

GÉNÉTIQUE ET CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

par

F. BAJOLLE, D. BONNET

INTRODUCTION

Les cardiopathies congénitales humaines représentent environ 1 % des naissances. En France, cela correspond à 5000 nouveaux cas par an. Bien que les cardiopathies congénitales soient le plus souvent isolées, leur caractère familial ou syndromique conduit fréquemment à une demande de conseil génétique. Il s'avère que 15 % de ces patients ont une anomalie génétique associée (soit 750 cas par an). Une analyse cytogénétique à la recherche d'une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes est donc indiquée pour la plupart des cardiopathies dont le diagnostic est fait en anténatal. La grande exception à souligner est la transposition simple des gros vaisseaux (TGV) qui n'est jamais associée à une anomalie de nombre des chromosomes (Tableau 1). L'hétérogénéité génétique fait que l'approche moléculaire est encore compliquée pour une anomalie donnée. Ainsi, le conseil génétique reste difficile. En postnatal, la dysmorphologie permettra d'orienter l'enquête génétique. La description détaillée du phénotype cardiaque sera indispensable. En effet, il existe, le plus souvent, des cardiopathies spécifiques aux différents syndromes (Tableau 2).

La compréhension de l'embryologie du cœur est donc indispensable à une bonne prise en charge de ces enfants. Elle permet de faire un diagnostic cardiologique complet et oriente le diagnostic génétique en ciblant les examens complémentaires.

BASES EMBRYOLOGIQUES

Les grandes avancées faites, ces dernières années, dans la compréhension des bases moléculaires et génétiques du développement cardiaque ont changé notre vision des cardiopathies congénitales humaines. L'identification de gènes de malformations cardiaques a conduit à une nouvelle approche clinique chez les enfants atteints de cardiopathies et leurs familles. Ces progrès ont été faits grâce aux techniques de biologie moléculaire mais aussi via l'analyse des modèles murins de cardiopathies, spontanés ou induits par l'inactivation de gènes.

Le développement du cœur des vertébrés peut être considéré comme l'addition de différents procédés complexes permettant la transformation d'une structure simple, le tube cardiaque, en une structure complexe, le cœur définitif. L'émergence des cellules cardiaques différenciées est précoce, et leur organisation pour former le tube cardiaque primitif consti-

tue une des premières étapes d'organogenèse chez les vertébrés. La compréhension des différentes étapes de la morphogenèse du cœur et leur régulation est primordiale pour bien appréhender les cardiopathies congénitales humaines. La tétralogie de Fallot en est un excellent exemple. Récemment, plusieurs équipes ont montré qu'il existait une seconde source de précurseurs cardiaques, nécessaire au développement du cœur des vertébrés [1]. Cette population de cellules, localisée dans le mésoderme pharyngé, contribue à la formation des pôles artériel et veineux du cœur, ainsi qu'au ventricule droit. Le territoire formé par ces précurseurs cardiaques est appelé second champ cardiaque. On sait aujourd'hui que le croissant cardiaque fournit les précurseurs des oreillettes et du ventricule gauche et que le second champ cardiaque fournit ceux des oreillettes, du ventricule droit et de la région conotruncale ou pôle artériel. Cette nouvelle donnée morphogénétique issue de la recherche fondamentale bouleverse notre vue classique du développement cardiaque humain et des cardiopathies congénitales. Elle vient enrichir les classifications segmentaire et mécanistique. La première est indispensable à l'analyse échographique des malformations mais réductrice pour l'approche embryologique et moléculaire. La seconde, décrite par Clark, permet de regrouper des malformations anatomiquement différentes et morphogénétiquement liées mais elle a des limites quant à la description de certaines malformations [2]. Ainsi grâce aux nouveaux concepts de développement, la description des phénotypes cardiaques devrait être meilleure et permettre l'identification de nouveaux gènes impliqués dans le développement cardiaque. Une classification mécanistique et génétique pourrait voir le jour dans les années à venir. En effet, l'hétérogénéité génétique des cardiopathies est liée à leur hétérogénéité mécanistique.

TABLEAU 1 : ANOMALIES CHROMOSOMIQUES
ET CARDIOPATHIES FCETALES

Cardiopathies	Anomalie chromosomique associée (%)	Type d'anomalies chromosomiques	
Cardiopathies conotruncales	T4F	6-20 %	T21,T18,T13
	APSO	20-35 %	del 22q11.2
	IAA	25-50 %	del 22q11.2
	TAC	40 %	del 22q11.2
	AVP	35 %	del 22q11.2
CAV	50 %	T21,T18,T13, del 8p	
CIV	10-20 %	T21,T18	
Cardiopathies obstructives du cœur gauche	10 %	Monosomie X, T18, del11, del 7q23	
Ventricule unique et atrésie tricuspide	8 %	T18	
Malpositions vasculaires	5-20 %	T13, T18	
TGV	0 %		
APSI	0 %		

(APSI) atrésie pulmonaire à septum intact, (APSO) atrésie pulmonaire à septum ouvert, (AVP) agénésie des valves pulmonaires, (CAV) canal atrioventriculaire, (CIV) communication interventriculaire, (IAA) interruption de l'arche aortique, (TAC) tronc artériel commun, (T4F) tétralogie de Fallot, (TGV) transposition des gros vaisseaux,

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES HUMAINES

Tronc artériel commun, tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire à septum ouvert, agénésie des valves pulmonaires, interruption de l'arche aortique, communication interventriculaire par malalignement

Il s'agit des cardiopathies conotruncales typiquement associées, pour une proportion élevée d'entre elles, au syndrome de DiGeorge. Historiquement, elles ont été mises en rapport avec des défauts de migration des cellules de la crête neurale [3]. Cependant, le développement de la région conotruncale fait intervenir d'autres types cellulaires, tels que l'endocarde et le myocarde sous-jacent. Plusieurs événements morphogénétiques simultanés et reliés surviennent : transformation épithélio-mésenchymateuse de l'endocarde pour former les cousins endocardiques, colonisation de la matrice extra-cellulaire par les cellules de la crête neurale pour septer la région conotruncale et enfin, rotation du myocarde à la base des gros vaisseaux pour assurer la concordance ventriculo-artérielle normale [4]. Ces différentes étapes sont sous le contrôle de gènes régulant les interactions entre le myocarde dérivant du second champ cardiaque, les cellules de la crête neurale dérivant du tube neural et l'endocarde, mais elles sont aussi dépendantes de signaux d'asymétrie droite-gauche, de prolifération ou de programme de mort cellulaire. La tétralogie de Fallot (T4F) résulte de la bascule antéro-droite (ou malalignement) du septum conal responsable de la sténose pulmonaire, de l'aorte à cheval sur la communication interventriculaire et de l'hypertrophie ventriculaire droite (compensatrice de l'obstacle pulmonaire). On pourrait donc décrire cette malformation comme la « monologie de Fallot » dont l'évènement morphogénétique princeps serait la création de l'obstacle pulmonaire par la bascule antérieure du septum conal. L'atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO), aussi appelée tétralogie de Fallot avec atrésie pulmonaire, résulte d'une bascule antérieure extrême du septum conal, entraînant une obstruction de l'infundibulum pulmonaire, aboutissant à une atrésie totale de la valve pulmonaire. Des travaux récents chez le poulet ont suggéré qu'un défaut de participation du second champ cardiaque, fournissant les précurseurs du pôle artériel, soit à l'origine des T4F ou des APSO [5]. Ainsi, la bascule antérieure du septum conal, évidente dans ces malformations, pourrait être secondaire à un défaut de participation de cellules myocardiques à destinée pulmonaire. L'interruption de l'arche aortique (IAA) est secondaire à un malalignement postérieur du septum conal. Cette position postérieure entraîne un rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule gauche. L'obstruction sévère est associée à une diminution de la croissance, une hypoplasie aortique et une IAA. Cette malformation est décrite comme « le miroir de la T4F ». Ainsi, on peut imaginer qu'il s'agit d'un défaut de participation de la composante myocardique aortique et expliquer l'embryologie de cette malformation sur les mêmes bases que celles de la T4F et de l'APSO. Aujourd'hui, le gène candidat proposé pour les cardiopathies associées à la délétion du bras long du chromosome 22 ou syndrome de DiGeorge est *TBX1* [6]. L'IAA de type B (entre la carotide primitive gauche et la sous-clavière gauche) reste la cardiopathie la plus fréquente du syndrome de DiGeorge. En effet, 90 % des patients ayant cette malformation ont une délétion 22q11.2. Une seule équipe a rapporté des mutations ponctuelles de *TBX1* chez des patients ayant une cardiopathie conotruncale (T4F, APSO, IAA) associée à un syndrome vélo-cardio-facial ou un phénotype de DiGeorge sans délétion du chromosome 22 [7]. Les patients ayant une association CHARGE ont également fréquemment des cardiopathies conotruncales. Le gène *CHD7* a récemment été identifié comme un gène majeur impliqué dans ce syndrome, avec une corrélation positive entre la présence de la mutation et celle d'une cardiopathie congénitale [8]. Enfin, des mutations de *JAGGED1*, *NKX2.5* et *FOG2* ont été identifiées chez des patients ayant des cardiopa-

thies conotruncales [9, 10]. Ainsi, l'hétérogénéité génétique des cardiopathies conotruncales est sous-tendue, non seulement par la multiplicité des gènes impliqués dans le développement de cette région, mais aussi par leurs rôles distincts dans la régulation des migrations cellulaires. La complexité de l'anatomie de la vascularisation pulmonaire des APSO, en fonction de leur association avec la délétion du chromosome 22q11.2 ou de mutations dans *JAGGED1*, témoigne de l'intrication de la génétique dans l'embryologie moléculaire des cardiopathies [11, 12]. Plusieurs gènes candidats d'IAA ont été identifiés dans les modèles animaux. En général, il existe un chevauchement des phénotypes dans ces modèles, entre l'IAA et le TAC. Par exemple, certains embryons déficients pour *Semaphorine3C* ont des IAA alors que d'autres ont un TAC [9].

Malpositions vasculaires ou ventricule droit à double issue

Nous définissons les malpositions vasculaires (MV) comme des malformations ayant des valves sigmoïdes aortique et/ou pulmonaire en relation anormale avec les valves atrioventriculaires. Le seul gène connu chez l'homme est *CFC1* [13]. Un grand nombre de mutations chez la souris est responsable de MV. En effet, les mutants *Cited2*, *Cryptic*, *Ece1*, *Endra*, *Pdgfra*, *Pitx2*, *Tgfb2*, *type IIB activin receptor*, *Pax3* et les mutants des récepteurs de l'acide rétinoïque (*RAR α* , *RAR β* et *RAR γ*) présentent tous des MV [9]. Les récepteurs de l'acide rétinoïque ont été impliqués dans beaucoup d'aspects du développement cardiaque incluant la maturation ventriculaire et la septation cardiaque.

TABLEAU 2 : ANOMALIES GENETIQUES AFFECTANT LE PHENOTYPE CARDIAQUE

Clinique	Phénotypes cardiaques	Génétique
Syndrome de Di George	CCT, anomalies des arcs	Del 22q1/11, TBX1
Syndrome de Noonan	SP, CMH, CIA, CIV, PCA, CAV, T4F	PTPN11
Syndrome LEOPARD	SP, CMH, TDC	PTPN11
Syndrome de Turner	COG	Monosomie X
Syndrome de Holt Oram	CIA, CIV, TDC	TBX5
Syndrome de Williams et Beuren	Sténose supravalvulaire aortique, SP, Sténose des branches pulmonaires, CIA, CIV	Del 7q1.123
Syndrome de Mowat Wilson	PCA, SP+CIV, SA+SP, CIA, APGA, T4F	ZFHXB
Syndrome de Smith Magenis	CIV, CIA, anomalies VAV, SA, SP, T4F, RVPA	
Syndrome de Kabuki	COG, CIA, CIV	
Syndrome CHARGE	CCT, CAV, CIA, CIV, PCA, COG, anomalies des arcs	CHD7

(AP) atrésie pulmonaire, (APGA) artère pulmonaire gauche aberrante, (APSI) atrésie pulmonaire à septum intact, (APSO) atrésie pulmonaire à septum ouvert, (AVP) agénésie des valves pulmonaires, (CAV) canal atrioventriculaire, (CCT) cardiopathies conotruncales, (CIA) communication interauriculaire, (CIV) communication interventriculaire, (CoA) coarctation de l'aorte, (CMH) cardiomyopathie hypertrophique, (COG) cardiopathies obstructives du cœur gauche, (IA) insuffisance aortique, (IAA) interruption de l'arche aortique, (IM) insuffisance mitrale, (MV) malposition vasculaire, (OU) oreillette unique, (PCA) persistance du canal artériel, (RVPA) Retour veineux pulmonaire anormal, (SA) sténose aortique, (SP) sténose pulmonaire, (TAC) tronc artériel commun, (T4F) tétralogie de Fallot, (TDC) trouble de conduction, (TGV) transposition des gros vaisseaux, (VAV) valves auriculo-ventriculaires, (VU) ventricule unique.

Remarque : Les cardiopathies conotruncales regroupent : T4F, APSO, AVP, IAA, TAC, CIV par malalignement et MV.

Les mutants *RARs* et leurs corécepteurs *RXRα* ont des défauts de la maturation ventriculaire dus à une accélération de la différenciation des cardiomyocytes. L'analyse détaillée des différentes souris déficientes pour *RXRα*, associée à des délétions de différents gènes *RAR*, a permis d'identifier leur rôle dans la septation des ventricules et de la voie efférente. L'hétérogénéité génétique des défauts d'alignement des gros vaisseaux est probablement due à l'hétérogénéité phénotypique des MV rendant leur nosographie complexe.

En effet, il est difficile de se prononcer sur la position normale ou anormale des gros vaisseaux, aux stades précoces. Ceci pourrait participer à une mauvaise interprétation des phénotypes cardiaques et risquer de proposer des gènes candidats par excès. Enfin, la fréquence des MV est probablement en rapport avec le nombre important de tissus impliqués dans l'alignement normal des gros vaisseaux.

Transposition des gros vaisseaux

La transposition des gros vaisseaux (TGV) résulte d'une discordance ventriculo-artérielle avec une continuité fibreuse entre l'artère pulmonaire et la valve mitrale. Les trois gènes connus pour la TGV chez l'homme sont *ZIC3*, *CFC1* et *PROSIT240* [13-15]. Cette cardiopathie, longtemps considérée comme typiquement sporadique et « accidentelle » sur le plan génétique, peut, elle aussi, être familiale et dominante. La souris mutée dans le gène *Perlecan* (*Hspg2* knock-out) est le modèle animal génétique le plus proche de la TGV simple, bien que les patients avec une mutation de *HSPG2* n'aient pas de cardiopathies [16]. Les souris ayant des mutations dans *Dvl2*, *Endra*, *Raldh2*, *Neuropilin-1*, *type IIB activin receptor* et *Pitx2* ont toutes des défauts incluant des TGV, suggérant un rôle des cellules de la crête neurale mais aussi de l'asymétrie droite-gauche dans cette pathologie [4, 9]. Aucune mutation de *PITX2* n'a été identifiée chez les patients avec TGV [17]. La TGV affecte la région conotruncale mais n'appartient pas au groupe des cardiopathies conotruncales, *strico sensu*. En effet, les modèles murins et l'identification de mutations humaines de gènes de latéralité, cités ci-dessus, démontrent qu'elle peut résulter d'un défaut segmentaire de latéralité droite-gauche. On explique ainsi pourquoi cette malformation n'est pas associée à la microdélétion 22q11.2, elle-même fréquemment associée aux autres cardiopathies intéressant la région conotruncale. L'analyse des mutants *Pitx2c* montre que la perturbation de l'asymétrie droite-gauche peut générer des phénotypes tels que la TGV, le tronc artériel commun ou le ventricule droit à double issue, renforçant l'idée que ces malformations peuvent procéder de différents mécanismes embryologiques : non seulement un défaut de septation de la région conotruncale en rapport avec une anomalie de migration des cellules de la crête neurale, mais aussi un défaut de rotation et d'alignement des gros vaisseaux avec les ventricules [4]. Ces constatations conduisent au concept « d'une cardiopathie-plusieurs mécanismes-plusieurs gènes ». Il explique l'hétérogénéité génétique de certaines cardiopathies par l'hétérogénéité des mécanismes.

Communication interauriculaire

La communication interauriculaire (CIA) correspond à un défaut de développement du septum interauriculaire, dont la formation dépend de plusieurs événements morphogénétiques régulés de manière spatiale et temporelle. Actuellement, quatre gènes de CIA, isolée ou syndromique, sont connus chez l'homme. *TBX5* dans le syndrome cardiosquelettique de Holt-Oram, *NKX2.5*, *GATA4* et *MYH6* [9, 18, 19].

Communication interventriculaire

Les différents composants du septum interventriculaire suggèrent une variété de mécanismes moléculaires aboutissant à la formation d'une communication interventriculaire (CIV). Ils sont encore mal connus, en particulier ceux régulant les mouvements morphogénétiques et la fusion entre les différentes structures du septum interventriculaire. Seule l'analyse anatomique rigoureuse d'une CIV (localisation et rapport avec les structures adjacentes) peut permettre d'identifier les mécanismes responsables de la malformation. La déhiscence peut siéger à différents endroits du septum interventriculaire. Les trois septa (inferius ou musculaire venant de l'apex, intermedium ou d'admission venant des valves atrioventriculaires, conal venant du conotruncus) se rejoignent au niveau d'une zone non musculaire, le septum périmembraneux. Des mutations dans *NKX2.5*, *TBX5* et *GATA4* ont été identifiées chez des patients ayant des CIV isolées ou syndromiques [9, 19]. Cette liste exclut les gènes isolés pour les CIV infundibulaires (apparentées aux cardiopathies conotruncales) ou les CIV d'admission (appartenant au groupe des canaux atrioventriculaires), qui seront détaillées plus loin. Là encore, les modèles murins fournissent des informations complémentaires sur la morphogenèse du septum interventriculaire. De plus, l'analyse du rôle des gènes invalidés chez la souris démontre l'hétérogénéité des mécanismes à l'origine des CIV. En effet, les défauts des mutants du récepteur de l'acide rétinoïque, *RXR α* , sont secondaires à des défauts épicaudiques ; ceux des mutants *Nf1* sont liés au rôle de la neurofibromine dans les coussins endocardiques ; et ceux des mutants *Pax3* sont dus au rôle de ce facteur dans la migration des cellules de la crête neurale [9].

Canal atrioventriculaire

Les canaux atrioventriculaires (CAV) sont, eux aussi, d'une très grande diversité anatomique. Chez l'homme, ils sont associés à des anomalies chromosomiques (trisomie 21, 18 et 13) ou à des syndromes génétiques connus pour lesquels des gènes ont été identifiés (Ellis van Creveld, Noonan, Smith-Lemli-Opitz, CHARGE). L'échographie anténatale d'expert, à la recherche de signes extracardiaques, permet de suspecter ces différents syndromes avec une très bonne sensibilité. Le diagnostic moléculaire fœtal ne sera justifié que si la cardiopathie est d'une particulière gravité ou si elle s'intègre dans un syndrome polymalformatif autorisant la réalisation d'une interruption thérapeutique de grossesse. Des mutations faux sens du gène *CRELD1*, codant une molécule d'adhésion cellulaire, ont été identifiées dans des formes familiales isolées ou à transmission dominante [20]. L'hétérogénéité génétique des CAV a permis l'analyse des relations phénotype-génotype. En effet, les phénotypes différentiels des CAV, en fonction du caryotype ou de leur anatomie donnant une orientation syndromique rapide, confirme qu'une cardiopathie peut résulter de la perturbation de plusieurs gènes. Les formes anatomiques plutôt favorables des CAV des enfants avec une trisomie 21, et les formes défavorables des CAV des enfants sans anomalie chromosomique, confirment l'existence d'une relation phénotype-génotype. L'équivalent murin de la trisomie 21 est la trisomie 16. Ces souris ont des formes de CAV différentes de celles retrouvées chez l'homme, mais l'analyse des trisomies 16 partielles murines permet progressivement de préciser la région cardiaque critique du chromosome 21 humain. Différents modèles murins monogéniques sont disponibles tels que *Fog2* (Friend of Gata2), *Chf1/hey2*, *RXR α* et *Bmp4* [9]. Les phénotypes cardiaques de ces souris couvrent le spectre connu des CAV chez l'homme. Cependant, la complexité du développement de la jonction et des valves atrioventriculaires fait que les correspondances « homme-souris » restent difficile à établir.

Cardiopathies obstructives gauches (Bicuspidie aortique, sténose aortique, coarctation aortique, rétrécissement mitral, hypoplasie du cœur gauche)

La principale anomalie génétique associée aux cardiopathies obstructives du cœur gauche (COG) est la monosomie X ou syndrome de Turner. Ces patientes ont une cardiopathie dans environ 30 % des cas, dont une grande majorité sont des coarctations de l'aorte [21]. Cependant aucun lien entre la monosomie X et ce type de cardiopathie n'a été fait à ce jour. D'autres anomalies chromosomiques ont été décrites telles que des trisomies ou des délétions partielles du chromosome 18, la délétion terminale du chromosome 11q (Syndrome de Jacobsen), le syndrome de Kabuki et le syndrome de Williams et Beuren (délétion 7q23), où la perte du gène de l'élastine codant une protéine de la média vasculaire explique la sténose supra-valvulaire aortique [21]. Enfin, des mutations ponctuelles dans le gène *NKX2.5* ont également été identifiées chez des patients non apparentés, ayant une coarctation de l'aorte ou des hypoplasies du cœur gauche [22]. L'hypothèse génétique est donc séduisante, mais ce sont probablement des interactions entre des phénomènes génétiques et épigénétiques qui expliquent le développement de ce groupe de cardiopathies. En effet, sur le plan hémodynamique, on peut décrire les COG comme un groupe hétérogène d'anomalies anatomiques, avec un spectre de gravité allant de la bicuspidie aortique à l'hypoplasie du ventricule gauche, en passant par la sténose et la coarctation aortique. Ce spectre illustre parfaitement la notion de continuum phénotypique. Il est admis que le développement des cavités cardiaques, et des vaisseaux qui en sortent, est lié au débit sanguin fœtal qui les traverse. Ainsi une réduction du débit dans le cœur gauche peut conduire à une hypoplasie du cœur gauche ou à une coarctation. L'idée que ces cardiopathies appartiennent à un même groupe embryologique a été montrée sur plusieurs arguments : récurrence de gravité différente familiale, évolutivité prénatale des COG et enfin très récemment, identification de mutations du gène *NOTCH1* dans deux familles. L'une avait un enfant avec une hypoplasie du cœur gauche et l'autre, un enfant avec une sténose valvulaire aortique [21]. De plus, il a été montré que les calcifications prématurées des valves aortiques bicuspidées sont dues, en partie, à une haploinsuffisance de *NOTCH1*. *HEY1* et 2, cibles directes de *NOTCH1*, sont impliqués dans la valvulogénèse et la vasculogénèse. Des expériences menées chez la souris et le poisson zèbre suggèrent leur rôle dans la genèse des COG [23].

Sténose pulmonaire

La sténose pulmonaire (SP) est fréquente dans le syndrome de Noonan. Des mutations faux-sens du gène *PTPN11* sont présentes dans environ 50 % des cas. Ce syndrome fait partie d'un spectre comprenant les syndromes LEOPARD, cardiofaciocutané (CFC) et de Costello. Actuellement, seuls les syndromes de Noonan et LEOPARD sont associés à des mutations de *PTPN11* [23]. Une analyse génotype-phénotype révèle que, de façon significative, les SP sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Noonan avec mutation *PTPN11* que chez les patients non mutés [24]. Ce gène code une protéine, SHP-2, impliquée dans la valvulogénèse des valves semi-lunaires. L'intérêt de l'échographie cardiaque spécialisée est de définir précisément la forme anatomique de la sténose pulmonaire, étape indispensable pour l'identification du syndrome associé. En effet, une dysplasie valvulaire pulmonaire est un marqueur anatomique spécifique du syndrome de Noonan, jamais observée chez les patients non syndromiques présentant une sténose valvulaire pulmonaire. Cependant, la recherche anténatale de la mutation *PTPN11* du syndrome de Noonan n'est pas justifiée avant la naissance.

CONCLUSION

L'expertise échographique d'un patient ayant une cardiopathie congénitale est un préalable indispensable avant la réalisation d'une étude cytogénétique pré ou postnatale. La description du phénotype cardiaque doit être d'une grande précision anatomique pour permettre un conseil génétique aussi précis que possible. Les signes extracardiaques permettent de poser fréquemment un diagnostic syndromique comme dans le syndrome de Di George. Le diagnostic échographique ne dispense pas encore de l'étude cytogénétique, pour que soit proposée une interruption médicale de grossesse. L'exception principale à l'étude cytogénétique est indiscutablement la découverte anténatale d'une TGV. La récente identification du second champ cardiaque chez la souris et le poulet, ainsi que les travaux en cours sur les gènes régulant sa participation dans la formation du cœur, nous permet de proposer des données moléculaires supplémentaires sur les cardiopathies congénitales et devrait nous permettre, prochainement, de proposer de nouveaux gènes candidats. Enfin, en raison du risque connu de récurrence de cardiopathie congénitale, il faut proposer, de façon systématique, un conseil génétique et un suivi échographique anténatal d'expert aux familles ayant un enfant avec une cardiopathie congénitale (Tableau 3).

TABLEAU 3 : DIAGNOSTIC ANTENATAL
DE CARDIOPATHIES CONGENITALES

Les règles d'or
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic anténatal de cardiopathie = Enquête cyto-génétique 2. Cardiopathie congénitale = 15 % d'anomalie génétique associée 3. Indication d'un caryotype standard, à la recherche d'une anomalie de nombre ou de structure chromosomique devant toute cardiopathie, exceptée la transposition simple des gros vaisseaux, après confirmation du phénotype par un expert (diagnostic différentiel de malposition vasculaire). 4. Indication d'une recherche de microdélétion 22q11.2 en présence de toute malformation conotruncale (interruption de l'arche aortique (IAA), tronc artériel commun (TAC), tétralogie de Fallot (T4F), atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO), agénésie des valves pulmonaires (AVP), communication interventriculaire (CIV) avec malalignement du septum conal ou malposition vasculaire (MV). 5. Aucune indication de recherche d'anomalie génique sans réalisation préalable d'une échographie d'expert recherchant des signes extra-cardiaques associés. 6. Aucune indication de diagnostic génétique pré-implantatoire. 7. Risque de récurrence = Echographie au 4ème mois pour toute grossesse ultérieure

F. Bajolle, D. Bonnet

Centre de Référence « Malformations Cardiaques Congénitales Complexes », Service de Cardiologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades AP-HP, 149 rue de Sèvres 75015 Paris, France.

Tel : +33-1-44-49-43-47; Fax : +33-1-44-49-43-40 (fanny.bajolle@nck.aphp.fr)

RÉFÉRENCES

1. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005;6:826-35.
2. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996;20:465-72.
3. Kirby ML, Turnage KL, Hays BM. Characterization of conotruncal malformations following ablation of "cardiac" neural crest. *Anat Rec* 1985;213:87-93.
4. Bajolle F, Zaffran S, Kelly RG, Hadchouel J, Bonnet D, Brown NA, et al. Rotation of the myocardial wall of the outflow tract is implicated in the normal positioning of the great arteries. *Circ Res* 2006;98:421-8.
5. Ward C, Stadt H, Hutson M, Kirby ML. Ablation of the secondary heart field leads to tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Dev Biol* 2005;284:72-83.
6. Baldini A. Dissecting contiguous gene defects: TBX1. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15 :279-84.
7. 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.
8. Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, Baas AF, Kapusta L, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet* 2006;43:306-14.
9. Gruber PJ, Epstein JA. Development gone awry : congenital heart disease. *Circ Res* 2004;94:273-83.
10. McElhinney DB, Geiger E, Blinder J, Benson DW, Goldmuntz E. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1650-5.
11. Boudjemline Y, Fermon L, Le Bidois J, Villain E, Sidi D, Bonnet D. Can we predict 22q11 status of fetuses with tetralogy of Fallot ? *Prenat Diagn* 2002;22:231-4.
12. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome : a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004;109:1354-8.
13. Goldmuntz E, Bamford R, Karkera JD, dela Cruz J, Roessler E, Muenke M. CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet* 2002;70:776-80.
14. Chhin B, Hatayama M, Bozon D, Ogawa M, Schon P, Tohmonda T, et al. Elucidation of penetrance variability of a ZIC3 mutation in a family with complex heart defects and functional analysis of ZIC3 mutations in the first zinc finger domain. *Hum Mutat*. 2007 Feb 12;28(6):563-570
15. Muncke N, Jung C, Rudiger H, Ulmer H, Roeth R, Hubert A, et al. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). *Circulation* 2003;108:2843-50.
16. Arikawa-Hirasawa E, Le AH, Nishino I, Nonaka I, Ho NC, Francomano CA, et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. *Am J Hum Genet* 2002;70:1368-75.
17. Muncke N, Niesler B, Roeth R, Schon K, Rudiger HJ, Goldmuntz E, et al. Mutational analysis of the PITX2 coding region revealed no common cause for transposition of the great arteries (dTGA). *BMC Med Genet* 2005 May 12;6:20.
18. Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ, Packham EA, Honeyman L, Loughna S, et al. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat Genet* 2005;37:423-8.
19. Garg V, Kathiriyia IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003; 424:443-7.
20. Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, Reller MD, Jones MA, Steiner RD, et al. Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet* 2003;72:1047-52.
21. Bajolle F, Bonnet D. Malformations obstructives du cœur gauche et génétique. *Arch Mal Coeur* 2006;99:494-6.
22. Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T, Chandar S, McKenzie F, Taylor P, et al. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2072-6.
23. Weismann CG, Gelb BD. The genetics of congenital heart disease: a review of recent developments. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:200-6.
24. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt L, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome : molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002;70:1555-63.