic anatomy of total anomalous pulmonary venous connections.  
*Am J Cardiol* 1988 ; 62: 292-300
- (55) Gruber PJ, Epstein JA.  
Development gone awry: congenital heart disease. *Circ Res* 2004;94:273-83.
- (56) Kirby ML, Gale TF, Stewart DE.  
Neural crest cells contribute to aorticopulmonary septation. *Science* 1983 ; 220 : 1059-61.
- (57) Clark EB.  
Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects. In : Pierpont ME, Moller JM, eds. *The genetics of cardiovascular diseases*.  
Boston : Martinus-Nijhoff, 1986 ; 3-11.
- (58) Nora JJ.  
Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases : the genetic environmental interaction.  
*Circulation* 1968 ; 38 : 604-17.
- (59) Whittemore R, Wells JA, Castellsague X.  
A second-generation study of 427 probands with congenital heart disease and their 837 children.  
*J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1459-67.
- (60) Clark EB.  
Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited.  
*Semin Perinatol* 1996;20:465–72.
- (61) Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al.  
Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/ CO11).  
*Plos Med* 2014;11:e1001635.
- (62) Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S.  
Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells.  
*Nat Rev Genet* 2005;6:826–35.
- (63) Bajolle F, Bonnet D.  
Cœur gauche et génétique.  
*Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:494–6.
- (64) Goldmuntz E.  
DiGeorge syndrome: new insights.  
*Clin Perinatol* 2005;32:963–78.
- (65) Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IM, Vos YJ, Verhagen JM, Berger RM, Lichtenbelt KD, et al.  
Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families.  
*Genet Med* 2016;18:914–23.

- (66) Bauer RC, Laney AO, Smith R, Gerfen J, Morrissette JJ, Woyciechowski S, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonic stenosis. *Hum Mutat* 2010;31:594–601.
- (67) Vincent SD, Buckingham ME. How to make a heart: the origin and regulation of cardiac progenitor cells. *Curr Top Dev Biol* 2010;90:1–41.
- (68) Burdine RD, Schier AF. Conserved and divergent mechanisms in left-right axis formation. *Genes Dev* 2000;14:763–76.
- (69) Shieh JT, Bittles AH, Hudgins L. Consanguinity and the risk of congenital heart disease. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:1236–41.
- (70) Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation* 2009;120:295–301.
- (71) French VM, van de Laar IM, Wessels MW, Rohe C, Roos-Hesselink JW, Wang G, et al. NPHP4 variants are associated with pleiotropic heart malformations. *Circ Res* 2012;110:1564–74.
- (72) Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366–73.
- (73) Sanchez-Castro M, Eljouzi H, Charpentier E, Busson PF, Hauet Q, Lindenbaum P, et al. Rare copy-number variants highlight a role of FOXC1 in patients with coarctation of the aorta. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:86–94.
- (74) Munshi NV. Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. *Circ Res* 2012;110:1525–37.
- (75) Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A, et al. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by HoltOram syndrome mutations. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999;96:2919–24.
- (76) Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997;16:243–51.
- (77) Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465–8.
- (78) De Luca A, Sarkozy A, Consoli F, Ferese R, Guida V, Dentici ML, et al. Familial transposition of the great arteries caused by multiple mutations in laterality genes.



Heart 2010;96:673–7.

(79) Guimier A, Gabriel GC, Bajolle F, Tsang M, Liu H, Noll A, et al.  
MMP21 is mutated in human heterotaxy and is a requirement for normal left-right asymmetry in vertebrates.  
Nat Genet 2015;47:1260–3.

(80) Moskowitz IP, Kim JB, Moore ML, Wolf CM, Peterson MA, Shendure J, et al.  
A molecular pathway including Id2, Tbx5, and Nkx2-5 required for cardiac conduction system development.  
Cell 2007;129:1365–76.