

# Mécanismes embryologiques et génétiques des malformations des gros vaisseaux de la base du cœur

Damien Bonnet<sup>1</sup>, Stéphane Zaffran<sup>2</sup>, Robert Kelly<sup>3</sup> et Fanny Bajolle<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes – M3C, Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75000 Paris, France

<sup>2</sup> Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle, INSERM UMR S910, Faculté de Médecine de la Timone, 13000 Marseille, France

<sup>3</sup> Institut de Biologie du Développement de Marseille – Luminy, IBDML – CNRS UMR 6216, 13000 Marseille, France

Auteur correspondant : Damien Bonnet, [damien.bonnet@nck.aphp.fr](mailto:damien.bonnet@nck.aphp.fr)

Reçu le 14 février 2009

**Résumé** – L'embryologie génétique des cardiopathies congénitales a évolué depuis l'anatomie segmentaire sur coupes d'embryons vers une embryologie moléculaire dont l'objectif est de donner une vision dynamique du cœur en développement. L'utilisation de techniques d'ablation, de lignées transgéniques et d'analyse clonale a permis l'identification de plusieurs lignées cellulaires contribuant à la formation du cœur ainsi qu'à la définition de leurs rôles respectifs. L'approche « mécanistique » des anomalies des gros vaisseaux a produit de nouveaux concepts tels que l'origine commune de cardiopathies anatomiquement différentes, la notion de spectre de gravité pour les cardiopathies obstructives gauches, ou encore la notion de séquence de développement pour les isomérismes. La mise en évidence de la rotation du myocarde au niveau de la base des gros vaisseaux a permis de comprendre l'origine de la transposition des gros vaisseaux et de faire évoluer la classification mécanistique en définissant un groupe d'anomalies segmentaires de la latéralité. L'hétérogénéité génétique des cardiopathies congénitales est en grande partie sous-tendue par l'hétérogénéité de leurs mécanismes.

**Mots clés** : Cardiopathies congénitales / embryologie / conotruncal / transposition des gros vaisseaux

**Abstract** – Embryological and genetic mechanisms of cardiac great arteries malformations.

Developmental genetics of congenital heart diseases have evolved from analysis of embryonic hearts towards molecular genetics of cardiac morphogenesis with a dynamic view of cardiac development. Ablation techniques, transgenic animal models and clonal analysis of the developing heart led to identification of different cardiac lineages and their respective roles. The mechanistic approach for great arteries anomalies has led to emerging concepts such as common embryological origin of anatomically different cardiac defects, phenotypic continuum of left heart obstructive defects, or developmental algorithms for cardiac isomerisms. Recent experiments that demonstrated the myocardial rotation of the outflow tract in mouse embryos led to a better understanding of the origin of transposition of the large arteries. This has also raised the hypothesis of a new group of congenital heart anomalies defined as laterality defects limited to a segment of the embryonic heart. These results confirm that genetic heterogeneity of congenital heart defects is related to the heterogeneity of the mechanisms that finally produce the same phenotype.

**Key words**: Congenital heart diseases / embryology

Les malformations des gros vaisseaux, aorte et artère pulmonaire, sont d'une très grande variété anatomique. Elles surviennent de façon isolée ou associée à des anomalies intracardiaques, en particulier des voies d'éjection du ventricule droit ou du ventricule gauche. D'autres sont des anomalies purement vasculaires touchant essentiellement les artères pulmonaires mais aussi l'aorte et ses branches. Elles sont essentiellement associées à des mutations dans des gènes codant pour des protéines de structure de la paroi artérielle telles que l'élastine dans le syndrome de Williams et Beuren ou la fibrilline dans le syndrome de Marfan et ses formes cliniques apparentées. Ces anomalies de la paroi vasculaire et de son développement ne seront pas évoquées ici.

Ces deux dernières décennies ont été riches d'enseignements nouveaux concernant le développement du cœur. Autrefois, notre connaissance du développement cardiaque était essentiellement fondée sur l'analyse de coupes sériées d'embryons et de reconstructions en trois dimensions permettant de clarifier l'anatomie de certaines régions d'interprétation difficile sur de simples coupes. L'utilisation de ces techniques ne permet pas de suivre le destin d'un groupe de cellules ni de distinguer précisément les mécanismes de développement d'une chambre cardiaque donnée, de la jonction auriculo-ventriculaire ou encore de la voie efférente. L'utilisation de techniques moléculaires a révolutionné toutes ces approches. L'analyse clonale du cœur de mammifère, à l'aide de souris transgéniques, permet de pister une cellule et ses cellules filles dans le cœur en développement (Buckingham *et al.*, 2005). Grâce à ces méthodes, il a été montré que le concept de développement cardiaque fondé sur la « segmentation » du cœur embryonnaire est loin d'être adapté. Autrement dit, la notion de tube cardiaque primitif découpé en segments ayant un destin prédéfini est fautive. Aujourd'hui, il est admis que les différentes portions du cœur en développement sont ajoutées de façon séquentielle au tube cardiaque primitif linéaire dérivé du croissant cardiaque primitif, ce dernier fournissant le contingent cellulaire pour le futur ventricule gauche uniquement (Sugishita *et al.*, 2004). Nous verrons ici comment ont évolué les concepts de la cardiogenèse et comment cette évolution a conduit à analyser différemment certaines malformations congénitales des gros vaisseaux en termes de mécanismes embryologiques.

### **Approche « mécanistique » des malformations des gros vaisseaux de la base du cœur**

Les stratégies de clonage positionnel des gènes en cause dans les cardiopathies congénitales familiales

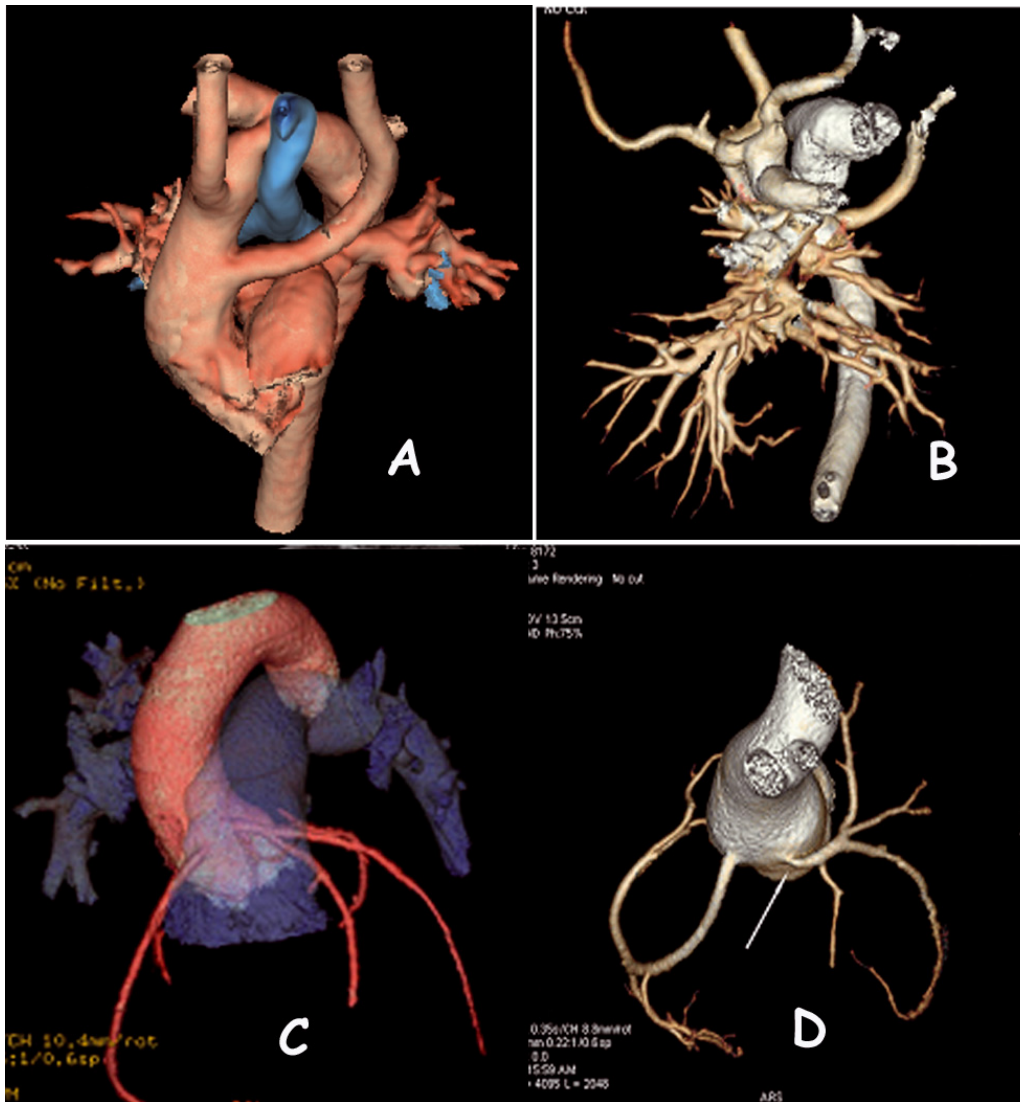
ont débuté difficilement du fait de la rareté des formes récurrentes mais aussi du fait de l'idée prévalente dans les années 90 du caractère multifactoriel des cardiopathies congénitales. Les choses ont évolué avec l'approche des malformations des gros vaisseaux à partir de leur origine embryologique.

Les expériences d'ablation des cellules de la crête neurale chez l'embryon de poulet, l'utilisation du modèle des chimères caille-poulet, puis l'utilisation de marqueurs moléculaires sur ces modèles ont fait naître le concept que la perturbation d'un mécanisme embryonnaire du développement cardiaque pouvait produire des phénotypes cardiaques différents (Kirby & Waldo, 1995). L'exemple des cardiopathies conotruncales observées dans la microdélétion du chromosome 22q11 confirme chez l'homme ce concept. En effet, chez les enfants porteurs de cette anomalie cytogénétique, la cardiopathie intéresse toujours la voie efférente ou les arcs aortiques (Goldmuntz *et al.*, 1998). Ce concept s'énonce de la façon suivante : une anomalie moléculaire conduit à un groupe de cardiopathies, potentiellement hétérogène anatomiquement, mais homogène en terme de mécanisme embryologique.

La seconde notion dérivée de cette approche mécanistique est celle de continuum phénotypique. Dans les familles d'enfants présentant une hypoplasie du cœur gauche, il était déjà connu que certains apparentés avaient une forme moins sévère de cardiopathie telle qu'une coarctation ou un rétrécissement aortique valvulaire avec ou sans bicuspidie aortique (McBride *et al.*, 2005). Le concept de continuité au sein d'un spectre de gravité de ces différentes malformations en a été déduit. L'examen attentif des apparentés des patients avec une cardiopathie obstructive gauche a permis d'affirmer le mode de transmission dominant de ces anomalies de la voie gauche ; l'identification récente de mutations dans le gène *NOTCH1* a confirmé cette hypothèse (Garg *et al.*, 2005).

À l'évidence, les cardiopathies intéressant les gros vaisseaux sont hétérogènes génétiquement. Ainsi pour les cardiopathies conotruncales, de nombreux gènes ont été impliqués, qu'ils soient mutés ou absents du fait d'un syndrome microdélétionnel chez l'homme, ou que leur rôle crucial ait été identifié dans le développement de la voie efférente dans des modèles murins. Certains, tel que *PAX3*, sont directement impliqués dans la migration des cellules de la crête neurale, d'autres s'expriment préférentiellement dans le second champ cardiaque (*TBX1*) ou jouent un rôle dans le développement vasculaire (*JAGGED1*) (Baldini, 2005).

L'hétérogénéité génétique a permis d'établir des corrélations phénotype-génotype. Outre l'intérêt pratique de celles-ci pour l'optimisation de la prise en charge périnatale, ces corrélations ont ouvert



**Fig. 1.** Malformations des gros vaisseaux – exemples : A- Aorte encerclante ou circonflexe. B- Malformation complexe des artères pulmonaires dans un poumon en fer à cheval. C- Coronaire gauche naissant du sinus droit en arrière de l'artère pulmonaire. D- Sténose de la coronaire gauche dans une transposition des gros vaisseaux.

d'autres voies. Nous évoquerons brièvement quelques exemples. L'anatomie artérielle des atrésies pulmonaires avec communication interventriculaire est particulière chez les patients ayant une microdélétion du chromosome 22q11. Elle est le plus souvent complexe, faite de collatérales aorto-pulmonaires multiples alors que chez les patients exempts de ce syndrome, les deux branches sont habituellement harmonieuses et confluentes (Chessa *et al.*, 1998). Plusieurs pistes ont été suivies pour expliquer cette variabilité du phénotype : perturbation du développement de type fractal des vaisseaux pulmonaires, anomalie artérielle pulmonaire variable en rapport avec un événement de type « catastrophe » (interaction entre cellules de la

crête neurale et milieu de migration équivalent d'un mécanisme de percolation) ou encore rôle de gènes modificateurs tel que celui du VEGF (Stalmans *et al.*, 2003). L'interaction forte entre l'hémodynamique du cœur foetal - fonctionnant non pas en série mais en parallèle - et la morphogénèse a offert quelques surprises. En tentant de réduire le débit cardiaque à l'entrée de la partie droite du cœur de poulet et espérant produire une hypoplasie ventriculaire droite, Hogers a obtenu une cardiopathie de la voie efférente du cœur de type ventricule droit à double issue (Hogers *et al.*, 1995). Le mécanisme proposé est une restructuration des circuits sanguins à l'intérieur du cœur en développement ayant pour conséquence une altération



isolée qui correspond anatomiquement à une inversion ventriculaire simple. Cette hypothèse est renforcée par la co-existence au sein de certaines familles de doubles discordances et de transposition des gros vaisseaux. D'autre part, l'analyse de mutants murins *Pitx2c*<sup>-/-</sup> montre que certains ont des cardiopathies différentes de la transposition des gros vaisseaux : ventricule droit à double issue ou tronc artériel commun (Bajolle *et al.*, 2006). Ces deux dernières malformations des gros vaisseaux, clairement observées dans les défauts de migration des cellules de la crête neurale, sont aussi des anomalies de la rotation myocardique ou des défauts de latéralité segmentaires. Ces constatations amènent à l'hypothèse selon laquelle l'hétérogénéité génétique de ces cardiopathies est sous-tendue par l'hétérogénéité des mécanismes embryologiques. Une cardiopathie congénitale donnée peut donc appartenir à différents groupes de la classification mécanistique.

## Conclusion

Les malformations des gros vaisseaux de la base du cœur sont dues à une grande variété d'anomalies de la morphogenèse cardiaque. L'identification des mécanismes embryonnaires produisant les phénotypes cardiaques connus chez l'homme a des conséquences pratiques directes sur les méthodes d'évaluation et de diagnostic de ces malformations mais aussi sur leur prise en charge médico-chirurgicale. L'intérêt des approches qui se sont succédées pour tenter de classer les malformations des gros vaisseaux en groupes homogènes embryologiquement est de présenter des failles qui pourraient ouvrir de nouvelles perspectives de recherche. Enfin, si les modèles murins ont peu apporté à l'identification des gènes de cardiopathies congénitales humaines, ils ont contribué de manière essentielle à la compréhension des mécanismes embryologiques du développement cardiaque et il est probable qu'il faudra les utiliser pour progresser dans la caractérisation phénotypique des cardiopathies humaines.

## Références

- Bajolle F., Zaffran S., Kelly R.G., Hadchouel J., Bonnet D., Brown N.A., Buckingham M.E., Rotation of the myocardial wall of the outflow tract is implicated in the normal positioning of the great arteries. *Circ Res*, 2006, 98, 421–428.
- Baldini A., Dissecting contiguous gene defects: TBX1. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15, 279–284.
- Buckingham M., Meilhac S., Zaffran S., Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet*, 2005, 6, 826–835.
- Chessa M., Butera G., Bonhoeffer P., Iserin L., Kachaner J., Lyonnet S., Munnich A., Sidi D., Bonnet D., Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart*, 1998, 79, 186–190.
- Clark E.B., Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol*, 1996, 20, 465–472.
- Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R., King I.N., Grossfeld P.D., Srivastava D., Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*, 2005, 437, 270–274.
- Goldmuntz E., Clark B.J., Mitchell L.E., Jawad A.F., Cuneo B.F., Reed L., McDonald-McGinn D., Chien P., Feuer J., Zackai E.H., Emanuel B.S., Driscoll D.A., Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32, 492–498.
- Goldmuntz E., Bamford R., Karkera J.D., de la Cruz J., Roessler E., Muenke M., CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet*, 2002, 70, 776–780.
- Hogers B., De Ruiter M.C., Baasten A.M., Gittenberger-de Groot A.C., Poelmann R.E., Intracardiac blood flow patterns related to the yolk sac circulation of the chick embryo. *Circ Res*, 1995, 76, 871–877.
- Hove J.R., Köster R.W., Forouhar A.S., Acevedo-Bolton G., Fraser S.E., Gharib M., Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. *Nature*, 2003, 421, 172–177.
- Kirby M.L., Waldo K.L., Neural crest and cardiovascular patterning. *Circ Res*, 1995, 77, 211–215.
- McBride K.L., Pignatelli R., Lewin M., Ho T., Fernbach S., Menesses A., Lam W., Leal S.M., Kaplan N., Schliekelman P., Towbin J.A., Belmont J.W., Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: Segregation, multiplex relative risk, and heritability. *Am J Med Genet A*, 2005, 134A, 180–186.
- Mégarbané A., Salem N., Stephan E., Ashoush R., Lenoir D., Delague V., Kassab R., Loiselet J., Bouvagnet P., X-linked transposition of the great arteries and incomplete penetrance among males with a nonsense mutation in ZIC3. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8, 704–708.
- Stalmans I., Lambrechts D., De Smet F., Jansen S., Wang J., Maity S., Kneer P., von der Ohe M., Swillen A., Maes C., Gewillig M., Molin D.G., Hellings P., Boetel T., Haardt M., Compennolle V., Dewerchin M., Plaisance S., Vlietinck R., Emanuel B., Gittenberger-de Groot A.C., Scambler P., Morrow B., Driscoll D.A., Moons L., Esguerra C.V., Carmeliet G., Behn-Krappa A., Devriendt K., Collen D., Conway S.J., Carmeliet P., VEGF: a modifier of the del22q11 (DiGeorge) syndrome? *Nat Med*, 2003, 9, 173–182.
- Sugishita Y., Watanabe M., Fisher S.A., The development of the embryonic outflow tract provides novel insights into cardiac differentiation and remodeling. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14, 235–241.