

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de Abou Bekr Belkaid TLEMCEN

Faculté de médecine Benzerdjeb Benaouda

CHU DAMERJI TIJANI TLEMCEN



Département de Médecine

Service de pédiatrie A -EHS mère et enfant- Tlemcen

MEMOIRE DE FIN DE CURSUS

Présenté par

BELARIBI MOHAMMED JAMAL EDDINE

BENDJEDID ABDELKHALIQ

GHRIEB LAATRA

GHOMRI BOUCHRA

*En vue de l'obtention du **Diplôme de docteur de médecine***

Thème

CARDIOPATHIES CONGENTALES CHEZ LES TRISOMIQUES 21

Encadré par :

Docteur **KADOUR ABDELILAH**

Maître assistant EHS MERE ET ENFANT TLEMCEN

Année universitaire 2019-2020

Dédicaces

On dédie ce mémoire à :

Nos parents et à nos cher frères et sœurs, que dieu les protège.

Nos grands-parents, nos tentes et oncles, chacun par son prénom, ainsi qu'à toute la famille sans aucune réserve, ils nous ont donné de leur volonté et force pour continuer mes études.

A tous nos cousins, cousines, amis, amies.

Tous les enseignants qui ont marqué notre parcours universitaire.

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance que je dois aux personnes qui ont participé de près ou de loin à la réussite de ce travail.

Remerciements

Tout d'abord nous remercions « Allah » le tout puissant de nous avoir donnée la force pour réaliser ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier sincèrement notre encadreur, Dr **KEDDOUR ABDALILAH**, maître assistant au EHS mère et enfant Tlemcen et enseignant dans la faculté de médecine de Tlemcen tant d'avoir accepté de nous encadrer que pour nous avoir accordé sa confiance, et au temps qu'il nous a consacré pour réaliser notre travail. Merci de nous avoir guidé et conseillé tout au long de ce semestre.*

Toute notre gratitude et notre considération s'adressent aux personnels administratifs du service de pédiatrie A, pour leurs accueils, aide et générosité

A la fin nous présentons nos sincères remerciements aux ensembles de médecins du service pour leurs coenseignes, dévouements, ainsi que tous nos amis pour leur aide sans conditions et pour leur amitié.

Liste des Abréviations

CIV = Communication inter auriculaire

CIA = Communication Inter ventriculaire

CAV = Canal Atrio Ventriculaire

HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire

ECG = Electrocardiogramme

CC = Cardiopathie Congénitale

PCA = Persistance du Canal Artériel

HVD = Hypertrophie Ventriculaire Droite

HVG = Hypertrophie Ventricule Gauche

HAG = Hypertrophie Auriculaire Gauche

T4F = Tétralogie de Fallot

V2 = Volumes

HTA = Hypertension Artérielle

BDC = Bruit du Cœur

PC = Périmètre Crânien

DP = débit pulmonaire

DS = débit systémique

AFP = alpha foetoprotéine

BB = bloc de branche

IA = insuffisance aortique

IM = insuffisance mitrale

IC = insuffisance cardiaque

PAP = pression artérielle pulmonaire

PFO = foramen ovale pulmonaire

Liste de figures

Figure 01 : la relation entre le risque de donner naissance à un trisomique et l'âge maternel.	06
Figure 02 : Fécondation et trisomie 21 libre	08
Figure 03 : Erreurs de la méiose et trisomie 21	09
Figure 04 : translocation chromosomique responsable de l'apparition du phénotype du syndrome de Down	11
Figure 05 : translocation de novo et translocation héritée	12
Figure 06 : tube cardiaque primitif	23
Figure 07 : formation de la boucle cardiaque -looping-	24
Figure 08 : particularités de la circulation fœtale	26
Figure 09 : classification mécanistique de Clarck	31
Figure 10 : facies particuliers du syndrome de di George	37
Figure 11 : syndrome de williams Beuren	39
Figure 12 : syndrome de noonan	40
Figure 13 : Syndrome d'Alagille	41
Figure 14 : Syndrome d'Ellis-van Creveld	42
Figure 15 : syndrome de Turner	44
Figure 16 : caryotype du syndrome de Turner	44
Figure 17 : syndrome de Charge	46
Figure 18 : Syndrome de Costello	47
Figure 19 : Syndrome de Patau	48
Figure 20 : facies particulier du syndrome de Patau	48
Figure 21 : caryotype du syndrome de Patau	48
Figure 22 : caryotype de la trisomie 21	49
Figure 23 : facies mongoloïde	50
Figure 24 : Syndrome de down : excès de peau au niveau de la nuque	50

Figure 25 : aspect radiologique d'une communication interventriculaire large	54
Figure 26 : cœur en sabot	54
Figure 27 : échographie 2D transposition des gros vaisseaux	55
Figure 28 : aspect échographique du ventricule unique	55
Figure 29 : coupe longitudinale grand axe communication inter-auriculaire	56
Figure 30 : échographie doppler a codage couleur communication inter-ventriculaire basse	57
Figure 31 : manœuvre de Rashkind	59
Figure 32 : répartition annuelle des taux des cardiopathies congénitales et des trisomie 21	66
Figure 34 : antécédents des patients atteints d'une cardiopathie congénitale	69
Figure 35 : antécédents des parents	70
Figure 36 : motifs de consultation à l'UMP	71
Figure 37 : signes fonctionnels remarqués chez les patients	72
Figure 38 : état générale des patients	72
Figure 39 : les signes cliniques observés	73
Figure 40 : les différentes pathologies observées en ECG	74
Figure 41 : les anomalies observées lors de la réalisation d'une echocoeur	75
Figure 42 : variance des anomalies biologiques retrouvés	76
Figure 43 : le diagnostic étiologique des cardiopathies congénitales retrouvées	77
Figure 44 : les différents traitements proposés pour les patients	77
Figure 45 : le profil pronostic des patients	78

Liste des tableaux

Tableau 01 : interprétation du triple test	17
Tableau 02 : interprétation du quadruple test	18
Tableau 03 : les méthodes de dépistage de la trisomie 21	19
Tableau 04 : répartition annuelle des taux des cardiopathies congénitales et des trisomie 21	66
Tableau 05 : répartition des cardiopathies chez les trisomiques selon le sexe	67
Tableau 06 : Fréquence des cardiopathie congénitales (Revue de la littérature)	82
Tableau 07 : Répartition globale des cardiopathies congénitales selon le sexe	83
Tableau 08 : Cardiopathies au cours des embryopathies	85
Tableau 09 : Causes non génétiques des malformations cardiaques	85
Tableau 10 : Age maternel des enfants porteurs de cardiopathies congénitales (Revue de la littérature).	88
Tableau 11 : Cardiopathies Congénitales : Notion de consanguinité. (Revue de la littérature).	89
Tableau 12 : Anomalies chromosomiques et anomalies cardiovasculaires	91
Tableau 13 : Un gène unique cause des cardiopathies familiales isolées	94
Tableau 14 : Cardiopathies congénitales et syndromes associés	95
Tableau 15 : Syndromes associés aux cardiopathies congénitales	96

Liste des annexes

Annexe 1 : International Classification of Diseases, Version-10	113
Annexe 2 : Classification des malformations congénitales, 17ème rang de la classification ICD-10	113
Annexe 3 : Classification des Cardiopathies congénitales selon EUROCAT	114
Annexe 4 : Anatomie des cardiopathies congénitales	116

Table des matières

INTRODUCTION	01
THEORIE	03
A-TRISOMIE 21	04
B-CARDIOPATHIE CONGENITALE	22
C-MATERIEL ET METHODES	62
-TYPE D'ETUDE	63
-POPULATION ET NOMBRE DE CAS	63
-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	63
-OBJECTIF DE L'ETUDE : rechercher la relation entre cardiopathie congénitale et trisomie 21	63
-CRITERE DE JUGEMENT : ECHO-CŒUR	63
-CRITERES D'INCLUSIONS : TOUS LES TRISOMIQUES ADMIS POUR IC OU AUTRE	64
TOUS LES NOUVEAUX NEES ADMIS AU SERVICE DE NEONATOLOGIE	
-CRITERES D'EXCLUSION : TRISOMIQUE SANS ECHOCOEUR	64
DOSSIER INEXPLOITABLE	
-DIFFICULTES	64
RESULTAT PRATIQUE	65
A-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE 'AGE SEX REGION, AGE ET ATCD DE LA MAMAN, ATCD PERSONNELS	66
B-CLINIQUE	70
-MOTIF DE CONSULTATION	70
-SIGNES FONCTIONELS	71
-SIGNES PHYSIQUES	72
C-PARACLINIQUE	73

-ECG	73
-TELETHORAX	74
-ECHOCOEUR	74
-CARYOTYPE	75
-BIOLOGIE	75
-PROFIL ETIOLOGIQUE	76
-PROFIL THERAPEUTIQUE	77
-PROFIL PRONOSTIC	78
DISCUSSION	79
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE	99
ANNEXES	112
RESUME	119
ABSTRACT	120
ملخص	121

INTRODUCTION

Chaque an un nouveau-né sur 33 est touché par une malformation congénitale.[1]

Elles sont responsables de grossesses arrêtées, d'avortements spontanés, de naissances d'enfants mort-nés et elles sont impliquées dans la mortalité et l'incapacités chez les enfants de moins de cinq ans. Elles constituent une menace vitale, entraîner des incapacités sur le long terme et avoir un impact préjudiciable sur les individus, leur entourage, les systèmes de santé et la société.

Les cardiopathies congénitales constituent avec les anomalies du tube neural, le type de malformations congénitales le plus fréquemment mise en évidence. Elles ont une prévalence totale comprise entre 6 et 8 pour 1 000 naissances. [2-3]

Il est à noter que parfois il est difficile à trouver une cause liée au diagnostic, les étiologies associées à ces cardiopathies congénitales peuvent être associées à une anomalie chromosomique comme le syndrome de DOWN 'trisomie 21', qui est d'ailleurs la troisième anomalie congénitale la plus fréquente dans le monde. Ou d'origine non chromosomique, c'est-à-dire syndromique génique comme la maladie de Di George, ou syndromiques non géniques comme celles liées à l'environnement, ou dues à des agents infectieux ou à des tératogènes.[4]

En général, l'échographie pose le diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales dans le monde mais qui reste très variable et sensible au nombre d'échographies fœtales réalisées.[5]

Le recours à l'interruption médicale de grossesse pour malformation fœtale dont les cardiopathies congénitales représente l'une des raisons principales ne prend place que lorsque le diagnostic prénatal est fait, les cardiopathies congénitales représentent une des raisons principales du.[6]

C'est à cause de cela que les cardiopathies congénitales représentent un véritable danger et un enjeu de santé publique conséquent qu'il est important de prendre en charge approfondissant nos connaissances sur leur épidémiologie, leurs facteurs de risques et leur détection afin de prévenir leurs complications à l'origine de 6% de morts périnatales et de 50% de la mortalité infantile.[7]

La trisomie 21 ou syndrome de Down est provoquée par une anomalie génétique : la présence d'un chromosome 21 supplémentaire dans les cellules de la personne atteinte. et parmi les manifestations qu'il donne on constate la présence des cardiopathies [8] Sachant que, malgré un progrès médical en terme de performance diagnostique

échographique, la prévalence des cardiopathies congénitales en Algérie reste limitée ces dernières années

Dans ce contexte la question qui se pose : quelle la relation entre les cardiopathies congénitales et la trisomie 21 ? est-ce que chaque nouveau-né avec une cardiopathie est génétiquement prédisposé à avoir un patrimoine génétique de trisomie 21 ? et contrairement est ce que chaque trisomique 21 a obligatoirement une cardiopathie congénitale ?

Pour répondre plus précisément à ces questions, nous poursuivrons l'étude de la prévalence des cardiopathies congénitales ainsi des trisomie 21 et la prévalence de leur association à Tlemcen dans la période entre 2017/2019. Nous comparerons ensuite les résultats avec ceux des données théoriques.

Nous réaliserons une brève présentation des cardiopathies congénitales ainsi de la trisomie 21

THEORIE

A-TRISOMIE 21

Définition :

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une atteinte congénitale due à l'aberration chromosomique la plus fréquente, qui est caractérisée par la présence d'un chromosome supplémentaire au niveau de la paire 21 du génotype de la personne atteinte (donc une cellule somatique portera 47 chromosomes au lieu d'en avoir 46). Il en résulte de cette modification du génotype, une panoplie de manifestations cliniques du phénotype plus ou moins grave, d'ailleurs elle est la principale cause génétique d'arriération mentale, de cardiopathie congénitale ainsi que des malformations rénales, ce qui influence la qualité de vie de l'individu atteint. (1)

Cependant, la qualité d'accompagnement des parents ainsi de la personne atteinte et ce depuis le diagnostic prénatal jusqu'à l'âge d'adulte de ces personnes leur a permis une meilleure qualité de vie.

L'histoire de la trisomie 21 :

La trisomie 21 fut constatée pour la 1ère fois exactement en 1832 par le psychiatre français Jean Etienne ESQUIROL mais pas comme une maladie génétique ou organique mais plutôt une maladie mentale.

32 ans après, un livre sera publié par Dr Edouard SEGUIN qui fait pour la 1ère fois et avec exactitude une description d'un visage typique chez un groupe d'enfant dont le deuxième caractère commun apparent était l'arriération mentale.

En 1866 et sur les mêmes pas Dr John Langdon Haydon DOWN psychiatre et responsable d'enfants arriérés mentaux publie son travail sur lequel il identifie les caractéristiques communes chez un certains sous-ensemble de personne avec une arriération mentale qu'il a qualifié de « mongoliens » en s'inspirant de leurs ressemblances aux personnes de la Mongolie. (15)

En 1876 une première description physique et neuropathologique complète de la maladie est réalisée par FRASER et MITCHELL, qui ont avancé la théorie de la proportionnalité existante entre l'âge de la mère et le risque d'avoir un bébé trisomique. (16)

Les études ont été poursuivies sur ces enfants particuliers et une panoplie de causes a été suspectées, mais l'origine chromosomique n'a été posée qu'en 1932 par Pertrus J. Waardenburg suivi par Adrien

bleyer en 1934 et G. fanconi en 1938 (17).

En 1952 la nature de l'aberration chromosomique de la trisomie 21 libre, fut comprise par Jérôme Lejeune et Patricia jacobs qui travaillaient indépendamment. Les autres origines de la trisomie 21 (translocation et mosaïque) ne seront connues qu'en 1961.

Dans la même année un groupe de généticiens proposent que la nomination mongolisme soit remplacée par le syndrome de DOWN, 4 ans plus tard, l'organisation mondiale de la santé confirme cette désignation qui sera recommandée par l'institut national de la santé des Etats-Unis lors d'une conférence pour la normalisation des appellations des maladies en 1974.

Depuis, beaucoup de travaux ont été élaborés pour mieux comprendre et identifier cette anomalie génétique et ceci grâce au développement de la cytogénétique et décryptage du chromosome 21.

Épidémiologie :

Sexe ratio : 1,5

Pas de variation géographique ou ethnique ni saisonnière

On manque des éléments épidémiologiques spécifique à l'Algérie

la relation entre la trisomie 21 , le sexe féminin et l'âge maternel :

Depuis les 1eres études intéressant la trisomie 21, la genèse de cette atteinte a été étroitement liée au sexe féminin, d'ailleurs dans 80 % des cas le chromosome surnuméraire provient de la mère, ceci a été expliqué par des études cytogénétique portées sur les ovocytes humains, et qui ont conclu que le pourcentage global des anomalies chromosomique en nombre dans les ovocytes humains est de 24 % d'environ, ce qui énormément plus élevé à celui des spermatozoïdes humains. (21)

De plus, la probabilité de donner naissance à un enfant trisomique évolue en crescendo et d'une manière exponentielle avec l'âge maternel, le risque est à 1/2000 à l'âge de 20 ans, puis il augmente progressivement et lentement jusqu'à l'âge de 35 ans pour atteindre le 1/300, au-delà de cet âge , le risque augmente d'une manière très significatif , pour atteindre le 1 % entre 40-45 ans et 2 % après 45 ans .

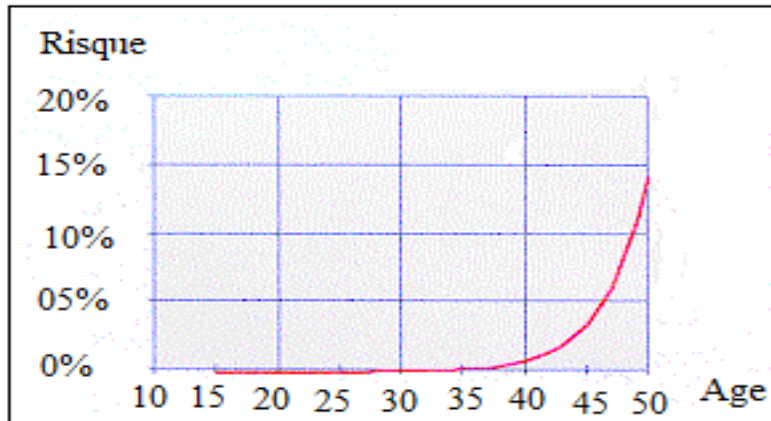
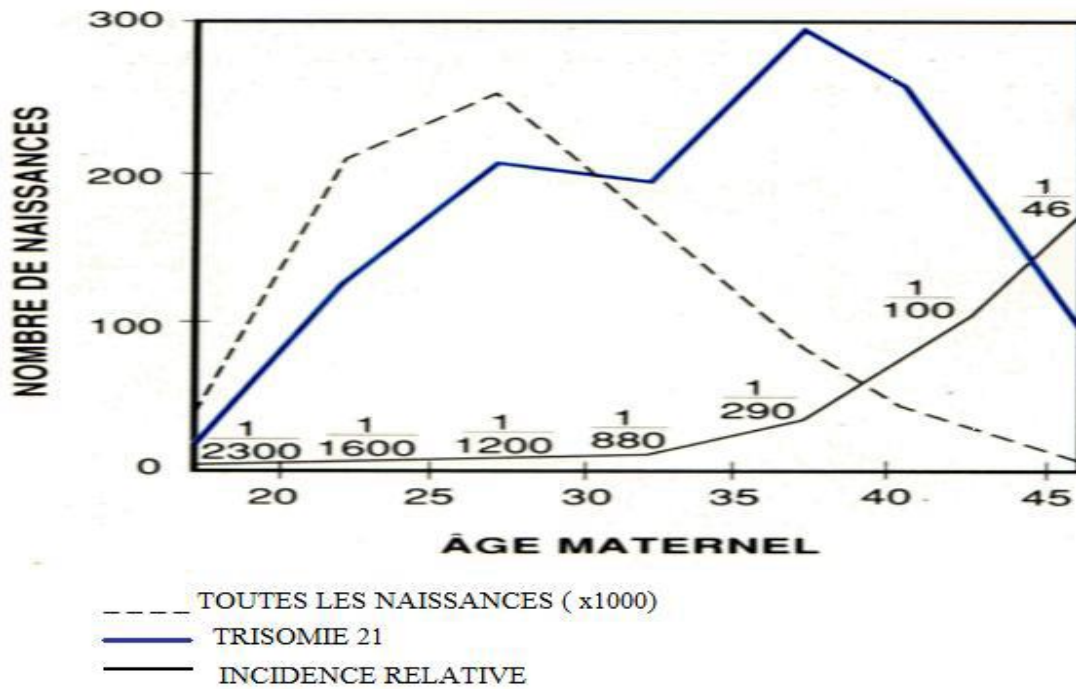


Figure 01 : la relation entre le risque de donner naissance à un trisomique et l'âge maternel.

Bien qu'il n'y a pas encore une explication à cette relation avec certitude, mais 3 hypothèses ont été proposées :

- 1ere hypothèse : la stagnation des ovocytes au niveau des ovaires depuis l'enfance, contrairement aux spermatozoïdes qui sont en perpétuel renouvellement, et le fait que l'ovogenèse passe par une prophase méiotique d'une très longue durée engendre le vieillissement des ovocytes surtout vers la fin de l'âge fertile, ces ovocytes vieux sont les plus susceptibles de porter un chromosome surnuméraire ou sous-numéraire
- 2eme hypothèse : cette hypothèse se base sur les mécanismes de sélection naturelle, par lesquels la plupart des embryons malformés sont éliminés dans un produit d'avortat, et donc propose que l'âge maternel n'affecte pas surtout le nombre des chromosomes, mais il perturbe plutôt le mécanisme de sélection intra-utérine, et il diminue le processus d'élimination, ce qui aura pour résultat qu'il ne reconnaît plus l'embryon trisomique comme un conceptus anormal.
- 3ème hypothèse : madame André cholette (médecin pathologiste au niveau du centre hospitalier de Chicoutimi) propose qu'il ne s'agit pas réellement d'une perturbation du mécanisme de sélection intra-utérine, mais vu que les malformations engendrées par la trisomie 21 ne sont pas aussi graves que d'autres atteintes, cette pathologie n'a pas été reconnue par le système de sélection, et au lieu d'éliminer le fœtus anormal dans un produit d'avortat, le système lui a rendu à terme



Trisomie 21 et la génétique

La majorité des références définissent la trisomie 21 comme une aberration chromosomique décrite par la présence d'un chromosome surnuméraire au niveau de la paire 21 du caryotype de la personne atteinte.

En 1974, Neibuhr pose une nouvelle thèse sur la possibilité que le syndrome de down soit causé par la duplication de seulement quelques gènes des milliers de gènes qui constituent le chromosome 21 et ça concerne exactement les gènes de la band q22. (9)

Au début des années 1990, le développement de la cytogénétique et le clonage positionnel ont permis l'obtention des cartes génétiques et physiques du chromosome 21. Pendant l'année 2000, 62 chercheurs ont pu séquencer et puis décrypté chromosome, qui s'est avéré très pauvre en gènes, ce qui demeure une grande découverte qui permet de travailler sur les gènes responsables des signes cliniques de la trisomie 21. (9)

Origine et type de trisomie 21 :

La mitose est le processus qui assure la multiplication des cellules somatiques chez l'être humain pour donner naissance à deux cellules filles à partir d'une cellule mère, dont chacune porte 46 chromosomes. Quant à la méiose est le processus de division cellulaire qui réduit le nombre de

chromosome au niveau du noyaux de moitié pour donner naissance à deux cellules germinales (spermatozoïde et ovule), dont chacune contient 23 chromosomes.

A- la trisomie 21 libre

La formation d'un zygote normale qui contient 46 chromosomes résulte de la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde lors de la fécondation, contenant chacun 23 chromosomes, le zygote subit par la suite une série de mitoses successives pour donner naissance à un ensemble de cellules somatique identiques, contenant chacune 46 chromosomes.

Parfois, un des gamètes paternels qui vont se fusionner contient un chromosome supplémentaire (c'est l'ovule maternelle dans 95 % ou le spermatozoïde paternel dans 5 % des cas) donc 24 chromosomes au lieu d'en avoir 23, ce qui va donner naissance à un zygote contenant 47 chromosomes. C'est ce qui définit la trisomie 21 libre. (18)

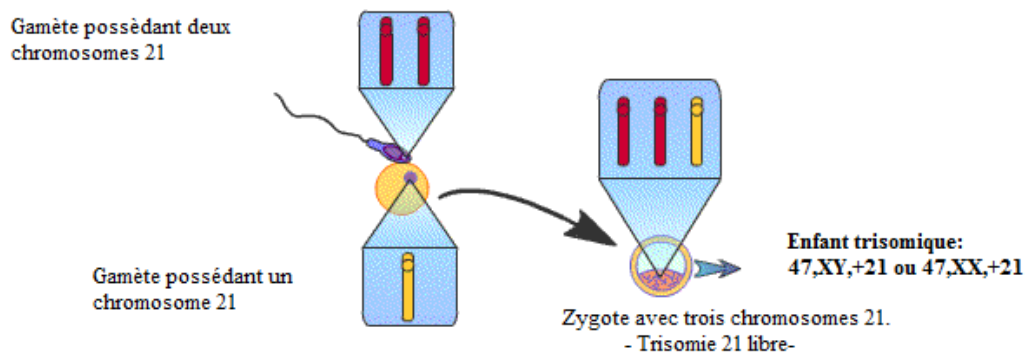


Figure 2 : Fécondation et trisomie 21 libre (17)

L'anomalie qui est à l'origine de la présence d'un chromosome 21 surnuméraire peut survenir durant la 1ere division de la méiose, ce qui est le cas majoritaire avec 70 % à 80 % des cas, et dans 75 % des cas, ça se produit chez la mère, ce défaut se fait par une non-disjonction des chromosomes homologues, ou alors une non-disjonction des chromatides sœurs lors de la 2eme division de la méiose dans 20 à 30 % des cas. (Figure 3) (9,19,20)

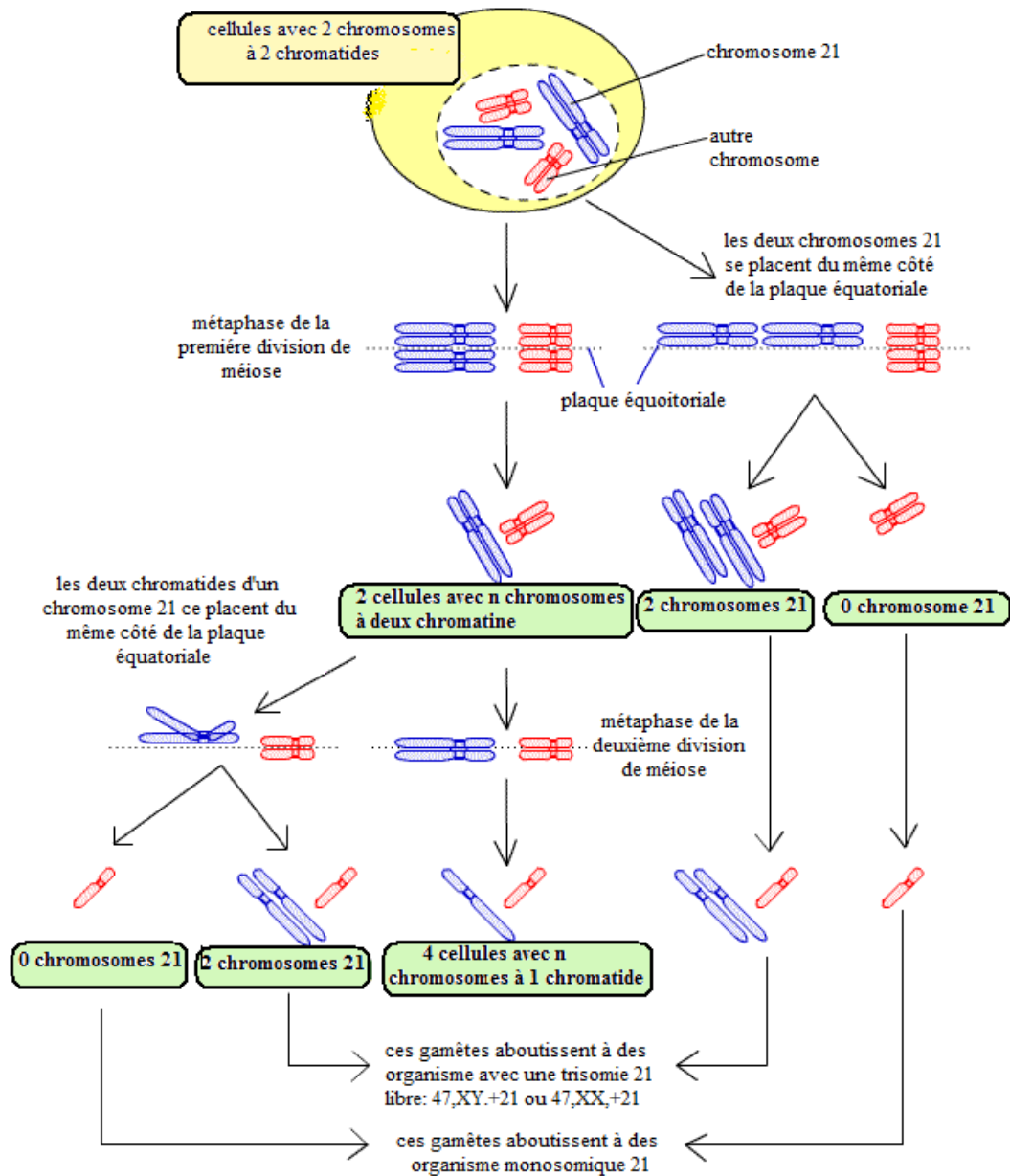


Figure -3 : Erreurs de la méiose et trisomie 21

La méiose normale est définie par un déroulement chronologique bien précis. Schématisée au centre avec de part et d'autre les défauts de positionnement de chromosomes et leurs conséquences. Si un gamète possède 02 chromosomes 21 lors de la fécondation il donnera naissance à un zygote qui en porte 03, est donc un individu trisomique. L'obtention d'un zygote avec un seul chromosome se fait de la même manière, mais les individus monosomiques ne sont pas viables c'est pour cette raison que ce genre de cas n'est pas observé à la naissance. (17)

B- autre type de la trisomie 21

Parfois, et plus rarement, la trisomie 21 peut ne pas résulter de la présence d'un chromosome surnuméraire, et il peut s'agir soit :

- d'une mère trisomique 21 qui peut transmettre à son enfant un ou deux chromosomes 21 (le risque n'est pas présent pour un homme trisomique parce qu'il est stérile) (3)
- ou d'une non-disjonction qui a eu lieu lors d'une division mitotique au lieu d'une division méiotique (ce qui est le cas pour la trisomie 21 libre), ce défaut peut se produire :

- * chez une mère seine durant la division mitotique d'une cellule précurseur des ovocytes.

- * pour 2 % des cas ce défaut a eu lieu au début du développement embryonnaire du trisomique lui-même, dans ce cas-là, la trisomie peut être présente dans seulement une partie des cellules de l'individu, constituant ce qu'on appelle la trisomie mosaïque. (9)

Le nombre de cellules atteintes dépend surtout du moment de la survenue de la non-disjonction, plus cet accident mitotique sera tardif, moins sera le nombre des cellules atteintes. Les cellules ayant un chromosome 21 supplémentaire et par erreur de division cellulaire donneront naissance à des cellules filles portant soit 45 chromosomes, soit 47 chromosomes (le cas de la trisomie), les cellules à 45 chromosomes ne sont pas viables et donc seules les cellules à 47 chromosomes vont se multiplier et elles seront responsables du phénotype du trisomique 21 qui sera beaucoup moins marqué que celui d'un individu à trisomie 21 libre (8,17)

Toutefois la trisomie 21 peut être dû à une translocation chromosomique, ce qui est le cas pour 3 % des trisomie 21, cette translocation peut être :

Dans la majorité des cas (ce qui représente 95%des cas) d'une translocation robertsonienne : c'est une anomalie chromosomique caractérisée par l'attachement de certains chromosomes à d'autres chromosomes.

La plus commune et qui est présente dans 60% des cas est un réarrangement entre les grands acrocentriques des chromosomes 13, 14 ou 15 avec le chromosome 21, et pour plus que les deux tiers des cas il s'agit du chromosome 14, prédominée par les translocations de novo.

Pour les 40 % des cas restants, il s'agit d'un réarrangement entre les petits acrocentriques des chromosomes 21 et 22, elle peut être réciproque comme le cas dans 5 % des cas. Cette atteinte est majoritairement héritée (9)

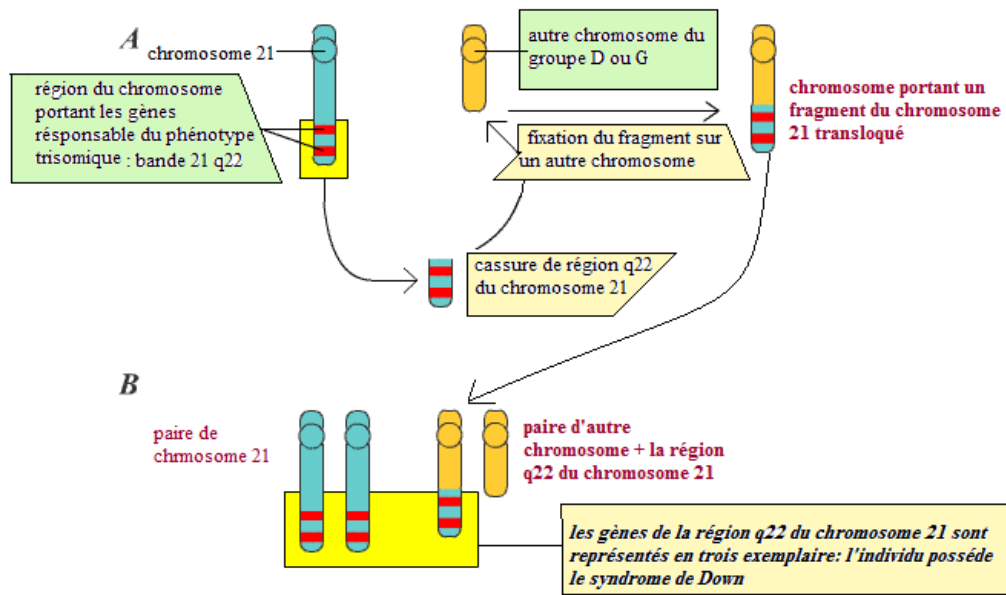


Figure 4 : Translocation chromosomique responsable de l'apparition du phénotype du syndrome de Down

A -schématisation d'une translocation d'un fragment du chromosome 21 vers un autre chromosome
 B – représentation du résultat de la coprésence d'un fragment du chromosome 21 et d'une paire de chromosomes 21 dans la même cellule.

La translocation est dans la majorité des cas de novo mais elle peut aussi être héritée d'un comme des deux parents (figure 05)

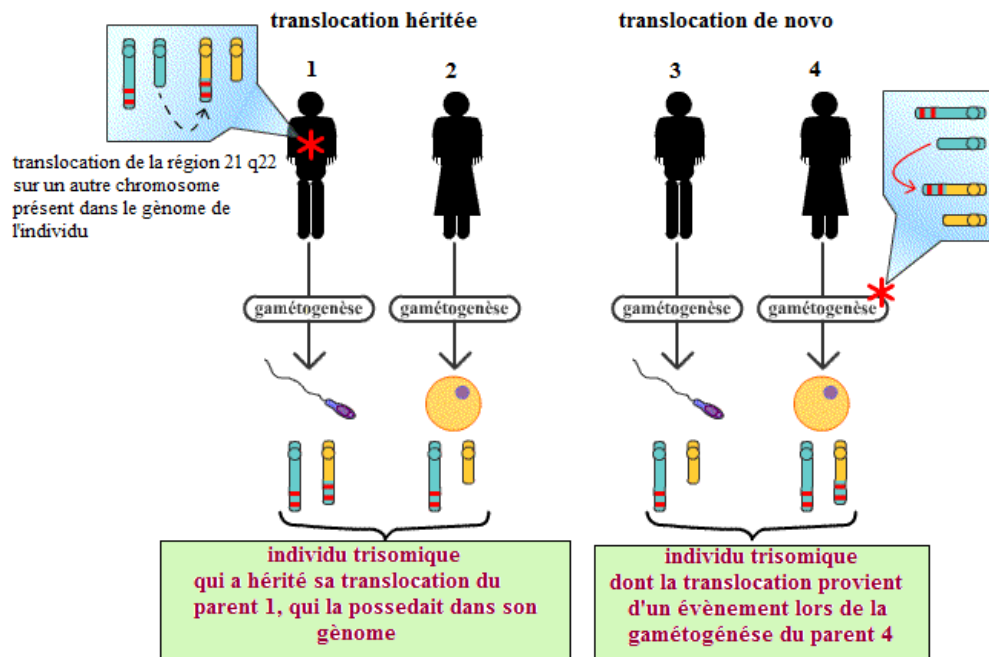


Figure 5 : Translocation de novo et translocation héritée

La présence d'une translocation dans le génotype d'un des deux parents est à l'origine d'une translocation héritée (le parent 1 sur la figure 4), contrairement à la translocation de novo qui n'intéresse que quelques cellules au lieu de l'ensemble des cellules parentales, ceci peut être expliqué par le fait que la translocation se déroule pendant la gamétogenèse, et peu avant la formation des gamètes (8)

Mais le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 en cas de présence d'une translocation génétique parentale de novo est corrélé à d'autres facteurs, le risque d'une manière générale est estimé à 1 % mais pour les translocations n'entraînant pas de perte de matériel génétique appelées équilibrées ou balancées ce pourcentage se multiplie par 10 si cette translocation est portée par la mère sans négliger le fait qu'il augmente encore avec son âge. Par contre si la translocation équilibrée est portée par le père le risque est estimé à moins de 5 %

Dans le cas de présence d'une translocation héréditaire chez un des parents, le risque est estimé généralement à 50 % et il ne dépend pas d'autres facteurs en dehors d'une légère augmentation avec l'âge maternel.

Il faut noter que de nombreuses études concernant les sujets trisomiques se focalisent que sur une partie du chromosome 21, en supposant que seul le 1/3 distal du bras long du chromosome 21 est impliqué, et la survenue du syndrome du down résulte de la présence d'une copie supplémentaire de ce fragment.

Cette région comporte 225 gènes qui seront responsables des malformations congénitales chez le trisomique notamment les cardiopathies et du phénotype trisomique en général.

Cinq gènes localisés dans la partie distale du brin long du chromosome 21 ont été déjà identifiés :

- les gènes qui codent la production de l'enzyme super-oxydase dismutase, dont la perturbation des concentrations, sera responsable du vieillissement précoce et du retard mental chez les trisomiques 21.
- les gènes qui codifient l'expression de la protéine alpha a-cristalline dont l'anormalité, aura pour conséquence les défauts de cristallin et la fréquence élevée de cataracte perçue chez les trisomiques 21.
- le gène qui code les enzymes intervenant dans la synthèse des purines, appelé gène Gart, qui est responsable d'une élévation des purines chez les trisomiques qui aura pour résultat : le retard mental, déficiences neurologiques ainsi que les déficits immunitaires, avec un risque assez élevé de complications mettant en jeu le pronostic vital, la duplication de seulement cette gène est à l'origine de nombreux troubles liés au syndrome de Down.
- le gène ets-2 est l'oncogène qui suite à une modification de son activité sera responsable de la fréquence élevée de la leucémie chez les trisomiques 21, la corrélation entre les trisomiques et le fait qu'ils deviennent souvent leucémiques a été expliquée par la localisation de cette gène sur la région chromosomique participant à la translocation entre les chromosomes 21 et le chromosome 8. (3)

Manifestations cliniques :

Il est important de savoir qu'il n'y'a pas, ou au moins pas encore un signe pathognomonique propre à la trisomie 21. (8) ce qui rend le diagnostic à la naissance difficile.

Néanmoins certains critères physiques sont relativement évocateurs de l'atteinte.

1- la dysmorphie crânio-faciale :

Caractérisée principalement par un occiput plat, une microcéphalie inconstante, le crane rond et petit, une nuque large, courte et plate avec un excès de peau ce qui permet très souvent de poser le diagnostic en voyant l'enfant du dos, le visage est rond avec un front bombé et un profil plat (8)

les fentes palpébrales sont obliques et orientées vers le haut et en dehors, les yeux sont bridés et écartés, avec un angle interne recouvert par un épicanthus laissant penser à un hypertélorisme. Les blépharites sont souvent présentes avec des cils courts et très peu fournis.

En plus d'une hypersensibilité pupillaire à pilocarpine, l'éphédrine et l'atropine, qui peut être expliqué par un déficit adrénérgique. Le strabisme et les anomalies du cristallin sont fréquent chez le trisomique, ce qui contribue à l'augmentation du risque du cataracte et des troubles visuels. (4)

La vision de face montre un nez cours avec des narines visiblement pendulettes en avant, une petite bouche avec des lèvres épaisses plus ou moins crevasses, généralement ouverte laissant voir une grosse langue souvent inflammée et desquamée (glossite exfoliatrice).

Un des signes physiques les plus évocateurs de l'atteinte est : l'adhérence du lobule auriculaire, ainsi que les oreilles petites rondes et bas insérées avec un raccourcissement du conduit auditif. (4)



2-Thorax et abdomen :

On observe généralement une distension abdominale avec un espacement des muscles droits, et souvent une hernie ombilicale, ces atteintes sont expliquées par l'hypotonie.

Plus bas, le bassin est rétréci et les angles acétabulaires et iliaques sont généralement diminués sur les clichés radiologiques.

3- les membres :

Les mains sont larges avec des doigts courts par un raccourcissement de la 2eme phalange (brachymesophalangie) en plus d'une déviation du 5eme doigt (clinodactylie) suite à des rétractions cicatricielles ou ligamentaires.

Pour les pieds tout comme les mains, ils sont petits, plats et larges, avec des orteils courts et espacés (surtout les deux premiers orteils)



4- malformations cardiaques, digestives et osseuses :

Les nouveau-nés trisomiques sont connus par un taux élevé de malformations congénitales, les plus fréquemment retrouvées sont les malformations cardiaques et qui concerne 40 % des trisomiques 21, il s'agit de différentes cardiopathies qui par ordre de fréquence sont : le canal atrioventriculaire, les communications inter-ventriculaires et inter-auriculaires, persistance du canal artériel. (24)

En deuxième lieu on observe les malformations digestives, il s'agit principalement de la sténose duodénale, près de 40 % du taux global des atteintes de sténoses duodénales sont observées chez les trisomiques, ensuite toutes les malformations congénitales digestives sont possibles : pancréas annulaire, atrésie anal, mégacôlon ou prolapsus rectal.

Pour les malformations osseuses , en plus des anomalies déjà décrites dans les manifestations cliniques au niveau des membres et du bassin , l'âge osseux chez le trisomique est généralement retardé légèrement, un autre signe assez évocateur de l'atteinte est la présence de deux points d'ossification au niveau de la partie haute du sternum(au niveau du manubrium sternal) , ainsi que l'absence de la 12 -ème cote et des sinus frontaux par contre on observe une persistance de la suture médiane entre les deux bosses frontales (la suture métopique) .(5)

5- le retard mental :

La trisomie 21 est la 1 ère cause génétique du retard mentale, d'ailleurs avant d'être reconnue comme une pathologie génétique, elle a été classée comme une pathologie psychiatrique a cause de ce maître symptôme, ce déficit d'ampleur très variable d'un individu à l'autre, varie aussi selon l'âge de la personne atteinte, le QI a permis d'avoir une approche générale sur le développement mentale du trisomique et donc de quantifier ce retard.

Un trisomique a généralement un QI de 50 environ à l'âge de 5 ans, avant cette âge, il est difficile de l'évaluer, mais il se situe dans la moyenne de 58, mais il décroît en avançant dans l'âge pour atteindre une moyenne de 38 à l'âge de 15 ans.

Mais cette évaluation n'est pas en règle, parce que comme cité déjà haut, le QI est variable d'un individu à un autre et il peut atteindre des valeurs situées entre 70-80 ou dans le cas contraire peut atteindre des valeurs assez basse correspondantes à une vie végétative, certaines études ont relié ces différences à l'environnement de l'individu.

Il faut noter que la trisomie 21 est surtout une atteinte de l'intelligence et le déficit qui peut être masqué par l'apprentissage d'un certain nombre de mécanisme, concerne surtout les facultés de raisonnement abstrait, contrairement à l'affectivité et la sociabilité qui sont relativement conservé.

Dépistage :

Il s'agit d'un ensemble de techniques qui permettent d'identifier un problème de santé chez un individu en bonne santé apparente, le dépistage se base surtout sur des tests effectués sur des femmes

enceintes afin de détecter celles avec le plus risques de porter un fœtus trisomique.

La cohérence entre l'âge maternel et le risque d'avoir un enfant trisomique est reconnu depuis près d'un siècle (depuis 1933) (25), alors que la définition du syndrome de Down comme étant une aberration génétique due un chromosome surnuméraire au niveau de la paire 21 n'a été adoptée en 1959, pour qu'en 1966 apparait l'analyse génétique du liquide amniotique. (26) pour qu'en 1968 se réalise le 1^{er} diagnostic prénatal de la trisomie 21 (27).

1- les marqueurs sériques :

En plus de l'âge maternel, les études se basaient sur les variations de concentration d'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le liquide amniotique, et leurs relations avec différentes malformations congénitales.

En 1^{er} lieu la relation entre les malformations ouvertes du tube neural et les concentrations élevées d'AFP a été mise en évidence en 1972 (28) quelques temps après, l'association de l'acéphalie à l'élévation d'AFP dans le sérum maternel (29).

Pour qu'en 1977 toutes les bases de dépistage ont été publiées.

Les travaux de Merkatz et Al (41) et de Cuckle et Al (42) ont mis le point sur la relation entre les concentrations basses d'AFP dans le sérum maternel , et la forte probabilité d'avoir un enfant trisomique , les études ont été portées sur pleins d'autres marqueurs , parmi ces marqueurs , on mentionne : les gonadotrophines (HCG) avec ses deux sous-unité beta et alpha (35,36) , l'estriol libre (33, 34) , et la PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A)

a- les marqueurs maternels sérique du 1^{er} trimestre :

Bien que l'évaluation des marqueurs sériques au premier trimestre de la grossesse permette un dépistage précoce qui sera moins risqué et plus avantageux et ceci concerne les dosages effectués avant la 14 -ème semaine de grossesse (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43), mais le dépistage a ce stade a une fiabilité inférieure à celui fait lors du 2eme trimestre (44).

b- les marqueurs maternels sériques du 2eme trimestre :

durant les dernières décennies , des études ont porté un grand intérêt au dosage des marqueurs biologiques dans le sérum maternel durant le 2 -ème trimestre de grossesse et plus exactement entre la 15 et la 17 -ème semaine de grossesse en guise de dépistage des anomalies en nombre chromosomique chez le fœtus , Merkatz et Col ont mis le point sur l'association des concentrations maternelles basse en alpha-foetoprotéine chez une mère porteuse d'un trisomique par rapport à celle porteuse d'un fœtus sain (45) , contrairement à la concentration maternelle sérique en HCG , qui est plus importante chez la mère porteuse d'un trisomique , comme l'avait montré Bogart en 1987 (46) ,mais c'est surtout le beta-HCG qui permet un taux de dépistage meilleur que celui obtenu par le dosage de la HCG totale (avec

les deux unités alpha et bêta), ceci a été démontré par Macri en 1990 (49) et confirmé par Spencer en 1992 (50).

Tandis que Canick avait proposé en 1988 l'évaluation de la concentration d'un nouveau marqueur biochimique, qui est l'œstriol libre, en évoquant la chute de la concentration de ce dernier dans le cas des grossesses à fœtus trisomique, par rapport aux grossesses normales (47).

*** les tests combinés :**

Le dosage des marqueurs biochimiques a été le 1^{er} moyen connu de dépistage, mais ces évaluations de concentration d'un marqueur isolé ont posé des problèmes de fiabilité, soit par une faible sensibilité et donc des faux négatifs ou une hypersensibilité engendrant des faux positifs, ce qui a conduit aux tests combinés, qui se basent sur l'évaluation de la combinaison de deux marqueurs sériques ou plus :

-le double test : la combinaison d'AFP- bêta- HCG :

Cette combinaison a été proposée en raison de la faible sensibilité de l'évaluation de l'AFP, qui ne permet de dépister que 30 % des cas des trisomies (51 ;52), alors que ce taux de détection est passé à près de 90 % après l'usage de la combinaison AFP-bêta HCG, avec près de 5,5 % de faux positifs.

-le triple test : la combinaison d'AFP-œstriol libre – bêta HCG :

L'utilisation de cette combinaison, permet le dépistage de 45 à 75 % des cas avec un taux de faux positifs estimé à 4 % (54)

Anomalie	AFP	HCG	œstriol libre
Défaut de tube neural	Élevé	Normale	Normale
Trisomie 21	Faible	Élevé	Faible
Trisomie 18	Faible	Faible	Faible

Tableau 01 : Interprétation du triple test (55)

-le quadruple test :

Dans la dernière décennie, des études ont mis le point sur la fiabilité entre l'association du triple test et d'un marqueur en plus, qui est l'inhibine A, cette nouvelle combinaison une détection de 76 % des grossesses trisomiques avec un taux de faux positif estimé à 4 % (56,57)

	AFP	HCG	Estriol libre	Inhibine A	Détection
De faut de tube neural	Élevé	/	/	/	85 %
Trisomie 21	Bas	Élevé	Bas	Élevé	70 %
Trisomie 18	Bas	Bas	Bas		60 %

Tableau 02 : Interprétation du quadruple test

Ces pourcentages sont plus ou moins influencés par différents facteurs qui ont un impact sur la distribution des différents marqueurs sériques, et la prise en compte de ces facteurs améliore nettement les performances des tests de dépistage.

Ces facteurs sont :

1/ le poids maternel : toute augmentation du poids maternel aura pour résultat une baisse des marqueurs sériques, une différence de poids de 20 kg diminue la concentration en HCG de 16 %, en AFP de 17 % et en estriol libre en 7 % (74)

2/ le diabète : une dépendance à l'insuline aura pour résultat, une baisse d'AFP de 10 %, et d'estriol libre de 7 %

3/ tabagisme : le tabac a surtout une influence sur la concentration de beta HCG qui sera diminuée de 18 %, et beaucoup moins sur l'estriol libre et l'AFP qui ne diminuent que de 4 % (77)

4/ la gémellité : les concentrations des marqueurs sériques permettant de poser le diagnostic de la trisomie 21 dans les grossesses monofoetales, ne peuvent pas être transposées sur les grossesses gémellaires, du fait que dans une grossesse gémellaire et à l'état physiologique, ces concentrations sont déjà plus élevées.

c- les marqueurs urinaires maternel :

Tout comme pour sa concentration plasmatique, la concentration urinaire en HCG est assez importante du fait que la dégradation de la gonadotrophine a principalement pour métabolite dans les urines maternelles le fragment bêta -core qui est très augmenté dans les cas de grossesse trisomique (58 ;59 ;60)

2-l'échographie :

l'échographie reste un moyen exploratoire de grand intérêt , que soit pour le suivie de l'évolution de la grossesse en précisant : l'âge de la grossesse, le nombre des fœtus et leurs sexe ainsi que leurs morphologie générale , ou pour le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques notamment la

trisomie 21 et ceci soit directement en mettant en évidence certaines anomalies échographiques faisant appel à cette atteinte : les cardiopathies congénitales, la pyelectasie ,les effusions pleurales, l'hygroma cystique, l'atrésie duodénale , l'omphalocèle , la clinodactylie,

Les anomalies de développement des os long et des lobes frontaux, et surtout un pli nuchal anormalement épais, visible sous l'image d'une clarté épaisse. (61)

Ou indirectement du fait qu'elle renseigne sur des éléments assez importants pour procéder aux techniques de diagnostic prénatal, comme la localisation du chorion villositaire et de la cavité amniotique.

3- le test intégré :

Il s'agit d'une technique de dépistage effectuée lors des 2 premiers trimestres de la grossesse et qui s'appuie sur la combinaison des évaluations sériques et des images échographiques , selon une chronologie précise : l'évaluation des marqueurs biologiques du 1^{er} trimestre , associée à la mesure de la clarté nucale échographiquement , suivie par l'évaluation de la concentration des marqueurs sériques du 2^{eme} trimestre , cette méthode a fait preuve de spécificité et a permis non seulement d'améliorer le taux de détection des grossesses trisomiques jusqu'à 85 % mais surtout de diminuer les faux positifs à moins de 1 % . (90 ; 66 ;67 ;68 ; 69 ;70 ;71 ;72 ;73)

Méthode de dépistage	Détection de la trisomie
Age maternel	30
Double test: AFP- beta HCG (2eme trimestre)	60-65
Triple test : AFP- beta HCG – estriol libre (2eme trimestre)	65-70
Quadruple test : AFP- Bêta HCG- estriol libre – inhibine A (2eme trimestre)	70-75
Dosage sérique (PAPP-A, Beta HCG) (1 ^{er} trimestre)	60-65
Épaisseur de la clarté nucale (échographie du 1 ^{er} trimestre)	70-75
Test combiné	80-85
Test intégré	85-90

Tableau 03 : les méthodes de dépistage de la trisomie 21

Le diagnostic prénatal :

C'est l'ensemble des techniques permettant l'identification d'une atteinte grave (malformations, anomalie chromosomique du nombre) avant la naissance, c'est à dire durant la grossesse, parfois, et pour certaines atteintes on procède a des traitement in utero pour corriger l'anomalie, mais le plus souvent il n'y a pas de traitement et les parents peuvent décider d'une interruption volontaire de la grossesse.

Ces différentes techniques se basent sur la réalisation d'un caryotype à partir des cellules fœtales présentes dans le placenta, le liquide amniotique ainsi que le sang.

En prenant en considération ses conséquences, le diagnostic prénatal ne peut pas être exigé, mais plutôt proposé et seulement aux mères avec risque de grossesse trisomiques, tout en expliquant les avantages et les inconvénients de chaque technique.

Les mères à risque ce sont généralement les femmes âgées de plus de 35 ans, mais aussi des mères jeunes quand il s'agit de certains parents qui portent un remaniement chromosomique qui n'a pas eu de conséquence apparente sur eux, comme une translocation équilibrée.

Enfin le diagnostic prénatal peut être proposé pour confirmer le diagnostic de la trisomie 21 en cas de positivité des tests de dépistage déjà cités : signes échographiques, et concentration des marqueurs sériques.

- les différentes techniques de diagnostic prénatal :

1/ amniocentèse :

cette technique qui s'effectue entre la 14 -ème et la 18 -ème semaine aménorrhée , se base sur le prélèvement d'un volume du liquide amniotique , pour effectuer un caryotypage à partir des cellules fœtales présentes dans ce liquide et analyser certains de ses paramètres , et vu que la quantité de ces cellules est généralement insuffisante, il faut d'abord procéder à une culture cellulaire qui dure deux semaines d'environ , en plus du protocole d'analyse conventionnelle des chromosome qui est relativement long , ceci donne a cette technique l'inconvénient du diagnostic tardif .

D'autres part l'amniocentèse peut provoquer l'avortement spontané avec un taux qui peut aller jusqu'à 1 % . (83)

Mais il est possible d'effectuer une analyse chromosomique directement sur les amniocytes et détecter les anomalies chromosomiques en nombre en 24 heures après le prélèvement que soit par amniocentèse, par cordocentèse ou des villosités chorales en utilisant l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et l'hybridation génomique comparative (CGH) (90)

2/ le prélèvement des villosités chorales :

Cette technique a été adoptée quelques années après l'amniocentèse , en présentant l'avantage de la possibilité de sa réalisation à partir de la 8eme semaine ainsi que la réalisation du caryotype des

cellules fœtales en quelques jours , ce qui permet un diagnostic au premier trimestre (84) , ceci donnera la chance aux parents de décider du sort de la grossesse dans certains pays qui autorisent l'interruption volontaire de la grossesse, mais cette technique précoce et rapide présente quand même l'inconvénient du risque d'avortement spontanée qui est estimé à 1-2 % , et elle ne permet pas l'évaluation de la concentration des marqueurs biologiques dans le liquide amniotique contrairement à l'amniocentèse . (85)

3/ la cordocentèse :

Cette technique est adoptée surtout lors du 2eme et 3eme trimestre de la grossesse, une technique difficile à réaliser qui se base sur le recueillement d'un volume du sang foetal à partir de la veine ombilicale, pour permettre une analyse chromosomique sur les cellules sanguine nucléées, cet échantillon est souvent limité. Elle est surtout proposée en guise de l'obtention d'une résolution chromosomique de haut niveau, elle permet entre autres un diagnostic rapide et précis mais pas précoce (85).

Comme ses précédentes cette technique présente un risque d'avortement estimé à 1 % (86)

Evolution et pronostic :

Les sujets atteints évoluent généralement avec un retard staturo-pondéral, à l'âge adulte un trisomique de sexe masculin peut atteindre 154cm et 144 pour le sexe féminin, les caractéristiques du facié mongoloïde s'atténue en avançant dans l'âge et ils seront remplacés par : une rougeur, un vieillissement précoce et une voix rauque.

La puberté se fait normalement chez les deux sexes, contrairement à la fertilité qui est touché chez le trisomique de sexe masculin (aucun cas de paternité trisomique n'a été prouvé jusqu'à maintenant) sans qu'on puisse le qualifier de stérile du fait de l'histologie testiculaire saine, ors qu'elle est conservée chez les trisomiques de sexe féminin avec une probabilité de donner naissance à un enfant trisomique égale a celle de donner naissance à un enfant disomique.

Les troubles psychotiques ainsi que les atteintes séniles apparaissent précocement, ce qui altère la qualité ainsi que la durée de vie.

Cette durée, et donc le pronostic vital dépendent des malformations qui accompagnent l'atteinte et leur prise en charge, il s'agit surtout des cardiopathies congénitales, les malformations digestives et la leucémie qui est 20 à 50 fois plus fréquente chez les trisomiques que chez les sujets sains.

Il est clair que la connaissance de la relation entre ses atteintes et la trisomie 21 à permis leurs diagnostics précoces et donc une meilleure prise en charge, ce qui a nettement améliorer l'espérance de vie chez les sujets atteints. (4)

B-CARDIOPATHIES CONGEINTALES

I. Présentation :

Les Cardiopathies congénitales sont des malformations du cœur et/ou des vaisseaux présentes à la naissance et qui résultent d'un défaut de développement survenu pendant la vie intra-utérine, on inclut aussi les malformations liées à la persistance anormale après la naissance de structures présentes normalement au cours de la vie fœtale. Elles sont extrêmement diverses, allant des simples anomalies bénignes compatibles avec la croissance de l'enfant sans problèmes majeurs, jusqu'à la malformation grave, rendant impossible la survie de l'enfant. Ceux sont les malformations congénitales les plus fréquentes, présentes chez environ 0,8% des nouveau-nés [92.93.94]. La diminution de la mortalité pédiatrique de ces patients, liée à l'amélioration des techniques chirurgicales et interventionnelles avec les diverses possibilités correctrices et palliatives qu'offre la chirurgie cardiovasculaire ainsi qu'à une prise en charge plus spécialisée, a conduit à une amélioration de la survie à l'âge adulte. Dans la littérature actuelle, on ne retrouve pas de causes directes aux cardiopathies congénitales mise à part quelques facteurs spécifiques. Néanmoins, il est communément admis qu'environ 90% des cardiopathies congénitales ont une origine multifactorielle incluant des facteurs génétiques et environnementaux. [95.96].

II. Epidémiologie :

Les cardiopathies congénitales sont les malformations congénitales les plus courantes, l'incidence dans les pays industrialisés varie entre 5,2‰ et 12,5‰ de naissances vivantes [96]. Aux États-Unis d'Amérique, l'incidence des cardiopathies congénitales est de 10,8‰. En Europe, en Espagne, l'incidence des cardiopathies congénitales est de 8,96‰. En Asie, à la république populaire de Chine, rapportent une incidence des cardiopathies congénitales de 11,1‰. Au Moyen-Orient, en Palestine, l'incidence des cardiopathies congénitales est de 10‰. En Afrique, au Congo, l'incidence des cardiopathies congénitales est de 5‰. Au Maghreb, au Tunisie, rapportent une incidence de 6,8‰. Au Maroc, les cardiopathies congénitales représentent 7,8‰. La prévalence des cardiopathies congénitales déclarées varie considérablement selon les études dans le monde [96.97]. Certaines études apprécient la prévalence chez les enfants nés vivants et ne prennent pas en compte les fœtus, d'autres incluent non seulement les malformations cardiaques mais aussi les tumeurs, les myocardiopathies et les troubles de rythme cardiaque et d'autres excluent les PCA et les petites CIV musculaires avant leurs fermetures spontanées. La prévalence totale des cardiopathies congénitales signalées a considérablement augmenté au cours du dernier siècle, atteignant une estimation stable de 9 pour 1 000 naissances vivantes au cours des 15 dernières années. Sur le plan international, la prévalence acceptée des cardiopathies congénitales

est de 0,8%. En général, on prétend que la prévalence des cardiopathies congénitales est stable dans le temps. [97.98]

III. Embryologie :

Approche segmentaire

La formation du cœur, premier organe fonctionnel de l'embryon, débute à la deuxième semaine de vie intra-utérine et se termine vers le deuxième mois de grossesse. Ceci induit que la constitution des malformations cardiaques se fait de façon très précoce dans la vie fœtale. Nous savons d'après la littérature que le développement du cœur humain commence par la formation de la plaque cardiogénique qui elle-même est précurseur du tube cardiaque primitif, ébauche du cœur fœtal terminal et appelé premier champ cardiaque.

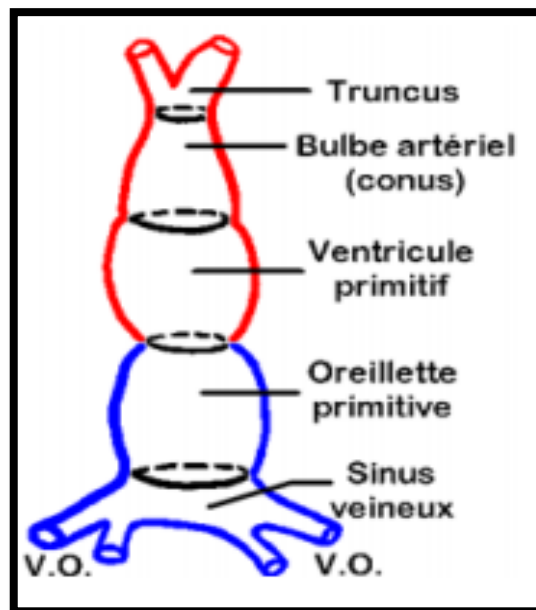


Figure 6 : Tube cardiaque primitif

Cette plaque se forme à partir des cellules du mésoderme splanchnique antérieur. Dès lors, sont prédéterminés les principaux domaines et axes (droite-gauche, antéropostérieur) du cœur définitif.

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

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

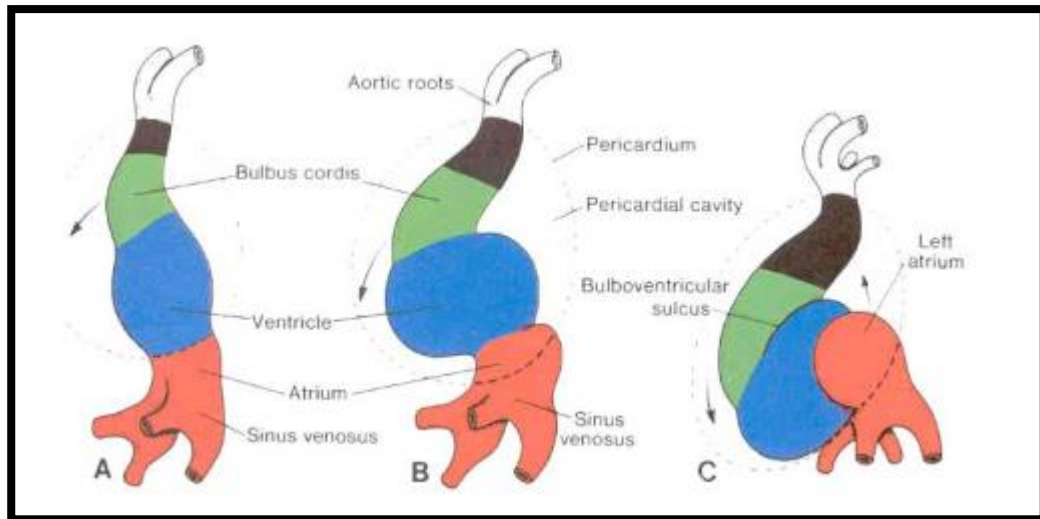


Figure7 : Formation de la boucle cardiaque -looping-

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

A cette connaissance traditionnelle s'ajoute désormais la découverte récente en 20015 6 d'un second champ cardiaque constitué de cellules issues du mésoderme splanchnopleural et qui ajoute des cellules myocardiques aux deux pôles artériel et veineux et forment également l'oreillette et le ventricule droits. Le premier champ cardiaque ou encore croissant cardiaque, fournit lui, les précurseurs des cellules de l'oreillette et du ventricule gauches. L'association de ces deux groupes cellulaires est nécessaire pour la formation complète du cœur.

Cette étape est fondamentale à la compréhension de l'embryologie cardiaque puisque ce sont les anomalies du pôle artériel qui constituent la plus grande part des cardiopathies congénitales, comme par exemple les cardiopathies conotruncales et la transposition des gros vaisseaux. [99.100]

Approche Moléculaire :

L'embryologie du cœur fœtal détermine l'anatomie définitive du cœur du nouveau-né. La compréhension récente des bases moléculaires et génétiques du développement cardiaque et

l'identification de gènes de malformations cardiaques ont changé la vision portée sur les cardiopathies congénitales humaines. Ces progrès ont été faits grâce aux techniques de biologie moléculaire mais aussi via l'analyse des modèles de cardiopathies chez la souris, spontanés ou induits par l'inactivation de gènes.[100]

Selon cette nouvelle recherche morphogénétique qui bouleverse la vue classique du développement du cœur humain et des cardiopathies congénitales, lors de la différenciation des précurseurs cardiaques, l'expression de certains facteurs cardiaques serait nécessaire à cette différenciation et précéderait celle de certains gènes codant pour les protéines cardiaques. Cette donnée vient enrichir la classification segmentaire, indispensable pour l'approche échographique des malformations cardiaques mais réductrice quant à l'analyse embryologique et moléculaire, et la classification mécanistique, qui regroupe des malformations anatomiquement différentes mais qui est limitée face à leur description. Cependant, chaque étape du développement normal du cœur résulte de l'action d'une cascade de gènes et l'hétérogénéité génétique fait que l'approche moléculaire reste très difficile à aborder dans la compréhension d'une anomalie moléculaire à l'origine d'une cardiopathie congénitale. De plus, la plupart de ces gènes et leurs effets ont été décrits chez la souris seulement, et ne sont donc pas strictement superposables à l'homme. [100.101].

IV. Rappel sur la circulation fœtale :

L'étude des cardiopathies congénitales requiert la connaissance de la circulation fœtale, et la circulation transitoire.

La circulation fœtale : La circulation fœtale diffère de celle de l'adulte sur le plan anatomique et physiologique. La différence fondamentale réside dans le fait que les échanges gazeux se font au niveau des poumons chez l'individu adulte alors que chez le fœtus ils se font au niveau du placenta et que celui-ci fournit les nutriments. Il existe 4 différences entre la circulation fœtales et adultes : Le placenta. Canal artériel perméable (relie l'aorte descendante au tronc de l'artère pulmonaire). Ductus venosus (veine cave inférieure – tronc porte). Foramen ovale. Les points suivants résument la circulation fœtale : Le placenta reçoit le débit ventriculaire combiné (droit et gauche) et a le niveau le plus bas des résistances vasculaires chez le fœtus. La veine cave supérieure draine la partie supérieure du corps comprenant le cerveau (15 % du débit ventriculaire) alors que la veine cave inférieure draine la partie inférieure du corps, le placenta (soit 70% du débit ventriculaire). Comme le sang est oxygéné dans le placenta la saturation en O₂ dans la veine cave inférieure est de 70% alors qu'elle est de 40 % dans la veine cave supérieure. La majorité du sang de la veines cave supérieure va au ventricule droit, par contre un tiers du débit

de la veine cave inférieure est dévié par la Crista Dividans vers l'oreillette gauche à travers le foramen ovale. Alors que 2/3 du débit passe dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Le résultat obtenu est que le cerveau et le cœur reçoivent un sang dont la saturation en O₂ est la plus élevée.

(PaO₂ = 28 mm Hg). Alors que la partie basse du corps (PaO₂ = 24 mm Hg) Le sang le moins oxygène va à travers le tronc de l'artère pulmonaire, seulement 8 % du débit du ventricule droit passe dans le poumon à cause de la résistance vasculaire pulmonaire très élevée (caractéristique de la circulation fœtale) le reste du débit du ventricule droit passe dans l'artère pulmonaire vers l'aorte descendante à travers le canal artériel, vers le placenta où il est oxygéné. [108.109].

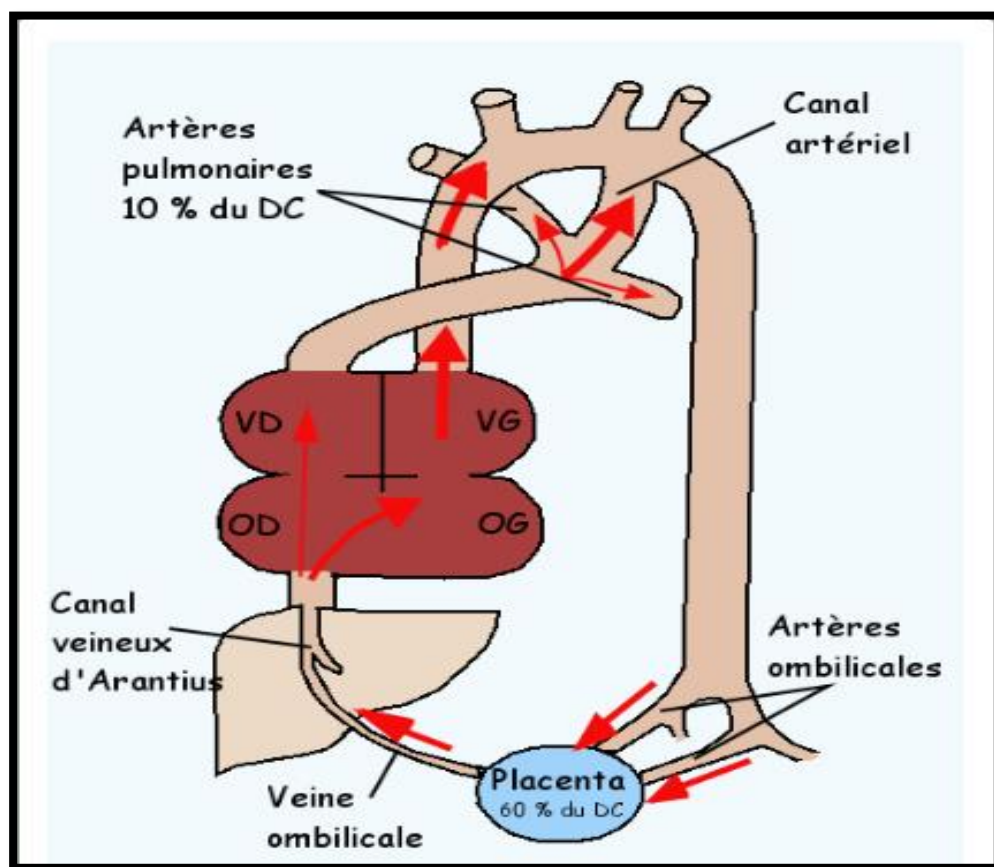


Figure 8 : Particularités de la circulation fœtale

Changement circulatoire après la naissance :

Le principal changement dans la circulation à la naissance est le passage des échanges gazeux/ sanguin du placenta vers le poumon du placenta vers le poumon. La circulation placentaire prend fin, elle est remplacée par la circulation pulmonaire.[110].

L'interruption ou clamage du cordon ombilicale a comme conséquence : Une augmentation des résistances vasculaires systémiques à cause de la disparition des résistances placentaires très basses. Fermeture du canal artériel en rapport avec l'absence du retour sanguin à partir du placenta.

L'Expansion pulmonaire qui survient avec le premier cri du nouveau née aboutit à : Réduction des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et une augmentation du flux vasculaire pulmonaire et une chute de pression dans l'artère pulmonaire. Fermeture fonctionnelle du foramen ovale, survient comme résultat d'une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche par rapport à l'oreillette droite. La pression artérielle dans l'oreillette gauche augmente en conséquence de l'augmentation du retour veineux pulmonaire vers l'oreillette gauche, et la pression dans l'oreillette droite chute à cause de la fermeture du Sinus Veinosus. Fermeture du canal artériel comme le résultat d'une augmentation de la SaO₂. Les changements dans les résistances vasculaires pulmonaires et la fermeture du canal artériel sont importants à considérer dans la compréhension des cardiopathies congénitales. [111.118].

V. Anatomie du cœur normal :

Les cavités cardiaques :

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

Les valves cardiaques :

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

La circulation sanguine :

Les veines caves inférieure et supérieure collectent le sang désoxygéné de la circulation veineuse ; l'envoient dans le cœur droit puis dans les poumons par les artères pulmonaires où le sang

s'enrichit en oxygène, et libère du dioxyde de carbone, puis retourne dans le cœur gauche via quatre veines pulmonaires. Depuis l'oreillette gauche, le sang coule dans le ventricule gauche et est pompé sous haute pression dans l'aorte puis distribué à l'ensemble du corps.

VI. Etiologies :

Dans la grande majorité des cas, l'étiologie d'une cardiopathie congénitale reste encore inconnue. L'incidence globale sur la population est de l'ordre de 5 à 8 ‰ naissances. Cette incidence augmente lorsqu'il existe une cardiopathie congénitale chez un des parents (2 à 14 ‰) ou dans la fratrie (3 ‰). Le tableau ci-contre indique en pourcentage la fréquence des principales malformations. De loin, la plus fréquente est la CIV. Nous n'envisagerons ici que les cardiopathies rencontrées dans les principales anomalies de l'information génétique, qu'elles soient chromosomiques ou génétiques, puis les cardiopathies acquises au cours de la grossesse. Beaucoup de ces étiologies sont aussi discutées dans le chapitre traitant des affections génétiques. [104.112.113].

1.Facteurs génétiques :

6 à 10 ‰ des nouveau-nés présentant des malformations cardiaques sont associées à des aberrations chromosomiques et 33% des enfants atteints d'anomalies chromosomiques présentent des cardiopathies congénitales. Parmi ces derniers, on retrouve 100 ‰ des Trisomie 18 et 40 ‰ des Trisomie 21.31Elles peuvent également être associées à des syndromes géniques comme la micro-délétion 22q11 ou des syndromes non géniques causés par les tératogènes. Enfin, 3% des cardiopathies congénitales sont liées à des transmissions monogéniques à transmission mendélienne autosomique ou gonosomique. [113].

2. Facteurs environnementaux :

Il est dit que ce serait pendant les deux premiers mois de la vie intra-utérine que leur action serait susceptible d'entraîner une malformation. Les virus³² comme celui de la rubéole congénitale seraient responsables de la persistance du canal artériel, de la sténose pulmonaire, de la CIA et de la CIV. Le rôle d'autres virus comme le Cytomégalovirus (CMV) et le Coxsackie virus est suspecté mais non démontré. Certaines substances toxiques³² sont tératogènes si elles sont administrées pendant les premières semaines de vie intra-utérine comme les antiépileptiques, l'isotrétinoïne et le lithium. Le rôle des oestro-progestatifs est discuté. Et 30% des enfants nés avec un Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (SAF) présentent une cardiopathie congénitale.[106].

3.Aberrations chromosomiques :

La plupart des anomalies chromosomiques majeures s'accompagnent d'une incidence élevée de cardiopathies. Cette fréquence a deux conséquences : une consultation de cardiologie pédiatrique pour

tout enfant présentant une aberration chromosomique et l'étude systématique du caryotype dès qu'une malformation cardiaque est dépistée par un examen échographique anténatal. Dans ce groupe, la trisomie 21 est la plus fréquente. Environ deux fois sur trois, la cardiopathie est un CAV, le plus souvent complet. L'évolution vers une HTAP fixée peut-être très rapide (6 mois), nécessitant un diagnostic rapide pour envisager une réparation vers l'âge de 3 mois.[108].

VII. Classification :

1.Classification anatomique :

Basée sur l'analyse des différents segments cardiaques.

La base de cette classification est la division du cœur en trois segments principaux : oreillettes, ventricules et gros vaisseaux.

On appelle « étage » l'ensemble d'un segment et sa connexion proximale.

L'analyse segmentaire est l'étude de chacun des étages, complétée par la description des anomalies associées et la mention de certaines particularités supplémentaires. [135.136.137].

Etage viscéro-atrial :

C'est l'ensemble du segment auriculaire et des connexions veino-auriculaires.

A l'état normal, on parle de situs solitus : situation droite de l'oreillette droite, de la bronche souche droite et du foie ; situation gauche de l'oreillette gauche, de la bronche souche gauche, et de la rate.

Le situs inversus est la situation en miroir de la précédente. La concordance quasi constante entre la topographie des viscères et le situs atrial permet la détermination de ce dernier par les méthodes radiographiques simples (cliché thoracoabdominal).

Etage auriculo-ventriculaire :

C'est l'ensemble du segment ventriculaire et des connexions auriculoventriculaires.

A l'état normal, il y a concordance auriculo-ventriculaire : l'oreillette droite communique avec le ventricule droit, l'oreillette gauche avec le ventricule gauche. Il y a discordance lorsque l'oreillette droite communique avec le ventricule gauche et l'oreillette gauche avec le ventricule droit.

Une connexion est de type ventricule à double entrée quand les deux oreillettes communiquent avec un même ventricule par deux orifices auriculo-ventriculaires.

Enfin il peut y avoir absence d'un orifice auriculo-ventriculaire (cas de l'atrésie tricuspideenne).

Le mode de connexion auriculo-ventriculaire peut être à deux valves perforées ou à une valve commune.

La position relative des deux ventricules dans l'espace doit être précisée : normalement, on parle de boucle droite quand le ventricule droit est à droite du ventricule gauche. Dans le cas contraire,

on parle de boucle gauche (« transposition corrigée des gros vaisseaux »). Enfin les ventricules peuvent être superposés.

On donne le nom ventricule à une cavité pourvue de ses trois composantes normales : chambre d'admission, zone trabéculée et chambre de chasse. Les caractéristiques de ces composantes différencient nettement le ventricule droit du gauche.

Un cœur est dit bi ventriculaire s'il y a deux ventricules, même si l'un d'entre eux est hypoplasique.

On donne le nom de chambre accessoire à une cavité située dans la masse ventriculaire qui est dépourvue de chambre d'admission.

Un cœur composé d'un ventricule complet et d'une chambre accessoire porte le nom de cœur uni ventriculaire, c'est le cas de ventricule unique.

Étage ventriculo-artériel :

C'est l'ensemble du segment artériel et des connexions ventriculo-artérielles.

A l'état normal, les connexions sont concordantes : l'aorte naît du VG et l'artère pulmonaire du VD. Dans le cas contraire, il y a discordance (cas de transposition des gros vaisseaux). On parle de ventricule à double issue quand les deux vaisseaux naissent du même ventricule, de cœur à issue unique lorsqu'il n'y a qu'un tronc artériel naissant du cœur (cas de tronc artériel commun).

Dans les quatre types de connexions définis, le mode de connexion peut être à deux valves sigmoïdes perforées, à une seule valve perforée, l'autre étant absente ou non perforée. Indépendamment de leurs connexions avec les ventricules, les relations spatiales des gros vaisseaux doivent être précisées. Normalement, l'orifice aortique est à droite, en arrière et en dessous de l'orifice pulmonaire. Toutes les autres relations sont anormales. De même, il est important de préciser la position gauche ou droite de la crosse de l'aorte, la forme et la dimension de chacun des gros vaisseaux et de leurs collatérales.

Anomalies associées :

Au terme de l'analyse segmentaire, il faut décrire les anomalies associées qui peuvent s'observer à tous les étages : sténoses ou hypoplasies valvulaires, interruptions vasculaires, communications anormales, de même que la distribution des artères coronaires.

Cette analyse systématique est indispensable dans l'étude des cardiopathies complexes. L'identification des différents segments cardiaques, de leurs connexions et de leur localisation spatiale est possible par l'échocardiographie

2. Classification embryologique :

Regroupant des malformations anatomiquement différentes sous un même chapeau morphogénétique et moléculaire.

L'utilisation d'une classification mécanistique proposée par Clark a éclairci les choses, et nombre d'attitudes sont aujourd'hui fondées sur elle : 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, identification de nouveaux gènes de cardiopathies congénitales.

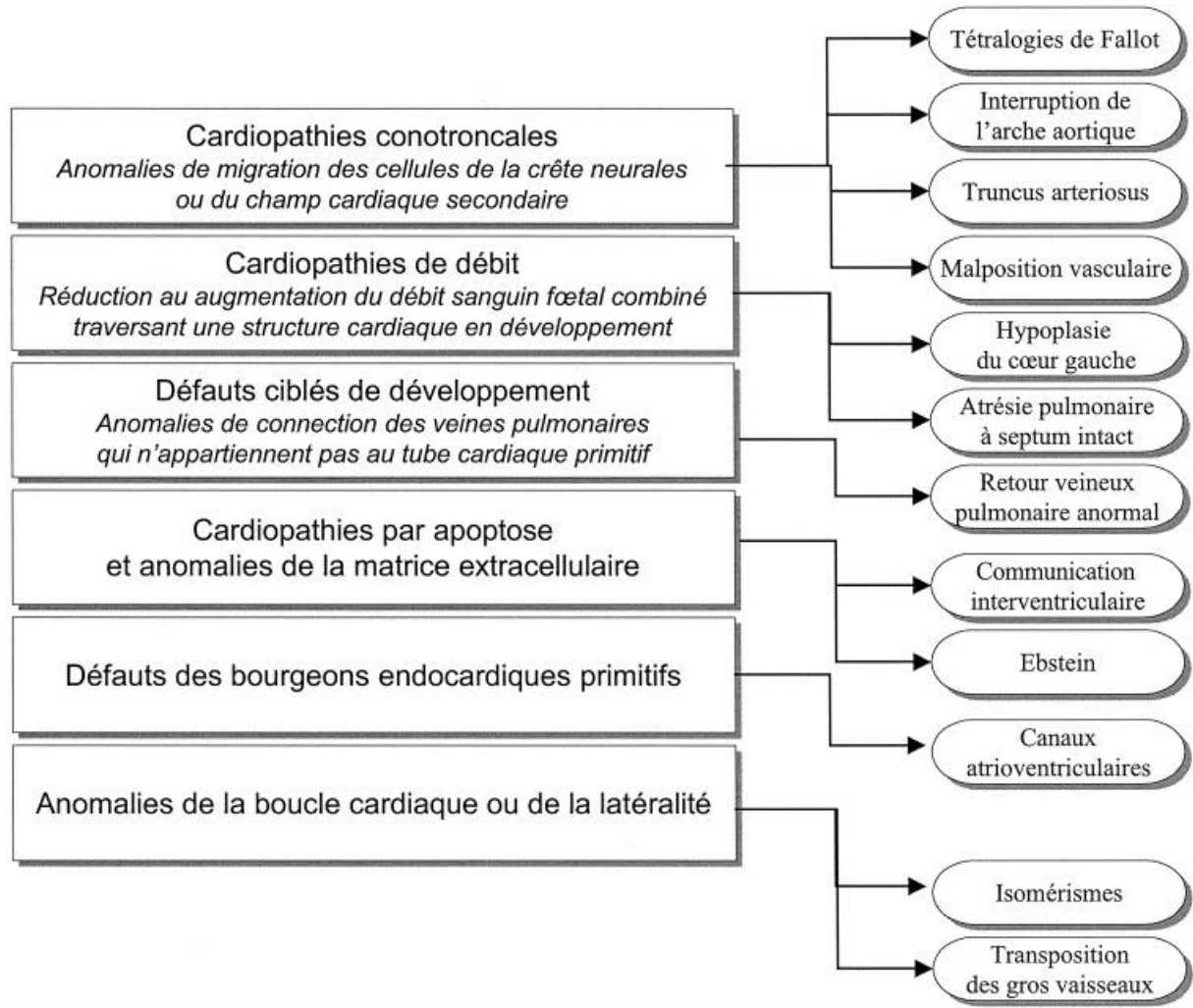


Figure 9 : classification mécanistique de Clark

3. Classification physiopathologique :

Basée sur les perturbations hémodynamiques créées par les malformations cardiaques et en référence au flux sanguin. Ceci a l'avantage de correspondre aux différentes stratégies chirurgicales. [130.133].

3.1 Cardiopathies non cyanogènes :

Non-cyanogènes avec shunt G-D : CIA, CIV, Canal artériel persistant, Retour veineux pulmonaire anormal partiel.

Cardiopathies obstructives (sans shunt) : Sténose mitrale, Sténose aortique/sous-aortique, Sténose pulmonaire, Coarctation de l'aorte, Interruption de l'arche aortique.

3.2 Cardiopathies cyanogènes :

Cardiopathies cyanogènes avec shunt D-G (diminution du flux pulmonaire) : Tétralogie de Fallot, Atrésie pulmonaire, Hypoplasie du cœur droit, Atrésie de la tricuspide.

Cardiopathies cyanogènes avec shunt D-G (diminution du flux aortique) : Hypoplasie du cœur gauche, Coarctation sévère de l'aorte.

Cardiopathies cyanogènes avec shunt mixte ou bidirectionnel : Ventricule unique, valve AV unique, Ventricule droit à double issue (VDDI), Retour veineux pulmonaire anormal total, Transposition des gros vaisseaux, Tronc artériel commun.

4. Par type de sévérité :

EUROCAT a défini 16 sous-groupes standards de cardiopathies congénitales et une classification hiérarchique par sévérité basée sur le taux de mortalité périnatale de chaque sous-groupe parmi les cas de cardiopathies congénitales, avec 3 classes, de I (très sévère = taux de mortalité périnatale haut) à III (non sévère = taux de mortalité périnatale bas). [139.142].

4.1. Cardiopathies congénitales très sévères SI

4.1.1. Ventricule Unique

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

4.1.2. Atrésie de la valve tricuspide

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

4.1.3. Anomalie d'Ebstein

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

4.1.4. Hypoplasie du cœur droit

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

4.1.5. Hypoplasie du cœur gauche

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

4.2. Les cardiopathies sévères SII

4.2.1. Le tronc artériel commun

Une artère unique, d'où émergent l'aorte, l'artère pulmonaire et les coronaires, assure l'éjection du sang à la fois du ventricule droit et du ventricule gauche. Le mélange du sang oxygéné et désaturé entraîne une cyanose, une insuffisance cardiaque et une hypertension pulmonaire, associées à une défaillance cardiaque les premiers jours de vie.[140]

4.2.2. Transposition des gros vaisseaux

Elle est incompatible avec la vie où l'aorte sort du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche. Pendant la grossesse, le canal artériel et le foramen ovale permettent le mélange des deux sangs. A la naissance, ils se ferment, et les deux systèmes deviennent indépendants entraînant une dégradation clinique rapide du nouveau-né. [140.141].

4.2.3. Défaut septal atrio-ventriculaire

Il associe une communication inter auriculaire basse et une communication inter ventriculaire haute qui elles-mêmes sont associées à des anomalies des valves tricuspide et mitrale. Cette pathologie est très souvent associée à la trisomie 21. La chirurgie est impérative (intervention de Rastelli), à cause du risque précoce d'hypertension artérielle pulmonaire. [141].

4.2.4. Tétralogie de Fallot

C'est la cardiopathie cyanogène la plus fréquente. Elle se compose de quatre anomalies associées : une sténose pulmonaire, qui entraîne un obstacle à l'éjection du ventricule droit et de ce fait une hypertrophie du ventricule droit ; une large communication inter ventriculaire et un chevauchement de l'aorte sur le septum inter ventriculaire. Le traitement, toujours chirurgical, est possible dès la première année de vie et le résultat de cette chirurgie s'apparente souvent à une guérison complète autorisant une vie normale. [102].

4.2.5. Atrésie des valves pulmonaire et aortique

La première empêche la connexion entre le ventricule droit hypertrophié et l'artère pulmonaire principale. Une communication inter-auriculaire et/ou inter ventriculaire se crée. La deuxième empêche la communication entre l'aorte et le ventricule gauche : l'éjection de sang vers l'organisme est difficile. Sa gravité dépend de la perméabilité du canal artériel.[140].

4.2.6. Coarctation de l'aorte

C'est un rétrécissement de l'aorte au niveau du canal artériel dont la fermeture entraîne la coarctation. Le diagnostic anténatal est difficile. A la naissance, le diagnostic se fait essentiellement par la clinique. La Tension Artérielle est plus élevée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Il existe une inégalité des pouls fémoraux et huméraux. [140.141].

4.3. Les cardiopathies non sévères SIII

4.3.1. L'anomalie septale ventriculaire et atriale

La première est une communication entre les ventricules qui entraîne le sang aux artères pulmonaires par une augmentation du travail du cœur droit et une augmentation de sang dans les poumons. Dans la plupart des cas, l'orifice est petit et est sans conséquence réellement gênante (maladie de Roger). La deuxième est une anomalie de fermeture de la paroi inter atriale entraînant un shunt gauche-droit. Elles sont le plus souvent asymptomatiques et résolutives spontanément avec une fermeture possible jusqu'à 3 ans.

4.3.2. Sténose pulmonaire

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

5.Genetique :

Huit enfants sur 1 000 naissent avec une cardiopathie congénitale et, grâce aux progrès thérapeutiques et à ceux de la chirurgie réparatrice, ils sont de plus en plus nombreux à atteindre l'âge adulte. Beaucoup de malformations sont associées à des anomalies chromosomiques, mais le grand nombre de gènes impliqués et leur expressivité variable rendent encore complexe le conseil génétique. [93.98.99].

5.1. Syndrome de Di George :

Le syndrome de Di George, le syndrome vélocardio-facial de Shprintzen et l'équivalent japonais (conotruncal anomaly face syndrome) sont des variantes d'un même syndrome maintenant appelé le syndrome de micro délétion 22q11. Di George a mis l'accent sur les problèmes immunitaires, Shprintzen sur les difficultés de langage et d'acquisition et Takao sur les malformations cardiaques. Il s'agit de la micro délétion la plus fréquente connue dans l'espèce humaine, sa prévalence varie entre 1/7000 à 1/2000 avec une moyenne de 1/4000 naissances. Cette différence de la prévalence liée aux méthodes de confirmation du diagnostic, certains auteurs s'appuient sur la présence des malformations du cœur et de la fente palatine pour rechercher la micro délétion.

Le syndrome est caractérisé par une anomalie de développement du troisième et quatrième arcs branchiaux, responsables du développement des gros vaisseaux du cœur, du thymus, des parathyroïdes. L'expression phénotypique est variable, ainsi le syndrome comporte :

Un faciès particulier qui peut manquer à la période néonatale, et alors une asymétrie de la bouche lors des cris associée à une hypocalcémie transitoire sévère sont de bons signes d'appel à cette période. Chez le grand enfant le faciès évocateur persiste et caractérisé par des fentes palpébrales étroites, racine du nez saillante, pommettes aplaties, pointe du nez volumineuse contrastant avec des ailes du nez petites, long philtrum, petite bouche, rétrognathisme, oreilles bas implantées et à orientation en haut et en arrière. À l'âge adulte, les traits évocateurs d'une micro délétion 22q11 sont plus modestes et expliquent les cas où le diagnostic n'est porté chez un parent qu'après la naissance d'un enfant atteint.

Une fente labiopalatine ou palatine qui peut être soit patente ou sous muqueuse ou encore sous muqueuse occulte et alors non retrouvée à un examen simple de la bouche, mais peut être responsable de difficultés de déglutition, notamment chez le nouveau-né, et plus tard d'une voix nasonnée. Il a été démontré que 75% environ des patients ont des anomalies palatines mais la majorité ne sont pas faciles à détecter et sont constituées de fente palatine sous-muqueuse ou fente palatine sous-muqueuse occulte.[103].

Une hypoplasie ou agénésie du thymus avec déficit en lymphocytes T (CD3, CD4 et CD8) qui sont diminués dans le sang périphérique mais surtout peu réactifs aux mitogènes. En revanche, le niveau

d'anticorps circulants est habituellement normal. Ces perturbations entraînent une sensibilité aux infections et des manifestations cliniques d'auto-immunité. Les vaccins vivants sont à prescrire avec prudence.

Une inconstante et transitoire hypocalcémie pouvant entraîner des convulsions (essentiellement pendant la première année de vie) ou des crampes (chez l'adulte). Cette hypocalcémie est secondaire à une hypoplasie ou aplasie des glandes parathyroïdes. Elle se traite par un apport de vitamine D et carbonate de calcium.

Des malformations cardiaques dites conotruncales dont la plus spécifique (14 % des cas) est l'IntAO (interruption de l'arc aortique) de type B (entre artère sous clavière gauche et artère carotide gauche) avec éventuellement une crosse aortique à droite. Les autres malformations fréquemment observées sont : Fallot (17 %), CIV (14 %), AP (atrésie pulmonaire) et CIV (10 %), TAC (tronc artériel commun) (9 %). En revanche, la TGV simple n'est quasiment jamais associée à un syndrome de Di George. Une recherche systématique de micro délétion 22q11 dans une série de fœtus avec malformation conotruncale montre que 20 % des fœtus sont porteurs de micro délétion avec une prévalence différente selon le type de malformation cardiaque : IntAO (45 %), Fallot avec absence de valve pulmonaire (37,5 %), TAC (31 %), AP avec CIV (18 %), Fallot (14 %), TGV complexe (12 %). Retard des acquisitions : caractérisé par un déficit dans la mémoire visuospatiale (problèmes en arithmétique et connaissance visuospatiale) et une conservation relative de l'aptitude verbale. À l'âge adulte, environ 20 % ont une tendance psychiatrique (schizophrénie, psychose maniaco-dépressive).

A côté de ces signes cardinaux, l'étude européenne a montré la fréquence des anomalies rénales variées (36 %), un retard de croissance modéré (83 %), des anomalies squelettiques minimales et des malformations des organes génitaux : hypospadias ou cryptorchidie chez le garçon, et anomalie mullérienne chez la fille. Le point commun aux syndromes décrits est une micro délétion en 22q11. Il s'agit d'une anomalie rarement visible sur un caryotype standard ou haute résolution (5 % des cas). Pour la mettre en évidence, il faut utiliser l'hybridation in situ ou fluorescence in situ hybridation (FISH) avec une sonde provenant de la région enlevée. La délétion peut être héritée des parents, dans ce cas le plus souvent de la mère (75 % des cas). Les micro délétions de novo sont le plus souvent d'origine paternelle (deux tiers des cas). Plusieurs délétions sont observées. La plus grande (environ 3 millions de paires de bases) est la plus fréquente (90 % des cas). Une délétion plus petite (environ 1,5 million de paires de bases) est observée dans 8 % des cas. Enfin, des cas plus rares ont des délétions particulières qui ne sont pas détectées par la sonde habituellement utilisée en FISH. Il n'y a pas de différence phénotypique claire entre les patients présentant ces différents types de délétions. La délétion de 1,5 million de paires de bases contient environ 24 gènes. On n'a pas encore déterminé clairement s'il s'agit d'une atteinte monogénique ou présence d'une seule copie fonctionnelle d'un gène ou de plusieurs gènes. Le mécanisme de la micro délétion est en revanche bien compris. Il s'agit de recombinaisons inégales inter-

ou intrachromosomiques qui sont favorisées par la présence de séquences répétées. Ces blocs de répétition contiennent des gènes, des pseudogènes et des fragments de gènes qui peuvent avoir jusqu'à 99 % d'homologie avec la séquence équivalente d'un autre bloc de répétition. Chaque bloc de répétition varie cependant dans sa taille et son organisation. Les indications certaines à la demande de la FISH dans le cadre du syndrome de Di George sont : une hypoplasie ou une agénésie thymique, une cardiopathie de type conotruncal, l'association cardiopathie et agénésie thymique, une dysmorphie faciale associant à un nez tubulaire, des oreilles rondes petites et bas implantées, un syndrome poly malformatif et un caryotype normal, une anomalie palatine et une agénésie rénale unilatérale; et comme indications relatives : une hypoplasie thymique, une mort fœtale in utero tardive associée à une dysplasie multi kystique du rein, et une dysplasie multi kystique du rein associée à une dysmorphie faciale ou à une hypoplasie thymique.



Figure 10 : facies particuliers du syndrome de di George

5.2. Syndrome de WILLIAMS BEUREN ou Sténose aortique supra valvulaire :

La sténose aortique supra valvulaire est une affection rare à transmission autosomique dominante. Elle peut être isolée ou associée à d'autres signes composant le syndrome de Williams et Beuren dont l'incidence varie entre 1/7500 à 1/20000, et malgré sa rareté ce syndrome est actuellement de plus en plus connu. Le tableau clinique du syndrome de Williams-Beuren comporte un faciès particulier qualifié de « faciès d'elfe » : front étroit et bombé, large fente oculaire, iris stellaire, strabisme

convergent, racine du nez plate, antéversion des narines, long philtrum, lèvres épaisses et bouche entrouverte, anomalies dentaires, joues et espaces périorbitaires bombés, un comportement particulier (tendance autistique dans la petite enfance et plus tard lien facile avec les adultes), une stéréoaousie avec goût pour la musique, acquisition et utilisation précoce de vocabulaire sophistiqué, mauvaise intégration visuospatiale, hypercalcémie avec risque de néphrocalcinose, retard mental modéré avec un coefficient intellectuel entre 50 et 60, ongles courts et fragiles, ainsi qu'une hypertension artérielle chez 40 à 60% des patients. La sténose aortique supra valvulaire est généralement progressive, circonférentielle, véritable hypoplasie de l'aorte ascendante dite image en « sablier ». D'autres artères peuvent être atteintes : artères pulmonaires, coronaires, rénales, céphaliques. Occasionnellement, les valves aortiques, pulmonaires ou mitrales sont épaissies. L'évolution de cette sténose est généralement favorable notamment au niveau des artères pulmonaires. Des malformations cardiovasculaires peuvent être associées (CoA, Fallot). La sténose aortique supra valvulaire est due à une atteinte du gène de l'élastine localisé sur le chromosome 7q11.23. Les anomalies observées dans le gène de l'élastine sont très diverses et aboutissent en général à une inactivation du gène. Lorsque ce gène est atteint, outre les signes cardiovasculaires, on observe aussi certains des signes par ailleurs observés dans le syndrome de Williams-Beuren : voix rauque, hernies ombilicale ou inguinale fréquentes. La production insuffisante d'élastine entraîne un dépôt insuffisant d'élastine insoluble dans les fibres élastiques. Ceci entraîne une prolifération des cellules musculaires lisses. Cette prolifération peut être inversée in vitro par un apport exogène d'élastine insoluble. C'est cette prolifération des cellules musculaires lisses qui est responsable des sténoses artérielles. Le syndrome de Williams-Beuren est dû à une délétion chromosomique en 7q11.23 dans 96% qui enlève environ 1,6 million de paires de bases contenant 26 gènes dont le gène de l'élastine. Cette micro délétion peut être mise en évidence par une FISH chez La 96% des patients ayant un tableau clinique typique de syndrome Williams-Beuren. La région de délétion est flanquée par une région de séquence presque identique. Cette situation favorise les recombinaisons inégales intra ou interchromosomiques. En outre, il a été mis en évidence récemment que cette région pouvait être inversée chez des personnes normales, réalisant un polymorphisme par inversion d'une région chromosomique de 1,6 million de paires de bases. L'inversion n'est pas délétère, mais elle pourrait favoriser une recombinaison inégale aboutissant à la micro délétion. Des efforts sont actuellement en cours pour identifier les gènes parmi les 26 de la région de délétion qui sont responsables des divers signes du syndrome de Williams-Beuren. La sténose supra valvulaire et le syndrome de Williams-Beuren se transmettent de manière autosomique dominante, mais la plupart des cas de Williams-Beuren sont sporadiques et correspondent à des mutations de novo. Le risque de récurrence est alors faible, estimé à moins de 1%. En revanche, la descendance d'un individu atteint a 50% de risque d'être atteinte.



Figure 11 : syndrome de williams Beuren

5.3.Syndrome de Noonan :

Il s'agit d'un syndrome à transmission autosomique dominante décrit par Noonan dont le phénotype varie selon les individus et selon l'âge, il associe une petite taille, une déformation sternale, un cryptorchidisme, un retard mental, une faiblesse musculaire, une dysmorphie faciale : front large, ptosis, hypertélorisme, fentes oculaires anti mongoloïdes, hypoplasie de l'étage moyen de la face, micrognathie, oreilles bas implantées et à grand axe orienté en haut et en arrière, cou large et court, avec parfois un pterygium colli . En effet à la période néonatale, il est difficile de diagnostiquer le syndrome de Noonan par les traits faciaux uniquement, et le seul signe orienteur s'il existe c'est la présence de la peau excessive nucale, à l'âge de 2 à 3ans la taille devient plus petite et le thorax plus proéminent, les éminences malaires sont plates donnant un aspect triangulaire de la face. À l'adolescence et chez le jeune adulte les traits de visage deviennent plus triangulaires et plus nets. Les cardiopathies sont associées au syndrome de Noonan dans 80% des cas, la plus fréquente est le rétrécissement valvulaire pulmonaire chez 80%. Environ 20 % à 30% des patients avec un syndrome de Noonan développent une hypertrophie cardiaque. Enfin, une tendance au saignement est rapportée due au déficit en facteur XI, la maladie de Von Willebrand et la thrombopénie. La fréquence du syndrome est d'environ 1/1 000 à 1/5 000 dont environ la moitié sont sporadiques. Le gène en cause dans un peu plus de la moitié des cas est

le gène PTPN11. Les cas de syndrome de Noonan avec mutation dans le gène PTPN11 ont souvent une atteinte valvulaire pulmonaire (71 % des cas) mais rarement une cardiomyopathie hypertrophique (6 %). Ce syndrome est allélique (c'est-à-dire que des mutations dans le même gène peuvent entraîner l'un ou l'autre des deux syndromes) avec le syndrome LEOPARD (lentiginos multiples, anomalies électrocardiographiques, hypertélorisme oculaire, sténose pulmonaire, anomalie génitale, retard de croissance et surdité neurosensorielle) le syndrome des lésions multiples à cellules géantes et peut-être avec le syndrome cardio-facio-cutané (hyperkératose, ichthyose, hypo trichose, anomalies rétinienne). Ce gène est donc responsable de trois ou quatre syndromes, La protéine synthétisée par le gène PTPN11 est une tyrosine phosphatase SHP-2 dont les actions semblent multiples. Les mutations sont de type faux sens qui sont responsables d'une activité enzymatique excessive.[107].



Figure 12 : syndrome de noonan

5.4. Syndrome d'Alagille :

Le syndrome d'Alagille associe une cholestase intermittente responsable d'ictère et de prurit secondaire à une paucité des voies biliaires interlobulaires, un aspect particulier du visage : front bombé, énoptalmie, hypertélorisme, racine du nez aplatie, menton pointu, des anomalies oculaires essentiellement un embryotoxon postérieur visible à la lampe à fente, des anomalies vertébrales : anomalie de fusion des hémicorps vertébraux aboutissant à des images de vertèbres en « aile de papillon » et dans environ 10 à 20 % des cas une malformation cardiaque, le plus souvent une sténose pulmonaire périphérique mais parfois un rétrécissement pulmonaire valvulaire ou un Fallot . Sur le plan biologique,

on peut mettre en évidence des signes de cholestase et une hypercholestérolémie importante. Dans environ 50 à 60 % des cas, le syndrome d'Alagille est secondaire à une mutation dans le gène Jagged1. Il s'agit d'un gène situé sur le chromosome 20 en p11.2 composés de 26 exons. La protéine produite est un agoniste de Notch qui est un récepteur impliqué dans la différenciation cellulaire. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète mutation et expressivité variable. De plus, il semble que tous les syndromes d'Alagille ne sont pas secondaires à des mutations dans le gène Jagged1. Des mutations dans le gène Jagged1 peuvent en revanche être responsables de forme familiale de cardiopathies congénitales isolées, dans laquelle sont observés des Fallot, des sténoses pulmonaires périphériques, et une CIV avec dextroposition de l'aorte. A posteriori, une très discrète dysmorphie faciale est décrite. La difficulté est que les signes extracardiaques associés sont souvent discrets et doivent être recherchés (cholestase biologique, examen à la lampe à fente, radiographie des vertèbres). Dans une famille, les malformations cardiaques sont associées à une surdité prédominante sur les fréquences moyennes et à un embryotoxon postérieur.

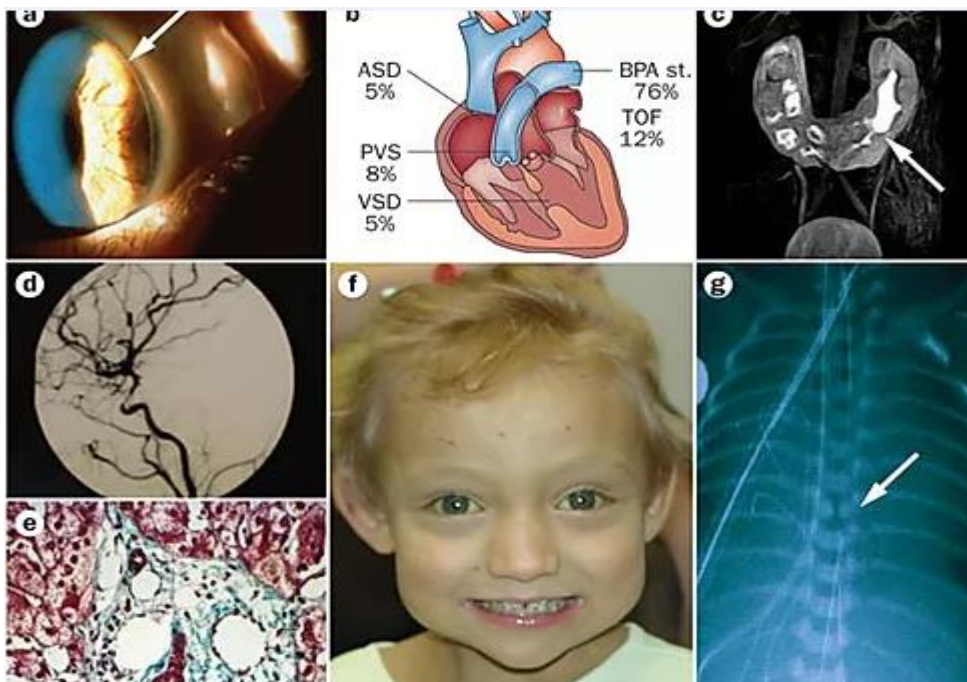


Figure 13 : Syndrome d'Alagille

5.5. Syndrome d'Ellis-van Creveld :

Il s'agit d'un syndrome autosomique récessif avec des membres courts, des côtes courtes, polydactylie, une dysplasie des dents et des ongles et dans 60 % des cas une malformation cardiaque oreillette unique ou CIA ostium primum. Deux gènes qui sont adjacents sur le bras court du chromosome

4 peuvent être impliqués : EVC et EVC2 . Les mutations dans l'un ou l'autre des deux gènes entraînent des phénotypes indiscernables.



Figure 14 : Syndrome d'Ellis-van Creveld

5.6. Syndrome de Turner :

C'est un syndrome d'origine génétique observée dans le sexe féminin. Le caryotype normal de la fille est 46XX. Dans ce syndrome soit il y a un seul chromosome sexuel X au lieu de 2, soit il y a une anomalie de structure de l'X. Il est caractérisé par une petite taille et une anomalie (dysgénésie) des ovaires et est responsable de nombreuses malformations. Sa fréquence est de 1 pour 2500 naissances.

Il est responsable de malformations qui se font durant la grossesse.

Les anomalies ovariennes directement provoquées par l'absence de ce chromosome X sont responsables de perturbations hormonales qui entraînent l'absence de développement des seins, de pilosité pubienne et l'absence de règles.

Les perturbations hormonales se ressentent également au niveau de l'hypophyse (nanisme avec une taille maximum d'1m 40), elle même responsable de perturbations au niveau de la thyroïde (goitre) et des surrénales (**diabète sucré**).

À la petite taille s'associent des déformations osseuses : thorax bombé, déviation des avant-bras en dehors (cubitus valgus), enfoncement de la partie supérieur des tibia (constaté à la radio).

Enfin, au niveau morphologique des anomalies bien particulières : implantation basse des oreilles et des cheveux sur la nuque, un cou palmé (existence d'une bande de peau reliant la base du cou à l'épaule correspondante).

Dans la majorité des cas, le diagnostic est porté au moment de l'adolescence, phase de la vie où s'effectue le premier grand bouleversement hormonal.

Il peut cependant être fait au moment de la grossesse par étude du **caryotype** du fœtus qui constitue une véritable carte d'identité chromosomique. Il peut être effectué :

Dès la 10^e semaine par la **biopsie** du trophoblaste (couche superficielle du placenta).

À la 16^e semaine par **amniocentèse** .

De façon moins certaine à **l'échographie** dès le début du 2^e trimestre.

Plus tard, sinon à la naissance, un gonflement des pieds et des mains qui régresse en quelques jours peuvent mettre le médecin sur la voie.

Au moment de la puberté, des dosages hormonaux montrent des anomalies très nettes : taux élevé des hormones hypophysaires (FSH et LH) et bien sûr, un taux nettement abaissé des hormones ovariennes (œstrogènes).

Un bilan cardiaque et rénal à la recherche de malformation, ORL pour rechercher une éventuelle surdité et la recherche de maladie auto immune (dysthyroïdie, maladie cœliaque) est nécessaire.

Le tableau clinique réalise le classique status de Bonnevie-Ullrich qui associe :

- cou palmé (pterygium colli) : replis cutanés s'étendant de la pointe de la mastoïde à l'acromion d'où un cou élargi, avec implantation basse des cheveux, de traitement chirurgical difficile (risque de cicatrices chéloïdiennes),
- lymphœdème, présent dès la naissance, au dos des mains et/ou des pieds (dur, non inflammatoire) remontant parfois sur les jambes et les avant-bras et qui persistera plusieurs semaines, voire plusieurs mois (jusqu'à 2 ans),
- la taille est déjà petite, souvent inférieure au 3^{ème} percentile,
- la dysmorphie faciale n'attire que rarement l'attention à ce stade,

- les malformations viscérales, en particulier cardiaques ne conduisent qu'exceptionnellement au diagnostic à cette période, sauf parfois la coarctation de l'aorte qui doit, chez un nouveau-né de sexe féminin, faire évoquer ce diagnostic.

Devant cette symptomatologie sera pratiqué un caryotype et recherché des malformations (cardiaques, rénales) associées.



Figure 15 : syndrome de Turner

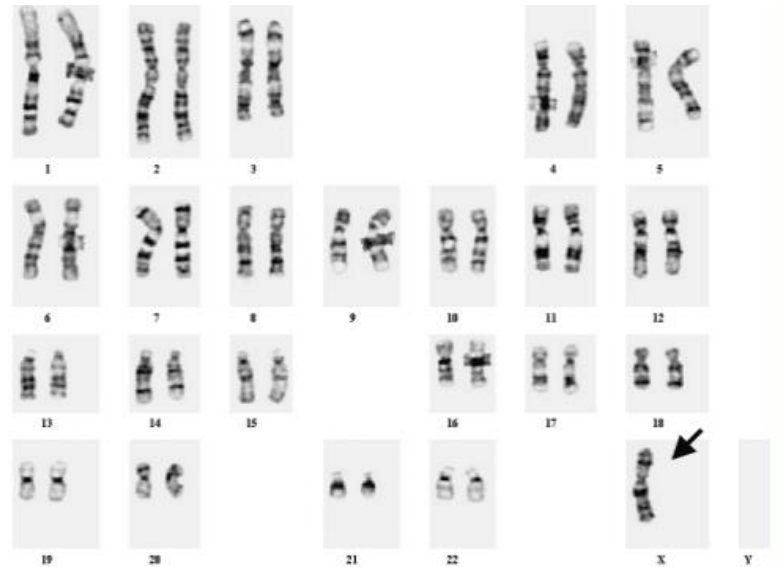


Figure 16 : caryotype du syndrome de Turner

5.7. Syndrome de C H A R G E :

Le syndrome CHARGE est d'origine est génétique.

La présentation en est très variable, d'un patient à l'autre, sans corrélation retrouvée avec le type de mutation du gène *CHD7*

Les anomalies oculaires concernent 80 % des sujets atteints. Cette anomalie consistant en une fente peut être unie ou bilatérale, atteindre l'iris ou la rétine ou les deux, la rétine étant plus fréquemment atteinte que l'iris. La vision est normale ou atteinte. Les anomalies de l'œil peuvent aller jusqu'à une anophtalmie ou une microphthalmie. L'examen clinique seul est insuffisant pour détecter des anomalies oculaires.

Les anomalies cardiaques concernent 75-80 % des sujets atteints. La cardiopathie la plus fréquente est la tétralogie de Fallot dans un tiers des cas. Les autres anomalies sont la persistance du

canal artériel, le ventricule droit à double sortie avec un canal atrio-ventriculaire, une communication inter-ventriculaire ou inter-auriculaire avec ou sans anomalie de la valve mitrale.

L'atrésie des choanes est un rétrécissement ou une absence de communication entre la cavité nasale et le nasopharynx.

Le retard de croissance est manifeste. Le poids à la naissance est normal. Les difficultés alimentaires dans la survenue du retard de croissance ne doivent pas être sous-estimées et nécessitent une prise en charge précoce et continue de ce problème. La majorité des enfants atteints ont une croissance inférieure au troisième centile. Le retard mental est variable allant d'une intelligence normale à un retard profond. Les troubles du comportement et des manifestations autistiques sont reconnus comme faisant partie de ce syndrome.

Facilement mises en évidence chez les garçons, les anomalies génitales sont plus difficiles à reconnaître chez les filles. Des anomalies rénales sont souvent associées. La puberté survient tardivement.

Les anomalies des oreilles et des nerfs crâniens concernent 80-100 % des sujets atteints. Les oreilles sont souvent proéminentes avec un lobule hypoplasique secondaire à une absence de cartilage et une innervation déficiente des muscles auriculaires par le septième nerf crânien. La surdité est habituelle. Des anomalies osseuses crâniennes sont mises en évidence par l'imagerie médicale qui peut dans certains cas être très utile pour établir le diagnostic.

Plusieurs études ont mis en évidence que les troubles du comportement sont un des signes de cette pathologie

La cause est une mutation du gène CHD7.

Au cours de l'embryogenèse, la rupture de la membrane bucco-nasale survenant entre le 35^e et le 38^e jour est une étape importante. L'absence de rupture aboutissant à l'atrésie des choanes. Les anomalies cardiaques conotruncales étant en rapport avec un défaut de migration des cellules de la crête neurale survenant au cours de la septième semaine après la fécondation. La cochlée se développe vers le 36^e jour et les yeux entre le 34^e jour et le 44^e jour qui est la période d'apparition des crêtes neurales. Les malformations de ce syndrome apparaissent tôt dans la période embryonnaire.



Figure 17 : syndrome de Charge

5.8. Le syndrome cardio-facio-cutané :

Il est caractérisé par des anomalies cardiaques (anomalies des valves cardiaques, communication inter ventriculaire et inter auriculaire, cardiomyopathie hypertrophique et des troubles du rythme cardiaque), un faciès caractéristique et des anomalies cutanées (hyperkératose, ichtyose, eczéma, xérosis). Les cheveux sont typiquement clairsemés, frisés, fins, cassants. Les sourcils sont absents. Les ongles sont dystrophiques ou ayant une croissance exagérée. Un retard mental d'intensité variable est présent chez tous les individus atteints. À la différence du syndrome de Costello ou du syndrome de Noonan qui sont les deux principaux diagnostics différentiels, ces individus n'ont pas de risque particulier à avoir des tumeurs malignes.

5.9. Syndrome de Costello :

Décrit pour la première fois en 1971, le **syndrome de Costello**, ou **syndrome facio-cutanéosquelettique**, est une maladie rare qui se révèle dans les premiers mois de la vie et se caractérise par un retard de croissance postnatal, des traits épais, un déficit intellectuel et des anomalies cutanées et cardiaques.

La moitié des mères ayant donné naissance à un enfant atteint déclare une diminution des mouvements actifs du fœtus par rapport à leur grossesse précédente. La biométrie du nouveau-né se situe entre le dixième et le vingt-cinquième percentile.

Les troubles importants de l'alimentation et le retard staturo-pondéral dans les premiers mois de vie entraînent une petite taille malgré un gain de poids normal ultérieur.

les anomalies cardiaques sont fréquentes, comprenant une cardiomyopathie, des malformations cardiaques congénitales et principalement une sténose de la valve pulmonaire et des troubles du rythme cardiaque. Les autres atteintes viscérales sont rares.

Une déficience mentale légère à modérée est courante et la plupart des patients développent une personnalité sociable et aimable.

Une hyperlaxité des doigts et des anomalies de position des pieds sont fréquents. Des tendons d'Achille fins.

Une hypotonie .

Les manifestations dermatologiques incluent un excès de peau au niveau du cou, des paumes, des plantes des pieds et des doigts (avec une hyperkératose palmoplantaire et un épaissement de la peau flasque des bras et des jambes), des cheveux fins et rares, une peau douce, fine et foncée avec des plis marqués de la main et des pieds, une papillomatose de la face et du périnée, un acanthosis nigricans et une papillomatose.

Ces enfants sont prédisposés au développement de tumeurs. Ils ont un risque de 15 % de cancer principalement de rhabdomyosarcome, de neuroblastome et de cancer de la vessie.



Figure 18 : Syndrome de Costello

5.10. Syndrome de Patau (trisomie 13) :

Il est exceptionnellement vu après la naissance car un cortège de signes extracardiaques conduit au diagnostic fœtal. 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.

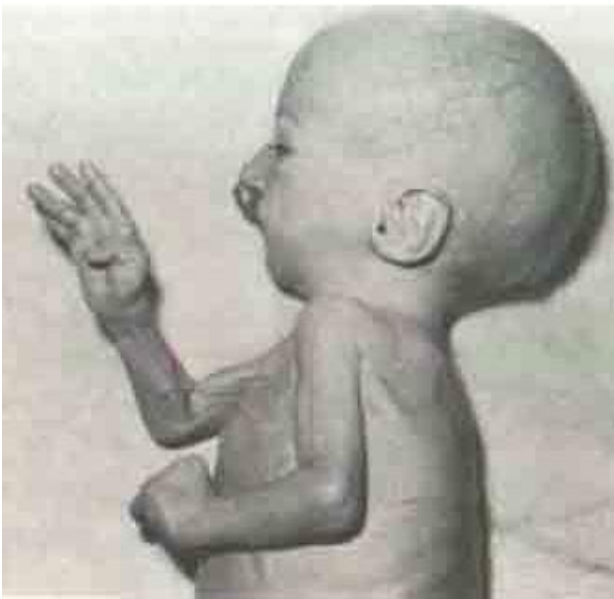


Figure 19 : Syndrome de Patau



Figure 20 : facies particulier du syndrome de Patau

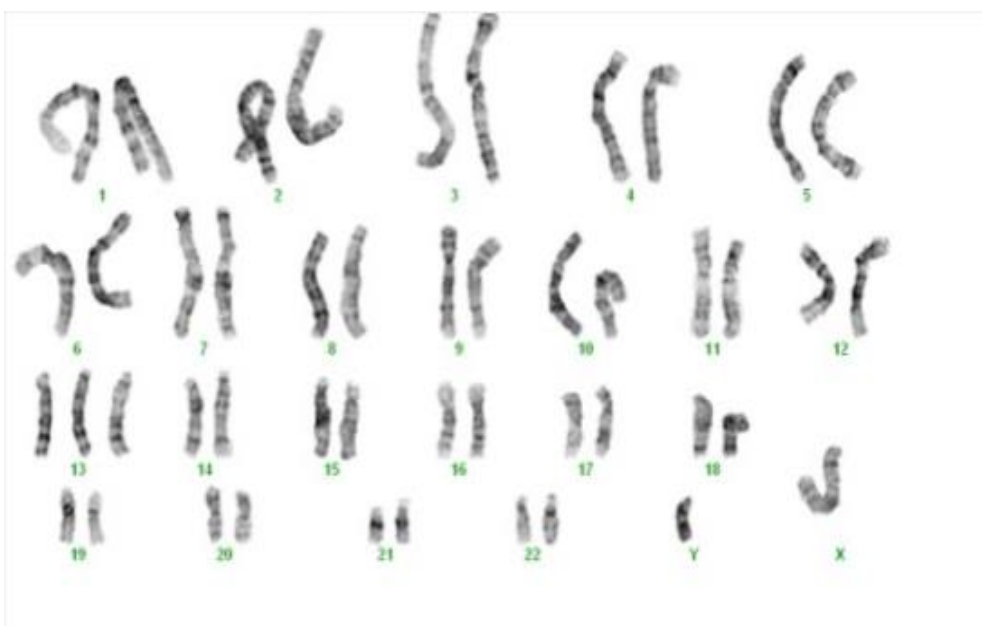


Figure 21 : caryotype du syndrome de Patau

5.11. Trisomie 21 :

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 écho cardiographiques 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.

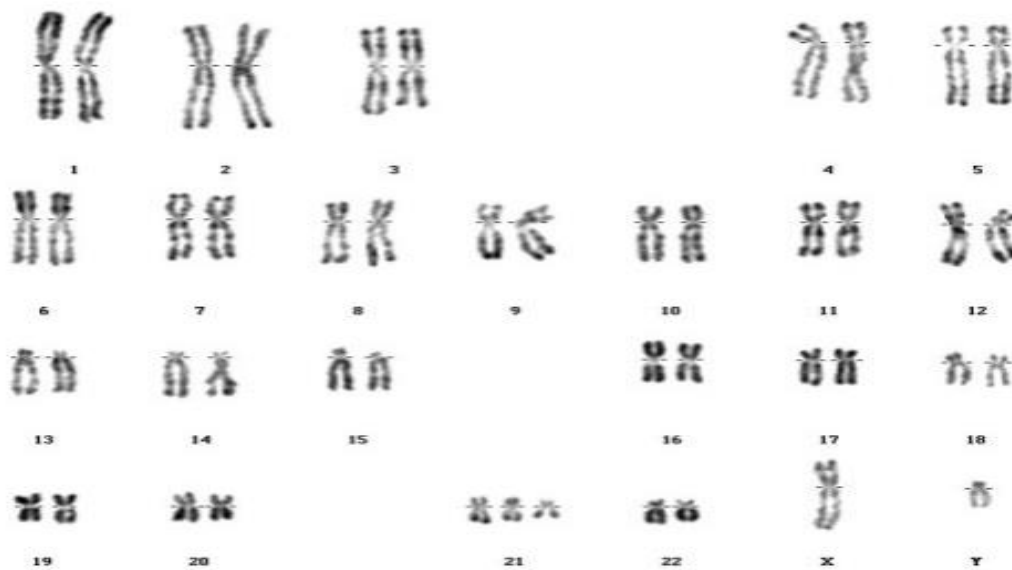


Figure 22 : caryotype de la trisomie 21



Figure 23 : facies mongoloïde



Figure 24 : Syndrome de down : excès de peau au niveau de la nuque

VIII. Approche diagnostique des cardiopathies congénitales :

1. DIAGNOSTIC ANTENATAL :

Il est possible de diagnostiquer pratiquement toutes les cardiopathies congénitales qui modifient l'architecture du cœur par l'échocardiographie largement développée au cours des 30 dernières années et ceci, même avant de naître ; ce qui a d'ailleurs conduit à l'apparition et au développement d'une activité très particulière appelée la « cardiologie prénatale » au sein des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ainsi, le DAN est devenu une pierre angulaire de la prise en charge des cardiopathies congénitales avec un taux de détection, toutes cardiopathies confondues de 8% dans les années 1983-1987 et de 60% en 2000. Moins de 30% des fœtus atteints de cardiopathie congénitale appartiennent à un groupe à risque (antécédent familial de cardiopathie congénitale chez un précédent enfant, un ascendant ou un collatéral ; trouble du rythme ou de la conduction ; malformation extracardiaque associée ; affection générale maternelle comme les maladies de système ou diabète, exposition à un traitement tératogène comme antiépileptique ou lithium ou à un toxique comme l'alcool) et 70% des fœtus atteints de cardiopathie congénitale sont détectés à partir de la population générale de femmes gestantes à la suite d'une échographie générale du suivi obstétrical alors que rien n'orientait

particulièrement vers le cœur. Des mesures de détection bien définies comme par exemple une systématisation de l'examen par une étude des quatre cavités du cœur et du pédicule artériel, sont donc nécessaires pour une meilleure performance du diagnostic anténatal. Cependant, il existe environ un tiers des cardiopathies majeures de la période néonatale qui n'est toujours pas diagnostiqué avant la naissance. [121.129].

Le suivi de la grossesse ainsi que l'accouchement doivent se faire dans un centre spécialisé. L'accompagnement prénatal de la mère et du bébé à naître est fait par une équipe multidisciplinaire comprenant un obstétricien spécialisé en médecine fœto-maternelle, un généticien, un chirurgien cardiaque pédiatrique, un pédiatre néonatalogie, un radiologiste, un technicien en radiologie et une infirmière clinicienne. Plusieurs autres professionnels, comme un psychologue ou une conseillère en lactation, peuvent également se joindre à l'équipe selon les besoins individuels. Lors de la naissance du bébé, une prise en charge immédiate est effectuée par l'équipe de néonatalogie afin d'assurer une surveillance constante de la fonction cardiaque et respiratoire. Selon le type de cardiopathie, une chirurgie peut être envisageable dès les premiers jours de vie ou au cours de la première année de vie du bébé. [129.130].

2. diagnostic post natal :

2.1. Clinique :

L'Anamnèse :

L'approche clinique doit débiter par les données anamnestiques, et doit rechercher La notion de : Diabète chez la mère : en effet les nouveaux nés de mère diabétique, en particuliers le diabète insulino-dépendant expose le nouveau-né à une fréquence plus élevée de cardiopathies congénitales et ceci 3 à 4 fois plus que la normale, surtout si ce diabète n'est pas bien équilibré durant la période de la conception. Les cardiopathies congénitales les plus souvent retrouvées chez le nouveau-né de mère diabétique sont La CIV, Transposition des gros vaisseaux, et la coarctation de l'aorte. Par ailleurs la cardiopathie hypertrophie est aussi fréquente 10 à 20 % de nouveau nés de mères diabétiques, cette cardiomyopathie hypertrophique est en rapport avec l'hyperinsulinisme, cette cardiomyopathie régresse avant la fin du premier semestre. Enfin l'HTAP persistante est aussi plus fréquente de mères diabétiques. Le lupus érythémateux disséminé chez la mère peut être responsable chez le nouveau-né de bloc auriculoventriculaire congénitale complet irréversible, mais aussi d'une fréquence plus élevée de cardiopathie congénitales. - Certaines embryopathies en particulier la Rubéole peuvent être associé à des cardiopathies congénitales comme la persistance du canal artériel, la coarctation de l'aorte, et surtout la sténose de l'artère pulmonaire. La notion de cardiopathie dans la fratrie ou chez les parents

surtout chez la mère, élève le risque de survenue des cardiopathies chez le NNE. -
La prise de médicaments par la mère comme le lithium, peut être associé à l'anomalie d'Ebstein,
la prise d'antiinflammatoire comme l'aspirine et l'Indométacine peuvent
entraîner la fermeture du canal artériel in utero susceptible d'entraîner une HTAP. -
La notion d'asphyxie néonatale, peut
expliquer la survenue d'une HTAP persistante ou d'une ischémie myocardique néonatale. [136].

L'Inspection :

L'inspection permet d'emblée de se faire une idée sur la gravité de l'atteinte par l'importance de la cyanose, et les signes de détresse respiratoire par ailleurs le faciès du patient peut orienter vers la cardiopathie causale. La Cyanose : La cyanose est un signe fréquent dans les cardiopathies à manifestation néonatale, la détection d'une cyanose chez le nouveau néé est capitale, et peut être parfois isolée sans signes respiratoire, ce qui ne doit pas rassurer le praticien.

La cyanose doit être recherché sur plusieurs parties du corps : Les lèvres. Les ongles des pieds et des mains. Les muqueuses orales. Les conjonctives. L'extrémité de la langue est un endroit privilégié à la recherche de la cyanose, et quand elle existe elle signe le caractère central de la cyanose, par ailleurs chez les personnes de race noire elle facilite le diagnostic clinique. La cyanose peut être périphérique à cause du ralentissement de la circulation capillaire, la SaO₂ est normal. La cyanose centrale est associée à une saturation basse est peut-être en rapport avec : Cause cardiaque. Cause pulmonaire. Anomalie du SNC. La tachypnée supérieure à 60 bat/min, Le tirage qui ne sont pas spécifique d'une atteinte cardiaque mais peuvent être en rapport avec une cardiopathie ou une insuffisance cardiaque, insuffisance cardio circulatoire, OAP. Le faciès d'un nouveau-né peut évoquer un syndrome malformatif qui s'accompagne d'une cardiopathie particulière

En effet on sait que la trisomie 21 s'accompagne d'un shunt gauche droit (CIV, CAV, PCA), ou la tétralogie de Fallot, mais presque jamais de transposition de gros Vx n d'obstacle du cœur gauche. Le syndrome de WILLIAMS d'une sténose de l'Aorte supra valvulaire, et la sténose artérielle pulmonaire périphérique. Syndrome de NOONAN de la sténose valvulaire pulmonaire de cardiomyopathie hypertrophique ou C.I.A.

La Palpation :

La palpation est un temps essentiel car elle peut orienter le diagnostic, en effet l'abolition ou la diminution de l'amplitude des pouls aux membres inférieurs, alors qu'ils sont bien perçus aux membres supérieurs oriente vers une coarctation de l'aorte. Le non perception des pouls aux membres inférieurs et au niveau membre supérieur doit orienter vers l'interruption de l'arc aortique.

Par ailleurs les pouls bondissants sont retrouvés surtout en cas de canal artériel. Des pouls abolis aux 4 membres sont l'apanage d'une sténose Aorte critique ou hypoplasie du cœur gauche. La présence d'une hépatomégalie avec une tachypnée oriente vers une insuffisance cardiaque. Un foie médian est retrouvé en cas d'hétérotaxie (Asplénie, Polysplénie).

L'Auscultation :

L'auscultation permettra d'évaluer la présence de souffle, et surtout les bruits du cœur. L'absence de souffle ne doit pas écarter le diagnostic de cardiopathie : la TGVx. La présence d'un souffle ne peut affirmer une cardiopathie, il existe de nombreux souffle fonctionnel chez le NNE le plus souvent comme le souffle éjectionnel pulmonaire et le souffle vibratoire endapexien. Le 2^{ème} bruit du cœur peut être unique en cas d'atrésie de l'un des vaisseaux de la base, sténose sévère, ou en cas de truncus arteriosus. Le 2^{ème} bruit peut être dédoubler de manière permanente en cas de surcharge de VD, CIA, RVPA. Le 2^{ème} bruit peut être augmenter d'intensité claquée en cas d'HTAP. Par ailleurs l'auscultation des 2 composantes du B2 (dédoublement physiologique), plaide en faveur de 2 Vx de la base. La présence de tachycardie signe le bruit de Galop retrouvé en cas de défaillance cardiaque. La présence d'un clic éjectionnel oriente vers la sténose de l'un des vaisseaux de la base (sténose de l'aortique ou pulmonaire) ou vers truncus arteriosus.

2.2 Paraclinique :

ECG :

Rechercher une anomalie de la fréquence cardiaque, du rythme, une hypertrophie auriculaire ou ventriculaire, un bloc de branche etc.

Saturomètre :

Effectuer une mesure de la SpO₂. Cette mesure doit être post-ductale, donc effectuée à un pied, au premier jour de vie, de préférence lorsque que le bébé dort ou est tranquille. Dès que l'onde pulsatile est bonne, la valeur maximale de SpO₂ est notée. La mesure se fait pendant deux minutes au maximum. Une valeur de SpO₂ supérieure ou égale à 95 % est considérée comme normale. Intérêt surtout pour les cardiopathies congénitales cyanogènes.

Radiographie thoracique :

Actuellement, le cliché thoracique fait partie intégrante de l'approche diagnostique non invasive des cardiopathies congénitales. Elle constitue la première étape avant la réalisation du bilan écho cardiographique. Elle doit être d'excellente qualité pour être valablement interprétée. Une incidence suffit : elle doit être rigoureusement de face, en bonne inspiration et correctement exposée. Son analyse doit porter systématiquement sur trois éléments : silhouette cardiaque, gros vaisseaux et la vascularisation pulmonaire.

Silhouette cardiaque :

L'analyse de la silhouette repose elle-même sur trois composants : Position du cœur Dans sa position normale, le cœur est à gauche, ce qui définit le situs solitus. Il peut être à droite : c'est la dextrocardie, soit par dextroposition (pointe à gauche), ne soit pas d'extroversion (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 cœur peut enfin rester en position intermédiaire, c'est la mésocardie. Taille du cœur 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 cœurs » 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 cœur La modification des contours cardiaques traduit habituellement l'augmentation de taille des cavités.

Gros vaisseaux :

Position du bouton aortique et sa taille.

L'analyse de l'arc moyen gauche qui correspond à l'artère pulmonaire. Ø Vascularisation pulmonaire Elle peut être : v Normale, présence des opacités linéaires péri hilaires habituelles. v Augmentée, poumons plus denses avec accentuation des opacités péri hilaires en faveur d'une hypervascularisation de type artériel (hyper débit 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). v Diminuée, poumons hyperclairs, avec atténuation des images vasculaires péri hilaires.



Figure 15 : aspect radiologique d'une communication interventriculaire large



Figure 26 : cœur en sabot

Échocardiographie :

L'échocardiographie est d'un apport essentiel dans le domaine des cardiopathies congénitales, plus encore peut-être que dans les autres domaines de la cardiologie. 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.

a. Modes utilisés

Ø Echographie bidimensionnelle

L'échocardiogramme bidimensionnel (écho 2D) donne l'approche la plus immédiate de l'imagerie cardiaque. L'image dynamique du cœur est visualisée sur l'écran en temps réel. Une dérivation d'électrocardiogramme permet le repérage temporel des images [139]. Il est indispensable de pratiquer, en échocardiographie, une analyse systématique du cœur segment par segment, surtout en cas de cardiopathie complexe. On devra donc définir le situs viscéroatrial, la morphologie ventriculaire et les connexions auriculoventriculaires, la morphologie, la position des gros vaisseaux et les connexions ventriculo-artérielles. L'exploration morphologique bidimensionnelle est utilement complétée sur le plan fonctionnel et morphométrique par l'échographie en mode TM et Doppler. [126.127].



Figure 27 : échographie 2D transposition des gros vaisseaux



Figure 28 : aspect échographique du ventricule unique

Mode TM

L'échocardiogramme TM (« time-motion », ou « temps mouvement»), qui est le mode le plus anciennement utilisé, est toujours en usage et permet la mesure de la taille des cavités cardiaques, de l'épaisseur des parois en diastole et en systole. De ces mesures, des indices de fonction systolique ventriculaire gauche peuvent être déduits.

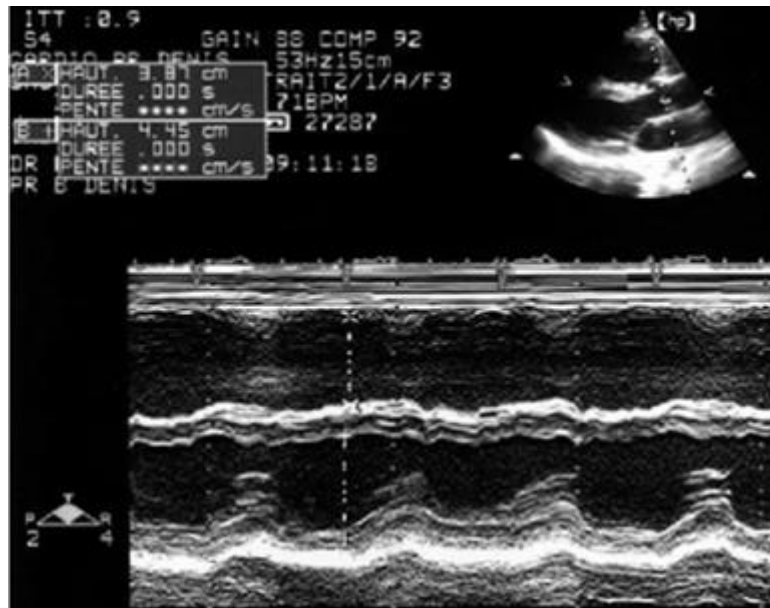


Figure 29 : coupe longitudinale grand axe communication inter-auriculaire

Doppler pulsé, continu et couleur Ils fournissent des renseignements précis sur de nombreux paramètres hémodynamiques et ont, de ce fait, réduit considérablement l'indication des explorations invasives dans les cardiopathies congénitales. 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 tricuspideenne). 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. [136.138].

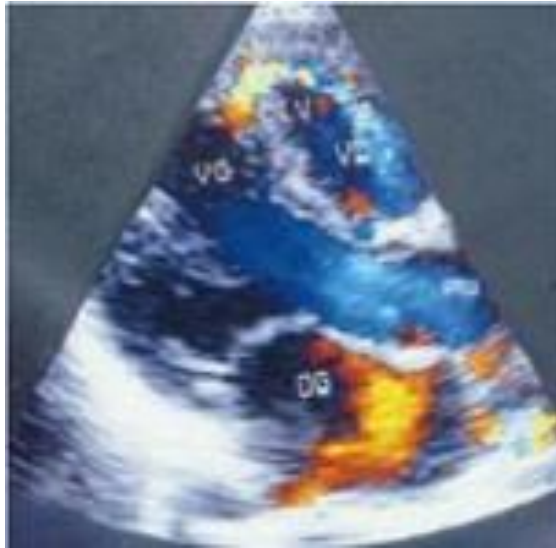


Figure 30 : Echographie doppler a codage couleur communication inter-ventriculaire basse

IRM :

L'IRM est utile seulement en cas d'échec de l'échographie. En effet, les causes d'échec de l'échographie peuvent être une paroi thoracique épaisse, des poumons emphyémateux, une scoliose. Les indications vraies de l'IRM sont limitées. Citons les anomalies des arcs aortiques, la coarctation après chirurgie, l'artère pulmonaire hypoplasique, le retour veineux pulmonaire anormal total .[140].

Cathétérisme cardiaque et angiocardigraphie :

Actuellement, la plupart des cardiopathies congénitales sont accessibles à un diagnostic lésionnel précis par les méthodes non invasives, notamment l'échocardiographie doppler. Le cathétérisme cardiaque n'est donc plus indispensable à ce diagnostic, y compris pour le bilan préopératoire. D'autre part, la réalisation des explorations invasives n'est pas dénuée de difficultés. Une sédation profonde, voire une anesthésie générale, est pratiquement toujours nécessaire. L'abord vasculaire (le plus souvent par voie veineuse fémorale),

Les manipulations intracardiaques nécessitent une équipe expérimentée néanmoins 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). [139.140].

IX. Traitement :

1. Réanimation initiale :

a. Ventilation assistée et supplémentation en oxygène La réanimation initiale est symptomatique avec instauration d'une ventilation assistée qui diminue le travail cardiaque. La supplémentation en oxygène a pour but d'éviter des lésions d'anoxie mais sans rechercher une oxygénation normale compte tenu des risques de fermeture inopportune de canal artériel à ce stade une Pao₂ entre 40 et 50mmHg ou une saturation entre 80 % et 85 % peuvent être considérées comme suffisantes. Elle sera adaptée ensuite en fonction du type de cardiopathie.

b. Voie d'abord vasculaire de bonne qualité La mise en place d'une voie d'abord vasculaire centrale et/ou périphérique de bonne qualité est un élément essentiel de la prise en charge.

c. Monitoring, remplissage vasculaire, correction des troubles métaboliques, et sédation Un remplissage vasculaire en cas d'hypovolémie et la correction d'une acidose métabolique permettront d'optimiser le débit cardiaque et la perfusion tissulaire. La prise en charge initiale ne doit pas négliger l'homéostasie glycémique et calcémique. De même une analgésie-sédation doit être assurée. Au besoin un traitement antibiotique sera débuté après bilan infectieux complet.

d. Prostaglandines Le but du traitement par les prostaglandines consiste à assurer le maintien du canal artériel ouvert et, en fonction du type de cardiopathie, à améliorer la perfusion pulmonaire, la perfusion systémique ou le mélange intra cardiaque. Ceci amène à une diminution de l'hypoxémie, et donc aussi de l'acidose métabolique. Les effets secondaires du traitement sont, par ordre décroissant, une hyperthermie modérée, des apnées, une vasodilatation périphérique avec flushs cutanés, des épisodes de bradycardie ou de tachycardie, très rarement des convulsions, et exceptionnellement un arrêt cardiaque. La posologie initiale est de 0,025 à 0,1µg/kg /min, avec une réduction à 0,025µg/kg /min sans perte d'efficacité dès que l'effet thérapeutique est atteint. Si l'état hémodynamique du patient se détériore sous PG, il y a un fort risque qu'il s'agisse d'un problème d'obstruction au retour veineux pulmonaire ou au niveau de l'oreillette gauche.

e. Drogues inotropes Les drogues inotropes habituellement utilisées devant des tableaux de cardiopathies congénitales sont la dobutamine en cas de problème d'insuffisance cardiaque et la dopamine à visée vasculaire pour améliorer la pression artérielle. Dans des situations plus graves on peut également recourir à l'adrénaline en perfusion continue, mais ses effets secondaires viscéraux limitent son utilisation, et il est préférable d'utiliser dans ce cas les inhibiteurs des phosphodiésterases. [133.135].

2.Le cathétérisme interventionnel :

Consiste à réaliser un acte thérapeutique palliatif ou curatif au cours d'un cathétérisme cardiaque, artériel ou veineux. Cet acte peut être effectué à tout âge, aussi bien chez le nouveau-né que chez l'adolescent atteint d'une cardiopathie congénitale pour Améliorer l'état hémodynamique et Créer

une communication interauriculaire (Rashkind), Ouvrir la voie pulmonaire pour éviter une intervention d'anastomose systémico-pulmonaire chirurgicale. Ou carrément traiter définitivement une cardiopathie

Un grand nombre de cardiopathies congénitales peuvent être traitées sans intervention chirurgicale au cours d'un ou plusieurs cathétérismes interventionnels : ouverture d'une sténose valvulaire, d'une sténose artérielle ou veineuse, suppression d'un shunt gauche droite voir Compléter un acte chirurgical ou traiter une récurrence d'une lésion. [143.144.147].

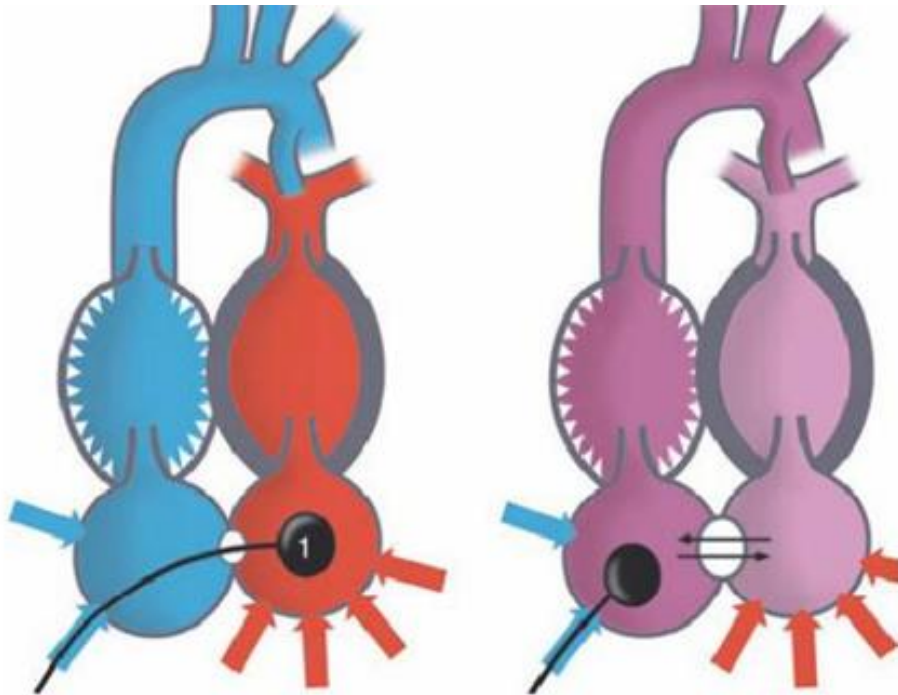


Figure 31 : Manœuvre de Rashkind

3. Traitement chirurgical :

Réparation anatomique ou cure complète : · Résection anastomose par exemple en cas de CoA.
 · Ligature du canal artériel. · Fermeture d'une communication par suture directe ou patch. Chirurgie palliative : Parfois la cure complète de la cardiopathie n'est pas possible et on se contente d'un traitement palliatif dont le but est d'assurer la vie du patient par la perfusion "équilibrée" du lit pulmonaire et du réseau systémique.[143].

X. COMPLICATIONS :

Les complications les plus fréquentes, responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans le suivi des patients avec CC sont l'insuffisance cardiaque, les arythmies et l'endocardite.[148].

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque doit être recherchée activement dans cette population. Les mécanismes physiopathologiques varient selon le type de cardiopathie, et l'hémodynamique d'un patient avec ventricule unique et palliation selon Fontan est différente de celle d'un patient avec dysfonction d'un ventricule droit systémique ou d'un ventricule gauche.

Face à une insuffisance cardiaque nouvelle, il convient en premier lieu d'exclure une lésion anatomique résiduelle ou la survenue d'arythmies, très courantes dans cette population. Il ne faut toutefois pas oublier qu'au vu du vieillissement de la population des patients congénitaux, une origine coronarienne ou hypertensive peut se surajouter à la malformation cardiaque et être une cause d'insuffisance cardiaque.

Sur le plan thérapeutique, un traitement « standard » de l'insuffisance cardiaque (diurétiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan, antagoniste de l'aldostérone, bêtabloquant) peut être instauré. Malgré le manque d'études randomisées chez les patients avec CC et insuffisance cardiaque, le traitement médical est appliqué par analogie à l'insuffisance cardiaque sur dysfonction ventriculaire gauche, selon les dernières recommandations de l'ESC. L'utilisation des bêtabloquants se fait de façon prudente, en raison de la dysfonction ventriculaire droite plus fréquente et du risque de troubles de la conduction cardiaque.

Arythmies

Les arythmies supraventriculaires ou ventriculaires sont une complication très fréquente chez les patients avec CC. Elles peuvent être liées à la cardiopathie de base ou la conséquence d'une chirurgie cardiaque préalable, et représentent une importante cause de morbidité et de mortalité chez ces patients. Le risque de mort subite est non négligeable dans certaines cardiopathies complexes (tétralogie de Fallot, ventricule unique, transposition des gros vaisseaux) et les facteurs de risque identifiés (durée du QRS dans le cas de la tétralogie de Fallot) doivent être suivis. Les arythmies doivent être activement dépistées, même chez certains patients asymptomatiques, et traitées selon les recommandations.

Endocardite

Bien que rare dans la population générale, l'endocardite a une incidence beaucoup plus élevée chez les patients avec une CC, particulièrement en présence de matériel prothétique, de lésions

anatomiques et de cardiopathie cyanogène non corrigée. Les recommandations de l'ESC de 2009 ont passablement réduit les indications à une antibioprofylaxie, mais une bonne hygiène dentaire et un contrôle régulier chez le dentiste sont indispensables pour tout patient.

Les patients devant bénéficier d'une antibioprofylaxie, par exemple en cas d'intervention dentaire impliquant la gencive ou la région périodontale, sont :

Les patients porteurs d'une valve prothétique ou du matériel prothétique pour la réparation d'une valve.

Les patients avec un antécédent d'endocardite.

Les patients avec une cardiopathie cyanogène non corrigée ou avec des lésions résiduelles, des shunts palliatifs ou des conduits.

Les patients avec une CC et une réparation par du matériel prothétique jusqu'à six mois après l'intervention ou si une lésion résiduelle persiste au site d'implantation de matériel étranger.

Au niveau suisse, la décision a été prise par la Société suisse de cardiologie d'étendre l'indication aux patients porteurs d'une communication interventriculaire ou d'un canal artériel persistant. Dans la pratique quotidienne, la prophylaxie est maintenue chez certains patients habitués de longue date à prendre une antibioprofylaxie.

XI. Devenir des cardiopathies congénitales :

Les CC de l'âge adulte représentent une nouvelle population de patients qui ne cesse de croître et qui nécessite une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, incluant de nombreuses spécialités telles que l'obstétrique, la radiologie ou la génétique. Chaque patient devrait être vu au moins une fois dans un centre d'expertise réunissant une équipe « cardiaque congénitale » composée de cardiologues, d'une équipe chirurgicale, de cardiologie interventionnelle et d'imagerie afin de définir le niveau de suivi requis. Le patient doit être au centre d'un réseau de soins incluant le cardiologue généraliste et le médecin de premier recours et une collaboration médicale étroite et dynamique doit être une priorité entre les différents centres d'expertise en Suisse. A quelques exceptions près, la plupart des cardiopathies congénitales sont aujourd'hui opérées avant la deuxième année de vie. Ceci évite des morts subites dans les premières semaines ou dans les premiers mois de vie. De plus, les enfants peuvent avoir une scolarité normale et éviter aux parents l'angoisse de l'attente d'une intervention. Il n'en reste pas moins que tous les enfants opérés doivent faire l'objet d'une surveillance cardiologique attentive au long cours.[142]

MATERIEL ET METHODE

-Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive. Elle a concerné l'analyse des dossiers de tout trisomique admis au service pour insuffisance cardiaque ou autre mais aussi les nouveaux nés avec des cardiopathies admis au service de néonatalogie. Cette étude a pris lieu à Tlemcen une période de 03ans ans allant du janvier 2017 jusqu'à décembre 2019

-Population et Nombre de cas

Du premier janvier 2017 au 31 décembre 2019, nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 94 patients, hospitalisé au service de pédiatrie A ou admis au service de néonatalogie a l'EHS mère et enfant de Tlemcen

L'âge de nos malades dans notre étude était de 15jours allant jusqu'à 5ans

Après étude de chaque dossier nous avons exclu les patients admis pour autre raison mais avec des ATCD de cardiopathie congénitale ou les patients trisomiques hospitalisés pour autre maladie

-Profil épidémiologique

C'est-à-dire l'âge, le sexe, le niveau socioéconomique, l'origine de chacun des malades, les antécédents pathologiques « hypothyroïdie » et le déroulement de la grossesse. Nous avons ajouté les antécédents familiaux des parents surtout celui de la maman : l'âge, l'histoire de ses grossesses, ses antécédents pathologiques et la consanguinité

-Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est de décrire la prévalence des cardiopathies congénitales ainsi celle de la trisomie 21 des patients admis au service de pédiatrie A pour déduire notre objectif principal qui est de rechercher ou d'expliquer la relation entre les cardiopathies congénitales et la trisomie 21

-Critère de jugement

Dans notre étude le critère de jugement en premier lieu sera l'Echo-cœur vu sa place primordiale dans la détection des cardiopathies congénitales en anténatal et postnatal

Secondairement on peut faire appel au caryotype qui est l'examen de choix pour poser le diagnostic d'une anomalie génétique i compris la trisomie 21 dans notre étude

-Critères d'inclusions

Toute anomalie cardiaque diagnostiquée avant la naissance, à la naissance ou pendant la première année de vie, entre janvier 2017 et décembre 2019
Tous les nouveau-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale étaient suivis mais le recueil a pu être incomplet si la malformation n'avait pas été diagnostiquée à la naissance ou pendant la durée d'hospitalisation postnatale.

Tous les trisomiques admis pour insuffisance cardiaque ou autre cardiopathie

-Critères d'exclusion

Tous trisomique admis sans écho-cœur

Patients avec des dossiers inexploitable

-Difficultés d'étude

A noter de petites difficultés concernant le tris de dossiers et quelques informations manquantes pour l'acheminement de l'étude

RESULTATS

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

1-Fréquence

Sur la période du 1^{er} janvier 2017 jusqu'à la période du 31 Novembre 2019, le nombre de patients hospitalisés pour cardiopathies congénitales étaient

-52cas dont 10 sont des trisomiques au service de pédiatrie A

-41cas dont 4 sont trisomiques au service de Néonatalogie

Ce qui fait un total de 93cas dont 14 sont des trisomiques

Année	2017	2018	2019
Cardiopathies Congénitales	49	20	24
Trisomie 21	5	3	6

Tableau 04 : Répartition annuelle des taux des cardiopathies congénitales et des trisomie 21

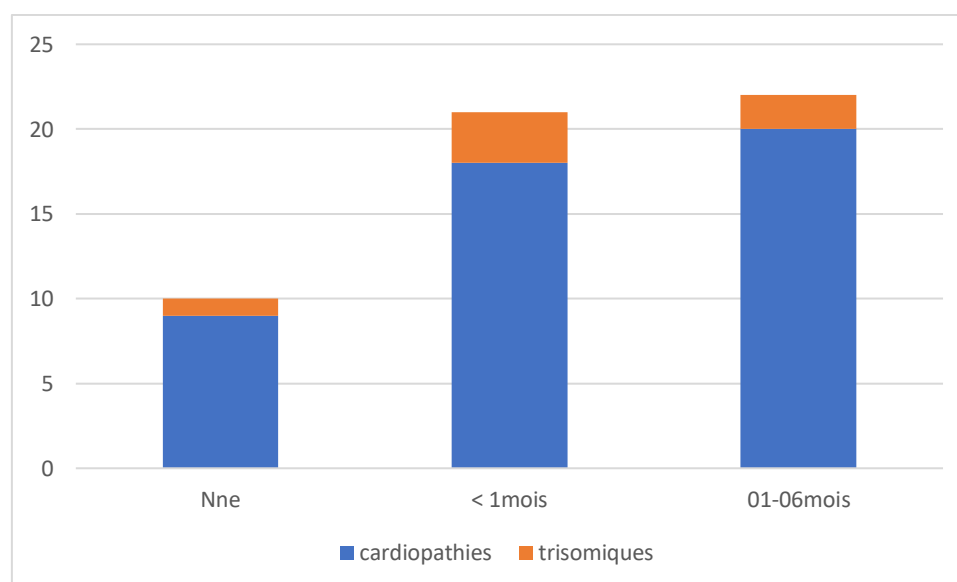


Figure 32 : Répartition annuelle des taux des cardiopathies congénitales et des trisomie 21

Nous pouvons constater que le nombre de patients hospitalisés pour cardiopathies congénitales été plus élevé en 2017 tandis que le nombre de trisomiques qui présente des cardiopathies était plus élevé en 2019

1-Age

Dans notre étude, la moyenne d'âge des enfants atteints de cardiopathies congénitales

Âge	NNé	< 1mois	01-06mois	6mois -1 an	> 1an
Cardiopathies	9	18	20	28	4
Trisomiques	1	3	2	2	6
Total	10	21	22	30	10
					94

Tableau 05 : moyenne d'âge des enfants atteints de cardiopathies congénitale

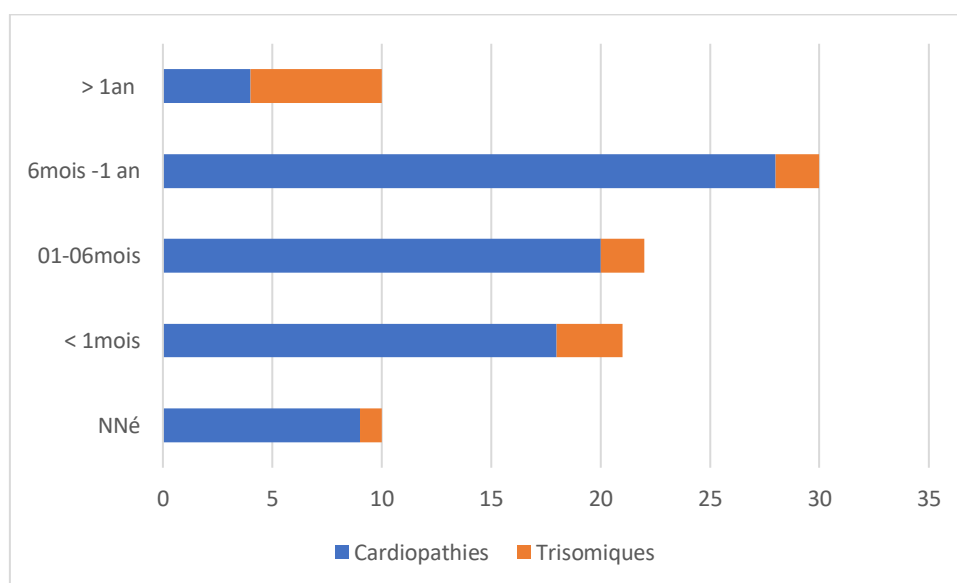


Figure 33 : Moyenne d'âge des enfants atteints de cardiopathies congénitale

2-Sexe :

Concernant la répartition des cardiopathies selon le sexe on a trouvé un sexe Ratio 1 avec une légère prédominance masculine

Nous avons pu relever une prédominance du sexe masculin concernant les trisomiques qui ont développés une cardiopathie soit 10 cas, c'est-à-dire 71%, pour 29% de sexe féminin soit un sexe ratio homme/femme de 2.5

Sexe	Masculin	Féminin
Trisomique	10	4

Tableau 05 : Répartition des cardiopathies chez les trisomiques selon le sexe

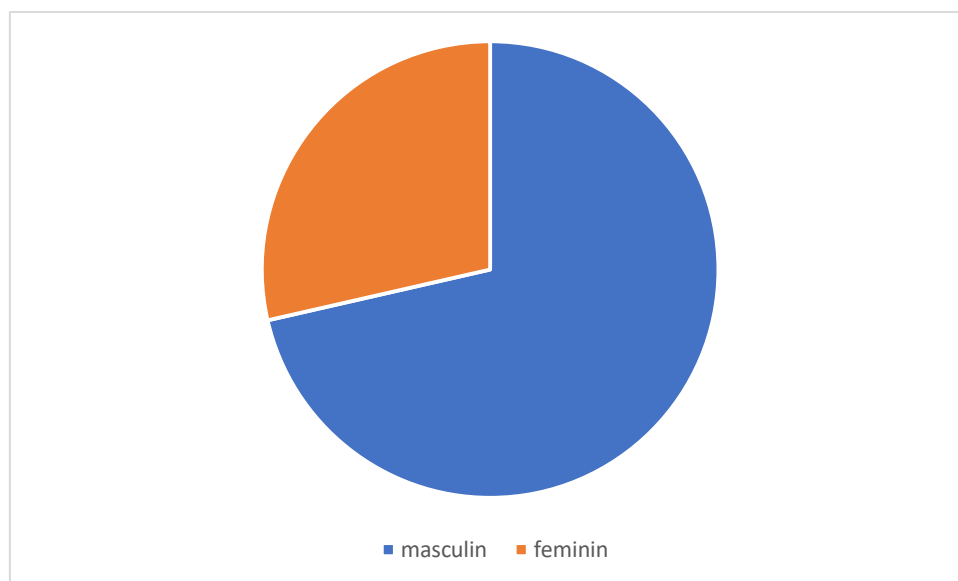


Figure 33 : Répartition des cardiopathies chez les trisomiques selon le sexe

3-Antécédents

Dans notre série des 14 trisomiques qui présentent une cardiopathie congénitale on a constaté

2 patients avaient une CIV a la naissance opérée et qui suivent un TRT de furosémide

3 patients présente une PCA a la naissance

3 patients présentent une CIA a la naissance

4 patients présentent une forte HTAP

2 patients présentent une association PCA/CIA

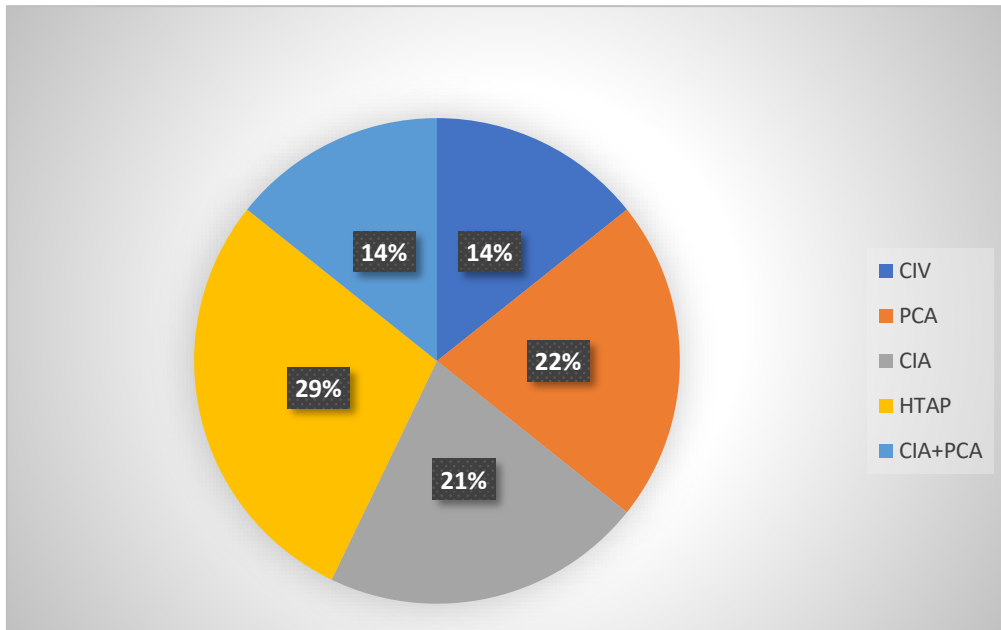


Figure 34 : antécédents des patients atteints d'une cardiopathie congénitale

Antécédents des parents

Dans notre série on a constaté que seulement 4/14 c'est-à-dire 28% des parents n'avaient aucun ATCD pathologique tandis que 10/14 c'est-à-dire 72% avaient :

3 patients avaient des parents avec consanguine du premier degré

5 patients avaient une mère qui avaient un âge supérieur à 40ans avec diabète

1 patient avaient un frère/sœur trisomique dans la fratrie

1 patient dont la mère âgée de 35ans qui a eu 4 fausses couches au paravent

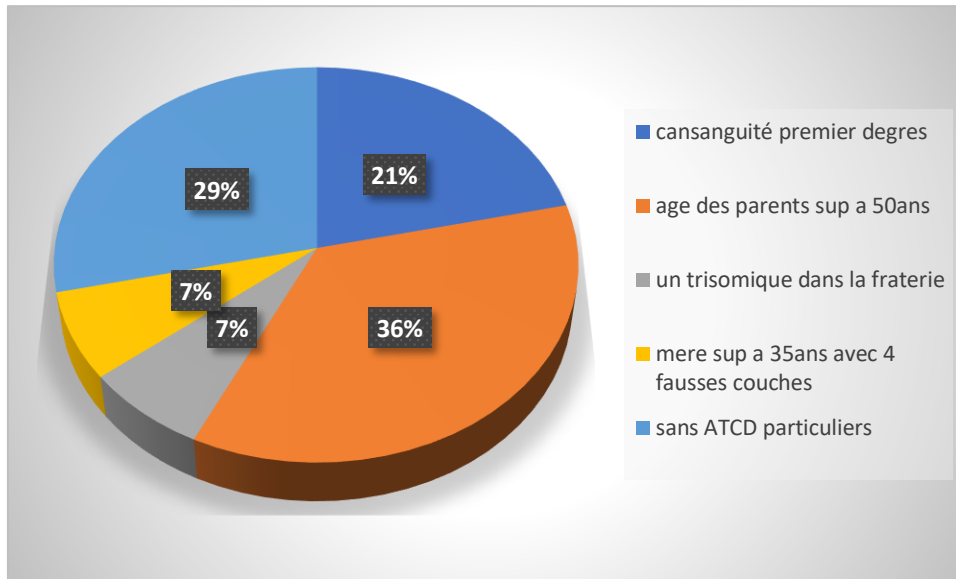


Figure 35 : antécédents des parents

PROFIL CLINIQUE

1-MOTIF DE CONSULTATION

Les deux signes majeurs étaient : détresse respiratoire et insuffisance cardiaque

Dans notre série de 14 trisomiques avec une cardiopathie congénitale les patients étaient admis au service ou par le biais d'une urgence au niveau de l'UMP pour

5 Patients avaient une détresse respiratoire fébrile comme motif

5 patients avaient une insuffisance cardiaque avec cyanose

1 patients avaient une détresse respiratoire avec un trouble neurologique marqué

2 patients avaient une fièvre a 39.5 avec infection urinaire a E. COLI

1 patient avait un état grippal rebelle au TRT anti grippal standard avec difficulté alimentaire

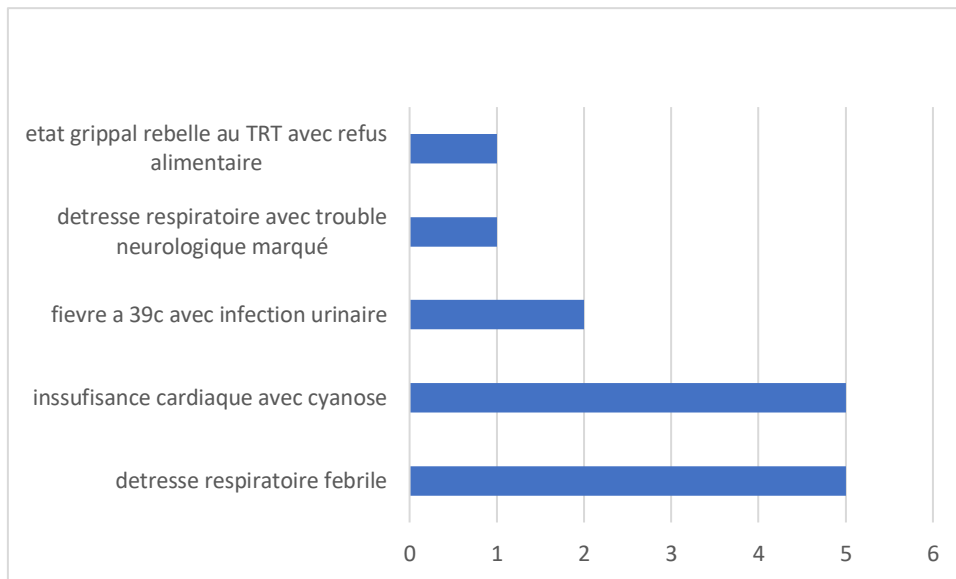


Figure 36 : motifs de consultation à l'UMP

Signes fonctionnels

Concernant les signes fonctionnels, nous avons pris en considération toutes les manifestations apparues tant au début de la maladie qu'au cours de son évolution

Fièvre

La fièvre est constatée chez 9/14 patients c'est-à-dire 64%

-élevé supérieur a 39°C chez 6 patients (66%)

-modérée (fébrile a 38°C) chez 3 patients (34%)

Elle était absente chez 5 patients

Détresse respiratoire

La détresse respiratoire était présente chez 5/14 patients soit 35% des cas, il s'agit d'une détresse respiratoire :

-Sévère Avec signes de lutte chez 3/5 patients « tirage costal »

-Modérée sans signe de lutte chez 2/5 patients

Cyanose

La cyanose était retrouvée chez 7/14 des patients soit 50% des cas, il s'agit d'une cyanose

Dans le cadre d'une insuffisance cardiaque dans 5/7 patients

En dehors d'une insuffisance cardiaque dans 2/7 patients

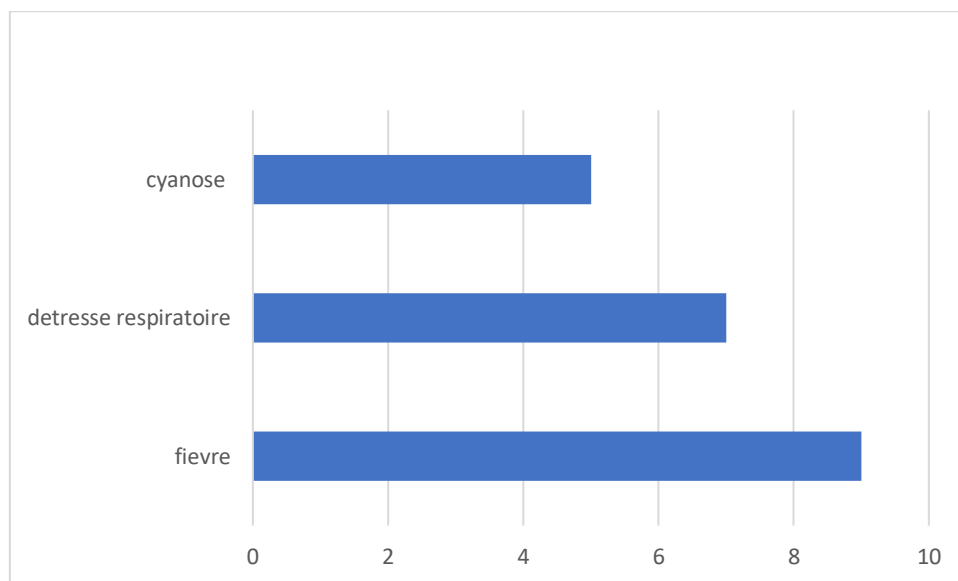


Figure 37 : signes fonctionnels remarqués chez les patients

SIGNES PHYSIQUE

Examen générale

Si une altération de l'état général a pu être observée chez 6/14 cas c'est-à-dire 42%, il convient de remarquer que la majorité présentaient un état général conservé soit 58%

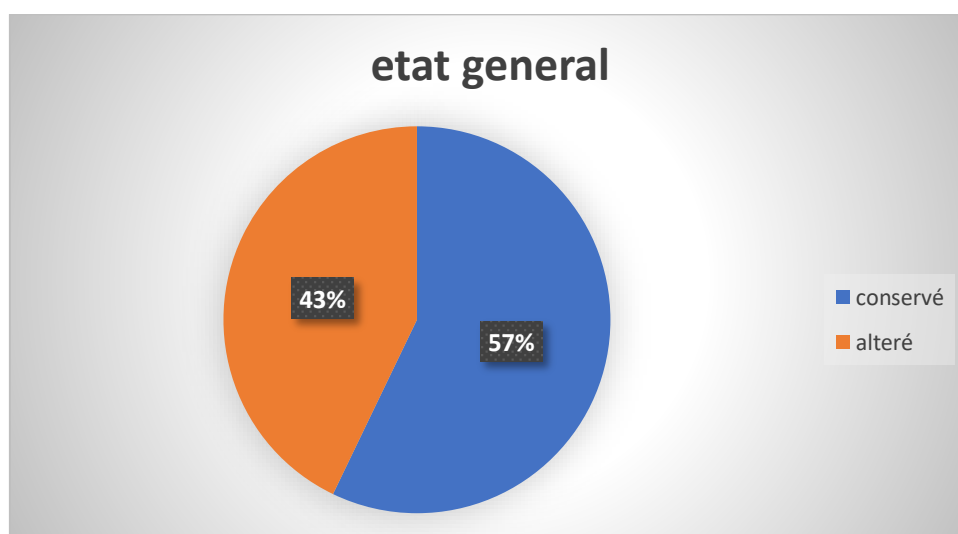


Figure 38 : état générale des patients

Examen clinique

A l'admission à notre service l'examen clinique a révélé :

- Une tachycardie chez 9/14 des patients dont 5 on note la présence d'un souffle cardiaque qui varie de 3/6 jusqu'à 6/6
- Une tachypnée chez 8/14 des patients qui varie de dont 5/8 la présence de signes de lutte
- A l'auscultation 4/14 des patients présentaient des râles crépitants dont 3/4 étaient unilatérale
- A l'examen neurologique 2/14 des patients présentaient une hypotonie axiale et 1/14 présentait une hypotonie généralisée

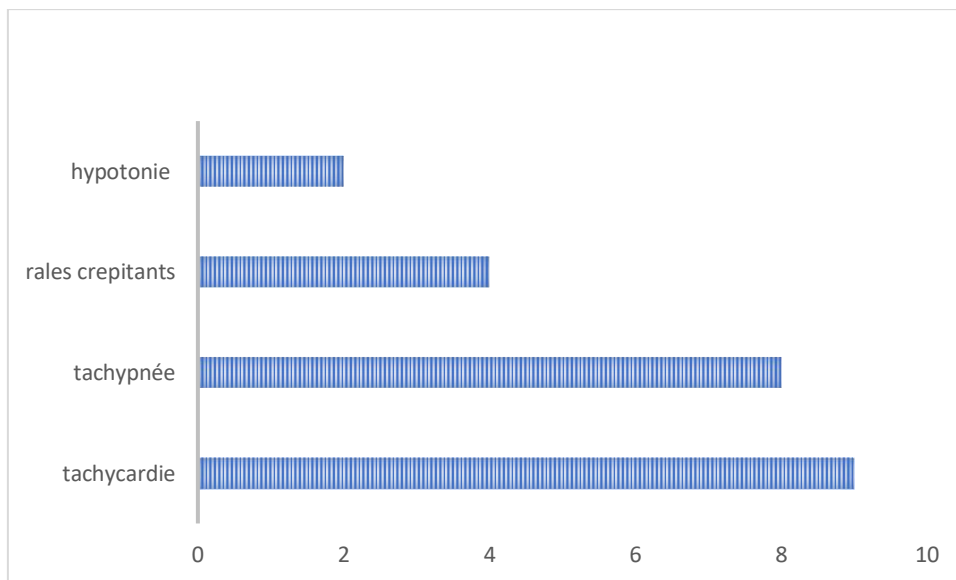


Figure 39 : les signes cliniques observés

PROFIL PARACLINIQUE

ECG

A l'ECG on a trouvé que la majorité des ECG étaient fidèles au diagnostic posé

- Une association des ondes P ample et large avec des onde R très amples et précordiale gauche et arythmie supraventriculaire chez 5/14 de nos patients
- Bloc de branche droit incomplet chez 4/14 des patients c'est-à-dire
- Bloc de branche droit complet avec dérivation droite des complexes QRS chez 3/14 des patients

-Seulement 2/14 des patients avaient un ECG normal mais chez qui un echocoeur a confirmé une cardiopathie congénitale bien compensé

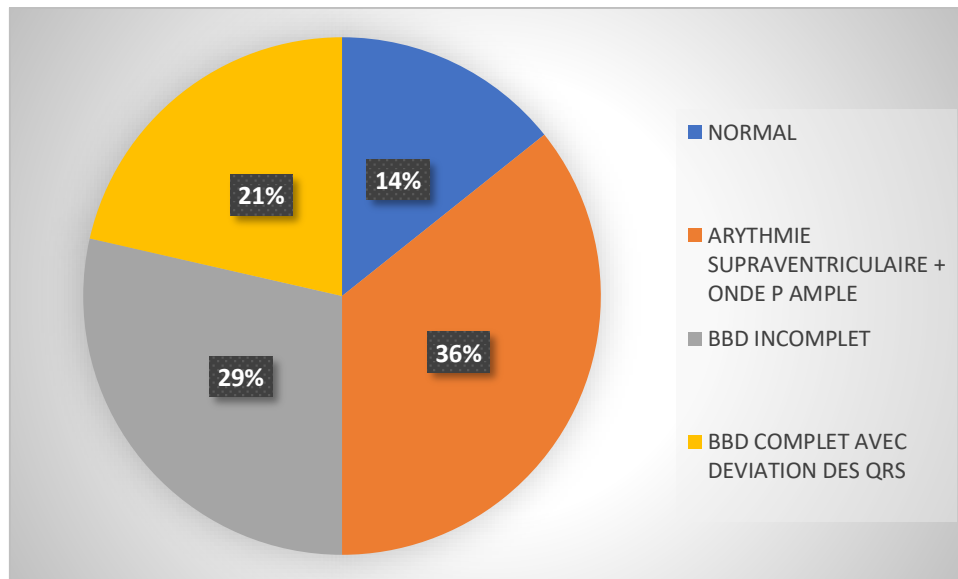


Figure 40 : les différentes pathologies observées en ECG

TELETHORAX

Une imagerie a été réalisé chez tous les patients position debout qui a objectivé

Des images bilatérales avec un ICT augmenté chez 3/14 patients

Des images d'une opacité hilare droite suspect d'anévrisme de l'artère pulmonaire chez 1 patient

Image de pneumopathie chez 4/14 patients dont ils avaient un tableau clinique typique

Un seul patient avait un Telethorax normal mais avec un ICT de 0.57

Tandis que 5/14 patients avait un Telethorax normal

ECHOCOEUR

L'examen consiste à évaluer les cavités cardiaques, calculer le débit et la dynamique cardiaque, il a un rôle fondamentale pour l'évaluation de la gravité de la cardiopathie congénitale et identifier si elle est compensée ou décompensée ainsi dans la démarche thérapeutique :

- CIV chez 6/14 patients soit 42% des patients
- CIA de petit calibre avec HTAP 3/14 soit 21%
- Cavités droites dilatés 2/14 14%
- FOP chez 1/14 des patients soit 7.5%
- Une echocoeur était considérée comme non faite chez 1/14 patients 7.5%
- Elle était normale chez 1/14 patients c'est-à-dire % 7.5%

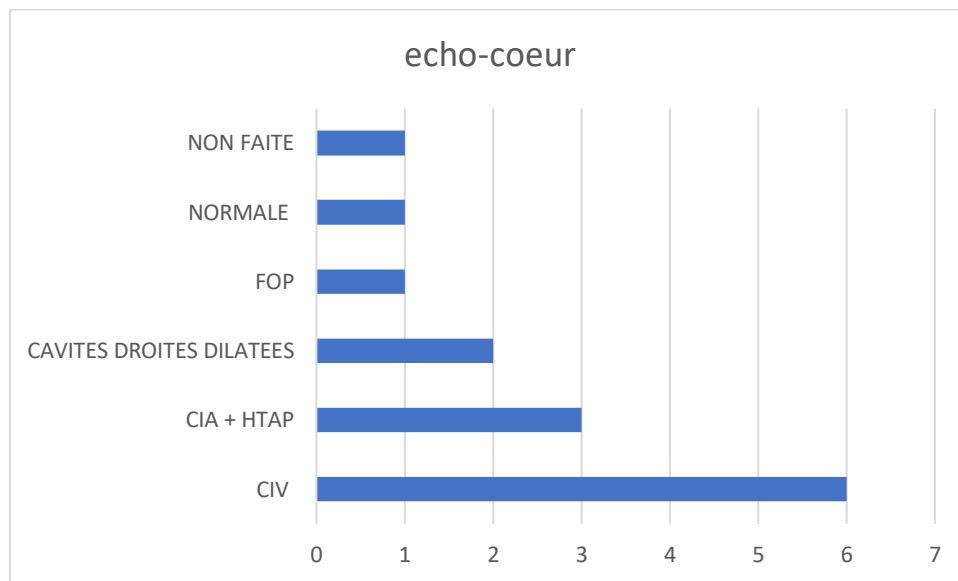


Figure 41 : les anomalies observées lors de la réalisation d'une echocoeur

CARYOTYPE

Le caryotype qui est considéré comme un examen clé dans la détermination de la trisomie n'était retrouvé que chez 2/14 patients avec une marge d'erreur

Ce chiffre bas est argumenté par la difficulté de réaliser cet examen, son cout, et l'interprétation qui diffère d'un praticien a un autre

BILAN BIOLOGIQUE

Le bilan biologique était perturbé chez 12/14 patients trisomiques présentant une cardiopathie congénitale, et on a constaté

-hyperleucocytose chez 7/14 des patients c'est-à-dire 50%

-anémie avec une importance qui varient de 07-11 chez 2/14 des patients soit « 14% »

-Un syndrome inflammatoire franc avec une CRP importante chez 2/14 des patients « 14% »

-un ECBU est revenu positif montrant une infection a E. COLI chez 1/14 des patients « 8% »

Tandis que 2/14 des patients avaient un bilan biologique normal « 14% »

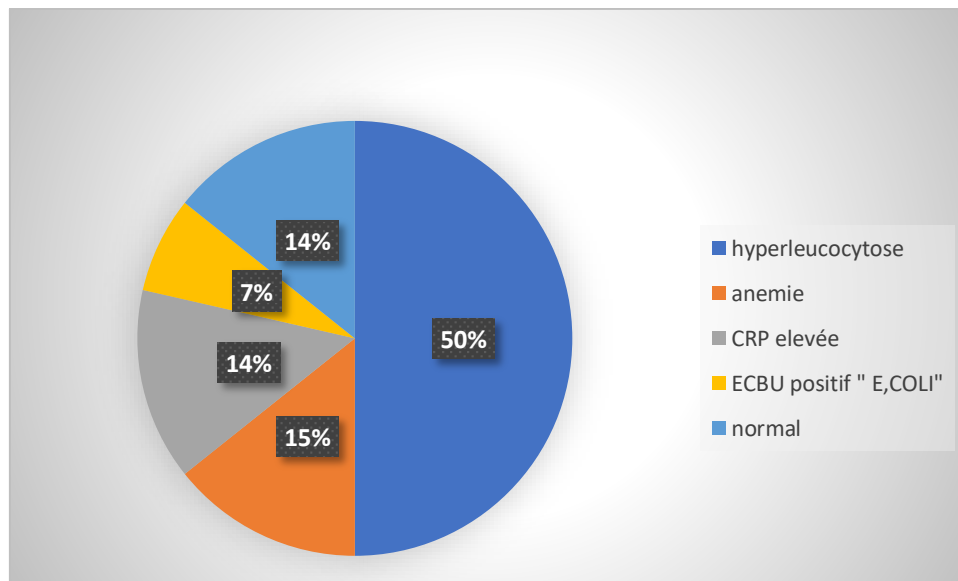


Figure 42 : variance des anomalies biologiques retrouvés

PROFIL ETIOLOGIQUE

L'étiologie des cardiopathies congénitales chez les trisomiques a été déterminé sur l'ensemble des patients excepté un patient qui présentait un facies trisomique frappant mais qui était décédé peu de temps après son arrivé suite à une insuffisance cardiaque majeure

-L'étiologie la plus fréquente était la CIV avec 6/14 cas c'est-à-dire 43%

-La deuxième étiologie e terme de fréquence était l'association de CIA avec une HTAP chez 4/14 des cas c'est-à-dire 29%

-Tétralogie de Fallot chez 3/14 des patients c'est-à-dire 21%

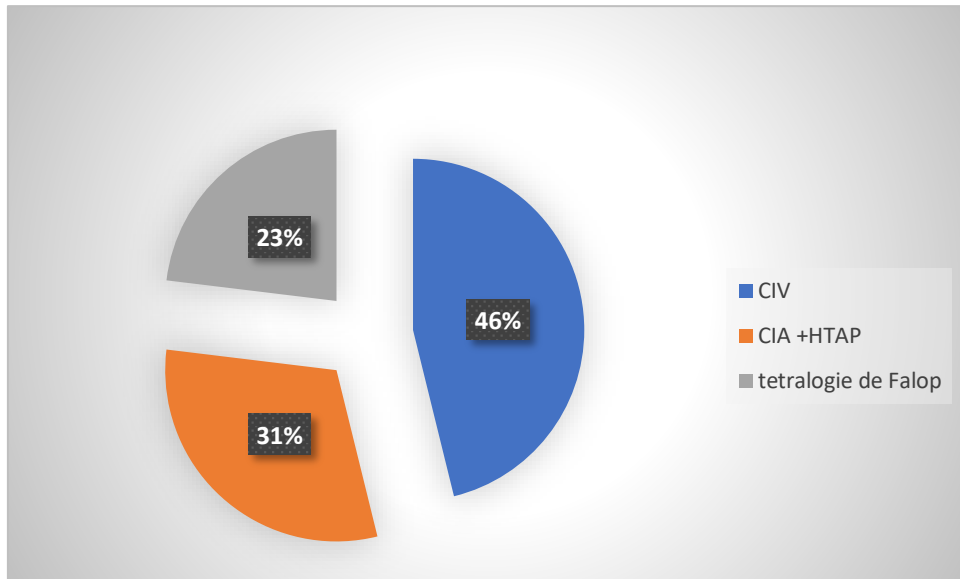


Figure 43 : le diagnostic étiologique des cardiopathies congénitales retrouvées

PROFIL THERAPEUTIQUE

-TRT médical à base de diurétique chez 6/14 de nos patients c'est-à-dire 43%

-TRT chirurgical en dehors du service de pédiatrie a été proposé à 3/14 de nos patients c'est-à-dire 21%

-Abstention thérapeutique jusqu'à l'âge de 06mois a cause d'une cardiopathie congénitale tolérée chez 3/14 de nos patients c'est-à-dire 21%

-Aucun traitement ou traitement non achevé à cause de l'état du patient, l'instabilité de ses constantes ou son décès était chez 2/14 de nos patients c'est-à-dire 14%

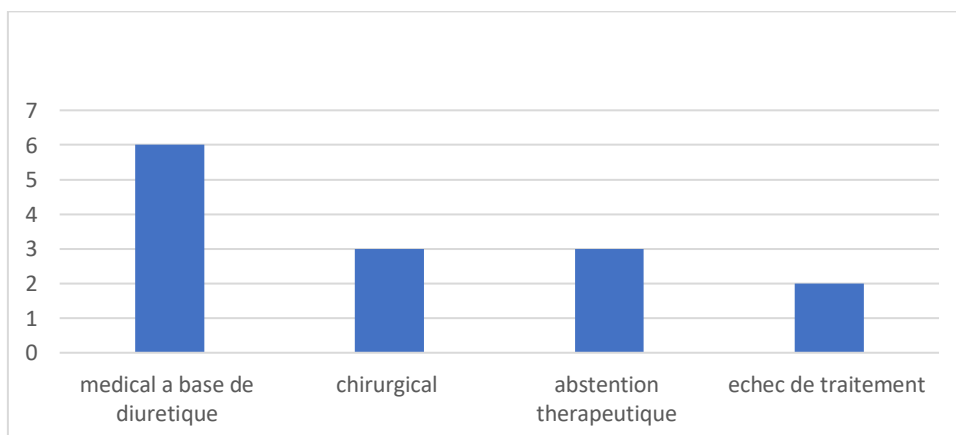


Figure 44 : les différents traitements proposés pour les patients

PROFIL PRONOSTIC

-Le pronostic était bon pour 6/14 patients qui étaient suivis pour traitement médical à base de furosémide qu'on a constaté une stabilisation des symptômes

-Le pronostic était bon pour les patients adressés pour une intervention chirurgicale qui représentaient 3/14 de nos patients

-Le pronostic était mauvais chez 3/14 patients qui ont décédé lors de leurs hospitalisations qui ont présentés des complications de décompensation

-Le pronostic était très mauvais chez 2/14 des patients : deux décès dans l'unité de pédiatrie A ou en néonatalogie

A noter que les patients décédés ont décédé par la sévérité des symptômes et les complications engendrés que de la pathologie elle-même

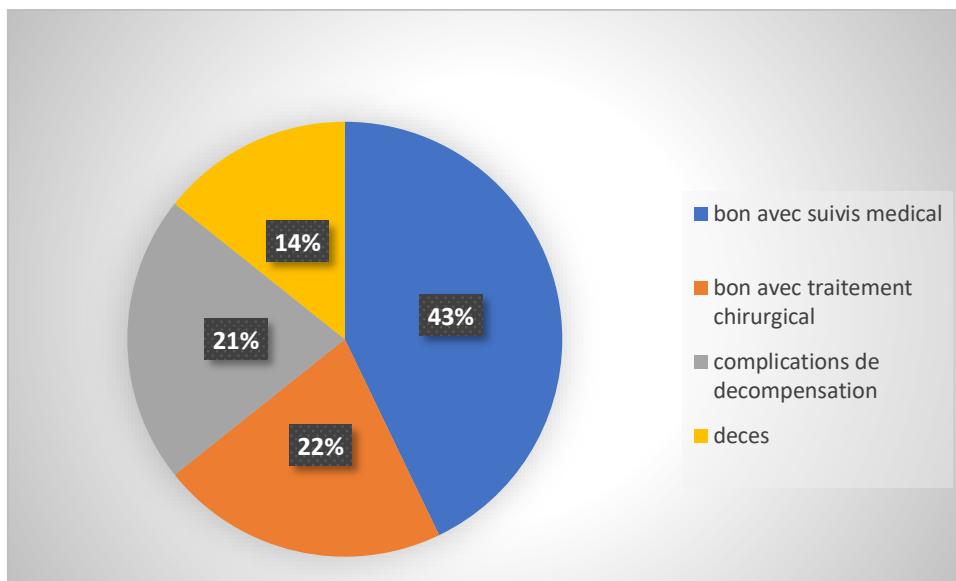


Figure 45 : le profil pronostic des patients

DISCUSSION

I) EPIDEMIOLOGIE :

A) FREQUENCE DES CARDIOPATHIES CONGENITALES :

L'incidence globale dans une population est de 5 à 8 pour mille ce qui mis les cardiopathies sur la tête des malformations congénitales. (148)

L'incidence des CC dans les pays développés est entre 5,2 et 12,5 pour 1000 naissances vivantes. L'éventail est si large car l'estimation de l'incidence dépend de nombreux éléments et facteurs à prendre en considération, à citer les critères d'inclusion, les moyens du diagnostic, la taille de la population, la durée du suivi, (149)

Aux États-Unis :

La prévalence des cardiopathies congénitales est estimée de 2 à 10 cas /1000 naissances vivantes. (150)

En Europe :

· En Espagne, l'incidence des CC au Navarra (ville au nord d'Espagne) est estimé de 8,96 pour 1000 naissances vivantes pendant une période étendue de 1989 à 1998 (149), et dans les Asturies est de 75,2 pour 10000 naissances au cours de la période de 1990 à 2004 ce qui est constaté élevée. (151)

· En Suisse, La prévalence des malformations cardiaques congénitales dans le Canton de Vaud pour la période 1989 et 2003 est de 12,45 pour 1000, dans la même période, les prévalences des CC au Paris (France), Hainaut (Belgique), et Mainz (Allemagne) sont respectivement 7,61 ‰, 8,47 ‰ et 8,98‰ selon les registres européens (EUROCAT : European Registration Of Congénital Anomalies). (152)

· En Türkiye, durant la période de 1988-1995 une étude réalisée à la faculté de Médecine GAZI, chez les nouveaux nés, dans le département de Gynéco-obstétrique à Ankara, l'incidence des malformations cardiaques est estimée à 0,03 %. (153)

En Afrique,

· Au Mali, Diakité et Al ont signalé un taux de 1,28% de l'ensemble des malades hospitalisés au service de pédiatrie du CHU de Gabriel Touré entre Avril 2005 et Septembre 2006. Au Mali Fomba, dans une étude réalisée sur les cardiopathies congénitales dans le service de cardiologie du CHU Point G durant la période allant de 1980 à 1990, avait enregistré **225** cas ; De même Sidibé a diagnostiqué 183 cas de cardiomégalies d'origine congénitale. (154)

· Au Congo, l'incidence des Cardiopathies congénitales au niveau du service de Pédiatrie Grands du CHU de Brazzaville durant la période 1989-2001 est de 5 pour 1000. (155)

Au Maghreb :

· En Mauritanie, l'incidence des CC pendant la période 1985 à 1995 aux services de pédiatrie et de cardiologie du Centre Hospitalier National (CEN) de Nouakchott est de 50,5 %.(157)

· Au Maroc, selon une étude réalisée a TAZANI a rapporté un taux de 0,71% de l'ensemble des

malades hospitalisés à l'Hôpital d'Enfants de Rabat entre le 1er Janvier 1993 et le 31 Décembre 1997. (158)

· En Tunisie, selon une étude réalisée au service de pédiatrie de L'HÔPITAL DE BIZERTE de la région nord-ouest tunisienne entre 1er Janvier 1994 et 31 Décembre 2003, l'incidence annuelle des CC a été évaluée à 2,5 pour mille. (156)

En ALGERIE, Dans notre série, Notre étude est porte sur une population de 94 patients présentant des cardiopathies congénitales âgés de 15 jours à 5 ans, ces patients présentent des cardiopathies hospitalisées au service de pédiatrie A ou admis au service de néonatalogie à l'EHS mère et enfant de Tlemcen dans une période de 03 ans allant du janvier 2017 jusqu'à décembre 2019.

L'incidence hospitalière des cardiopathies congénitales est de 4,7 % ; elle doit être au-delà de ce chiffre pour plusieurs raisons :

- Des dossiers ont été perdus ou pas bien organisés durant les années 2017-2019
- Les cas du service de pédiatrie B n'ont pas été inclus.
- vu le niveau socio-économique modeste plusieurs cas n'arrivent jamais à se diagnostiquer
- D'autres services et cabinets privées recrutent un nombre considérable.

En fait, dans une étude publiée en 2002, Hoffman et al ont signalé que l'incidence de la maladie cardiaque modérée ou sévère reste stable indépendamment du temps et du lieu. (149)

B) FREQUENCE SELON LE TYPE DE CARDIOPATHIES :

B-1) Cardiopathies Congénitales Malformatives :

-la CIV :

Représente la cardiopathie congénitale la plus fréquente dans notre série avec un taux de 46%. la CIV est la malformation cardiaque la plus fréquente dans presque toutes les statistiques, avec un taux de 20 à 40 % des cardiopathies congénitales

-la forte HTAP :

Représente la deuxième cardiopathie congénitale la plus fréquente dans notre série en association avec une CIA avec un taux de 31 %.

-La CIA :

Occupe avec la PCA la 2ème place avec un taux de 31%. Et dans d'autres séries : Diakité et al (154) 31,13 %, Martinez et al (149) 13,5%, Mourad (160) 15,98 %, Le taux faible de CIA dans les séries pédiatriques [NAHA (162) 1,5%, Lahlou (164) 6,4%, Akallal (159) 2,5%] peut s'expliquer par la bonne tolérance de cette affection qui est souvent diagnostiquée à un âge plus tardif voire même à

l'âge adulte.

-La PCA :

Occupe aussi la 2ème place avec un taux de 31% dans la majorité des cas associée a une CIA avec une HTAP allant de modérée a sévère et dans d'autres séries : Lahlou (164) 7,6 % et Tazanni (158) 11,8 % et il est 2 fois plus élevé que celui de NAHA (162) 4 % et Akallal (159) 4,5 %.

-La T4F

Occupe la 4ème place avec 03 cas soit 23%, ce pourcentage s'approche de celui de Martinez et al (149) 4,4 % et Diakité et al (154) 3,92 % mais beaucoup plus faible que celui de El Amrani (163) 24,9 %, Tazanni (158) 15,25 %,

Auteurs	Année d'étude	Nbr	CIV%	CIA%	PCA%	CAV%
BOSI (161)	1993	1445	39	7,5	3,8	5,4
Mourad (160)	1987	369	20,05	15,98	-	4
NAHA (162)	1983	147	38	1,5	4	3
Lahlou (164)	1997-2000	237	33,75	6,4	7,6	6
Tazanni (158)	1993-1997	472	26,7	5,51	11,86	12,71
Diakité et Al (154)	2005-2006	51	35,29	31,13	1,96	15,86
Martinez et al (149)	1989-1998	428	39	13,5	5,4	4,2
Notre série	2017-2019	94	46	31	31	/

Tableau 06 : Fréquence des cardiopathie congénitales (Revue de la littérature)

C) REPARTITION DES CARDIOPATHIES CONGENITALES SELON LE SEXE :

Elle est sensiblement égale ou s'approche dans toutes les statistiques. Globalement, elle avoisine les 50 % pour les 2 sexes, avec une légère prédominance masculine. C'est le cas dans notre série avec 94 cas soit 53,16 % (voir tableau 07).

Tandis que chez les 14 trisomiques dont ils présentent des cardiopathies congénitales dans notre série y a une nette prédominance masculine de 10 cas ce qui fait 71% contre seulement 29% pour le sexe féminin.

Auteurs	Nbr de cas	Sexe masculin%	Sexe féminin%
Mourad (160)	369	47,42	52,57
TOURE (165)	123	53,71	46,29
Tazanni (158)	472	53,39	46,61
Lahlou (164)	237	53,16	46,83
AB M'PEMBA et al (155)	73	52,05	47,94
Martinez et al (149)	428	48,1	51,9
Notre série	94	53,16	46,83

Tableau 07 : Répartition globale des cardiopathies congénitales selon le sexe

D) REPARTITION DES CARDIOPATHIES CONGENITALES SELON L'AGE :

Généralement, la moyenne d'âge est différente selon le recrutement. En effet, Lahlou (164) retrouve une moyenne d'âge de 62,5 mois avec des extrêmes de 7 jours à 17 ans. NAHA (162) dans son étude pédiatrique retrouve un âge moyen de 2,5 ans (30mois). AB M'PEMBA (155) lors de son étude retrouve une moyenne d'âge des patients de 6,3 ans avec des extrêmes de 9 mois à 15 ans. Tazanni (158) note une moyenne d'âge de 23 mois ; les âges extrêmes sont J0 et 14 ans. Dans notre série, la moyenne d'âge est de 7.25 mois avec des extrêmes de 15 jours à 5 ans.

II) APPROCHE ETIOLOGIQUE :

Les causes des cardiopathies congénitales restent obscures dans la majorité des cas malgré que quelques facteurs étiologiques aient pu être étudiés ou mis en évidence de façon assez précise, La tendance scientifiquement prouvée qui prévaut actuellement est de considérer qu'environ 90% des malformations cardiaques congénitales sont le résultat de la combinaison de prédisposition génétiques ainsi que de facteurs d'environnement. (148)

L'observation de récurrences de cardiopathies congénitales dans la même famille, avec notamment des phénotypes différents chez les individus atteints, avait conduit au concept d'hérédité multifactorielle des cardiopathies congénitales de Nora.

La récurrence était alors expliquée par un risque lié au << fond génétique>> et à l'environnement partagé dans une même famille. Ainsi pouvait –on expliquer que des malformations anatomiquement différentes puissent s'observer chez des membres de même famille. (167)

1) FACTEURS D'ENVIRONNEMENT :

La plupart des revues scientifiques ont mis le point et unanimement sur l'influence de l'âge maternel sur le risque de donner naissance à un enfant atteint de la trisomie 21. Et en plus de la

prédisposition génétique d'un trisomique à développer des cardiopathies génitales expliquée dans la partie de l'influence de la génétique dans la naissance de ces cardiopathies chez les trisomiques, l'exposition des mères enceintes par des fœtus trisomiques à des facteurs favorisant des malformations congénitales accroît encore plus le risque des malformations congénitales chez les trisomiques, c'est dans les 2 premiers mois de la gestation que leur action serait susceptible d'entraîner une malformation. Ces facteurs sont :

A) Agents toxiques : (148) (Tableau 08 et 09)

A-1) Médicaments (148,168,169 ,170)

Parmi l'arsenal des médicaments Ya des classes qui sont incriminés dans la genèse des malformations cardiaques dite congénitale ;

Les plus dangereux sont les médicaments anti mitotiques et cytostatiques administrés au moment de la grossesse.

Le lithium peut être responsable dans 10% des cas d'anomalie de la tricuspide dont la maladie d'Ebstein.

La thalidomide augmente surtout le risque de Fallot, et l'isotrétinoïne (acide rétinoïque) celui des cardiopathies conotruncales.

Les anti vitamines K « AVK » déterminent une embryofœtopathie avec maladie des épiphyses ponctuées, aplasie nasale et défauts septaux.

Les antiépileptiques tels que l'hydantoïne, la triméthadione, les amphétamines pris chez la mère lors de la grossesse entraînent des anomalies comportant retard de croissance intra utérin « RCIU », dysmorphie faciale, microcéphalie et anomalies cardiaques (T4F).

Deux études récentes, l'une Danoise, l'autre Suédoise, sont concordantes vis- à-vis d'un doublement du risque lié à la consommation d'anti inflammatoires non stéroïdiens, sans le pouvoir de spécifier la nature des malformations cardiaques.

Le rôle de la vitamine D à l'origine de l'embryopathie hypercalcémique est aussi invoqué. Le rôle des oestroprogestatifs reste un sujet de discussion.

Agent	Fréquence de la cardiopathie%	Type de cardiopathie (par ordre de fréquence)
Toxiques		
Alcool	25-50	CIA, CIV, PCA
Amphétamines	5	CIV, CIA, TGVx, PCA
Hydantoïne	2-3	SP, RAO, COA, PCA
Triméthadione	15-30	TGVx, T4F, HCG
Lithium	10	Ebstein, AT, CIA
Hormones Sexuelles	2-4	CIV, TGVx, T4F
Rubéole	35	SP, SPP, PCA, CIV
Maladies Maternelles		
Diabète	3-5	COA, CIV, TGVx
Lupus érythémateux disséminé	40	BAV, FEE
Phénylcétonurie	10	T4F, CIV, CIA

Tableau 08(148) : Cardiopathies au cours des embryopathies

Agent/Syndrome	Cardiopathie congénitale
Ethanol	CIV, CIA
Valproate de Sodium	COA, CIV, CIA, AP, hypoplasie du cœur gauche, RAO,
Acide rétinoïque	IAA
Lithium	hypoplasie du cœur gauche, hypoplasie de l'arche aortique
Rubéole	Ebstein
CMV	PCA, CIV, SPP
Diabète maternel insulino-dépendant	CIV, PCA
Phénylcétonurie maternelle	TGVx, COA, CIV, CIA, défauts de latéralité Variable

Tableau 09 (171) : Causes non génétiques des malformations cardiaques

A2) TABAC ET ALCOOL (169, 172, 173)

A-1) alcool :

La consommation d'alcool par les femmes enceintes peut engendrer des malformations congénitales, essentiellement des microcéphalies, microphthalmie, micrognathie et moins fréquemment : un retard de la croissance intra-utérine ainsi que des malformations cardiaques généralement de type CIV.

A-2) Le tabac :

le tabagisme chez les femmes enceintes accroît considérablement la probabilité d'enfanter d'un enfant avec une cardiopathie congénital, l'incidence qui est presque doublé par rapport au cas des mères non fumeuses, est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées et elle est surtout considérable lorsque il s'agit d'une consommation de plus de 10 cigarette par jour, donc elle est dose-dépendante, et contrairement à l'alcoolisme la cardiopathie la plus retrouver en cas de tabagisme est la communication inter auriculaire,

Dans notre série d'études il n'y a pas la notion de prise de médicaments susciter ni de consommation d'alcool ni de tabac.

B) Agents infectieux (169, 174) :

Lors de la grossesse les épisodes fébriles sont assez fréquents et d'étiologie variable : physiologique ou pathologique, ce qui rend l'étude de la relation entre les agents infectieux et la naissance avec une pathologie congénital plutôt ambiguë, de même leur absence ne permet guerre d'exclure une infection passer inaperçue. Néanmoins la relation entre l'incidence élevée des cas de cataracte et l'infection rubéolique lors de la grossesse a été établi en 1941 par l'ophtalmologiste Norman Gregg, le risque congénital diminue considérablement avec l'âge de la grossesse, on reconnaît un risque estimer à 50% lors du premier mois de la grossesse et il passe à un ordre de 22% lors du deuxième mois de la grossesse.

Les pathologies congénitales qui en résultent sont variables, et comprennent des pathologies oculaires, auriculaires ainsi que neurologiques et cardiaques, en ce qui concerne certaines cardiopathies qui ont été reliées à l'infection rubéolique elles sont toutes de même aussi variable : représentées essentiellement par la CIA, la PCA, la CIV, la SP, des nécrose myocardique sont aussi retrouvé. Le VIH ne le semble pas être responsable de malformation congénital cardiaque qu'il y ait une transmission materno-foetal ou pas.

Dans notre série ainsi la majorité des études on a noté la présence d'agent infectieux chez la mère pendant la période de conception ou le plus grand impact a eu lieu dans les premiers mois de grossesse.

C) Les maladies maternelles :

Certaines maladies maternelles ont été connues pour leurs liaison à l'incidence élevée de certaines pathologies congénitales.

C1) le diabète : (148, 169, 175)

Le diabète gestationnel ainsi que celui de type 2 non équilibré, lors de la conception et de l'embryogenèse a été étroitement lié à un grand nombre de malformations congénitales, touchant particulièrement le cœur dans 37 % des cas, le système musculosquelettique dans 15 % des cas et le système nerveux central dans 10 % des cas. (171)

Malgré l'observation de tous les types de cardiopathies congénitales, on constate quand une certaine prédominance des cardiopathies qui résultent des perturbations précoces du développement embryonnaire : les troubles de latéralité (situs inversus, dextrocardie), les anomalies du tractus éjectionnel ainsi que celles de la boucle cardiaque.

Dans notre série, on retrouve 2 enfants nés de mères ayant un diabète gestationnel, il s'agit d'un cas de CMH et un cas de CIA et 2 enfants nés de mères ayant un diabète préexistant, il s'agit d'un cas de CIV et un cas de SP.

C2) L'épilepsie maternelle :(169, 176)

Le risque de donner naissance à un enfant avec une cardiopathie congénitale chez les mères épileptiques est triplé par rapport aux mères non épileptiques, mais cette augmentation du risque n'a pas été liée indépendamment à l'épilepsie ou au traitement de l'épilepsie, bien qu'on constate d'une manière générale que l'incidence est moins importante chez les mères non traitées. Dans le même contexte, la forte association entre la prise des carbamazépine et les hydantoïne et la naissance avec une malformation cardiaque a pu être reconnue.

Les atteintes sont variables sans noter aucune prédominance d'une cardiopathie congénitale précise.

Un Cas d'épilepsie est rapporté dans notre série, il s'agit d'un cas de CIV.

C3) Le lupus érythémateux disséminé :

La transmission materno-foetal, transplacentaire des anticorps antinucléaires, peut être à l'origine d'une atteinte cardiaque de type BAV (177).

Aucun cas de lupus érythémateux disséminé n'est rapporté dans notre série.

C4) La phénylcétonurie :

Le risque des avortements spontanés ainsi que l'incidence des malformations fœtales s'accroissent considérablement chez les femmes enceintes avec une hyper phénylalaninémie, et ce d'une manière très proportionnelle à ces taux. Ces embryofœtopathie sont diverses et pouvant toucher plusieurs systèmes, représentées essentiellement par : la microcéphalie, le retard mental et de la croissance intra-utérine. Moins fréquemment par des anomalies cardiaques surtout de type conotruncale, une dysmorphie faciale, des troubles de migrations neuronale. Et rarement par des anomalies trachéo-œsophagienne et des fentes labio-palatines. Dans notre série on ne retrouve aucun cas (178).

D) Autres facteurs :

D-1) Age de la mère :

Il a été constaté que l'âge avancé de la mère n'augmente pas forcément la fréquence des cardiopathies congénitales, bien qu'une liaison entre l'âge maternel supérieur à 35 ans et une faible élévation d'incidence de certaines cardiopathies congénitales de type CAV et les Fallot est quand-même admise.

Par contre l'incidence la plus élevée des cardiopathies congénitales est observée pour une tranche d'âge maternel situé entre 20 et 30 ans, ce qui reste encore sans explication précise.

Auteurs	Nbr de cas	Age de la mère			
		<20 ans	20-30 ans	30-40 ans	>40 ans
Abouyoub (166)	307	-	65,1%	-	-
NAHA (162)	147	20%	48,5%	23%	8,5%
El Amrani (163)	237	0,9%	39,4%	47,1%	11,7%
Notre série	94	5.7%	36%	45.3%	13%

Tableau 10 : Age maternel des enfants porteurs de cardiopathies congénitales (Revue de la littérature).

Notre série rejoint celle de El Amrani (163), presque 50 % des femmes ont un âge situé entre 30 et 40 ans et 40 % entre 20 et 30 ans. (Voir tableau n°10) Buchon (178) trouve que le risque est accru lorsque l'âge maternel est supérieur à 30 ans et serait de 5,6% chez les femmes de plus de 40 ans.

Briad (179) ne trouve pas de corrélation entre l'âge maternel et la survenue de malformation sauf dans la trisomie 21. Chehab G et al (180) trouvent que l'âge maternel en cas de T21 avait une moyenne de 29,5 ans. L'analyse des différentes tranches d'âge a trouvé un risque de cardiopathie significativement plus élevé lorsque l'âge de la mère est < ou égal à 32 ans.

L'âge maternel a une grande influence sur la naissance d'un trisomique ce qui accroît le risque d'avoir une enfant trisomique mais aussi qui a une cardiopathie congénitale. Dans notre série le taux s'élève à 36% chez les mères de plus de 40ans. A noter que ce taux peut diminuer chez les mères qui ont subis durant leur activité génitale une difficulté documentée ou pas de conception ce qui est le cas avec la mère qui a moins de 35ans et qui a subi 4 fausses couches avant de donner naissance à un trisomique 21 qui présente une cardiopathie congénitale

D-2) Notion de consanguinité :

La revue (181) définit une relation proportionnelle entre l'incidence élevée des cardiopathies congénitales et le nombre élevé des cas de consanguinité, cette relation a été approuvée quasiment dans toutes les études pratique, cette relation augmente considérablement chez les trisomiques 21 y compris notre série, ou on retrouve 14 couples présentait une consanguinité du premier degré ont donné naissance a un enfant avec cardiopathie congénitale c'est-à-dire 15% ce taux augmente à 21% (3/14) chez les couples de consanguinité avec un enfant trisomique présentant une cardiopathie congénitale

Auteurs	Nbr de cas	Consanguinité (pourcentage%)
EL AMRANI (163)	237	15
NAHA (162)	147	15
LAHLOU (164)	237	24
Hammani et al (156)	79	30,5
Notre série	94	15

Tableau 11 : Cardiopathies Congénitales : Notion de consanguinité. (Revue de la littérature).

D-3) Poids de naissance :

Il est admis que l'incidence d'hypotrophie à la naissance a été fortement corrélée à celle des cardiopathies congénitales (149, 163). Dans notre série on retrouve un pourcentage de 17% (2/14 trisomiques) des nouveau-nés avec un poids natal inférieur à 2000g

D-4) Gémellité :(182,183)

les grossesses multiples accroît fortement le risque de donner naissance à au moins un enfant avec une cardiopathie congénitale, ce risque est encore plus important lorsqu'il s'agit d'une grossesse mono-choriale, il est estimé à approximativement 7 %. Dans ce cas l'échographie prénatal à la recherche d'une hyperclarté nucale retrouve tout son intérêt pour un éventuel diagnostic précoce du syndrome transfuseur transfusé.

Dans ce cas le fœtus le plus fréquemment touché par les cardiopathies congénitales c'est le fœtus transfusé, et il s'agit surtout d'atteinte de type de régurgitation tricuspidiennne, de cardiomyopathie, de sténose pulmonaire ou d'hypertrophie ventriculaire.

Il est possible que tous les fœtus soient atteints de cardiopathie mais seulement dans 50 % des cas il peut s'agir du même type d'atteinte.

Dans notre série on retrouve aucun cas de gémellité a était mis en évidence.

D-5) Prématurité :

Il est connu que la prématurité est liée à une incidence élevée de cardiopathie lié aux anomalies d'embryogenèse donnant des syndromes dont cardiaques chez les trisomiques inclus (149), surtout pour les atteintes de type de canal persistant (184).

Dans notre série on retrouve 2 prématurés dans le service de néonatalogie qui étaient à la fois trisomiques 21 et porteurs de cardiopathies congénitales 1 cas de CIV (7%) et le deuxième (7%) d'origine non encore déterminé.

D-6) Radiations ionisantes et grossesse :

Le risque tératogène est important surtout entre la 2ème et la 7ème entraînant surtout des malformations touchant le SNC, les os, les yeux, et parfois le cœur (168).

D-7) Hypoxie :

La persistance du canal artériel peut être fortement favorisée la détresse respiratoire à la naissance (191).

2) FACTEURS GENETIQUES :

Il existe une cause génétique dans environ 8 % des cas des cardiopathies congénitales.

De grands efforts ont été acheminés ces dernières années dans le domaine de la génétique des cardiopathies congénitales chez l'homme. (186)

Les anomalies ont deux origines soit génique et transmise selon les lois de l'hérédité mendélienne, soit chromosomique et habituellement non héréditaire. (168)

On connaît déjà que pour chaque type de cardiopathies congénitales plusieurs facteurs génétiques et inversement les facteurs génétiques connus jusqu'à présent sont tous responsables de plusieurs types de cardiopathies congénitales chez l'homme.

A) Aberrations chromosomiques :

Entre 12 et 13 % des cardiopathies entrent dans le cadre d'une aberration chromosomique, et cette proportion varie en fonction de la malformation, a noté que la trisomie 21 ont des anomalies cardiovasculaires qui s'élève jusqu'à 40%. (169)

Incidence des cardiopathies congénitales	Anomalies cardiovasculaires les plus fréquentes	
Population générale	0,8 %	CIV, PCA, CIA
Trisomie 21	40 %	CAV, CIV, PCA
Trisomie 18	90 %	CIV, PCA, CIA, SP
Trisomie 13	80 %	CIV, PCA, dextrocardie, CIA
4p-	60 %	CIV, PCA, CIA, SP, RAO
5p- (cri du chat)	30 %	CIV, PCA, CIA
9p-	40 %	CIV, PCA, SP
11q-	60 %	CIV, COA, hypoVG
13q-	50 %	CIV
18q-	50 %	CIV, absence valve pulmonaire
22q11.2	75 %	Fallot, CIV, IAA
22q11.2 (yeux de chat)	40 %	RVPA, persistance VCS gauche
Triploïdie	50 %	CIA, CIV
XXXY et XXXXY	10 %	PCA, CIA
XXXXX	35 %	PCA, CIV
XO (Turner)		RAO (bicuspidie Ao), COA, CIA, HTA, dissection aortique

Tableau 12 (174) : Anomalies chromosomiques et anomalies cardiovasculaires

a) La trisomie 21 : (154,168,180)

C'est une anomalie chromosomique fréquemment associée à une cardiopathie congénitale. On observe que 10 % des enfants qui ont une cardiopathie congénitale sont trisomiques.

On trouve que le risque de cardiopathie est significativement plus élevé lorsque l'âge de la mère de l'enfant trisomique 21 est supérieur ou égal à 32ans d'où il joue un rôle primordial.

Il s'accompagne de plusieurs cardiopathies mais très souvent d'un CAV complet, (50 %) parfois de CIV, de CIA d'oreillette unique, de PCA, de T4F.

Dans notre série, nous avons noté 14 cas soit 14,73 % dans le cadre de la trisomie 21. Le type de cardiopathie congénitale était CIV (43%), CIA+HTAP, (29%) et T4F (21%).



Figure 23 : faciès mongoloïde.



Figure 24 : syndrome de down : excès de peau au niveau de la nuque.

b) Autres aberrations chromosomiques : (168,187)

Les autres aberrations chromosomiques sont beaucoup moins fréquentes « plus rares » comparant à la trisomie 21 sauf qu'ils partagent des anomalies cardiaques en commun, mais avec une incidence de cardiopathies généralement élevée :

b-1) Trisomie 13 :(98,108)

La trisomie 13 ou syndrome de Patau exceptionnellement vu après la naissance est caractérisée par une microcéphalie, des anomalies oculaires associées à une polydactylie, contenant souvent dans 80% des cas environ des anomalies des septa, notamment une CIV et parfois des

anomalies valvulaires. Le pronostic vital est très médiocre car la survie ne dépasse pas 2 mois habituellement (figure 19&20).

Des anomalies cardiaques sont également possibles dans les syndromes poly malformatifs par délétion du bras court d'un chromosome (ex : maladie du cri de chat).

b-2) Trisomie 18 :

La trisomie 18 entraîne des anomalies complexes de la face, des mains, des septa et des valvules cardiaques. La survie dépasse rarement 3 mois.

B) Causes géniques :

Les causes géniques sont présentées selon le type de cardiopathies (169).

B-1) Communication interauriculaire CIA et bloc de conduction lors de la trisomie 21 :

Les CIA avec ou sans bloc de conduction cardiaque peuvent être familiales. Parmi ces formes familiales, le gène NKX2.5 a été identifié qui cependant n'explique pas tous les cas familiaux. (144)

B-2) Canal atrioventriculaire CAV :(103,126).

La génétique du CAV est dominée par la trisomie 21, 60 à 66 % des nouveau-nés vivants avec un CAV ont une trisomie 21. Le CAV de la trisomie 21 se distingue des autres cas de CAV par le fait que la forme complète est plus fréquente et par la rareté des lésions obstructives gauches. C'est la région q22.1 du chromosome 21 qui contiendrait le ou les gènes responsables du CAV observé dans la trisomie 21 et un gène de cette région a été proposé (DS-CAM pour down syndrome - cell adhesion molécule) mais sans confirmation pour l'instant.

En dehors de la trisomie 21, il existe des formes familiales rares à transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète.

D'autres régions chromosomiques ont des anomalies souvent associées à un CAV :

- La délétion de l'extrémité du bras court du chromosome 3 (3p25) est responsable d'un retard mental et d'un retard de croissance avec, dans environ un tiers des cas, un CAV.
- La délétion du bras court du chromosome 8 est responsable d'un retard mental, d'un retard de croissance, d'une microcéphalie, de signes dysmorphiques et de cardiopathies congénitales variées (le plus souvent un CAV).

En conclusion, aucun gène n'a été à ce jour associé au CAV. Très vraisemblablement, il s'agit d'une hétérogénéité génétique.

B-3) Transposition des gros vaisseaux chez les trisomiques 21 :

La TGVx est la malformation cardiaque la plus souvent associée aux défauts de latéralisation, qu'ils soient complets (situs inversus) ou incomplets (situs ambigu).

Des mutations ont été identifiées chez des porteurs de TGVx dans deux gènes différents. Le

gène ZIC3 qui est porté par le chromosome X en q26.2, dont l'hérédité est particulière parce qu'elle est le plus souvent semi-dominante. En effet, les femmes peuvent être atteintes mais plus rarement et avec des anomalies beaucoup plus minimes. La TGVx peut être isolée ou associée à des défauts de latéralisation et/ou des anomalies de développement de la ligne médiane (anomalies anales, anosmie, anomalies de la colonne lombosacrée) ; et le gène CFC1, qui est impliqué dans les défauts de latéralisation. (119,111)

B-4) Persistance du canal artériel.

Une étude basée sur une population iranienne retrouve un pourcentage plus élevé de mariages consanguins en cas de PCA que dans la population générale iranienne (65 % contre 25 %). A partir de 21 cas de PCA avec des parents consanguins, l'équipe montre qu'un gène situé en q24 du chromosome 12 serait responsable de la moitié des cas de PCA iraniens. (144)

Cardiopathie	Mode de transmission	Gène/Locus
RVPAT	AD	4p13-q12
CIA	AD	6p21.3
CIA+BAV	AD	CSX (<i>Nkx=.5</i>)
CAV	AD	1p31-p21
Malformations conotruncales	AD	JAGGED-1
RASV, SP	AD	elastin
Dysplasie de la valve auriculo ventriculaire	XR	Xq28

Tableau 13 (171) : Un gène unique cause des cardiopathies familiales isolées

Cardiopathie	Risque d'association %	Syndromes
T4F	6-10	+21
T4F+AP	10-15	+13
IAA	10-15	+18
TAC	10-19	Délétion 22q11 ; Association VACTERL ;
Tétralogie + absence de la valve	26	Association CHARGE ; Syndrome d'Alagille
pulmonaire.	25-50	Délétion 22q11 ; syndrome d'Alagille
VDDI	10-15	Délétion 22q11
Dysplasie de la valve	40	Autres
pulmonaire	60+	Délétion 22q11
SPP	5	Délétion 22q11
RASV	50+	Chromosomiques, essentiellement +13, +18
COA	50	Syndrome de Noonan
CAV	10	Syndrome de William ; Syndrome d'Alagille
AP +CIV	50+	Syndrome de William
AP+ CIV+ Fistule aorto	10-20	Syndrome de Turner
pulmonaire	25	+21
CIV	22	+13, +18
-postérieure	3-8	Autres syndromes
-périmembraneuse	35	Non syndromique
-musculaire	20	Délétion 22q11
-subarterielle	10	Autres
CIA	Bas	Délétion 22q11 ; Syndrome d'Alagille
TGVx		+21
		+21, +18
		Anomalies non cardiaques
		Délétion 22q11
		Syndrome de Holt-Oram; Thrombocytopénie
		(absence du radius);Autres
		Variable

Tableau 14 (188) : Cardiopathies congénitales et syndromes associés

syndrome	Mode de transmission	Gène	Fréquence de la cardiopathie %	Lésion cardiaque
Marfan	AD	FBN1 en 15q21	80-100	Dilatation aortique;
STB	AD	TSC1 en 9q34;	60	PDVM
Ellis-van	AR	TSC2 en 16p13	50	Rhabdomyome
Creveld	AR	EVC en 4q16	100	CIA/TAC, PCA,
Kartagener	Sporadique +AD	DNAI1 en 9p21 p13;	50	COA,
LEOPARD	Souvent sporadique	DNAH5 en 5p15-p14	30-50	HCG, RVPAT, TGVx
Cri du chat	Sporadique	PTPN11	20-50	Dextrocardie avec
Goldenhar	Sporadique,	5p15.3-p15.3; 5p_	25-40	situs
Klippel-Feil	AR+AD	inconnu	30	inversus
Wolf-Hirschhorn	Souvent sporadique	Eventuellement 8q22	30	SP, Blocs de
Thrombocytopénie	AR	4p16; 4p_	30	conduction
(absent radius)	Sporadique	Eventuellement multiple	29	CIA, CIV, PCA, T4F
Cornelia de Lange	AR	Eventuellement 3q26	15	Défauts septaux
Pierre Robin	AD	MKS1 en 17q;	variable	CIA, SP
Meckle-Gruber		MKS2		CIV
Smith-Lemli-Opitz		en 11q;		CIV, CIA, COA, T4F
Ehlers-Danlos		MKS3 en 8q		Variable
		DHCR7 en 11q12-q13		CIA, CIV
		COL5A1 en 9q34;		Dilatation aortique
		COL5A2 en 2q31		+anévrismes

Tableau 15 (188) : Syndromes associés aux cardiopathies congénitales

CONCLUSION

Pour conclure : notre travail qui parle des cardiopathies congénitales chez les trisomiques 21 on a trouvé que :

Les trisomiques 21 qui ont une cardiopathie congénitale représente 14% des cardiopathies congénitales dans notre série. CIV chez 6/14 patients soit 42% des patients

La plus fréquente des cardiopathies chez les trisomiques est la CIV qui représente 42% des cardiopathies.

Pour finir notre travail. On révèle certains points à prendre en considération :

- La collaboration multidisciplinaire est bénéfique en faveur des patients elle se porte entre cardiologues, pédiatre et généraliste afin de déterminer précisément les différents profils étiopathogénies réel des cardiopathies congénitales pour but d'introduire un conseil génétique dans la pratique quotidienne
- La focalisation sur un bon examen clinique notamment un examen cardio-vasculaire systématique en consultations postnatales et faire attention aux signes d'appel « cyanose, détresse respiratoire, syndrome malformatif »
- L'amélioration de la prise en charge des femmes enceintes dans des milieux défavorable d'où l'intérêt d'une sensibilisation générale
- Le rôle clé que l'échocardiographie fœtale dans le dépistage anténatal des différentes pathologies d'où l'intérêt d'une prise en charge meilleure et précoce, il est affirmatif que les grossesses bénéficient d'une surveillance par une collaboration entre obstétrique, cardiologue et pédiatre

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hassold TJ: chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genet* 2:105-110, 1986
- [3] Thomas D.G et Francis S.C: Principe de génétique moléculaire et médicale. Editions pradel: 159-175, 1992
- [4] Jones KL: Down syndrome. In Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia; 10-15, 1988.
- [5] Jones KL: Down syndrome. In Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia; 10-15, 1988.
- [6] FRANÇOIS GROS-LOUIS: Détermination du nombre absolu de cellules foetales en circulation maternelle au cours du deuxième trimestre de la grossesse; 14-17, 2000.
- [7] Korenberg J, Kawashima H, Pulst S, Ikeuchi Ty Ogasawara N, Yamamoto K, Schonberg S et al. Molecular definition of the region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 236-246, 1990.
- [8] Pueschel SM A historical view point. Down syndrome growing and learning. Ed. Canning, Murphy, Zauwr, Andrews and McMeel, Inc. Kansas City p. 37 39; 1981.
- [9] Thuline, HC and Pueschel SM Cytogenetics in Dow syndrome. Cambridge: Ware Press (pub) p 133; 1982.
- [10] Mikkelsen M Down syndrome: cytogenetical epidemiology. *Hereditas* 86:45-50; 1977.
- [11] Sanlaville D : Génétique, collection INTER MED ,113:120-126; 2003
- [12] Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology
- [13] Evaluation du risque individuel de la trisomie 21 chez la femme enceinte : Benmebarek et al; *JAM*, ,168-175, 2003
- [14] Françoise Muller et louis Dallair: Marqueurs sérique et diagnostique prénatal de la trisomie 21.
- [15] Colloque de biologie médicale spécialisée, Institut Pasteur, 15 mai 1995
- [16] Le Fiblec, B. et coll. -Dépistage prénatal de la Trisomie 21: Bilan d'une stratégie, apports des marqueurs sériques. *Feuillets de Biologie*; 215,59-63, 1997.
- [17] Muller F. et coll.-Marqueurs sériques maternels de la Trisomie 21 foetale. *La Presse Médicale*; 24, n°27, 1265-1269, 1995.
- [18] Antonarakis SE Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group. *N Engl J Med* 324:872-6, 1991.
- [19] Gilles Furelaud. La Trisomie 21 : origines et quelques chiffres.
- [20] Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, Adelsberger PA, Schinzel AA, Binkert F, Pangalos C, et al The meiotic stage of nondisjunction in tnsomy 21: determination

- by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 50:544-50, 1992
- [21] magenis RE : on the origin of chromosome anomaly. *Am J Hum Genet* 42:529-533, 1988.
- [22] Hamerton JL: Human cytogenetics. Vol. 2. New York, Academic press, 1977
- [23] Page DC, Mosher R, Simpson EM, Fisher EMC, Mardon G, Pollack J, McGillivray B, de la Chappelle A, Brown LG: The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell*51: 1091-1104, 1987.
- [24] Walker C Down's syndrome and congenital heart defects: Anatomical and functional anomalies, prognosis and treatment. *Intensive Care Nurs* 7: 94- 104, 1991
- [25] Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genetics*;27:219, 1933
- [26] Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*;i:383-5, 1966
- [27] Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet*;ii:220, 1968
- [28] Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*;ii:197-9, 1972
- [29] Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha fetoprotein measurement. *Lancet*;ii:923, 1973
- [30] Report of UK collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet*; 1977i:1323-32
- [31] Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1 :926-9, 1984
- [32] Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 148:886-94, 1984
- [33] Canick JA, Knight GJ, Palornaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 95:330-3, 1988
- [34] Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, Knight GJ, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 95:334-4, 1988
- [35] Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 7:623-30, 1987

- [36] Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, Romero K, et al Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 1248-53, 1990
- [37] Biagiotti R, Cariati E, Brizn L, D'Agata A Maternal serum screening for Down's syndrome in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 102:660-2, 1995
- [38] Crandall BF, Golbus MS, Goldberg JD, Matsumoto M First-trimester maternal serum unconjugated oestriol and alpha-fetoprotein in fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 11 :377-80, 1991
- [39] Crandall BF, Hanson FW, Keener S, Matsumoto M, Miller W Maternal serum screening for alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and human chorionic gonadotropin between 11 and 15 weeks of pregnancy to detect fetal chromosome abnormalities [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1864-7; discussion 1867-9, 1993
- [40] Fuhrmann W, Altland K, Jovanovic V, Holzgreve W, Miny P, Wenger D, Rauskolb R First-trimester alpha-fetoprotein screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 13:215-8, 1993
- [41] Kratzer PG, Golbus M, Monroe SE, Finkelstein DE, Taylor RN () First trimester aneuploidy screening using serum human chorionic gonadotropin (HCG), free betaHCG, and progesterone. *Prenat Diagn* 11 :75 1-63, 1991
- [42] MacIntosh MC, Brambati B, Chard T, Grudzinskas JG First-trimester maternal serum Schwangerschafts protein 1 (SPI 1) in pregnancies associated with chromosomal anomalies. *Prenat Diagn* 13:563-8? 1993
- [43] Van Lith JM First-trimester maternal serum alpha-fetoprotein as a marker for fetal chromosomal disorders. Dutch Working Party on Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 14:963-71, 1994
- [44] Aldo Campana, *Le test du premier trimestre*, Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales, 2003
- [45] Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94
- [46] Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30
- [47] Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*;95:330-3, 1988

- [48] Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*;297:883-7, 1988.
- [49] Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. Firsttrimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*;13:557-62, 1993.
- [50] Spencer K, Salonen R, Muller F. Down's syndrome screening in multiple pregnancies using alpha-fetoprotein and free beta hCG. *Prenat Diagn*;14:537-42, 1994.
- [51] DiMaio MS, Baumgarten A, Greenstein RM et al: Screening for fetal Down's syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alpha-fetoprotein levels. *N Engl JMed*; 317: 342-346, 1987
- [52] Combining maternal serum alpha-fetoprotein measurements and age to screen for Down syndrome in pregnant women under age 35. New England Regional Genetics Group Prenatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening. *Am J Obstet Gynecol*; 160: 575-581, 1989
- [53] Spencer K, Carpenter P Prospective study of prenatal screening for Down's syndrome with free beta human chorionic gonadotrophin. *Br med J* 307:764-9, 1993
- [54] Goodbum SF, Yates Raggatt PR, Carr C, Ferguson-Smith ME, Kershaw AJ, Milton PJ, et al Second-trimester maternal serum screening using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotrophin, and unconjugated oestriol: experience of a regional programme. *Prenat Diagn* 14:391-402, 1994
- [55] *Information from Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Williams Obstetrics. 20th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1997.*
- [56] Wald NJ, Densem JW, George L, Mummilaisima S, Knight PG, Watt H, Hacksaw A, et al Inhibin-A in Down's syndrome pregnancies: revised estimate of standard deviation [letter]. *Prenat Diagn* 17:285-90, 1997
- [57] Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG; Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker [published erratum appears in *Prenat Diagn*, 17(3):285-90, 1997
- [58] Cole LA, Rime KM, Mahajan SM, Oz UA, Shahabi S, Mahoney MJ, Bahado-Singh RO Urinary screening tests for fetal Down syndrome: 1. Free beta-core fragment. *Prenat Diagn* 19:340-50, 1999
- [59] Hallahan TW, Krantz DA, Tului L, Alberti E, Buchanan PD, Orlandi F, Klein V, et al Comparison of urinary free beta hCG) and beta-core hCG) in prenatal screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 18:893-900, 1998
- [60] Hsu JJ, Spencer K, Aitken DA, Crossiey J, Choi T, Ozaki M, Tazawa H Urinary free

- beta hCG, beta core fragment and total oestriol as markers of Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 19: 146-58, 1999
- [61] FRANÇOIS GROS-LOUIS.. Détermination du nombre absolu de cellules foetales en circulation maternelle au cours du deuxième trimestre de la grossesse, 2000
- [62] Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol*; 23(5): 369-81, 1999.
- [63] Braithwaite JM, Morris RW & Economides DL Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 1201-1204, 1996.
- [64] Cuckle H & Van Lith JM Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenatal Diagn* 19: 505-512, 1999
- [65] T Stojilkovic-Mikic & C H Rodeck *Ann Acad Med Singapore*; 32:583-9, 2003
- [66] Alicia Framarin. Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse; 24,30, 2003
- [67] Wald NJ, Smith D, Kennard A, Palomaki GE, Salonen R, Holzgreve W, et al. Biparietal diameter and crown-rump length in fetuses with Down's syndrome : implications for antenatal serum screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*; 100 : 430-5, 1993.
- [68] Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimester. *N Engl J Med*; 341(7) : 461-7, 1999.
- [69] Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn*; 16 : 143-53, 1996
- [70] De Biasio P, Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL. Extent of correlation between first and second trimester markers for Down's syndrome screening. *J Med Screen*; 7 : 163, 2000.
- [71] Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 13(2) : 175-81, 2001.
- [72] Hackshaw AK, Wald NJ. Inaccurate estimation of risk in second trimester serum screening for Down syndrome among women who have already had first trimester screening. *Prenat Diagn*; 21 : 741-6, 2001
- [73] Herman A, Weinraub Z, Dreazen E, Arieli S, Rozansky S, Bukovsky I, Maymon R. Combined first trimester nuchal translucency and second trimester biochemical screening tests among normal pregnancies. *Prenat Diagn*; 20(10) : 781-4, 2000.
- [74]Watt HC, Wald NJ. Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for Down syndrome and neural tube defects. *Prenat*

Diagn;18: 842–5, 1998.

[75] Benmebarek K, Abadi N, Benlatreche C. Evaluation du risqué individuel de la trisomie 21 chez la femme enceinte. *Jam*; 168 – 175, 2003

[76] O'Brien JE, Dvorin E, Drugan A, Johnson MP, Yaron Y, Evans MI. Race-ethnicityspecific variation in multiplemarker biochemical screening: alpha-fetoprotein, hCG, and estriol. *Obstet Gynecol*;89:355–8. 12, 1997.

[77] Spencer K. The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*;18:225–34 , 1998

[78] Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgres J, Bernard MA, et al. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*;23:1073–6, 2003.

[79] Spencer K, Salonen R, Muller F. Down's syndrome screening in multiple pregnancies using alpha-fetoprotein and free beta hCG. *Prenat Diagn*;14:537–42, 1994

[80] Meyers C, Adam R, Dungan J, Prenger V. Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced? *Obstet Gynecol*;89:248–51, 1997

[81] Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-bom infants. *J Am Med Ass* 249:2034-8, 1983

[82] Hook EB, Chambers GM Estimated rates of Down syndrome in live births by one year matemal age intervals for mothers aged 2049 in a New York State studyimplications of the risk figures for genetic counseling and cost- benefit analysis of prenatal diagnosis programs. *Birth Defects Orig Artic Ser* 13: 123-41, 1977

[83] Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1 : 1287-93, 1986

[84] Tavares P, Tavares A, Rendeiro P, Palmares C Cornparison between CVS and early amniocentesis [letter; comment]. *Prenat Diagn* 1 8:87, 1998

[85] Shalev E, Blondheim O, Peleg D Use of cordocentesis in the management of preterm or growth-restricted fetuses with abnormal monitoring. *Obstet Gynecol Surv* 50:839-44, 1995

[86] Bell JG, Weber S Cordocentesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*5:2 18-24, 1993

[90] Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP PCR quantitation of fetal cells in matemal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 61 :822-9, 1997

[91] DPC News et Views: la revue trimestrielle d'information de DPC: calcule de

risque de Trisomie 21. Sophie Grillère, 2002

[92]. Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P. Epidemiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales. *EMC cardiologie angéiologie* 2004;1:140-160.

[93]. 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.

[94]. Arlettaz R. Recommandations concernant le screening néonatal des cardiopathies congénitales. *Pediatrica* 2005;16:38-41.

[95]. Andrej R, Gordan M, Hajar A. Incidence of congenital heart disease in Qatari children. *International journal of cardiology* 1997;60:19-22.

[96]. Eloi M, Tivane A, Voicu S, Alda V, Jani D, Freereira B, et al. Incidence of congenital heart disease in schoolchildren in sub-Saharan Africa, Mozambique. *International journal of cardiology* 2006;113:440-441.

[97]. Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: Postnatal incidence. *Pediatric cardiology* 1995;16:103-11.

[98]. Gillum F, Hyattsville M. Epidemiologie of congenital heart disease in the United States. *National Center for health Statistics* 1993;127:919-927.

[99]. Naha L. Contribution à l'étude des cardiopathies congénitales. Thèse Doctorat Médecine, Rabat;1983,n°474,120 pages.

[100]. Heitz F. Cardiopathies congénitales. *EMC AkOS Encyclopédie pratique de médecine* 1998;8:1-14.

[101]. Akallal M, Dehbi F. Les cardiopathies congénitales en milieu pédiatrique. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca ;2000, n°109,101 pages.

[100]. Laugel V, Livolsi A, Viville B, Langer B, Messer J, Fichbach M. Tétralogie de Fallot chez un couple de jumeaux monozygotes. *Archives de Pédiatrie* 2001;8:385-388.

[102]. Minier F, Carles D, Pelluard F, Alberti EM, Stern L, Saura R. Syndrome de Di George, étude rétrospective de 52cas. *Archives de Pédiatrie* 2005;12:254-257.

[103]. Viot G. Cardiopathies congénitales: quel risque pour la fratrie? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2002;15:259-264.

[104]. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology* 2005;20:187-193.

[105]. 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.

[106]. Noonan J.A. Noonan syndrome and related disorders. *Progress in Pediatric Cardiology* 2005;20:177-185.

[107]. Jaeggi E.T, Roman S.K. Maternal autoimmune disease and its impact on the foetal heart. *Progress in Pediatric Cardiology* 2006;20:85-93.

- [108]. Iselin M. Cardiopathies congénitales. EMC Radiodiagnostic 2010;32:12-15.
- [109]. Bonnet D, Sidi D. Quoi de neuf en cardiologie pédiatrique? Archives de Pédiatrie 1999;6:777-80.
- [110]. Bonnet D. Génétique des cardiopathies congénitales chez l'homme. Archives de Pédiatrie 2003;10:635-639.
- [111]. Hinton RB, Yutzey CE, Bneson W. Congenital heart disease : Genetic causes and developmental insights. Progress in Pediatric Cardiology 2005;20:101-111.
- [112]. Lin AE, Ardinger H. Genetic epidemiology of cardiovascular malformations. Progress in Pediatric Cardiology 2005;20:113-126.
- [113]. Bittel DC, Kibiryeva N, Obrien JE, Lofland GK, Butler MG. Gene expression in pediatric heart disease with emphasis on conotruncal defects. Progress in Pediatric Cardiology 2005;20:127-141.
- [114]. Woodrow B. The genetics of congenital heart disease: A point in the revolution. Cardiology Clinical 2002;20:385-394.
- [115]. Towbin JA. Genetics of heart disease. Pediatric Cardiology Today 2004;2:1-15.
- [116]. Bajolle F, Zaffran S, Bonnet D. Bases moléculaires des cardiopathies congénitales humaines. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux 2007;100:484-489.
- [117]. Lacroix A, Pezet M, Bonnet D, et al. Le syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. Archives de Pédiatrie 2009;16:273-282.
- [118]. Jouannic J.M. Anomalies cardiaques fœtales: diagnostic prénatal et prise en charge périnatale. EMC Gynécologie-Obstétrique 2010;5:31-38.
- [119]. Gicquel JM, Potier A, Camillieri JF, Grinneiser D, Rouaut F. Cardiopathie congénitale et clarté nucale avec caryotype normal. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 1998;27:625-628.
- [120]. 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.
- [121]. Rosenblatt J, Fermont L, Saada P, Benifla J.L, Jouannic J.M. Place de l'échocardiographie fœtale au premier trimestre pour les situations à risque accru de cardiopathies congénitales. Gynécologie Obstétrique et fertilité 2010;38:173-178.
- [122]. Bonnet D. Diagnostic prénatal de la transposition des gros vaisseaux. Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2002;15:76-7.
- [123]. Fermont L. L'asymétrie droite gauche: Un signe d'appel échocardiographique. Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2002;15:78-71.
- [124]. Verspyck E, Joly G, Rossi A, David N, Blaysat G, Henocq A, et al. Microdélétion 22q11 et cardioapthies conotruncales : apport du diagnostic prénatal. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 1999;28:534-537.

- [125]. Durand I, David N, Blaysat G, Marguet C. Diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales dans une population à bas risque en haute Normandie : étude rétrospective de 2003 à 2007. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:409-416.
- [126]. Khoshnood B, Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D. Evolution du diagnostic prénatal, des interruptions de grossesse et de sa mortalité périnatale des enfants avec cardiopathie congénitale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2006;35:455-464.
- [127]. Bonnet D. Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:625-627.
- [128]. Carlen GF. Hypoplastic left heart syndrome in the fetus: Diagnostic features prior to birth and their impact on postnatal outcome. *Progress in Pediatric Cardiology* 2006;22:53-60.
- [129]. Jouannic MJ, Gavard L, Fermont L, Parat S, Vouhé PR, Bonnet D, et al. Sensitivity and specificity of features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the Great arteries. *Circulation* 2004;110:1743-1746.
- [130]. Robinson JN, Simpson L, Abuhamad AZ. Screening for fetal heart disease with ultrasound. *Clinical Obstetrics and gynecology* 2003;46:890-896.
- [131]. Bebbington M, Wilson RD, Johnson MP. Detection of congenital heart disease in the first trimestre of pregnancy. *Progress in Pediatric Cardiology* 2006;22:3-8.
- [132]. Kitchiner D. Antenatal detection of congenital heart disease. *Current Paediatrics* 2004;39-44.
- [133]. Anonyme. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk population: a systematic review. *International Journal of Obstetrics and gynecology* 2005;112:24-30.
- [134]. Fermont L. Cardiopathies congénitales : rôle du cardiopédiatre. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2002;15:84-6.
- [135]. Touti Z, Haddour L, Zniber L. Cardiopathies congénitales : circonstances de diagnostic et classification des maladies de l'enfant 2007;12:18-25.
- [136]. Acar P. Apports et limites de l'échocardiographie tridimensionnelle dans les cardiopathies congénitales. *Archives de pédiatrie* 2006;13:51-56
- [137]. Paul JF, Virgine L. Exploration tomodensitométrique des cardiopathies congénitales. *EMC cardiologie angéiologie* 2004;1:114-122.
- [138]. Kastler B, Livolski A, Germain P, et al. IRM des cardiopathies congénitales. *EMC cardiologie angéiologie* 2005;2:27-72.
- [139]. Chantepie A. Communications interventriculaires. *EMC cardiologie angéiologie* 2005;2:202-230.
- [140]. Maingourd Y, Bourges E, Caron FM, et al. Cardiopathies congénitales Shunts gauche droite. *EMC Pédiatrie maladies infectieuses* 1994;4:1-14.

- [141]. Tribak M, Marmade L, El Khouache M, et al. Résultats de la fermeture chirurgicales des communications interventriculaires à tous les âges. A propos de 30 cas. *Annales de cardiologie et d'angéiologie* 2008;57:48-51.
- [142]. Bofferding L, Hascoet J.M. Prise en charge précoce d'un nouveau-né atteint ou suspect de cardiopathie congénitale. *Archives de Pédiatrie* 2001;8:1116-20.
- [143]. Marcon F, Bossier G, Lucron H, et al. Le rôle du cardiopédiatre dans la prise en charge néonatale d'une cardiopathie congénitale. *Archives de Pédiatrie* 2001;8:1121-24.
- [144]. Houyel L. Les communications interauriculaires. *EMC cardiologie* 2002;11:1-8.
- [145]. Baudet E. Chirurgie des cardiopathies congénitales. *Archives de Pédiatrie* 2004;11:642-644.
- [146]. Rey C. Traitement des cardiopathies congénitales par cathétérisme interventionnel. *Archives de Pédiatrie* 2004;11:639-641.
- [147]. Mace L. Prise en charge médico-chirurgicales des cardiopathies à la naissance : quelle attitude pour quelle cardiopathie ? *Archives de Pédiatrie* 2001;8:1125-8.
- [148]. Freidli B. Troubles du rythme après chirurgie des cardiopathies congénitales quelles investigations? Quels traitements? *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 1996;89:351-367.
- [148]. *Cardiopathies Congénitales, Encyclopédie médico-chirurgicale Elsevier, Paris, Radiodiagnostic-Cœur-Poumon, 32-015-A-12, Pédiatrie, 4-070-A-05, 1999, Page 6.*
- [149]. Le Foll ., «Contribution à l'étude des cardiopathies congénitales des sujets atteints de trisomie 21: étude rétrospective sur douze ans», *Thèse de Doctorat, France, 1985.*
- [150]. Rankin J, Chadwick T, Natarnjan M, Howel D, Peasre MS Pless-Mulloli T, «Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies.», *Environ Res, 2009, 109 :181-187.*
- [151]. *Epidémiologie des polluants atmosphériques et analyse critique des publications internationales, Extrapol n°29, Septembre 2006, page3*
- [152]. *Non inherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007, 115,2995-3014.*
- [153]. Boegli Y., Chassot PG., Précis d'anesthésie cardiaque, volume 4.1, chapitre 14, Classification des cardiopathies congénitales, Juin 2008, mise à jour Novembre 2012.
- [154]. *EUROCAT Guide 1.3 Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. http://www.eurocatnetwork.eu/ABOUTUS/DataCollection/GuidelinesforRegistration/Guide1_3InstructionManual.*
- [155]. . Wills Hurst et al. Les grands atlas médicaux, Le cœur, édition Medsi. / McGraw-Hill.

- [156]. *Sémiologie et Pathologie Cardiovasculaires - Rappel anatomique du coeur et des gros vaisseaux - Service de Cardiologie du CHRU de Grenoble.*
- [157]. Langman J., Sadler T.W., Belaisch G., « *Embryologie médicale, Le coeur.* » Editions Pradel.
- [158]. ouannic M, Bonnet D, « *Le cœur fœtal,* » Sauramps Medical, page 27.
- [159]. D. Bonnet, « *Génétique des cardiopathies congénitales chez l'homme* », *Archives de pédiatrie* 10, no 7 2003: 635- 39.
- [160]. Fanny Bajolle, Stéphane Zaffran, et Damien Bonnet, « *Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases* », *Archives of Cardiovascular Diseases* 102, no 1 (janvier 2009): 59- 63.
- [161]. Mayo Clinic., « *Common types of congenital heart defects, Diseases and Conditions, Congenital Heart Defects.* », 2007.
- [162]. M. Favretto, *Les cardiopathies congénitales, 4ème pédiatrique, année scolaire 2007-2008.*
- [163]. *Congenital Heart Disease in 56109 Births Incidence and Natural History* S.C.Mitchel; S.B. Korones; H.W.rendes *Circulation* 1971 43: 323 - 332.
- [164]. Fermont L., « *Vers une cardiologie prénatale* » *Consensus Cardio pour le praticien-N°-Avril,* pages 18-23.
- [165]. Denise van der Linde et al., « *Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis* », *Journal of the American College of Cardiology* 58, no 21, 15 novembre 2011: 2241- 2247..
- [166]. Anita Saxena, « *Guidelines, Consensus on Timing of Intervention for Common Congenital Heart Diseases* » *Indian Pediatrics*, 17 février 2008.
- [167]. Joshua Copel, MD, « *Prenatal sonographic diagnosis of foetal cardiac anomalies* ».
- [168]. Ruey-Kang R Chang, Michelle Gurvitz, et Sandra Rodriguez, « *Missed Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease* », *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 162, no 10 (octobre 2008): 969- 974.
- [169]. C Wren, S Richmond, et L Donaldson, « *Presentation of Congenital Heart Disease in Infancy: Implications for Routine Examination* », *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 80, no 1, janvier 1999: F49- 53.
- [170]. William T Mahle et al., « *Endorsement of Health and Human Services Recommendation for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease* », *Pediatrics* 129, no 1, janvier 2012 : 190- 192.
- [171]. Kemper et al., « *Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease* ».
- [172]. « *Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999.* » *Cardiol Young*, 2004, 14: 396-401.
- [173]. Mei-Hwan Wu et al., « *Prevalence of Congenital Heart Disease at Live Birth in Taiwan* »,

The Journal of Pediatrics 156, no 5 (mai 2010): 782- 785.

[174]. Callif-Daley FA., Huether CA., Edmonds LD., « Evaluating false positives in two hospital discharge data sets of the birth defects monitoring program. » *Public Health Rep*, 1995, 110 : 154-60.

[175]. Rémy Durand, « Plan Régional pour la qualité de l'Air, Ile de La Réunion », avril 2007, pages 37-42.

[176]. Observatoire Réunionnais de l'Air. <http://www.atmo-reunion.net>.

[177]. « Programme Régional de Surveillance de la Qualité de l'Air à La Réunion 2011-2015 » Observatoire Réunionnais de l'Air, Page 7.

[178]. Chatrapatty Bhugwant et Jean-Luc Hoareau, « Variability of NO₂ in different environments at a moderately polluted island over the southwestern Indian Ocean », *Atmospheric Research* 66, no 4, mai 2003: 241- 259.

[179]. Chatrapatty BHUGWANT et al., « Impact régional du dioxyde de soufre d'origine volcanique induit par l'éruption du Piton de la Fournaise (Ile de la Réunion) en juin-juillet 2001 », *Pollution atmosphérique* 44, no 176, 2002: 527- 39.

[180]. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al., « Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven country, Texas, 1997-2000. » *Am J Epidemiol*, 2005, 162: 238-252.

[181]. Rankin J, Chadwick T, Natarnjan M, Howel D, Peasre MS Pless-Mulloli T, « Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. » *Environ Res*, 2009, 109: 181-187.

[182]. Ritz B, Yu B, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA., « Ambient air pollution and risk of birth defects in southern California » *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 17-25.

[183]. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, et al., « Ambient air pollution and risk of congenital anomalies : a systemic review and metaanalysis. » *Environ Health Persp*, 2011, 162:238-252.

[184]. Payam Dadvand et al., « Ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based study », *Environmental Research* 111, no 3, avril 2011: 435- 441.

[185]. Ageliki A. Karatza et al., « Periconceptional tobacco smoking and Xisolated congenital heart defects in the neonatal period », *International Journal of Cardiology* 148, no 3, 5 mai 2011: 295- 299.

[186]. Alverson CJ, Strickland JM, Gilboa SM, Correa A., « Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington infant study. » *Pediatrics*, 2011, 127: e647-e653.

[187]. S. M. Smith, « 6.23 - Environmentally Induced Heart Malformations », in *Comprehensive Toxicology Second Edition*, éd. par Charlene A. McQueen (Oxford: Elsevier, 2010), 429- 446.

[188]. Olshan AF., Schnitzer PG, Baird PA., «Paternal age and the risk of congenital heart defects.» *Tératology*, 1994, 50 80-4.

ANNEXES

Annexe 1 : International Classification of Diseases, Version-10

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

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

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

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

- Q00-Q07 Malformations congénitales du système nerveux
- Q10-Q18 Malformations congénitales de l'œil, de l'oreille, du visage et du cou
- Q20-Q28 Malformations congénitales du système circulatoire
- Q30-Q34 Malformations Congénitales du système respiratoire
- Q35-Q37 Fente labiale et Fente palatine
- Q38-Q45 Autres malformations congénitales du système digestif
- Q50-Q56 Malformations congénitales des organes génitaux
- Q60-Q64 Malformations congénitales du système urinaire

- Q65-Q79 Malformations congénitales et déformations du système musculo-squelettique
- Q80-Q89 Autres malformations congénitales
- Q90-Q99 Anomalies chromosomiques non classées ailleurs

95

Annexe 3: Classification des Cardiopathies congénitales selon EUROCAT

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

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

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

ICD10 Sévérité/Sous-type SI (très sévère)

Q20.4 Ventricule Unique

Q22.4 Atrésie ou sténose de la Tricuspide

Q22.5 Anomalie d'Ebstein

Q22.6 Hypoplasie du ventricule droit

Q23.4 Hypoplasie du ventricule gauche

SII (sévére)

Q20.0 Tronc artériel commun

Q20.1 VDDI

Q20.2 VGDI

Q20.3 Transposition des gros vaisseaux

Q20.5 Connection atrio-ventriculaire discordante

Q20.6 Isomérisme d'Ivemark

Q21.2 Défaut septal atrio-ventriculaire

Q21.3 Tétralogie de Fallot

Q21.4 Fenêtre aorto-pulmonaire

Q22.0 Atrésie de la valve pulmonaire

Q23.0 Atrésie ou sténose de la valve aortique

Q20.8 Autres connections cardiaques anormales

Q24.2 Cor triatriatum

Q24.4 Sténose de la valve sous-artique

Q24.5 Malformation des artères coronaires

Q25.1 Coarctation de l'aorte

Q25.2 Interruption de l'arche aortique

Q25.3 Sténose de la valve sus-aortique

Q26.2 Anomalies pulmonaires totales du retour veineux

Q26.3 Anomalies pulmonaires partielles du retour veineux

SIII (non-sévère)

Q21.0 Anomalie septale ventriculaire

Q21.1 Anomalie septale atriale

Q22.1 Sténose de la valve pulmonaire

SIV (sévérité inconnue, inexpliquée)

Q22.2 Régurgitation congénitale de la valve pulmonaire

Q22.3 Autre régurgitation de la valve pulmonaire

Q22.8 Autres malformations congénitales de la valve tricuspide

Q22.9 Malformations congénitales de la valve tricuspide sans précision

Q23.1 Régurgitation congénitale de la valve aortique

Q23.2 Atrésie ou sténose de la valve mitrale

Q23.3 Dysplasie de la valve mitrale

Q24.8 Malformations congénitales cardiaques

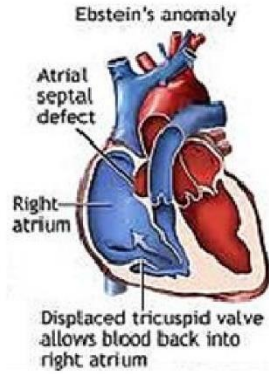
Q25.4 Autres malformations aortiques

Q25.7 Autres malformations de l'artère pulmonaire

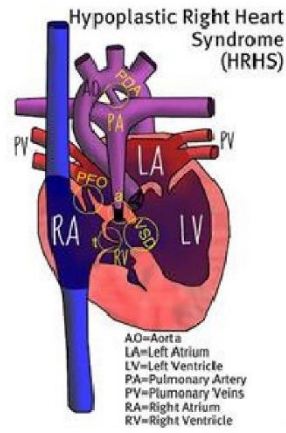
Q25.8 Autres malformations des gros vaisseaux

EUROCAT = European Registration of Congenital Anomalies and Twins.

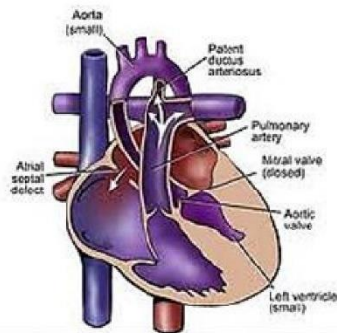
Annexe 4 : Anatomie des cardiopathies congénitales



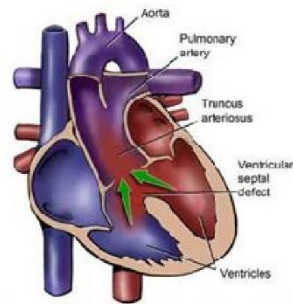
Anomalie d'Ebstein
 Source : A.D.A.M, www.articles-lib.com



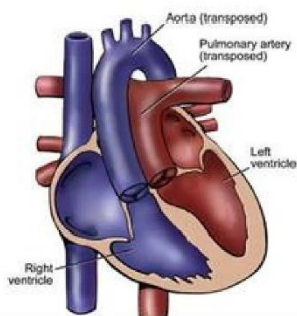
Hypoplasie du cœur droit
 Source : Heartbabyhome.com



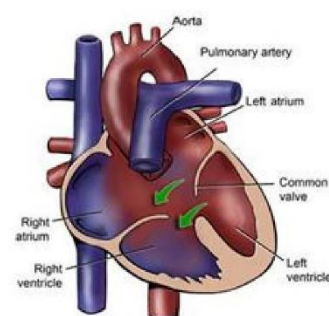
Hypoplasie du cœur gauche
 Source : Mayo Clinic



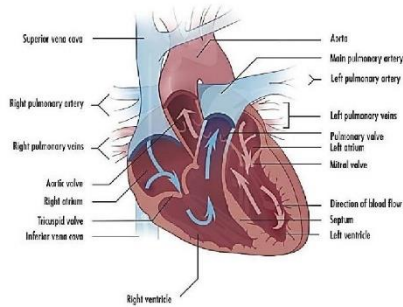
Tronc Artériel Commun
 Source : Mayo Clinic



Transposition des gros vaisseaux
 Source : Mayo Clinic

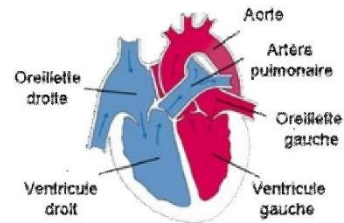


Défaut septal atrio-ventriculaire
 Source Mayo Clinic



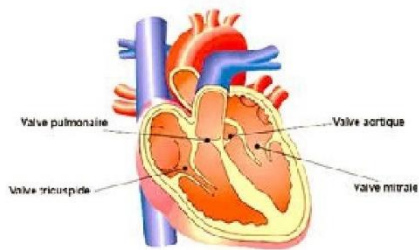
Le cœur normal

Source : Harvard Medical School, Teaching Hospital

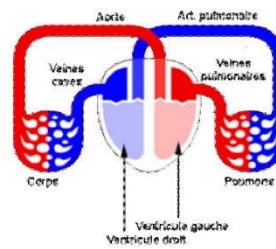


Les Cavités Cardiaques

Source : Cœur artificiel et prothèses bioniques

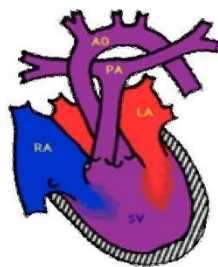


Les valves cardiaques Source : santeweb.ch

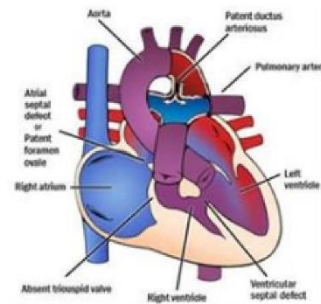


Circulation Sanguine.

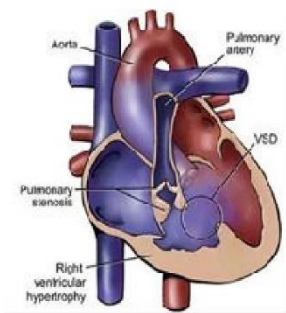
Bleu : sang oxygéné. Rouge : sang non oxygéné
Source : santeweb.ch



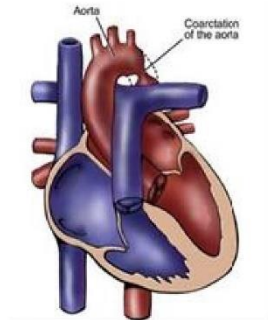
Ventricule Unique Source : University of Kansas



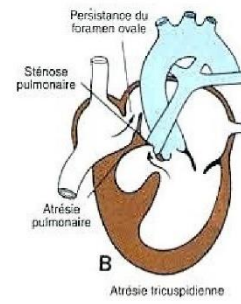
Atrésie Tricuspidienne Source : Mayo Clinic



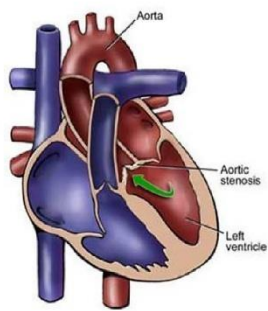
Tétralogie de Fallot
Source : Mayo Clinic



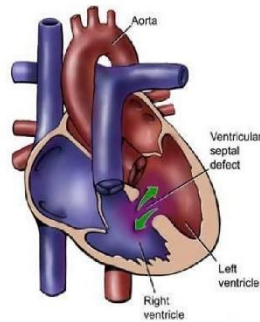
Coarctation de l'aorte
Source : Mayo Clinic



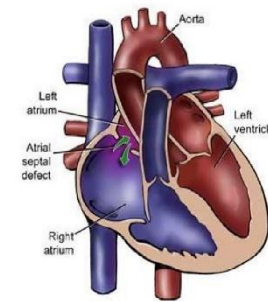
Atrésie de la valve pulm.
Source : <http://udsmed.u-strasbg.fr>



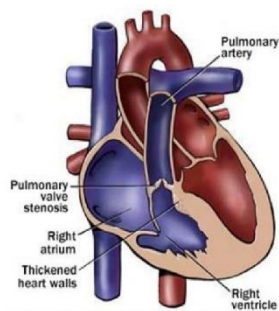
Atrésie de la valve pulmonaire
Source : Mayo Clinic



Anomalie septale ventriculaire
Source : Mayo Clinic



Anomalie septale atriale
Source : Mayo Clinic



Sténose de la valve pulmonaire
Source : Mayo Clinic

RESUME

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente à la naissance. Elle est très souvent associée à une malformation cardiaque. Il y a des malformations sévères et d'autres moins. Les cardiopathies congénitales, de par leur fréquence et leur gravité représentent chez l'enfant trisomique 21 un problème médical majeur. Tous les enfants trisomiques 21 qui naissent doivent avoir à ce jour droit à une échographie cardiaque qui va permettre d'affirmer s'il y a une malformation ou pas. Le but de cette étude est de décrire la relation entre les cardiopathies congénitales et la trisomie 21. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 95 patients hospitalisés au service de pédiatrie A ou au service de néonatalogie à l'EHS mère et enfant de Tlemcen sur une période de 3ans allant du janvier 2017 au décembre 2019. Ont été inclus dans cette étude les enfants trisomiques qui avaient une cardiopathie congénitale confirmée. Ont été exclus toutes les anomalies cardiaques acquises. L'apparition des symptômes de la maladie était chez la majorité des patients à la période entre 6mois et 1an, avec une légère prédominance masculine. La détresse respiratoire fébrile et la cyanose sont les symptômes majeurs révélateurs du diagnostic des cardiopathies chez les trisomiques. Les cardiopathies de type shunt gauche droit sont prédominantes dont la communication interventriculaire est la plus fréquente. Dans cette étude 43% des patients ont bénéficiés d'un traitement médical, 21% des malades ont été opérés. On a noté aussi survenue de 5 décès sur 14 trisomiques suite aux complications engendrées.

En fin La prévention par un dépistage prénatal systématique chez les mères surtout âgées pouvait permettre une prise en charge encore plus précoce des cardiopathies chez les enfants trisomiques pour éviter de les prendre en charge en stade de complications. L'amélioration de la prise en charge chirurgicale de ces cardiopathies depuis une vingtaine d'années a considérablement augmenté l'espérance et la qualité de vie des personnes trisomiques.

ABSTRACT

Trisomy 21 is the most common chromosomal abnormality at birth. It is very often associated with a heart defect. There are severe malformations and others less. Congenital heart disease, by its frequency and severity, represents a major medical problem in children with Down's syndrome. To date, all children with Down's syndrome who are born must have the right to a cardiac ultrasound which will make it possible to confirm whether there is a malformation or not. The aim of this study is to describe the relationship between congenital heart disease and Down's syndrome. It is a retrospective study of 95 patients hospitalized in the pediatric A department or in the neonatology department at the EHS mother and child, of Tlemcen over a 3-year period from January 2017 to December 2019. This study included children with Down's syndrome who had confirmed congenital heart disease. All acquired cardiac anomalies were excluded. The onset of symptoms of the disease was in the majority of patients in the period between 6 months and 1 year, with a slight predominance of men. Feverish respiratory distress and cyanosis are the major symptoms revealing the diagnosis of heart disease in people with Down's syndrome. Cardiac diseases of the left right shunt type are predominant, with interventricular communication being the most frequent. In this study 43% of the patients received medical treatment, 21% of the patients underwent surgery. We also noted the occurrence of 5 deaths out of 14 with Down's syndrome as a result of the complications caused.

In the end Prevention by systematic prenatal screening in especially elderly mothers could allow even earlier management of heart disease in children with Down syndrome to avoid taking care of them in the stage of complications. Improving the surgical management of these heart diseases over the past twenty years has considerably increased the life expectancy and quality of life for people with Down's syndrome.

ملخص

متلازمة داون او التثلث الصبغي 21 هو الشذوذ الكروموسومي الأكثر شيوعًا عند الولادة. غالبًا ما يرتبط بعييب في القلب. هناك تشوهات شديدة وأخرى أقل. تمثل أمراض القلب الخلقية، من خلال تواترها وشدتها، مشكلة طبية كبيرة لدى الأطفال المصابين بمتلازمة داون. حتى الآن ، يجب أن يكون لجميع الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون الذين يولدون الحق في إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية للقلب مما يجعل من الممكن تأكيد ما إذا كان هناك تشوه أم لا. تهدف هذه الدراسة إلى وصف العلاقة بين أمراض القلب الخلقية و متلازمة داون ، وهي دراسة بأثر رجعي لـ 95 مريضًا تم إدخالهم إلى المستشفى في قسم الأطفال A أو في قسم حديثي الولادة في الأم والطفل EHS. تلمسان على مدى 3 سنوات من يناير 2017 إلى ديسمبر 2019. وشملت هذه الدراسة الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون الذين أكدوا أمراض القلب الخلقية. تم استبعاد جميع الشذوذات القلبية المكتسبة. كان ظهور أعراض المرض في غالبية المرضى في الفترة ما بين 6 أشهر وسنة واحدة ، مع هيمنة طفيفة من الرجال. الاضطرابات التنفسية المحمومة وزراق الدم هي الأعراض الرئيسية التي تكشف عن تشخيص أمراض القلب لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة داون. الأمراض القلبية من نوع التحويلة اليمنى السائدة هي السائدة ، حيث يكون التواصل بين البطين هو الأكثر شيوعًا. في هذه الدراسة تلقى 43٪ من المرضى العلاج الطبي ، وخضع 21٪ من المرضى لعملية جراحية. لاحظنا أيضًا حدوث 5 حالات وفاة من أصل 14 مصابًا بمتلازمة داون نتيجة للمضاعفات التي تسببها.

في النهاية ، يمكن للوقاية عن طريق الفحص المنتظم قبل الولادة لدى الأمهات المسنات بشكل خاص أن تسمح حتى بالتدبير المبكر لأمراض القلب لدى الأطفال المصابين بمتلازمة داون لتجنب العناية بهم في مرحلة المضاعفات. أدى تحسين الإدارة الجراحية لأمراض القلب هذه على مدار العشرين عامًا الماضية إلى زيادة متوسط العمر المتوقع ونوعية الحياة بشكل كبير للأشخاص الذين يعانون من متلازمة داون.