



**HAL**  
open science

# Évaluation du suivi anténatal et postnatal des CIV foetales aux CPDPN de Nice et de Marseille

Alice Turgot

► **To cite this version:**

Alice Turgot. Évaluation du suivi anténatal et postnatal des CIV foetales aux CPDPN de Nice et de Marseille. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03113723

**HAL Id: dumas-03113723**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03113723>**

Submitted on 18 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE



UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du suivi anténatal et postnatal  
des CIV fœtales aux CPDPN De Nice et de  
Marseille**

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2020 à 18 heures

A la Faculté de Médecine de Nice

**Par Madame Alice TURGOT**

**Née le 19 août 1993 à Roubaix (59)**

**JURY**

**Président :** Madame le Professeur Véronique PAQUIS

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER

Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Madame le Docteur Pamela MOCERI

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Cynthia TRASTOUR

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

### Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)



## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRÉNESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

# REMERCIEMENTS

## **Madame le Professeur Véronique PAQUIS**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, je vous en remercie sincèrement. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

## **Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité tout au long de mon parcours de gynécologie médicale. Apprendre à vos côtés lors des visites le jeudi dans le service a été très enrichissant. Soyez assuré de mon profond respect

## **Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour votre accompagnement durant ces années d'internat et de l'énergie que vous déployez pour le service.

## **Madame le Docteur Pamela MOCERI**

Vous avez accepté d'être membre de ce jury et je vous en remercie. Je ne pouvais imaginer soutenir une thèse mêlant médecine fœtale et cardiologie pédiatrique en votre absence. Merci pour votre aide pour mon recueil de données. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond respect

## **Madame le Docteur Cynthia TRASTOUR**

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail. C'est depuis mon stage au sein de l'équipe du CPDPN que j'ai compris que le diagnostic prénatal me passionnait. Merci pour toutes les longues heures de relecture, ton soutien et ta rigueur pour l'écriture de cette thèse. Je souhaite que tu trouves dans ce travail ma sincère reconnaissance.

Je tiens également à remercier ...

## **Madame le Docteur Florence BRETTELLE**

Je vous remercie pour votre confiance et pour m'avoir accordé l'accès aux données du CPDPN de l'hôpital de la Timone à Marseille.

## **Madame le Docteur Cornélie SUARD**

Je te remercie pour m'avoir donné accès à ton recueil de données de ta thèse présentée en 2018. Merci également pour ta disponibilité.

## **Monsieur le Docteur LEPORATI Julien**

Je vous remercie pour vos conseils sur ma thèse et pour vos explications de physiopathologie cardiaque.

Merci à toutes les personnes qui m'ont aidé dans cette thèse :

- les échographistes libéraux notamment pour le recueil de données : Dr BEDEL, Dr COLTRI, Dr FONTANAROSA, Dr SAIDI, Dr BENOIT, Dr DEBBABI, Dr MELOT, Dr FARAJ, Dr BOUILLER, Dr ERNOULT, Dr FOUQUES, Dr SAUVADET, Dr CALLEJON, Dr DEBONO.
- Merci Cathy pour ta patience et pour ton aide pour les dossiers du CPDPN, et pour le logiciel Lenal. Travailler avec toi dans la bonne humeur a été un plaisir.
- Merci Khaoula pour tes réponses à mes nombreuses questions de génétique jour et nuit toujours dispo ! J'ai beaucoup appris grâce à toi au CPDPN. Je me souviendrai de nos consultations CPDPN du mercredi après-midi en binôme.
- Merci Amandine pour ta forte implication dans l'équipe du CPDPN. Je me souviendrai de nos nocturnes toi pour le recueil d'activités, et moi pour le recueil de données. J'espère que tu continueras à t'épanouir dans ton travail comme tu le fais maintenant.
- Merci aux secrétaires du CPDPN de la Timone qui ont été très accueillantes lors de mes 10 jours passés dans leur service pour le recueil de données.

### A ma famille

**A toi Robin**, ces quelques lignes ne suffiront pas à exprimer toute ma joie de vivre à tes côtés. Tu es LA, toujours à m'épauler, à me conseiller, à me faire rire, à me cultiver, et à me bousculer, à me « moukater » Ah, tu en fais un sacré de réunionnais...et en plus avec une ch'ti, ça décaroche parfois ! Merci pour tes bons petits plats et toute l'énergie que tu mets à t'occuper de moi. Puissent nos projets se concrétiser et qu'on aille ensemble dans le grand Ouest pour une nouvelle vie bientôt (enfin si mon calcul mental de nombre de km est bon).

**A toi Maman**, la number 1. Merci pour ta légendaire patience à m'écouter, à me soutenir depuis le tout début, aux longs appels téléphoniques du dimanche soir, aux valeurs que tu m'as inculquées. Hâte que l'on puisse de nouveau échanger et philosopher sur la vie pendant des heures autour d'un thé et d'un carrot cake. C'est grâce à toi que j'ai pu accomplir mes années d'étude. MERCI

**A toi Dad**, mon coach. A tous tes petits sms signés daddy, à ta fameuse question « et la thèse ? », au plus sportif de nous 5 (promis je vais me remettre à la course !), à tes connaissances géopolitiques qui en détrônent plus d'un, à tes collections bizarroïdes de poignées de porte et de petites tasses Empire, tu es unique, ne change pas.

### **A mes frères et sœurs**

**A toi ma clairette**, ma petite sœur qui a bien grandi et qui est devenue un peu la féministe de la famille ! Je suis fier de toi. Merci pour avoir supporté tous ces moments « portés sur Alice », bientôt viendra ton tour. Qui sait, peut-être te décideras tu à porter aussi une toge, mais pour toi ça sera pendant toute ta carrière ? (tu m'enverras un GIF pour me tenir au courant).

**A toi Pierre**, mon frère parti s'exiler tout là-bas à Francfort, qui sait, peut-être un jour tu t'installeras un peu plus dans le Sud. On n'oublie pas de se reprogrammer un jour un voyage au Moyen-Orient.

## **A mes grand-parents**

**A Mutti**, je suis ravie que notre correspondance épistolaire soit toujours d'actualité. Tu sais combien je t'admire et que tu es un exemple de vie pour moi. Pourvu qu'on se revoie vite pour parler musique !

**A Papi et Mamie**, vous me faites un honneur de vouloir venir à la thèse de votre petite fille en voiture de Normandie. Et non papi, finalement je ne serai pas vétérinaire, désolé ! Je suis ravie d'avoir des grands-parents comme vous qui sont toujours là pour rassembler notre grande famille.

**A Isa**, « ma tante vénérée » tu es une des personnes la plus humaine, sensible, et honnête que je connaisse. On rigole toujours avec toi. Merci pour ton soutien depuis toutes ces années, merci d'être venue récemment me voir jusqu'à Nice.

**A Jo**, « mon oncle Gandhi », et à ton calme pendant les débats politiques animés dans la famille. Je suis contente qu'on ait une complicité qui grandisse année après année.

**A mes autres oncles et tantes** : Régine, Alain, Laurent, Catherine, Véronique, Vincent

**A mes cousins/cousines** : Babou, Florian, Diane, Léa, Thomas, Aurore, Alizée, Océane

## **A la famille Lamberte**

A toi **Mitia**, pour ton écoute, ta réflexion, ton émerveillement à 80 ans pour toutes les belles choses de la vie. Je suis heureuse de te connaître, on n'a pas fini de parler de la Grèce je crois !

**A Philippe & Hélène**. Je pense avoir une sacrée chance d'être aussi bien acceptée et aimée par votre famille très unie. Merci pour votre générosité si grande et votre humour. Merci pour votre intérêt à ce que je fais, à ce qui me passionne mais qui peut en fatiguer plus d'un lorsque je raconte mes cours de DIU le soir... Vivement qu'on se réunisse tous.

**Théo**, un jour je ferai une thèse de Maths.

Merci **Mats** pour tes conseils Vendée Globe

Merci à **Cloé et Damien** qui sont toujours partants pour participer à nos jeux et qui ont des petits à la maison qui sont exceptionnels, hein Gaël et Rozenn ?

## **A mes amis**

**Au groupe des 5** : mes lilloises préférées : Marion ma petite maman et confidente, toujours à l'écoute et de bon conseil, Clémence, qui a toujours des bons plans pour aller voir des expos ou faire des balades, Ombeline et nos voyages là où personne n'ose jamais s'aventurer (on refera hein ?!), Manon qui est la bonne blagueuse de la bande et qui a toujours la forme et ne se plaint jamais. Vous savez que vous êtes les bests, vivement qu'on puisse se réunir bientôt. Je ne vous remercierai jamais assez de votre surprise en fin octobre 2020...

A mes **copains externes lillois** qui passent eux aussi leur thèse chacun leur tour : Titi, Claire Charlotte, Mélanie, Sandy baby, Stoup, Clément, Victor, Elise.

**A Florian** (future confrère gygy, merci pour tes réponses sur les CIV !)

**A Juju**, promis je vais venir faire un tour à Grenoble, on en profitera pour refaire de l'escalade.

**A Apolline**, mon amie depuis le plus jeune âge ; bientôt on refera des 4 mains au piano.

A **Aliette/Oriane/Blandine/Solène** la team bonne ambiance !!

A mes **copains de l'internat de l'Archet** : Manon, Yoann, Johanna, Jimmy, Florian, Romain, Ewa, Romain, Rayana, Gauthier, Walid, Alexandre, Izza, Margaux, Morgane.

A mes amis médecins ougandais : à **Fred, Jovia, Paul**, merci pour vos leçons de vie.

### A tous mes collègues de travail

A **la team gynéco l'Archet** et nos petits pique-niques dans le « jardin de la salle de naissance » avec Chris, Camille (s), Mari-Cé, Morgane.

A **l'équipe d'endocrino** de choc : Manon, Hélène et Cloé vous êtes plus que des co-internes, c'est bien dommage qu'on ne se voie plus, mais on avait bien rigolé à 4 !

A **l'équipe de Draguignan** : merci à Pauline, («Alice, le corps calleux ça ne soit pas au 1<sup>er</sup> trimestre ne cherche pas»), Galina, Vanessa et à toute l'équipe des secrétaires : Ophélie (Courage ! ) Sophie... Merci aux sages-femmes échographistes de là-bas où j'ai beaucoup appris !

A **l'équipe de Grasse du moment** : merci à Anne-Sophie pour m'avoir fait confiance, à Marion (merci pour toutes tes astuces de consultation !), à Nicolas et à sa intérêt contagieux pour le DPN, à Alexandra, Louise, Alexiane, Mareva, , Julie, Anais, Hermine, Edouard, Gary, Amelie.

Merci à **toi Bettina**, mon mentor et exemple en échographie. J'ai tellement adoré les mardis au CPDPN avec toi ! Je me souviens aussi de tes petits sms surprises avec tes questions pour un champion d'échographie, des articles d'échographies lus en mangeant en 10 minutes top chrono. J'ai eu de la chance d'être formée par toi.

A **l'équipe de PMA** : Samir et les consultations du jeudi où j'apprenais beaucoup, merci pour ta pédagogie. Merci au Dr Isnard et à sa bienveillance, à Sarah, à Jellila pour ta bonne humeur et ta gentillesse, à Ines merci pour tes conseils de thèse, et merci d'avoir été ma « guide » pour l'internat. Merci Cathy pour ta douceur, ton écoute, et pour ton aide pour programmer les stims (et merci pour le sac ! bientôt on se retrouvera au sport). Merci à vous Mauricette, vous égayez les mardis en PMA avec votre bonne humeur contagieuse, merci pour m'avoir partagé toute votre expérience. Merci aussi à vous Corinne et Emeline. Merci au Dr Lizan, je me souviendrai de votre technique parfaite pour vos ponctions, et bon vent pour la suite ! Merci à tous les biologistes et techniciens du laboratoire

Dédicace spécialement pour **toi Mathilde**, merci pour ta folie, ton relativisme, et pour tes conseils « pratique » comme imprimer une thèse pour les nuls en 10 mots.

Merci à toi **Clélia**, j'admire ta pratique d'échographie et de PMA, merci pour toutes tes explications, on se recroisera c'est sûr...

# TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION .....	16
II.	MATERIEL ET METHODES .....	21
	1. Critères d'inclusion et objectifs de l'étude.....	21
	2. Recueil de données .....	22
	a) Sources pour l'extraction des données .....	22
	b) Données collectées.....	23
	3. Analyses statistiques .....	25
III.	RESULTATS.....	26
	1. Population .....	26
	a) Sélection de la population (Figure 7) .....	26
	b) Antécédents et caractéristiques de la population maternelle (Tableau 2).....	28
	c) Clarté nucale et marqueurs sériques de la T21.....	31
	2. Caractéristiques des CIV .....	31
	3. Résultats de l'amniocentèse / biopsie de trophoblaste en fonction des différents types de la CIV .....	35
	a) Lors d'une CIV isolée (Tableau 3) .....	35
	b) Lors d'une CIV multiple .....	36
	c) Lors d'une CIV associée à une cardiopathie .....	36
	d) Lors d'une CIV incluse dans un ensemble polymalformatif .....	38
	4. Résultats des analyses génétiques effectuées en postnatal en fonction du type de la CIV .....	42
	a) A la suite de l'examen foetopathologique .....	42
	b) Sur l'enfant né vivant .....	43
	5. Issue de grossesse de la population de la 1 <sup>ère</sup> partie (Figure 8) .....	44
	a) Les IMG (n=62, soit 20.4%).....	44
	b) Les MFIU (n= 9, soit 3.0%).....	45
	c) Les nouveau-nés (n=231, soit 76.0%).....	46
	d) Devenir des enfants durant la 1 <sup>ère</sup> année.....	47
	6. Issue de grossesse de la population de la 2 <sup>ème</sup> partie (Figure 9).....	49
	7. Caractéristiques de la population .....	51
	8. Evolution de la CIV isolée (Figure 10, n=74).....	51
	a) 2.1 Lors de l'échographie anténatale du 3 <sup>ème</sup> trimestre .....	51
	b) Lors de l'échographie en maternité .....	52
	c) Lors de l'échographie à 1 an.....	53
	d) Impact de l'anévrysme du septum inter membraneux (SIM) sur la disparition de la CIV périmembraneuse isolée (n=59) .....	54

9. Prise en charge médicale et chirurgicale des CIV isolées (Tableau 4, n=74).....	55
IV. DISCUSSION .....	57
1. Résultats principaux de l'étude .....	57
a) CIV isolée et analyses génétiques .....	57
b) CIV multiple et analyses génétiques.....	62
c) CIV associée à une cardiopathie et/ou à une malformation extra-cardiaque .....	62
d) Issues de grossesse.....	66
e) Evolution des CIV isolées.....	67
f) Evolution de la CIV périmembraneuse en fonction de la présence d'un anévrisme du SIM	70
g) Prise en charge médicale et chirurgicale des CIV isolées.....	70
2. Biais et limites de l'étude .....	71
3. Points forts de l'étude .....	73
4. Perspectives de travail.....	73
a) L'échographie : plus précoce et plus innovante pour le dépistage des CIV .....	73
b) Origine génétiques des CIV .....	75
V. Conclusion .....	77

# **Abréviations**

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN  
AOU : artère ombilicale unique  
APHM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille  
APSO : Atrésie pulmonaire à septum ouvert  
BT : biopsie de trophoblaste  
CAV : Canal atrio-ventriculaire  
CC : Cardiopathie congénitale  
CHU: centre hospitalo-universitaire  
CIA : Communication inter-auriculaire  
CIV : Communication interventriculaire  
CN : clarté nucale  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CNV : Copy Number Variation  
CoA : Coarctation de l'aorte  
CPDP : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal  
DPN : Diagnostic pré natal  
Echographie T3 : échographie anténatale du 3<sup>ème</sup> trimestre  
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization  
HAS: haute autorité de santé  
IAA : interruption de l'arche aortique  
IMG : Interruption Médicale de Grossesse  
INDS : institut national des données de santé  
MFIU : Mort Fœtale In Utero  
OPN : os propres du nez  
PACA : Provence-Alpes-Côte-d'Azur  
RCIU : retard de croissance intra utérin  
SA : Semaine d'Aménorrhée  
SIV : septum interventriculaire  
TAC : tronc artériel commun  
TGV : Transposition des gros vaisseaux  
VDDI : ventricule droit à double issue  
VG : Ventricule gauche  
VD : ventricule droit



# I. INTRODUCTION

Les Communications inter-ventriculaires (CIV) sont des malformations cardiaques qui se caractérisent par un défaut au niveau du septum interventriculaire (SIV) (1). En général, lorsque la CIV est isolée, le shunt droit-gauche qu'elle engendre n'a que peu d'impact sur le fœtus (la pression du ventricule gauche (VG) est peu différencié de la pression du ventricule droit (VD) in utero) et il n'y a pas de retentissement péjoratif sur le déroulement de la grossesse (2).

Suivant les différents types de CIV et de la taille du défaut, les CIV isolées peuvent se refermer spontanément dès la période anténatale, jusqu'à l'adolescence. C'est notamment le cas des CIV musculaires où seulement 7.7 % d'entre elles persistent à l'âge de 3 ans (3) (4).

A la naissance, la 1<sup>ère</sup> respiration du nouveau-né et le clampage du cordon induisent une augmentation soudaine de la pression du VG et une diminution des pressions pulmonaires, engendrant une inversion du shunt qui devient gauche-droit (1). Lorsque la CIV est petite, la pression pulmonaire reste normale ou très peu élevée, et le shunt gauche-droit est modéré. Lorsque la CIV est large et importante, le shunt gauche-droit devient important et peut entraîner une hypertension pulmonaire de débit, une augmentation des résistances vasculaires artérielles pulmonaires, une augmentation de la pression du VD et une hypertrophie du VD. Des symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée lors de l'alimentation, faible prise de poids, retard de croissance) peuvent alors apparaître progressivement à l'âge de 4-6 semaines. L'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire peut également provoquer un shunt bidirectionnel, puis un changement de direction du shunt (du VD au VG), aboutissant au passage du sang désoxygéné vers la circulation systémique (syndrome d'Eisenmenger).

Les CIV se constituent très tôt au cours de la vie embryonnaire lors de la formation du septum interventriculaire, entre le 44<sup>e</sup> et le 50<sup>e</sup> jour de gestation (5). Sur un plan embryologique et anatomique, le septum interventriculaire (SIV) est composé de 4 parties (figure 1) : le septum trabéculé, le septum d'admission, le septum conal, et le septum membraneux (6).

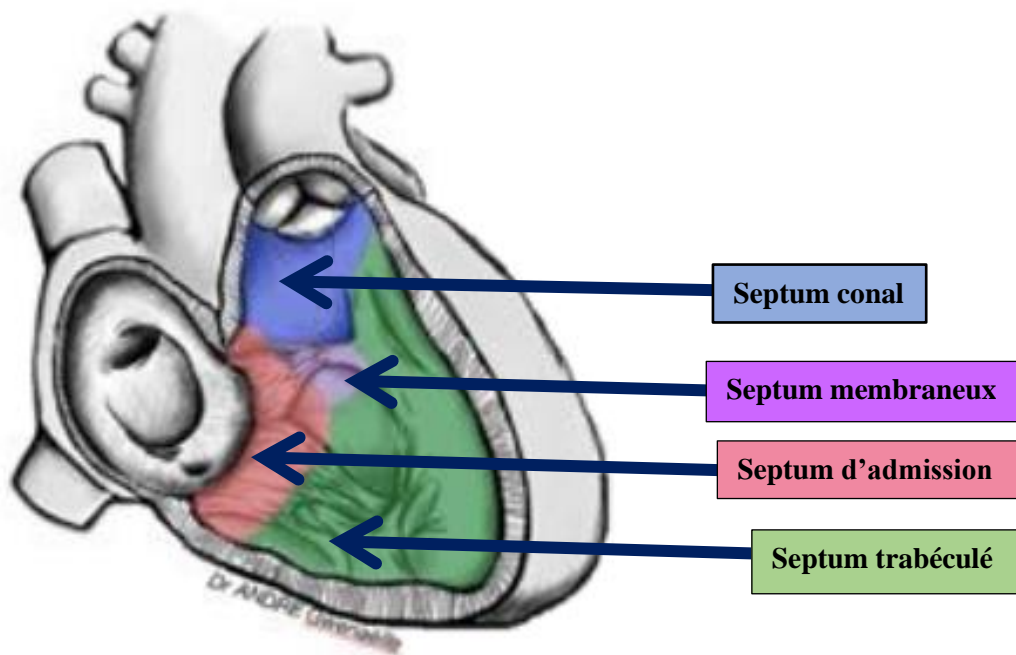


Figure 1. Le septum inter-ventriculaire (7)

La CIV résulte de l'absence ou de la formation incomplète de l'un des 4 composants du SIV :

- septum trabéculé : CIV musculaire (figure 2)

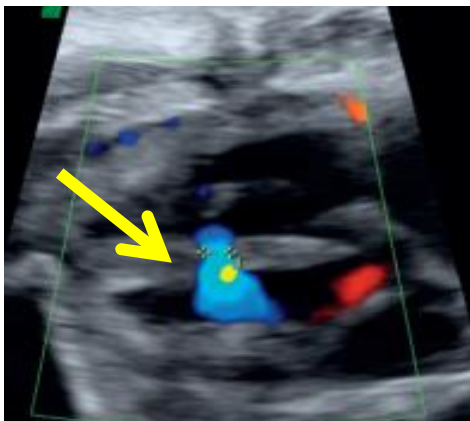


Figure 2. Représentation échographique d'une CIV musculaire (8)

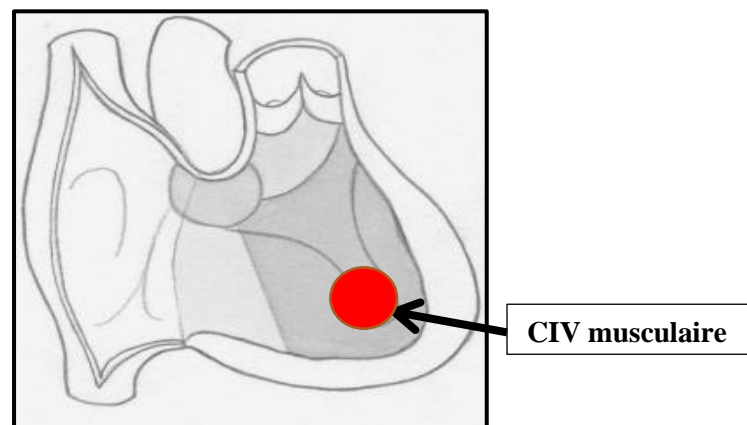


Figure 2bis. Représentation schématique d'une CIV musculaire

- septum d'admission : CIV d'admission (figure 3)



Figure 3. Représentation échographique d'une CIV d'admission (9)

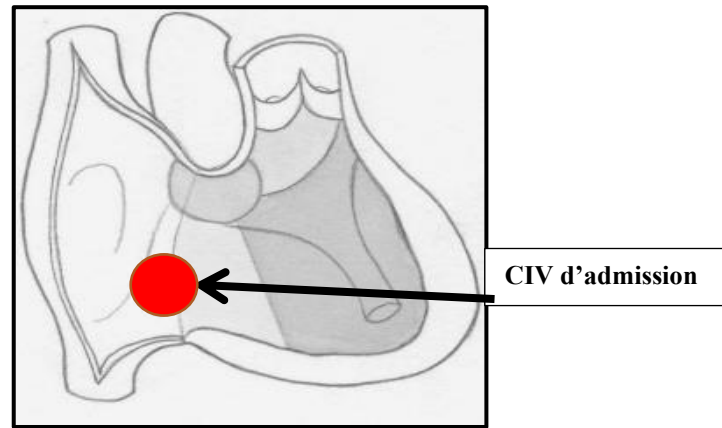


Figure 3bis. Représentation schématique d'une CIV d'admission

- septum conal (au niveau de la voie d'éjection, de l'« outlet ») : soit CIV conoventriculaire (aussi dit CIV de malalignement) (figure 4), soit CIV infundibulaire (figure 5)

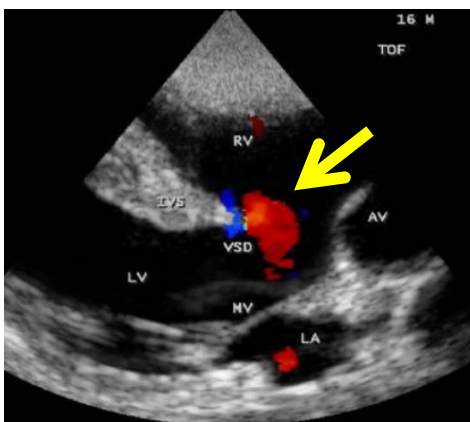


Figure 4. Représentation échographique d'une CIV conoventriculaire (10)

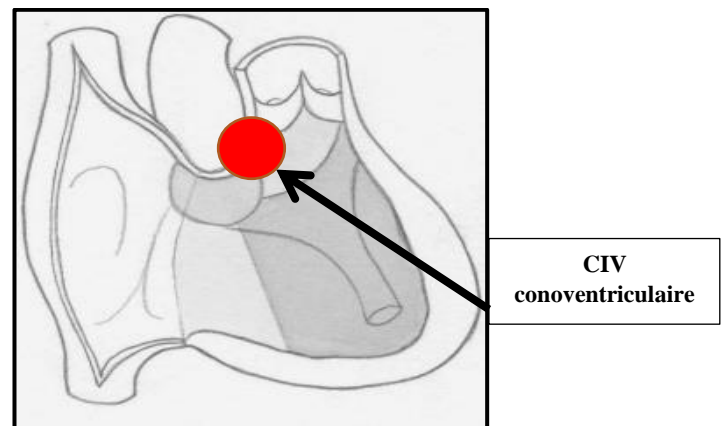


Figure 4 bis. Représentation schématique d'une CIV conoventriculaire

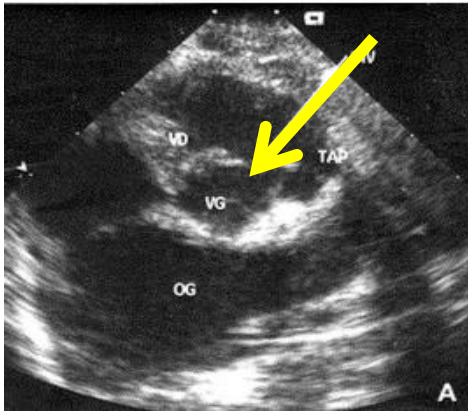


Figure 5. Représentation échographique d'une CIV infundibulaire (11)

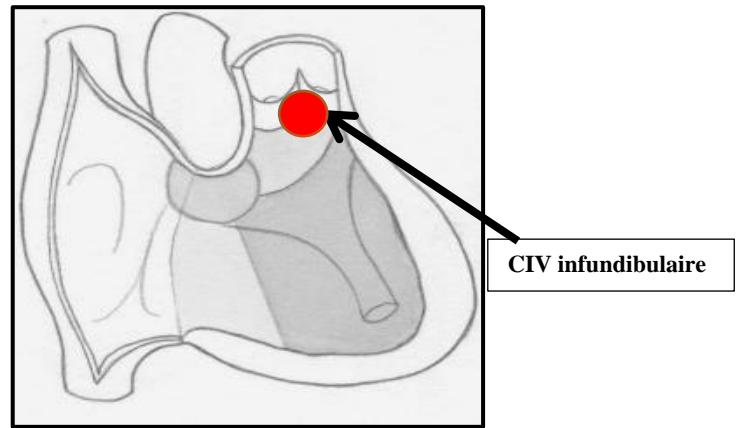


Figure 5 bis. Représentation schématique d'une CIV infundibulaire

- septum membraneux : CIV périmembraneuse (figure 6).

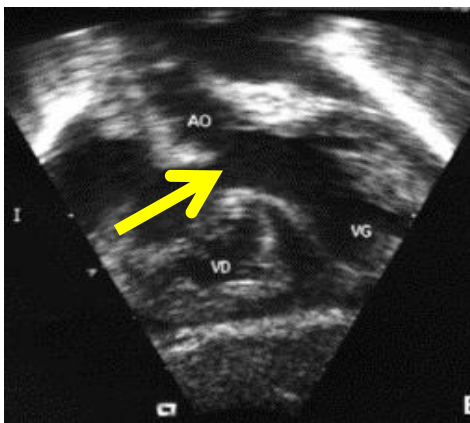


Figure 6. Représentation échographique de la CIV périmembraneuse (11)

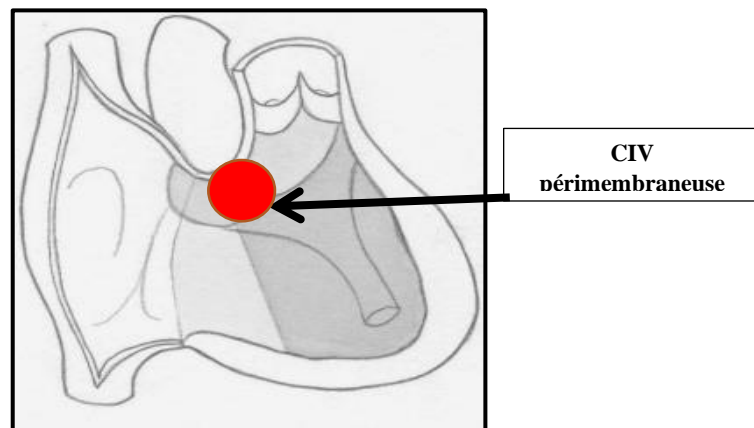


Figure 6 bis. Représentation schématique de la CIV périmembraneuse

Les CIV isolées sont les cardiopathies congénitales (CC) les plus fréquemment rencontrées en anténatal (12) : elles représentent 20,2 % des CC (13). Cependant, elles ne sont diagnostiquées en anténatal que dans 50.7% des cas (14).

En Europe, les CIV isolées représentent 3.6/1 000 naissances vivantes (15).

Les CIV peuvent être isolées ; ou retrouvées dans une cardiopathie complexe : transposition des gros vaisseaux (TGV), tétralogie de Fallot, ventricule droit à double issue (VDDI), communication atrio-ventriculaire (CAV), communication inter-auriculaire (CIA), interruption

de l'arche aortique (IAA)... (16). Lorsque la CIV est associée à une autre CC, le pronostic peut-être plus sombre nécessitant une prise en charge néonatale urgente médicale et/ou chirurgicale (lors d'un syndrome de coarctation, d'un obstacle gauche tel que la sténose aortique).

Les CIV peuvent être également le signe d'appel d'une anomalie génétique, notamment si intégrées dans un ensemble polymalformatif (13). Le pronostic est alors celui de l'ensemble polymalformatif. Ainsi, lorsque les CIV sont associées à une anomalie génétique ou à une cardiopathie incurable ne permettant pas une réparation bi-ventriculaire (hypoplasie du VG, atrésie tricuspide), une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être discutée (14).

Certaines études ont déjà démontré que les aneuploïdies retrouvées chez le fœtus dépendaient du type de la CIV et de son association avec d'autres anomalies, mais avec de faibles effectifs (13). Ainsi, l'indication d'un geste invasif tel que l'amniocentèse semble évidente lorsque la CIV est associée à d'autres malformations, mais elle l'est moins lorsque la CIV est isolée ; d'autant plus que cet examen invasif peut générer un stress parental important, des pertes fœtales ou de la prématurité.

Ainsi, les CIV constituent un groupe très hétéroclite. Les enjeux du diagnostic prénatal d'une CIV sont multiples : savoir définir l'indication d'amniocentèse, appréhender l'évolution de la CIV, et décrire de façon précise la cardiopathie complexe à laquelle peut être associée la CIV pour pouvoir définir le pronostic et anticiper la prise en charge postnatale.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer le résultat des analyses génétiques selon les CIV aux Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) de Nice et de Marseille.

Notre objectif secondaire est d'étudier quelle est l'évolution d'une CIV isolée lors de l'échographie anténatale du 3<sup>ème</sup> trimestre (échographie T3), lors de l'échographie en maternité, et lors de l'échographie postnatale à l'âge d'un an, ainsi que la prise en charge médicale et /ou chirurgicale de ces enfants jusqu'à l'âge d'un an.

## II. MATERIEL ET METHODES

### 1. Critères d'inclusion et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique.

Les 3 centres participants sont le CPDPN du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nice (hôpital Archet), le CPDPN de l'hôpital de la Timone et le CPDPN de l'hôpital Nord (CHU de Marseille).

L'étude est divisée en trois parties.

- La 1<sup>ère</sup> partie de l'étude concerne toutes les patientes dont le fœtus est atteint d'une CIV diagnostiquée dans l'un des 3 CPDPN du 1er janvier 2015 au 31 août 2019.

L'objectif principal de notre étude, développé dans cette 1<sup>ère</sup> partie, est d'évaluer le résultat de l'amniocentèse ou de la biopsie de trophoblaste (BT) en fonction de la CIV (fonction de son type, sa taille, de l'association ou non à d'autres cardiopathies ou à des malformations extra-cardiaques).

Sont exclues les patientes pour qui le fœtus est atteint d'une CIV musculaire isolée, les patientes perdues de vue pendant la grossesse notamment lorsque la réalisation ou non de l'amniocentèse ou de la BT est inconnue, ou lorsque les données de l'échographie T3 ne sont pas disponibles.

Lorsque l'amniocentèse ou la BT est indiquée, l'accord ou le refus du couple pour l'effectuer doit être connu, de même que le résultat.

- La 2<sup>e</sup> partie concerne les issues de grossesse des patientes de la 1<sup>ère</sup> partie.
- La 3<sup>e</sup> partie de l'étude concerne, parmi les patientes incluses dans la 1<sup>ère</sup> partie, le groupe de patientes dont le fœtus a une CIV isolée, ainsi que leurs nouveau-nés.

Les objectifs secondaires de notre étude, développés dans cette 3<sup>ème</sup> partie, sont : d'analyser le résultat des échographies fœtales effectuées au 3<sup>ème</sup> trimestre, des échographies cardiaques des nouveau-nés réalisées en maternité et à l'âge d'un an, afin de noter l'évolution de la CIV, et si une prise en charge médicale et/ou chirurgicale durant la 1<sup>ère</sup> année de vie de ces derniers a été nécessaire.

Sont exclus les nouveau-nés perdus de vue au cours de la 1<sup>ère</sup> année pour lesquels une de ces données manquent.

## 2. Recueil de données

### *a) Sources pour l'extraction des données*

Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite le 18/02/2020 sur le site de l'institut national des données de santé (INDS) sous la référence 3216180220 et dans le registre d'activités de traitement du CHU de Nice sous la référence R04-019. L'étude est ainsi conforme au règlement général sur la protection des données (RGPD). Une note d'information individuelle a été envoyée par mail à chaque patiente (lorsque disponible), dans le cadre d'une méthodologie de référence MR004 (étude multicentrique).

A Nice, les données ont été recueillies grâce à la consultation des dossiers informatisés du CPDPN, des dossiers obstétricaux Audipog, des logiciels Clinicom Archet, Clinicom Lenal, des dossiers pédiatriques et cardiologiques archivés à l'hôpital de Lenal et à l'hôpital de Pasteur.

A Marseille, les données des patientes issues du CPDPN de l'hôpital de la Timone ont été recueillies grâce à la consultation des dossiers médicaux informatisés via le logiciel Axigate et le logiciel d'échographie Viewpoint, tous deux utilisés par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM).

Les données des patientes issues du CPDPN de l'hôpital Nord de Marseille ont été recueillies :

- Soit pour les patientes incluses entre le 01/01/2015 et le 31/12/2017, en utilisant le recueil de données informatisé créé par le Dr C. Suard qui avait fait sa thèse en 2018 sur « l'évaluation du dépistage anténatal des cardiopathies congénitales en région PACA ». Nous avons extrait de ce fichier Excel uniquement les patientes suivies entre 2015 et 2017 par le CPDPN de l'hôpital Nord à Marseille dont le fœtus était atteint d'une CIV.
- Soit pour les patientes incluses entre le 01/01/2018 et le 31/08/2019, en utilisant les mêmes moyens que pour les patientes issues du CPDPN de l'hôpital de la Timone.

Pour retrouver les informations manquantes, les patientes ont été contactées par téléphone ou par mail.

Toutes les données ont été anonymisées avant de les assembler sous la forme d'un tableau Excel.

*b) Données collectées*

- Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au suivi anténatal des patientes. Nous avons recueilli :
  - Les caractéristiques des patientes : âge, consanguinité, consommation de toxiques (alcool, drogue, tabac), antécédent personnel d'un syndrome de di George, antécédent personnel de cardiopathie, antécédent personnel de diabète préexistant à la grossesse, d'un enfant né avec cardiopathie, d'un enfant atteint d'aneuploïdie, d'un enfant atteint d'un ensemble polymalformatif, d'un antécédent familial de cardiopathie, d'un antécédent familial d'un ensemble polymalformatif.
  - La clarté nucale (CN) mesurée au 1<sup>er</sup> trimestre de leur fœtus.
  - Les marqueurs sériques pour le dépistage de la T21.
  - Le type de la CIV : CIV musculaire, CIV d'admission, CIV conoventriculaire (CIV de malalignement), CIV infundibulaire, CIV périmembraneuse.

Dans la très grande majorité des cas, la CIV a été confirmée lors du diagnostic prénatal par un cardiopédiatre travaillant en lien avec l'un des 3 CPDPN. Pour un petit nombre de patientes, la CIV n'a pu être confirmée que par un échographiste de référence notamment si une IMG devait rapidement avoir lieu, ou si la CIV avait été diagnostiquée tardivement.

- La largeur de la CIV fœtale (<3 mm ou >3 mm) recueillie sur l'échographie fœtale lors du diagnostic.
- L'existence ou non d'une cardiopathie fœtale associée.
- L'existence ou non d'une CIV musculaire fœtale associée à la CIV (= CIV multiple).
- L'existence ou non d'un ensemble polymalformatif fœtal associé. Un ensemble polymalformatif est défini comme la présence d'une autre malformation d'organe ou d'un retard de croissance intra utérin (RCIU) associé à la cardiopathie.
- Le résultat de toutes les amniocentèses et des BT réalisées :
  - Pour les amniocentèses le résultat de la Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) pour les chromosomes 13, 18, 21, X, Y (FISH 13, 18, 21, X, Y) +/- recherche de la délétion 22q11, et l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA ou CGH array) lorsque la FISH est normale.



- Pour les BT l'examen direct des cellules trophoblastiques et l'ACPA lorsque l'examen direct est normal.

En cas d'anomalie de la FISH 13, 18, 21, X, Y, ou de l'examen direct des cellules trophoblastiques ; un caryotype foetal est réalisé sur culture.

La recherche de la délétion 22q11 a été réalisée par FISH ou ACPA.

- Les résultats du caryotype et de l'ACPA obtenus à la suite de l'examen foetopathologique ou après la naissance de l'enfant vivant (lorsque l'amniocentèse/BT n'a pas été réalisée).

Le caryotype est alors réalisé sur le placenta ou sur les fibroblastes, alors que l'ACPA est réalisée avec de l'ADN conservé d'un tissu foetal (tissu pulmonaire, hépatique, musculaire...).

- De plus, nous avons analysé les issues de grossesses. Pour les IMG et les morts fœtales intra-utero (MFIU), nous avons recueilli les résultats de l'examen foetopathologique lorsque l'examen était indiqué et accepté.
- Enfin, pour la 3<sup>e</sup> partie de l'étude concernant les CIV isolées en anténatal, nous avons étudié chez ces enfants nés vivants :
  - La voie et le terme d'accouchement de leur mère, leur poids de naissance, la nécessité d'une hospitalisation en réanimation néonatale, si des soins médicaux et chirurgicaux ont été nécessaires, la période à laquelle a été réalisée la chirurgie (lors de la 1<sup>ère</sup> semaine, lors du premier mois, entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois de vie, entre le 7<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> mois de vie, ou à l'âge d'un an), le type de chirurgie (curative ou palliative).
  - L'évolution échographique de leur CIV lors de leur période anténatale (sur l'échographie fœtale T3), et lors de leur période postnatale (sur l'échographie cardiaque en maternité, et sur l'échographie cardiaque à l'âge d'un an).
  - Pour les CIV périmembraneuses isolées, si la CIV n'avait pas disparu en postnatal, nous avons recherché à savoir :
    - sa largeur : <3 mm, >3mm
    - si la CIV était associée ou non à un anévrisme du SIM sur une des échographies anténatales ou postnatales.

- Pour toutes les CIV visibles en postnatal, nous avons étudié si la CIV était associée ou non à une cardiopathie ou à un ensemble polymalformatif non diagnostiqué en anténatal.

### 3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel version 2009. Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Concernant la 3<sup>e</sup> partie, la liaison entre deux variables qualitatives (comparaison de pourcentages) a été évaluée à l'aide du test exact de Fisher. Ce test a été appliqué en situation bilatérale et sa signification a été fixée à  $p < 0.05$ .

### III. RESULTATS

#### Première partie de l'étude : étude du résultat de l'amniocentèse ou de la biopsie de trophoblaste en fonction du type de CIV

##### 1. Population

###### a) Sélection de la population (Figure 7)

Entre le 01/01/2015 et le 31/08/2019, 2 796 dossiers ont été présentés au CPDPN de Nice, et 2 545 dossiers ont été présentés entre le CPDPN de l'hôpital de la Timone et le CPDPN de l'hôpital Nord (CHU de Marseille).

Parmi les 319 patientes avec un fœtus atteint d'une CIV, 15 patientes ont été exclues : 1 pour un résultat d'amniocentèse inconnu, 1 pour un résultat d'échographie T3 inconnu, et 13 pour une CIV musculaire isolée.

Ainsi, 304 patientes âgées de 19 à 49 ans, ont été incluses dans l'étude : 197 patientes suivies par le CPDPN de Nice (7 % des dossiers du CPDPN de Nice), et 107 patientes suivies au CPDPN de la Timone ou au CPDPN de l'hôpital Nord à Marseille (4 % des dossiers des CPDPN de Marseille).

Année	2015	2016	2017	2018	2019
<b>CPDPN</b>					
<b>Nice : n= (%)</b>	13 (2.6%)	23 (4.3%)	22 (4.0%)	61 (9.9%)	78 (12.8%)
<b>Marseille* : n= (%)</b>	38 (6.9%)	18 (2.7%)	17 (3.9%)	16 (3.8%)	18 (3.8%)

\* Marseille : CPDPN Hôpital Nord + CPDPN Hôpital de la Timone

Tableau 1. Nombre de dossiers présentés pour CIV fœtale (hormis les CIV musculaires isolées) chaque année en fonction des CPDPN

Sur les 304 patientes, l'amniocentèse n'a pas été indiquée par le CPDPN de Nice pour 4 patientes (1.3%) chez qui la CIV avait disparu lors du contrôle échographique du 3<sup>e</sup> trimestre, et a été indiquée chez toutes les patientes des CPDPN de Marseille.

Sur les 300 patientes pour qui une analyse génétique (amniocentèse ou BT) était indiquée :

- 203 patientes (67.7%) ont accepté l'analyse génétique : 193 patientes ont réalisé une amniocentèse et 10 patientes ont réalisé une BT.

La biopsie de trophoblaste a été réalisée soit lorsque la CN était >3.5 mm, soit lorsqu'il y avait un ensemble polymalformatif sur l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre (précédant la découverte de la CIV, ou y étant associé).

- Pour 3 d'entre elles, l'amniocentèse n'a pas pu être réalisée :
  - 2 patientes ont accouché prématurément avant le geste (l'une a réalisé l'ACPA et le caryotype en postnatal).
  - 1 patiente pour qui le fœtus et le placenta étaient placés de telle sorte à ce que le geste ne soit pas réalisable.
- Ainsi, 200 résultats d'amniocentèses ou de BT ont pu être analysés (190 FISH, 10 examens directs, 162 ACPA et 37 caryotypes pour aneuploïdie à la FISH ou à l'examen direct). A noter, le prélèvement de liquide amniotique d'une patiente a été contaminé par les cellules maternelles rendant l'ACPA ininterprétable.
- Parmi les issues de grossesse, il y a eu :
  - une patiente perdue de vue
  - 145 nouveau-nés vivants
  - 49 IMG
  - 8 MFIU

- 97 patientes (32.3%) ont refusé l'amniocentèse (94 patientes) ou la BT (3 patientes).

- 68 étaient suivies au CPDPN de Nice (35.2% des patientes niçoises) et 29 étaient suivis dans l'un des 2 CPDPN de Marseille (27.1% des patientes marseillaises).
- Il y a eu une patiente perdue de vue après l'échographie du 3<sup>e</sup> trimestre.
- Il y a eu 82 nouveau-nés vivants dont 6 pour qui une analyse génétique a été réalisée après la naissance de leur enfant.
- Il y a eu 13 IMG dont 9 patientes ont accepté la réalisation d'un caryotype et/ou d'une ACPA lors de l'examen foetopathologique (dont un échec).
- Il y a eu une MFIU à 38SA+6 chez une patiente qui a refusé toute investigation génétique et foetopathologique. La patiente avait une polyintoxication pendant la grossesse (tabac, cannabis, alcool, traitements neuroleptiques) et son fœtus avait une CIV périmembraneuse >3 mm isolée. L'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre et les marqueurs sériques n'avaient pas été réalisés.

*b) Antécédents et caractéristiques de la population maternelle (Tableau 2)*

L'âge moyen des 304 patientes était de 31 ans (de 19 à 48 ans).

Il y avait une patiente (0.3%) qui avait une polyintoxication pendant la grossesse (tabac, cannabis, alcool, traitements neuroleptiques) chez qui le fœtus était atteint d'une CIV isolée.

Les six patientes qui avaient un diabète préexistant à la grossesse (2.0%) ont eu :

- Un fœtus avec une CIV isolée pour 2 d'entre elles
- Un fœtus avec une CIV associée à un hydramnios pour une d'entre elle
- Un fœtus avec une CIV associée à un hydramnios, à un RCIU, à une ventriculomégalie et à une macrocrânie pour une d'entre elle
- Un fœtus avec une CIV associée à une macrosomie et à une tétralogie de Fallot pour une d'entre elle
- Un fœtus avec une CIV associée à une TGV chez une d'entre elle

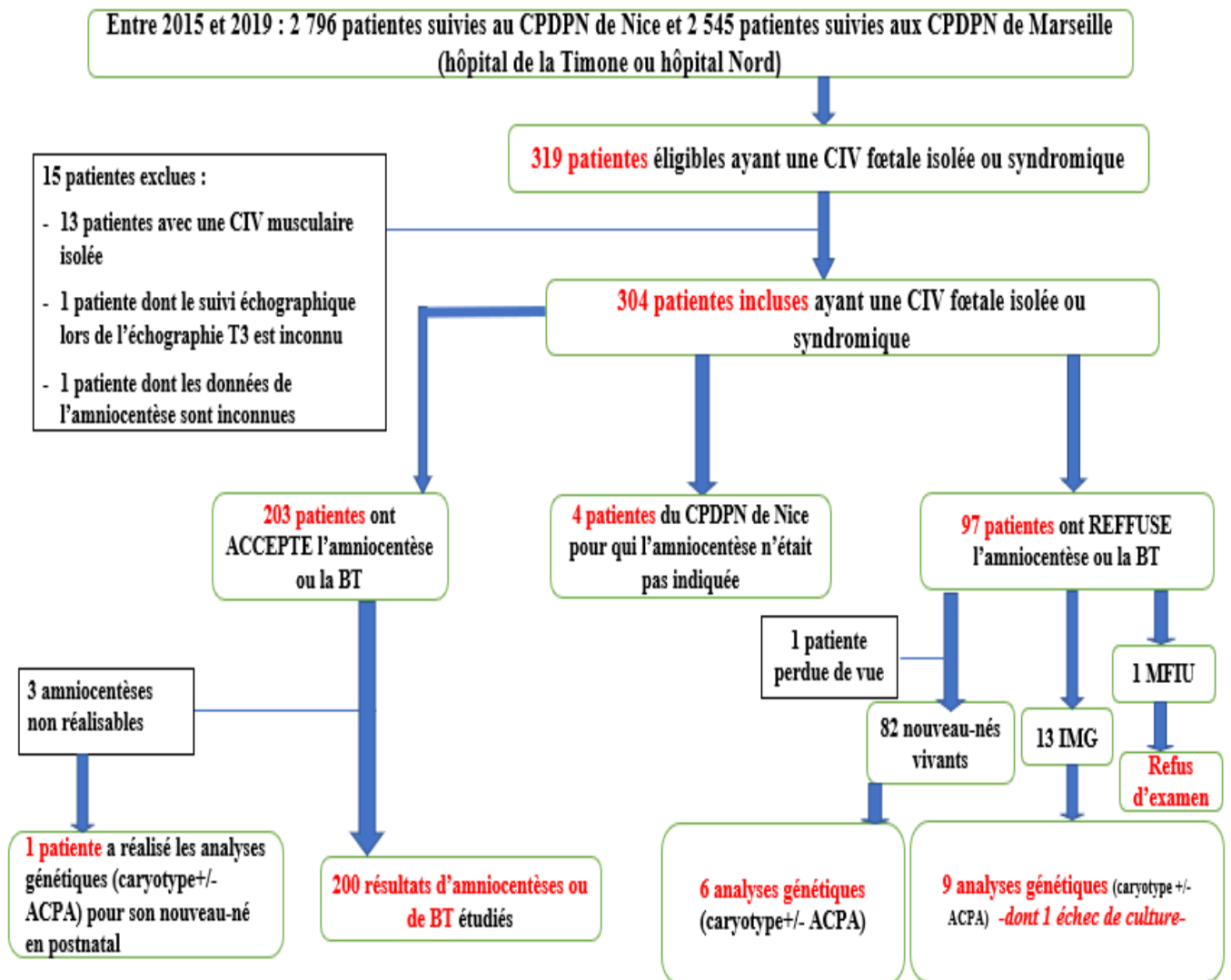


Figure 7. Diagramme de flux des patientes éligibles à l'étude en fonction des analyses génétiques

Parmi les 12 patientes qui présentaient une consanguinité (3.9%), 5 patientes ont réalisé une amniocentèse qui était normale chez toutes les 5.

<b>ANTECEDENT MATERNEL</b> <i>n = nombre de patientes ayant cet antécédent (%)</i>	<b>DETAIL DE L'ANTECEDENT</b>		<b>PATHOLOGIE FŒTALE POUR LA NOUVELLE GROSSESSE EN COURS</b>	
<b>Enfant atteint d'une cardiopathie lors d'une grossesse précédente</b> <i>n = 5 (1.6%)</i>	<i>n =</i>		<i>n=2</i>	- CIV+ RCIU
	<b>4</b>	CIV isolée	<i>n=1</i>	- CIV isolée
	<b>1</b>	Maladie d'Ebstein	<i>n=1</i>	- CIV + CAV + RCIU
<b>Enfant atteint d'une aneuploïdie lors d'une grossesse précédente</b> <i>n = 5 (1.6%)</i>	<b>4</b>	T21	<i>n=1</i>	- T21
	<b>1</b>	T18	<i>n=1</i>	- T18
<b>Enfant atteint d'une malformation lors d'une grossesse précédente</b> <i>n = 4 (1.3%)</i>	<b>1</b>	Fente labiale bilatérale + RCIU	<i>n=2</i>	- CIV + CAV + RCIU
	<b>1</b>	AOU + ectrodactylie + dysplasie multikystique du rein gauche + CIV	<i>n=1</i>	- T18
	<b>1</b>	Pieds bots bilatéraux	<i>n=2</i>	- 46, XX (x2)
	<b>1</b>	Exencéphalie	<i>n=1</i>	46, XY
<b>Antécédent familial de cardiopathie</b> <i>n = 10 (3.3%)</i>	<b>1</b>	Syndrome du QT long	} Pas de malformation associée (n=4)	
	<b>1</b>	CIV		
	<b>1</b>	Hypoplasie du VG		
	<b>1</b>	CIA		
	<b>1</b>	Tétralogie de Fallot		
	<b>1</b>	Syndrome de Wolff Parkinson White	Pyélectasie bilatérale+AOU ( <i>n=1</i> )	
	<b>1</b>	Atrésie tricuspide		
	<b>1</b>	Bicuspidie aortique		
	<b>1</b>	Cardiopathie Congénitale non étiquetée		
	<b>1</b>	Sténose valvulaire pulmonaire		
<b>Antécédent familial de malformation</b> <i>n = 2 (0.7%)</i>	<b>1</b>	BAV congénital + RCIU	<i>n=1</i>	CIV + cardiopathie complexe
	<b>1</b>	Dysmorphie faciale	<i>n=1</i>	CIV + hypoplasie du VG
<b>Antécédent personnel de cardiopathie</b> <i>n = 3 (1%)</i>	<b>1</b>	Syndrome du QT long + CIV + FA	<i>n=1</i>	CIV isolée
	<b>1</b>	Bicuspidie aortique + coarctation aortique	<i>n=1</i>	CIV + hypoplasie du VG+ hypoplasie aortique+ bicuspidie aortique +pyélectasie bilatérale
	<b>1</b>	CIV isolée	<i>n=1</i>	CIV + fente labiopalatine
<b>Antécédent personnel de syndrome de di George</b> <i>n = 1 (0.3%)</i>			Syndrome de di George	

Tableau 2. Caractéristiques de la population maternelle

### c) Clarté nucale et marqueurs sériques de la T21

Chez 52 patientes (17.1%), la mesure de la CN était indisponible : soit parce que la donnée a été perdue pour 9 patientes (début de grossesse suivie à l'étranger), soit parce que la 1ère échographie a été réalisée après 14SA pour 43 patientes.

Lorsqu'elle a été faite, elle était supérieure au 95<sup>e</sup> percentile chez 35 patientes (14 %).

Chez 98 patientes (47 patientes de Nice et 51 patientes de Marseille), les marqueurs sériques étaient indisponibles (32.2%). En effet, pour les patientes de Nice, 17 avaient une malformation fœtale et 3 avaient une CN fœtale élevée sur l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre, ce qui nécessitait d'emblée la réalisation d'un caryotype et/ou d'une ACPA ; 13 avaient refusé de faire les marqueurs sériques ; 7 avaient fait le DPNI d'emblée, 5 avaient fait suivre leur début de grossesse à l'étranger et les données de la CN n'étaient pas renseignées, 1 avait d'emblée fait l'amniocentèse en Italie pour âge élevé, 1 avait découvert sa grossesse au 8<sup>e</sup> mois.

Pour les 51 patientes de Marseille, les données des marqueurs sériques n'étaient pas précisées dans le recueil informatisé.

## 2. Caractéristiques des CIV

La CIV a été diagnostiquée la plupart du temps lors de l'échographie morphologique du 2<sup>ème</sup> trimestre, en moyenne à 24 SA (entre 11SA+3 jours et 38SA+3 jours). Si le diagnostic de CIV avait été fait lors du deuxième trimestre, son évolution lors de l'échographie T3 était connue.

La CIV (non multiple) pouvait être de type :

- admission (28 fœtus, 9.2%)
- conoventriculaire (83 fœtus, 27.3%)
- périmembraneuse (158 fœtus, 52.0%)
- infundibulaire (7 fœtus, 2.3%)
- musculaire associée à une cardiopathie ou à une malformation extra-cardiaque (13 fœtus, 4.3%)
- indéterminé pour 15 cas (4.9%). En effet, pour 1 cas, la CIV était associée à un ensemble polymalformatif, et le diagnostic avait été fait très précocement à 16SA, ne permettant pas de définir exactement le type de la CIV (réalisation d'une IMG juste après). Pour



les 14 autres cas, la CIV était associée à un cœur univentriculaire (hypoplasie du VD ou hypoplasie du VG).

- multiple (21 fœtus, 6.9%), en plus d'être ou non associée avec d'autres types de cardiopathies ou de malformations extra-cardiaques. Cela signifie qu'elle était associée à une autre CIV de type musculaire. On retrouvait parmi ce type de CIV :
  - une CIV de type périmembraneuse dans 66.7% des cas (14 patientes)
  - une CIV d'admission dans 9.5% des cas (2 patientes)
  - une CIV de type musculaire dans 14.3% des cas (3 patientes)
  - une CIV infundibulaire dans 9.5% des cas (2 patientes)

Étaient exclues les 13 patientes avec un fœtus atteint d'une CIV musculaire isolée.

La largeur de la CIV était classée en 2 catégories : <3 mm (120 cas, 52.9%), >3mm (107 cas, 47.1%). 77 fœtus avait une CIV de largeur non précisée.

La CIV pouvait être :

- isolée (85 cas, 28.0%)
- associée à une autre cardiopathie sans ensemble polymalformatif (78 cas, 25.7%).

Cette cardiopathie associée à la CIV était soit :

- une CIV de type musculaire (12 cas, 4.0%) constituant ainsi une CIV multiple (les 9 autres CIV multiples sont associées à une autre cardiopathie ou à une malformation extra-cardiaque)
- une autre cardiopathie qu'une CIV (66 cas, 21.7 %, dont 5 avaient également une CIV multiple) :
  - tétralogie de Fallot (38 fœtus)
  - hypoplasie du VG (18 fœtus)
  - ventricule droit à double issue (-VDDI- 14 fœtus) : 5 VVD précoces et 10 VDDI tardifs

- hypoplasie de l'aorte (14 fœtus)
- transposition des gros vaisseaux (-TGV- 11 fœtus)
- CAV complet (8 fœtus)
- CAV intermédiaire (8 fœtus)
- CIA (7 fœtus)
- hypoplasie du VD (6 fœtus)
- tronc artériel commun (-TAC- 6 fœtus)
- sténose de la valve pulmonaire (4 fœtus)
- interruption de l'arche aortique (4 fœtus)
- atrésie pulmonaire à septum ouvert -APSO- (4 fœtus) : 3 cas de type 2 et 1 cas de type 3
- maladie d'Ebstein (2 fœtus)
- bicuspidie aortique (1 fœtus)
- rhabdomyome (1 fœtus)

Un même fœtus pouvait être atteint de plusieurs de ces cardiopathies.

- incluse dans un ensemble polymalformatif avec d'autres malformations extra-cardiaques associées (141 cas, 46.3%) dont 57 avaient une cardiopathie (40.4%). Il pouvait s'agir :
  - de malformations urologiques (66 cas, 22%) : pyélectasie uni ou bilatérale, rein unique, rein pelvien, duplicité rénale droite, hypertrophie des 2 reins, dysplasie multikystique des reins, reins en fer à cheval, hypotonie pyélique
  - d'un RCIU précoce ou tardif (57 cas, 19%)
  - de malformations neurologiques (37 cas, 12%) : ventriculomégalie, lissencéphalie, kystes des plexus choroïdes, dilatation de la citerne postérieure, dysplasie et hypoplasie du vermis, encéphalocèle, dysplasie / agénésie partielle ou totale du corps calleux, hypoplasie des hémisphères cérébraux, holoprosencéphalie semi ou alobaire, tubers cérébraux, myéломéningocèle

- d'anomalies des extrémités (35 cas, 11.5%) : hexadactylie post axiale bilatérale des mains et des pieds, syndactylie des quatre derniers doigts, agénésie des membres supérieurs et inférieurs, ectrodactylie, main droite mal posée, mains bottes, mains crispées, pieds bots varus équins, hyperlaxité des genoux
- de la présence d'une artère ombilicale unique (-AOU-27 cas, 9%)
- de dysmorphies faciales (26 cas, 8.5%) : hypotélorisme, hypertélorisme, oreilles petites et mal ourlées, front bombé, microphthalmie, micrognathie, micromandibulie, interposition de la langue, fentes palpébrales obliques vers le haut et en dehors, chondromes pré-tragiens, exophtalmie bilatérale, agénésie des canaux semi circulaires des oreilles internes
- d'hydramnios (21 cas, 7%)
- d'anomalie osseuse (15 cas, 5%) : fémur/humérus court, hypoplasie des os pubiens, synostose cervicale, agénésie costale, thorax étroit, un os wormien au centre de la fontanelle antérieure
- de malformation digestive (12 cas, 4.0%) : atrésie de l'œsophage, atrésie duodénale, hépatomégalie, dilatation colique
- de fente labio-palatine (11 cas, 3.6%)
- de déformation du crâne (10 cas, 3.3%) : dolichocéphalie, brachycéphalie, macrocrânie, crâne en trèfle, scaphocéphalie, trigonocéphalie
- d'oligoanamnios (10 cas, 3.3%)
- d'omphalocèle (7 cas, 2%)
- d'une hypoplasie des os propres du nez (-OPN- 5 fœtus- 1.6%)
- d'une scoliose (4 fœtus, 1%)
- d'une hernie diaphragmatique (4 fœtus, 1%)
- d'un hygroma kystique (4 fœtus, 1%)
- d'une moelle épinière basse implantée (3 fœtus, 0.9%)
- d'une agénésie thymique (3 fœtus, 0.9%)
- d'une hétérotaxie complète ou d'une hétérotaxie digestive (3 fœtus, 0.9%)

- d'une ambiguïté sexuelle (-OGE- 2 fœtus, 0.7%)
- d'une malformation à type de brides (1 fœtus, 0.3%)
- d'un œdème pré-frontal (1 fœtus, 0.3%)

### 3. Résultats de l'amniocentèse / biopsie de trophoblaste en fonction des différents types de la CIV

#### *a) Lors d'une CIV isolée (Tableau 3)*

Sur les 304 patientes, 85 avaient une CIV fœtale isolée (28%) c'est-à dire sans malformation extra-cardiaque, sans autres cardiopathies y compris d'autres CIV.

Parmi ces CIV isolées, nous avons retrouvé 4 CIV d'admission (4.7%), 13 CIV conoventriculaires (15.3%), 67 CIV périmembraneuses (78.8%), et 1 CIV infundibulaire (1.2%).

Une patiente n'a pas réalisé l'amniocentèse car non indiquée par le CPDPN, 2 amniocentèses n'étaient pas techniquement réalisables et 31 patientes ont refusé l'examen.

Ainsi, sur les 51 amniocentèses réalisées pour CIV fœtale (aucune BT), nous avons retrouvé 43 résultats normaux (84.3%), sept résultats anormaux (13.7%), et une « Copy Number Variation » (CNV) non pathogène (2%) car n'expliquant pas la CIV, mais considéré comme un facteur de risque d'obésité d'installation précoce +/- de retard de développement.

Cette CNV était une délétion hétérozygote en 16p11.2 (217Kb) de transmission maternelle qui a été retrouvée accidentellement à l'ACPA réalisée à 24SA+1 lors d'une CIV périmembraneuse >3 mm (CN >95<sup>e</sup> p, marqueurs 1/503, DPNI normal). La patiente a accouché normalement et l'enfant allait bien, la CIV a disparu dans la 1<sup>ère</sup> année.

Les résultats anormaux de notre étude comportaient :

- **2 délétions en 22q11** (3.9% des amniocentèses réalisées pour CIV isolée)
- **4 T21** (7.8%)
- **1 délétion partielle du chromosome 6q25** (2.0%)

Pour ces 7 patientes la largeur de la CIV n'était pas précisée. Il n'y avait pas d'autres signes associés.

Signes d'appel	Terme du diagnostic	Type de la CIV	Marqueurs sériques	Clarté nucale	Signes associés	Ville de laquelle la patiente est issue
<b>Anomalies découvertes à la FISH ou à l'ACPA</b>	24 SA	Conoventriculaire	NC*	>95 <sup>e</sup> p	0	Marseille
	NC*	Périmembraneuse	NC*	NC*	0	Marseille
<b>T21</b>	26SA	Admission	NC*	<95 <sup>e</sup> p	0	Marseille
	NC*	Admission	NC*	NC*		Marseille
	19	Conoventriculaire	NC*	>95 <sup>e</sup> p		Marseille
	NC*	Périmembraneuse	NC*	NC*		Marseille
<b>Délétion partielle du chromosome en 6q25</b>	19	Conoventriculaire	1/267	>95 <sup>e</sup> p	0	Marseille

\*NC : donnée non communiquée

Tableau 3. Caractéristiques des CIV isolées avec anomalie génétique

*b) Lors d'une CIV multiple*

Parmi les 12 patientes porteuses d'une CIV fœtale associée à une CIV musculaire, 5 ont refusé l'amniocentèse.

Ainsi sur les 7 amniocentèses réalisées (aucune BT), nous avons retrouvé un **syndrome de Klinefelter** découvert à 32SA+4, chez un fœtus ayant une CIV périmembraneuse <3 mm associée à une CIV musculaire mid-septale de 2.5 mm : la patiente avait une CN <95<sup>e</sup> p, des marqueurs sériques à 1/1 784.

Les autres amniocentèses étaient normales (FISH et ACPA) pour la CIV multiple comportant une CIV d'admission et pour les 5 autres CIV multiples comportant une CIV périmembraneuse.

*c) Lors d'une CIV associée à une cardiopathie*

Sur les 304 patientes, 66 avaient une CIV fœtale associée à une cardiopathie sans malformation extra-cardiaque (21.7%). Parmi elles, 1 patiente n'a pas réalisé l'amniocentèse car non indiquée par le CPDPN, 1 amniocentèse n'était pas techniquement réalisable et 20 patientes ont refusé l'examen. Une BT a été réalisée pour un fœtus avec une CN fœtale >3.5 mm : le résultat de

cette BT était finalement normal. C'est par la suite qu'une CIV conoventriculaire associée à un VDDI a été diagnostiquée pour le fœtus.

Ainsi, sur les 43 amniocentèses réalisées :

- 37 étaient normales (86.0%) sachant qu'une de ces 37 patientes a eu son prélèvement de liquide amniotique contaminé par les cellules maternelles rendant l'ACPA ininterprétable.
  
- 2 anomalies (4.6%) ont été retrouvées à la FISH ou à l'ACPA :
  - **1 délétion en 22q11** (2.3%) qui a été retrouvée à 24SA+3 chez un fœtus ayant une CIV conoventriculaire >3mm associée à une interruption de l'arche aortique (CN<95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques 1/10 000).
  - **1 duplication dans la région 8p 22** (2.3%) qui a été retrouvée à 22SA+4 chez un fœtus ayant une CIV conoventriculaire >3mm associée à une tétralogie de Fallot (CN et marqueurs sériques non faits).
  
- **4 CNV** ont été accidentellement retrouvées à l'ACPA (9.4%), classées comme non pathogènes et n'expliquant pas la CIV mais pouvant être un facteur de prédisposition pour d'autres maladies :
  - Une délétion hétérozygote en Xp22.31 d'environ 1,6Mb dont le gène *STS* est impliqué dans l'ichtyose lié à l'X, et découverte lors d'une CIV d'admission<3 mm associée à un CAV intermédiaire (marqueurs 1/10 000). L'implication de ce variant est peu probable pour ce fœtus féminin.
  - Duplication interstitielle au niveau du bras court du chromosome 2 héritée du père, découverte lors d'une CIV musculaire <3 mm associée à une hypoplasie du VG (CN<95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques non faits).
  - Délétion interstitielle en 5q14,3 de petite taille, de nature inconnue, incluant un gène responsable de l'épilepsie, (héritée du père), découverte lors d'une CIV conoventriculaire > 3 mm associée à une tétralogie de Fallot (CN<95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques non faits).

- Déletion interstitielle du chromosome 7 de transmission paternelle (non pathogène) prédisposant à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou à une cholestase familiale, découverte lors d'une CIV conoventriculaire >3 mm associée à une tétralogie de Fallot (CN<95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques 1/1 294).

*d) Lors d'une CIV incluse dans un ensemble polymalformatif*

Sur les 304 patientes, 141 (46.4%) avaient une CIV fœtale associée à une malformation extra-cardiaque avec ou sans cardiopathie (dont 57/304 avaient une cardiopathie en plus d'une malformation extra-cardiaque, soit 18.7% de toutes les patientes de l'étude). Parmi elles, 2 patientes n'ont pas réalisé l'amniocentèse car non indiquée par le CPDPN et 41 patientes ont refusé l'examen.

Ainsi, sur les 98 analyses génétiques réalisées (90 amniocentèses et 8 BT), 54 étaient normales (55.1%). 6 anomalies ont été retrouvées à l'examen direct (6.1%), 26 à la FISH (26.5%) et 12 à l'ACPA (12.2%), soit 44 anomalies en tout (44.9%) :

- **Un syndrome de Turner (45, X0)** chez 1 fœtus porteur d'une CIV périmembraneuse <3mm associée à une hypoplasie de l'aorte, une hypoplasie des OPN, un RCIU (CN>95<sup>e</sup>p).
- Une **triploïdie 69, XXX** chez 2 fœtus :
  - Avec une **CIV d'admission** associée à un RCIU précoce et à une AOU pour l'un (largeur non précisée, absence de marqueurs sériques, CN<95<sup>e</sup> p, diagnostic à 13SA)
  - Avec une **CIV conoventriculaire** associée à un RCIU précoce et à une cardiomégalie pour l'autre (largeur non précisée, CN<95<sup>e</sup> p, absence de marqueurs sériques, diagnostic à 14SA+5).
- **Une T13** chez 3 fœtus :
  - Avec une **CIV périmembraneuse** < 3 mm associée à une microphthalmie, une agénésie partielle du corps calleux, une brachycéphalie, une hypertrophie des reins, une atrésie

duodénale, une ambiguïté sexuelle, une hexadactylie post axiale de la main, une AOU, une fente labiopalatine, marqueurs sériques à 1/10 000.

- Avec une **CIV pérимembraneuse** de largeur non précisée, associée à une fente labiopalatine, une AOU, une holoprosencéphalie, des marqueurs sériques à 1/10 000.
- Avec une **CIV conoventriculaire** de largeur non précisée, associée à une fente labiopalatine, une AOU, une holoprosencéphalie, une hexadactylie, une ventriculomégalie, CN>95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques non faits.

➤ **Une T18 chez 21 fœtus :**

- Avec une **CIV d'admission** >3mm pour 4 fœtus, y étaient associés des kystes des plexus choroïdes, une AOU, un pied bot varus équin pour 1 fœtus ; ou une AOU, des reins en fer à cheval, un RCIU précoce, une omphalocèle, un CAV intermédiaire, un VDDI pour 1 autre ; ou un CAV intermédiaire, un RCIU, une omphalocèle, des mains crispées, des kystes des plexus choroïdes pour 1 autre ; ou des kystes des plexus choroïdes, une agénésie partielle du corps calleux et RCIU pour 1 autre.
- Avec une **CIV conoventriculaire** pour 7 fœtus dont 4 pour qui la CIV mesurait plus de 3 mm (la largeur n'était pas indiquée pour les trois autres).

Tous avaient un ensemble polymalformatif associé à la CIV (mains crispées, kystes des plexus choroïdes, atrésie de l'œsophage, hypotélorisme, oreilles mal ourlées et de petite taille, AOU, hypoplasie cérébelleuse, chondromes prétragiens, RCIU, moelle attachée basse, fémur court, brachycéphalie, ou main mal posée). Pour 2 fœtus l'un avait en plus des malformations extra-cardiaques une tétralogie de Fallot, l'autre avait un VDDI.

- Avec une **CIV pérимembraneuse** associée à un ensemble polymalformatif pour 6 fœtus : dont un RCU, une atrésie duodénale, une hernie diaphragmatique, des mains crispées, une AOU, une hypoplasie cérébelleuse, des oreilles malformées, une malposition du pied, des kystes des plexus choroïdes, des mains bottes, micrognathisme.
- Avec une **CIV de type indéterminé** associée à une hypoplasie du VG et à un ensemble polymalformatif pour 4 fœtus : dont une malposition des mains et un omphalocèle pour 1 fœtus, ou une hernie diaphragmatique pour 1 autre, ou un hygroma kystique, une holoprosencéphalie semi-lobaire et une AOU pour 1 autre, ou un hygroma kystique, une



omphalocèle, des mains bottes bilatérales, une fente labiale, un encéphalocèle, un RCIU pour 1 autre.

➤ **Une T21** chez 5 fœtus :

- **Avec une CIV d'admission** chez 3 fœtus qui avaient également un CAV intermédiaire ou complet associée à un ensemble polymalformatif (pyélectasie, hydramnios, oreilles petites, micrognathie, hypoplasie des OPN, langue interposée, brachycéphalie œdème pré-frontal). Pour une patiente les marqueurs sériques étaient à 1/400 (CN inconnue), pour une autre 1/3 213 avec une CN<95<sup>e</sup> p, et pour la dernière des marqueurs sériques à 1/1 998 avec une CN<95<sup>e</sup> p.
- **Avec une CIV périmembraneuse** >3mm chez 2 fœtus dont un avait une hypoplasie de l'AP droite associée à un large canal artériel, une calcification bilatérale des piliers mitraux, des marqueurs sériques à 1/161 (CN<95<sup>e</sup> p), une hypoplasie des OPN, un élargissement marqué du gros orteil ; et un avait un hygroma, une hexadactylie post-axiale au niveau des pieds, un thorax étroit, une scoliose basse (marqueurs sériques non faits car l'ensemble polymalformatif et la CN à 7 mm étaient présents dès l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre).

➤ **Une délétion en 22q11** chez 4 fœtus :

- Avec une **CIV conoventriculaire** >3 mm chez 2 fœtus : un avait en plus une APSO de type 2, une agénésie thymique, une fente labiopalatine, une synostose cervicale. L'autre avait une hypoplasie du VG et une agénésie thymique.
- Chez 2 fœtus : avec **une CIV périmembraneuse** <3 mm. L'un avait un rein dysplasique unilatéral droit, l'autre avait une IIA avec une dilatation pyélique bilatérale et une dolichocéphalie.

➤ **Une délétion dans la région 7q11.23 (syndrome de Williams Beuren)** contenant les gènes *ELN* et *LIMK1* retrouvée chez 1 fœtus avec une CIV périmembraneuse >3mm associée à un RCIU majeur, à un os wormien au centre de la fontanelle antérieure et à un hydramnios.

- **Une délétion de novo dans la région 6q24 associée à une délétion dans la région 6q26** retrouvée chez 1 fœtus avec une CIV pérимembraneuse <3 mm, associée à un oligoamnios, un RCIU extrême, une hépatomégalie.
- **Une délétion partielle dans la région 1p36** découverte à 22SA chez un fœtus avec une CIV pérимembraneuse de largeur non précisée, associée à une dilatation colique (CN et marqueurs sériques non faits, découverte d'une imperforation anale en post partum).
- **Une délétion partielle du chromosome 9** retrouvée chez 2 fœtus :
  - Délétion terminale de 1.7Mb et duplication adjacente d'environ 18 Mb au niveau de la région p24.3-p21.3 du chromosome 9 découverte retrouvée chez 1 fœtus avec une CIV conoventriculaire >3 mm associée à une tétralogie de Fallot, un RCIU sévère, un front fuyant, une exophtalmie bilatérale, des mains courtes et trapues, un œdème frontal, une hypoplasie du vermis, une dysplasie du corps calleux
  - Délétion partielle du chromosome 9 lors d'une CIV pérимembraneuse de largeur non précisée associée à une agénésie du corps calleux, une syndactylie, un pied varus, un hypertélorisme, une micrognathie, une hypoplasie OPN.
- **Une délétion terminale dans la région du chromosome 4 (4p16,3p15,32)** comprenant la région critique responsable du syndrome de Wolf-Hirschhorn, retrouvée chez 1 fœtus avec une CIV d'admission < 3 mm, associée à un RCIU précoce, un anamnios, une AOU, une hypoplasie des OPN, une microcéphalie, une dolichocéphalie, une agénésie partielle du corps calleux
- **Une microduplication dans la région 16p13.11** retrouvée chez 1 fœtus lors d'une CIV pérимembraneuse > 3 mm associée à une macrocrânie, une dolichocéphalie, une lissencéphalie, une agénésie vermienne, un pied en varus équin, une hexadactylie post axiale bilatérale des mains.

- **Une mutation de novo dans la région du gène TSC2 responsable de la sclérose tubéreuse de bourneville** retrouvée chez 1 fœtus avec une CIV périmembraneuse >3 mm associée à 3 rhabdomyomes cardiaques et à des tubers cérébraux.

A noter, une trisomie 13 en mosaïque confinée au placenta a été retrouvée alors qu'une T13 était suspectée sur une BT réalisée pour CN à 4.5 mm sur l'échographie du 1er trimestre. La T13 en mosaïque a été confirmée à l'amniocentèse. Sur les différentes échographies de suivi sont apparus : une CIV périmembraneuse, associée à une hypoplasie du VD, à un RCIU et à un anamnios. L'issue a été une MFIU. La trisomie 13 en mosaïque n'est pas considérée comme étant responsable du phénotype du fœtus.

#### 4. Résultats des analyses génétiques effectuées en postnatal en fonction du type de la CIV

##### *a) A la suite de l'examen foetopathologique*

**Une mutation du gène MSK1** (sans anomalie du caryotype ou de l'ACPA) a été retrouvée chez un fœtus avec une CIV de type indéterminé < 3 mm associée à un RCIU, des reins dysplasiques multikystiques, un encéphalocèle occipitale, une hexadactylie post-axiale, un oligoamnios, évoquant un syndrome de Meckel-Gruber. Cette mutation non-sens à l'état homozygote a été retrouvée grâce à une analyse moléculaire CILDIAG (Necker) et se transmet de manière récessive.

**Une délétion partielle du chromosome 9** a été retrouvée chez un fœtus avec une CIV d'admission >3 mm associée à une tétralogie de Fallot et à un fémur court, un crâne en trèfle, une agénésie totale du corps calleux, une syndactylie des 4 derniers doigts, des pieds droits en varus, un front bombé, un hypertélorisme, un micrognathisme, une micromandibulie, une hypoplasie des OPN, une ambiguïté sexuelle.

**Une trisomie partielle 11q25-11qter associée à une trisomie partielle 22pter-22q12.2** a été retrouvée chez un fœtus pour une CIV conoventriculaire >3 mm associée à une TAC et à des petites oreilles, une microphthalmie, une moelle épinière attachée basse.

Les analyses génétiques pour les cinq autres patientes étaient normales ; une patiente a eu un échec de culture et d'ACPA lors de l'examen foetopathologique de son fœtus.

*b) Sur l'enfant né vivant*

Parmi les 2 patientes qui ont accouché prématurément avant l'amniocentèse, l'une d'elle a choisi de réaliser les analyses génétiques pour son enfant en postnatal. La FISH et l'ACPA ont retrouvé une **délétion en 22q11** alors que la CIV diagnostiquée en anténatal était une CIV d'admission <3mm (CN <95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques à 1/10 000). Cependant, le diagnostic précis du type de la CIV n'était pas certain, il n'y avait pas de franc décalage des valves auriculo-ventriculaires (vu sur une seule échographie cardiaque fœtale, contrôle non fait car la patiente a accouché en urgence).

**Une T21** a été retrouvée chez 2 fœtus : une chez un fœtus avec une CIV d'admission >3 mm associée à un CAV complet et à un RCIU avec des marqueurs sériques du 2<sup>e</sup> trimestre à 1/3500 (1<sup>ère</sup> échographie réalisée à 16SA, document peu clair : doute sur la prise en compte de l'antécédent d'enfant avec une T21 chez la mère, DPNI refusé) ; une chez un fœtus avec une CIV conoventriculaire isolée (largeur non précisée) alors que la grossesse n'était pas suivie (marqueurs sériques et CN indisponibles).

**Une T18** a été retrouvée chez 2 fœtus : une chez un fœtus avec une CIV de type indéterminé >3mm associée à une hypoplasie du VD et à un ensemble polymalformatif (AOU, hydramnios, agénésie partielle du corps calleux, hypoplasie et dysgénésie du vermis avec hypoplasie des hémisphères cérébelleux, agénésie du rein droit, RCIU) ; et une chez un fœtus avec une CIV conoventriculaire associée à un ensemble polymalformatif (RCIU, kystes des plexus choroïdes). Pour ces 2 fœtus nous n'avions pas les marqueurs sériques.

**Une trisomie 4 partielle associée à une délétion partielle du chromosome 12** a été retrouvée chez un fœtus ayant une CIV pérимembraneuse isolée mesurant < 3 mm, les marqueurs sériques étaient à 1/10 000.

Enfin, pour une dernière patiente les analyses génétiques de son enfant sont revenues normales.

## Deuxième partie de l'étude : issues de grossesse

Nous avons analysé les issues de grossesse : IMG, MFIU, enfants décédés lors de la première année, enfants vivants à 1 an. La période à laquelle est décédé l'enfant lors de la première année a été recueillie : J0, lors de la première semaine, du premier mois, entre le 2ème et 6ème mois de vie, entre le 7ème et 11ème mois de vie, ou à l'âge d'un an.

### 5. Issue de grossesse de la population de la 1<sup>ère</sup> partie (Figure 8)

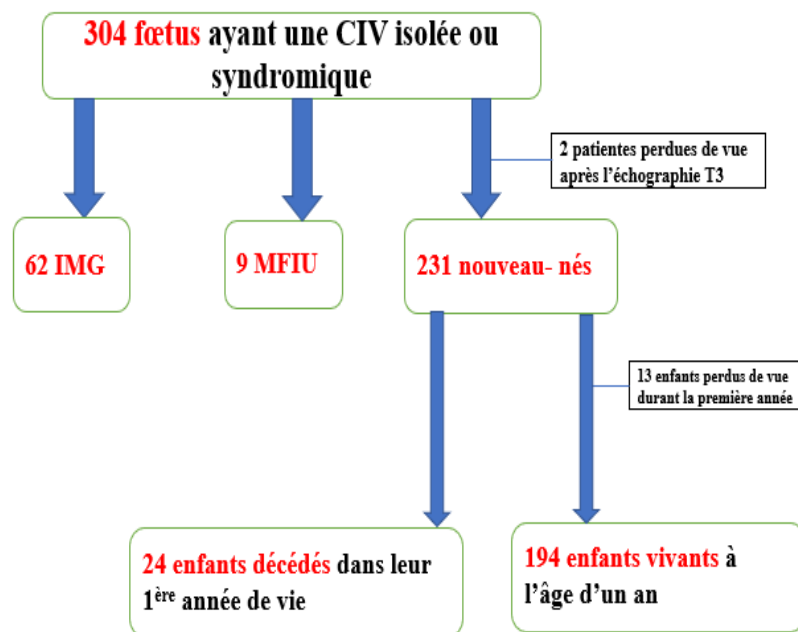


Figure 8. Issue de toutes les grossesses (n=304)

#### a) Les IMG (n=62, soit 20,4%)

- Pour 28 patientes, la cause de l'IMG était une anomalie du caryotype (2 triploïdies 69, XXX ; 2 T13 ; 5 T21 ; 19 T18).
- Pour 12 patientes, la cause de l'IMG était une anomalie de l'ACPA (5 del22q11, une délétion dans la région 7q11.23, une délétion dans la région 6q24 associée à une délétion dans la région 6q26, une microduplication dans la région 16p13.11, deux délétions partielles du chromosome 9, une délétion dans la région terminale du chromosome 4 (4p16,3p15,32), une délétion partielle en 6q25).

- Pour une patiente, la cause de l'IMG était une anomalie dépistée de manière ciblée sur une analyse moléculaire du gène TSC2 (sclérose tubéreuse de bourneville).
- Parmi les 21 restantes :
  - 13 patientes ont refusé de pratiquer une analyse génétique (11 amniocentèses et 2 BT refusées) et ont demandé une IMG :
    - pour une cardiopathie fœtale complexe et grave associée à la CIV pour 3 d'entre elles (hypoplasie du VD ou VDDI associée à une hypoplasie de l'AP)
    - pour un ensemble polymalformatif fœtal grave associé à la CIV pour 10 d'entre elles.
    - 9 ont réalisé l'analyse génétique lors de l'examen foetopathologique (cf 4.1 de la 2<sup>ème</sup> partie)
  - 8 patientes ont réalisé une analyse génétique (6 amniocentèses et 2 BT) mais celle-ci était normale, et ont demandé une IMG :
    - pour une cardiopathie fœtale complexe et grave associée à la CIV pour 2 d'entre elles (APSO de type 3 ou 4, ou cœur univentriculaire).
    - pour un ensemble polymalformatif fœtal grave associé à la CIV pour 6 d'entre elles.
    - 4 patientes ont réalisé un examen foetopathologique.

Parmi les examens foetopathologiques effectués à la suite des IMG (13 réalisés dont 1 échec), la cardiopathie fœtale diagnostiquée en anténatal n'a pas été retrouvée pour 2 fœtus (pas de CIV ni de CAV). L'ensemble polymalformatif diagnostiquée en anténatal n'a pas été retrouvée pour 2 fœtus (pas de moelle épinière basse retrouvée, pas de pyélectasie bilatérale des reins). Le caryotype et l'ACPA étaient pour tous normaux.

Le terme moyen des 62 IMG est de 24SA (entre 13 et 37SA).

*b) Les MFIU (n= 9, soit 3.0%)*

- Pour 3 fœtus, la cause de la MFIU était une anomalie du caryotype (une T13, 2 T18).
- Pour les 6 autres fœtus :

- Un fœtus avait une CIV pérимembraneuse >3 mm isolée. La mère, aux antécédents de polyintoxication pendant la grossesse (tabac, cannabis, alcool, traitements neuroleptiques) avait refusé de pratiquer l'amniocentèse et l'examen foetopathologique.
- Pour 4 fœtus, l'amniocentèse (3 fœtus) ou la BT (1 fœtus) était normale mais la CIV était associée à un ensemble polymalformatif sévère, et à un cœur univentriculaire pour 2 fœtus.

Parmi 3 de ces 4 patientes pour qui l'examen foetopathologique était indiqué (car MFIU à 13SA+5 pour un fœtus), seule une patiente l'a accepté mais le résultat nous est inconnu.

- Un fœtus avait une CIV pérимembraneuse de largeur non précisée, associée à une hypoplasie du VD, à un RCIU et à un anamnios. Une trisomie 13 en mosaïque confinée au placenta a été détectée sur une amniocentèse (après une BT). Cette anomalie n'est pas considérée comme responsable du phénotype du fœtus.

Le terme moyen des 9 MFIU est de 31 SA (entre 13SA+5 et 38SA+6, -2 données non renseignées-).

*c) Les nouveau-nés (n=231, soit 76.0%)*

- 2 patientes ont été perdues de vue au cours de la grossesse après l'échographie T3 (0.6%).
  - Parmi les 231 nouveau-nés restants, 47 enfants n'avaient pas la malformation extra cardiaque décrite en anténatale (20% de faux positifs). Aucun n'avait une anomalie génétique.
  - Onze enfants avaient une malformation extra cardiaque non décrite en anténatal (5% de faux négatifs). Aucun n'avait une anomalie génétique.
  - Les cardiopathies associées retrouvées sur l'échographie postnatale en maternité étaient différentes de celles retrouvées en anténatal chez 3 nouveau-nés (1.0%) : un VDDI au lieu d'une tétralogie de Fallot, une IAA+ CAV complet au lieu d'un VDDI, une CIA au lieu d'une hypoplasie de l'aorte. Aucune d'entre elles n'étaient en relation avec une anomalie génétique.
- Cinq CIA ont été nouvellement diagnostiquées en plus de la cardiopathie connue en anténatal.

d) Devenir des enfants durant la 1<sup>ère</sup> année

- 13 enfants ont été perdus de vue au cours de la première année.
- Ainsi, sur les 218 nouveau-nés suivis, 24 sont décédés dans la 1<sup>ère</sup> année :
  - 2 enfants sont décédés précocement car porteurs d'une T18 (morts à J17 et J24)
  - 10 enfants sont décédés avant même d'être opérés :
    - un enfant qui avait une hernie diaphragmatique est décédé à J1 suite à une défaillance respiratoire.
    - un enfant est décédé à J2 suite à une défaillance respiratoire et multiviscérale à cause d'une possible hypoplasie pulmonaire (il avait une CIV périmembraneuse >3 mm isolée diagnostiquée en anténatal).
    - un enfant porteur d'une cardiopathie complexe est décédé à J4 suite à un arrêt des soins.
    - 3 enfants sont décédés d'une cause inconnue :
      - Un enfant porteur d'une CIV périmembraneuse (largeur non précisée) isolée découverte à 36SA, sans signe associé, l'amniocentèse n'avait pas été faite mais les marqueurs sériques étaient à 1/ 2 586. La CIV n'était plus visible après la naissance. L'enfant est né à terme puis a été pris en charge en réanimation néonatale. Il est décédé à J4, d'une cause autre que cardiologique.
      - Un enfant porteur d'une CIV périmembraneuse (largeur non précisée) isolée découverte à 24SA sans signe associé, l'amniocentèse n'avait pas été faite mais les marqueurs sériques étaient à 1/ 6 519. La CIV persistait après la naissance. L'enfant est né à terme puis a été pris en charge en réanimation néonatale. Il est décédé à J7, d'une cause autre que cardiologique.
      - Un enfant porteur d'une CIV périmembraneuse (largeur non précisée) isolée découverte à 23 SA, CN>95<sup>e</sup> p, amniocentèse était normale. La CIV était associée à un RCIU et à une craniosténose sans signe associé. L'échographie cardiaque en maternité n'a pas été faite. L'enfant est né à terme puis est décédé à J8, d'une cause autre que cardiologique.



- 2 enfants sont décédés à J7 à cause d'une insuffisance cardiaque sévère due à leur cardiopathie grave (VDDI ou interruption de l'arche aortique)
- 2 enfants porteurs d'un ensemble polymalformatif (incluant une dysplasie du corps calleux, une hypoplasie vermienne, une agénésie du rein droit, une atrésie de l'oesophage, une atrésie des choanes pour l'un ; et une fente, une microcéphalie et une agénésie cérébelleuse pour l'autre) sont décédés avant même d'être opérés lors de la 3<sup>ème</sup> semaine.
- o 12 enfants sont décédés après la chirurgie :
  - 4 enfants sont décédés des suites de la chirurgie palliative d'une cardiopathie complexe.
  - 1 enfant, porteur d'une T21 diagnostiquée en postnatal (absence de marqueurs sériques ou de signes associés), est décédé à la suite d'une chirurgie d'une CIV conoventriculaire. Cet enfant est décédé à 5 mois sans que l'on puisse connaître la cause (mais autre que cardiologique).
  - 5 enfants sont décédés dans les suites d'une chirurgie curative.
  - 1 enfant, porteur d'une délétion en 22q11 qui avait une CIV associée à une TAC et à une agénésie thymique est mort à 9 mois après avoir été multiopéré.
  - 1 enfant porteur d'un syndrome de Turner, qui avait une petite CIV périmembraneuse, une hypoplasie de l'aorte, une bicuspidie aortique, un RCIU, une hypoplasie des OPN, est décédé à J4. Elle est née par césarienne en urgence suite à un hématome retro-placentaire à 31SA+2. Puis elle a été transférée suite à la découverte d'une coarctation de l'aorte pour être opérée mais elle est décédée des suites opératoires.

**→ Au total :**

- 2 fœtus ont été perdus de vue au cours de la grossesse après l'échographie T3 (0.6%)
- 62 IMG (20.4%)
- 9 MFIU (3.0%)
- 231 nouveau-nés vivants (76%) dont 13 nouveau-nés perdus de vue (4.3%), 194 étaient vivants à l'âge d'un an (63.8%) et 24 sont décédés dans la 1<sup>ère</sup> année (7.9%).

## 6. Issue de grossesse de la population de la 2ème partie (Figure 9)

Parmi les 304 fœtus inclus dans la 1<sup>ère</sup> partie, 85 fœtus avaient une CIV isolée, dont un pour qui la mère a été perdue de vue après l'échographie T3.

- 3 sont morts à la suite d'une IMG et 1 est mort à la suite d'une MFIU :
  - Les causes des IMG étaient une anomalie génétique dépistée à l'amniocentèse : un fœtus atteint de T21 (CN>95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques non indiqués), un fœtus atteint d'une délétion en 22q11 (CN>95<sup>e</sup> p, marqueurs sériques non indiqués), un fœtus atteint d'une délétion partielle du chromosome 6 en 6q25 (marqueurs sériques 1/267, CN>95<sup>e</sup> p). Ces CIV étaient toutes des CIV conoventriculaires isolées ; leur largeur n'était pas renseignée.
  - La cause de la MFIU à 38SA+6 était indéterminée ; la patiente n'a voulu faire ni l'amniocentèse ni l'examen foetopathologique. Seule une polyintoxication pendant la grossesse (tabac, alcool, cannabis, traitements neuroleptiques) pourrait nous orienter sur la cause toxique de la MFIU. La CIV était pérимembraneuse > 3 mm.
- Sur les 80 nouveau-nés vivants, 6 ont été perdus de vue au cours de la première année.
- Ainsi, sur les 74 nouveau-nés suivis, 4 sont décédés dans la 1<sup>ère</sup> année et 70 enfants étaient vivants à l'âge d'un an.
  - Un nourrisson est décédé à J2 à la suite d'une détresse respiratoire associée à une anémie aigue, une défaillance multi viscérale et d'une possible hypoplasie pulmonaire (échographie cardiaque normale). Aucun examen génétique n'avait été réalisé et la CIV isolée était pérимembraneuse supérieure à 3 mm.
  - Un enfant porteur d'une CIV pérимembraneuse (largeur non précisée) isolée découverte à 36SA, sans signe associé, amniocentèse non faite mais marqueurs sériques à 1/ 2 586. La CIV n'était plus visible après la naissance. L'enfant est né à terme puis a été pris en charge en réanimation néonatale. Il est décédé à J4, d'une cause autre que cardiologique (suivi à Marseille).
  - Un enfant porteur d'une CIV pérимembraneuse (largeur non précisée) isolée découverte à 24SA sans signe associé, amniocentèse non faite mais marqueurs sériques à 1/ 6 519. La CIV persistait après la naissance. L'enfant est né à terme

puis a été pris en charge en réanimation néonatale. Il est décédé à J7, d'une cause autre que cardiologique (suivi à Marseille).

- 1 enfant, porteur d'une T21 diagnostiquée en postnatal (grossesse non suivie, absence de marqueurs sériques ou de signes associés), est décédé à la suite d'une chirurgie d'une CIV conoventriculaire. Cet enfant est décédé à l'âge de 5 mois sans que l'on puisse connaître la cause exacte (mais autre que cardiologique, suivi à Marseille).

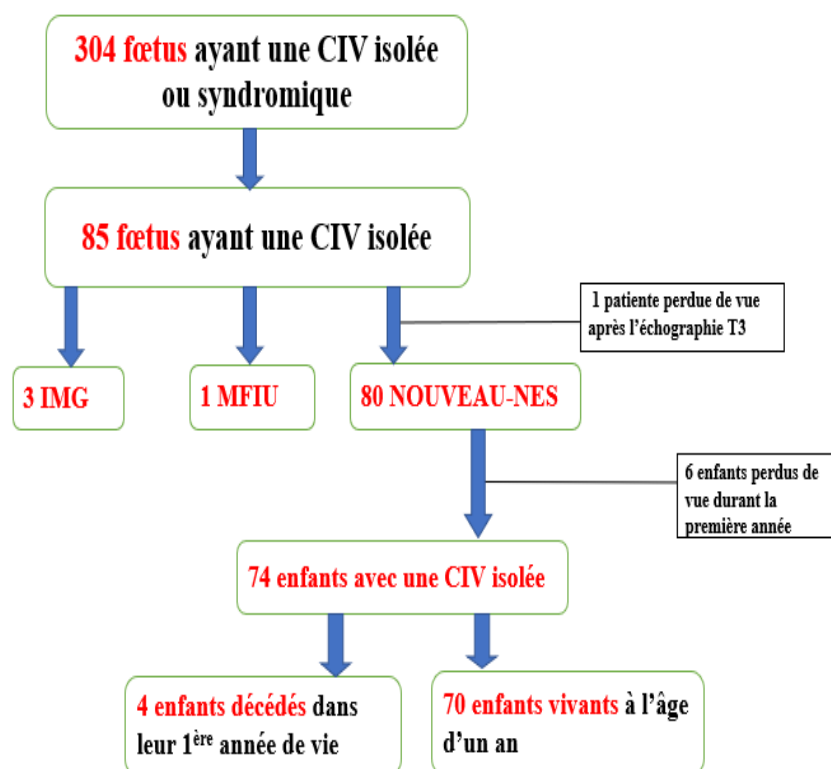


Figure 9. Issue des grossesses comportant une CIV isolée (n=85)

## Troisième partie de l'étude : étude de la période postnatale

Nous nous sommes intéressés aux 74 nouveau-nés (26 de Marseille et 48 de Nice) qui avaient une CIV isolée diagnostiquée en anténatal et qui ont été suivis jusqu'à l'âge d'un an.

Nous avons voulu évaluer l'évolution de leur CIV et suivre ces enfants sur le plan médical et chirurgical.

### 7. Caractéristiques de la population

Les nouveau-nés étaient suivis au CHU de Lenval à Nice ou au CHU de la Timone à Marseille. La CIV a été suivie en postnatal par un cardiopédiatre travaillant en lien avec l'un des trois CPDPN.

La prise en charge médicamenteuse lorsqu'elle était réalisée comportait une administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), de diurétiques, de sildenafil, de prostaglandine, de bêtabloquants, ou de clonidine.

Sur les 74 nouveau-nés, 22 sont nés par césarienne (59%), 15 par voie basse (41%) et 37 pour qui la voie d'accouchement n'était pas mentionnée.

Le terme moyen de naissance était de 40SA (4 données manquantes). Le poids moyen de naissance était de 3 170 grammes (24 données manquantes). On retrouvait parmi eux 44 % de filles et 56 % de garçons (24 données manquantes).

### 8. Evolution de la CIV isolée (Figure 10, n=74)

#### *a) 2.1 Lors de l'échographie anténatale du 3<sup>ème</sup> trimestre*

- Concernant les 4 CIV d'admission, les 10 CIV conoventriculaires, et la CIV infundibulaire, toutes étaient visibles à l'échographie T3.
- Parmi les 59 CIV périmembraneuses :
  - <3 mm (39 patientes, 66.1% des CIV périmembraneuses) : 14 CIV n'étaient plus visibles à l'échographie T3
  - >3 mm (6 patientes, 10.2%) : toutes étaient visibles à l'échographie T3
  - Dont la largeur n'est pas précisée (14 patientes, 23.7%), toutes étaient visibles à l'échographie T3.

→ Ainsi, parmi les CIV isolées de l'étude, seules 14 CIV périmembraneuses <3 mm n'étaient plus visibles à l'échographie T3 (soit 23.7% des CIV périmembraneuses toute largeur confondue, et 35.9% des CIV périmembraneuses <3 mm)

*b) Lors de l'échographie en maternité*

- Concernant les CIV conoventriculaires et la CIV infundibulaire, toutes étaient visibles sur l'échographie effectuée en maternité.
- Parmi les 4 CIV d'admission, une CIV n'était plus visible lors de l'échographie faite en maternité. Cependant, le diagnostic précis du type de la CIV n'était pas certain, il n'y avait pas de franc décalage des valves auriculo-ventriculaires (vu sur une seule échographie cardiaque fœtale, contrôle non fait car la patiente a accouché en urgence). Cette CIV devenue non visible en maternité nous interroge d'autant plus qu'une délétion en 22q11 a été découverte en postnatal. Il n'y a plus eu de suivi échographique à l'âge d'un an.

- Parmi les CIV périmembraneuses :

- <3 mm : sur les 25 CIV encore visibles sur l'échographie T3, 14 CIV n'étaient plus visibles sur l'échographie en maternité.

Pour 2 nouveau-nés, la CIV étaient présente sur l'échographie faite en maternité alors qu'elle ne l'était pas sur l'échographie T3. Dans les 2 cas, elles étaient périmembraneuses <3 mm isolées au diagnostic, mesuraient aux alentours de 2 mm à 27SA, puis étaient non vues par l'échographiste de référence à 32SA, puis vues de nouveau à J4 de vie (millimétrique) pour disparaître à l'âge d'un mois de vie pour l'une, et 2 mois de vie pour l'autre.

Ainsi, 26 CIV périmembraneuses <3 mm (14+14-2) n'étaient plus visibles sur l'échographie effectué en maternité depuis le début de la découverte de la CIV.

- >3 mm : 2 CIV n'étaient plus visibles sur l'échographie en maternité. Les 4 autres mesuraient toutes >3 mm à l'échographie en maternité.
- Dont la largeur n'est pas précisée, toutes étaient visibles sur l'échographie en maternité.

→ Ainsi, parmi les CIV isolées de l'étude, 26 CIV périmembraneuses <3 mm (soit 44.1% des CIV périmembraneuses toute largeur confondue, et 66.7% des CIV périmembraneuses <3 mm) et 2 CIV périmembraneuses >3 mm (soit 3.4% des CIV périmembraneuses toute largeur confondue, et 33.3% des CIV périmembraneuses >3 mm) n'étaient plus visibles sur l'échographie en maternité.

c) Lors de l'échographie à 1 an

Sur les 74 nouveau-nés cités précédemment qui ont eu une échographie cardiaque en maternité, 4 sont décédés dans la 1<sup>ère</sup> année (cf 2<sup>ème</sup> paragraphe de la 2<sup>ème</sup> partie des résultats).

Une échographie cardiaque à l'âge d'un an a été réalisée pour les enfants chez qui la CIV était encore visible à l'échographie en maternité, soit chez 45 enfants.

- Parmi les 3 CIV d'admission et les 10 CIV conoventriculaires qui persistaient à l'échographie effectuée en maternité, toutes les CIV ont été visibles à l'échographie d'un an de vie (sauf pour 1 enfant décédé avant l'âge d'un an).
- La CIV infundibulaire <3 mm a disparu à 6 mois.
- Parmi les CIV périmembraneuses :
  - <3 mm : sur les 13 CIV encore visibles sur l'échographie en maternité, 11 CIV n'étaient plus visibles sur l'échographie à l'âge d'un an.

Ainsi, 37 CIV périmembraneuses <3 mm (26+11) ne sont plus visibles sur l'échographie effectué à l'âge d'un an depuis le début de la découverte de la CIV.

Parmi ces 2/39 nouveau-nés pour qui la CIV périmembraneuse de < 3 mm était visible sur l'échographie à l'âge d'un an :

- l'un avait une CIV restrictive en postnatal de même taille et finalement associée à une CIA (amniocentèse refusée).
- l'autre avait une CIV restrictive <3 mm résiduelle après une complication postnatale (insuffisance aortique minime dans un contexte de syndrome de Laubry Pezzi et de suspicion de dysplasie de la valve aortique). Une trisomie 4 partielle associée à une délétion partielle du chromosome 12 a été dépistée en postnatal dans un contexte de difficultés d'adaptation et d'hypotonie axiale du nouveau-né.
- >3 mm : sur les 4 CIV encore visibles sur l'échographie en maternité, 1 CIV n'était plus visible sur l'échographie à l'âge d'un an (et 1 enfant était décédé avant l'âge d'un an). Ainsi, 3 CIV périmembraneuses >3 mm (2+1) ne sont plus visibles sur l'échographie effectué à l'âge d'un an depuis le début de la découverte de la CIV.
- Dont la largeur n'est pas précisée, toutes étaient visibles sur l'échographie à 1 an.

➔ Ainsi, parmi les CIV isolées de l'étude, 37 CIV périmembraneuses <3 mm (soit 62.7% des CIV périmembraneuses toute largeur confondue, et 94.9% des CIV périmembraneuses <3 mm) et 3 CIV périmembraneuses >3 mm (soit 5.1% des CIV périmembraneuses toute largeur confondue, et 50% des CIV périmembraneuses >3 mm) n'étaient plus visibles sur l'échographie effectuée à 1 an.

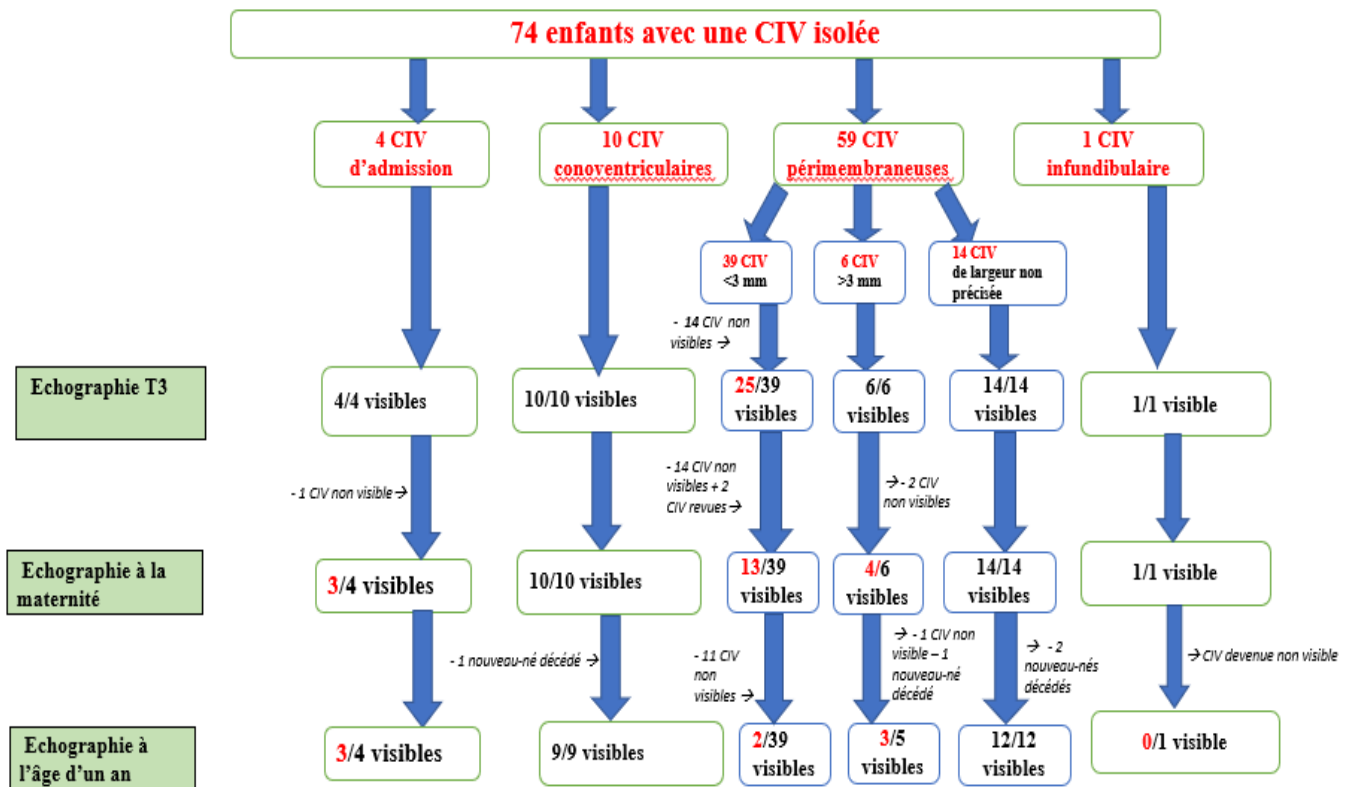


Figure 10. Evolution des CIV isolées au cours de l'échographie T3, de l'échographie en maternité, et de l'échographie à 1 an.

d) Impact de l'anévrisme du septum inter membraneux (SIM) sur la disparition de la CIV périmembraneuse isolée (n=59)

Parmi les 59 nouveaux-nés vivants à l'âge d'un an chez qui avait été dépistée une CIV périmembraneuse en anténatal, 6 ont un anévrisme du SIM qui a été détecté sur une échographie anténatale ou postnatale (10.2%).

- En présence d'un anévrisme (n=6) :

- la CIV n'est plus visible dès l'échographie T3 pour 1 enfant (16.7%)
- la CIV n'est plus visible à l'échographie à 1 an pour 3 enfants (50%)
- la CIV persiste à 1 an pour 2 enfants (33.3%)

En utilisant le test de Fisher, la p.value est à 1, ces résultats ne sont pas significatifs. Nous ne pouvons pas conclure si la présence d'un anévrisme chez une CIV périmembraneuse réduit le risque de ne plus visualiser la CIV sur l'échographie T3 ou sur l'échographie à 1 an.

- En l'absence d'un anévrisme (n=53) :

La présence d'un anévrisme du SIM n'a pas été mentionnée sur une échographie anténatale ou postnatale pour 53 enfants (89.8%).

En l'absence d'anévrisme (n=50 car 3 enfants sont décédés au cours de la 1ère année) :

- la CIV n'est plus visible dès l'échographie T3 pour 13 enfants (26%)
- la CIV n'est plus visible à l'échographie à 1 an pour 22 enfants (44%)
- la CIV persiste à 1 an pour 15 enfants (30%)

En utilisant le test de Fisher, la p.value est à 0.005.

#### 9. Prise en charge médicale et chirurgicale des CIV isolées (Tableau 4, n=74)

- Seulement 6 nouveau-nés sur les 74 ont été hospitalisés en réanimation néonatale (8.1%) chez qui la CIV était pour tous périmembraneuse (10.2% des enfants avec CIV périmembraneuses étaient hospitalisés).
- 20 nouveau-nés (27%) ont dû être opérés.

Un nouveau-né avec une CIV d'admission a été opéré dans la 1<sup>ère</sup> année, celui-ci avait une T21 dépistée en anténatal, et a été opéré de la CIV à 2 mois et demi.

Seules 15.3% des CIV périmembraneuses ont été prises en charge par chirurgie, versus 100 % pour les CIV conoventriculaires ;

- Le nourrisson ayant une CIV infundibulaire n'a été ni hospitalisé, ni opéré.



	<b>Hospitalisation en réanimation pédiatrique</b> (p.value 0.7297)	<b>Prise en charge cardiologique médicamenteuse</b> (p.value 2.33)	<b>Prise en charge cardiologique chirurgicale</b> (p.value 2.06)
<b>CIV d'admission n=4</b>	0	1 (25%)	1 (25%)
<b>CIV conoventriculaire n=10</b>	0	10 (100%)	10 (100%)
<b>CIV périmembraneuse n=59</b>	6 (10.2%)	12 (20.4%)	9 (15.2%)
<b>&lt;3 mm n=39</b>	2 (5.1%)	0	1 (2.6%)
<b>&gt;3 mm n=6</b>	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)
<b>Largeur non précisée n=14</b>	2 (14.3%)	10 (71.4%)	7 (50%)
<b>CIV infundibulaire n=1</b>	0	0	0

Tableau 4. Prise en charge néonatale en fonction du type de la CIV isolée (n=74)

- Parmi les 20 enfants opérés (27%) ; aucun n'a été opéré en urgence durant le 1<sup>er</sup> mois, 15 ont été opérés entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois, 3 ont été opérés entre 7<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> mois, 2 ont été opérés à l'âge d'1 an.
- Parmi les 20 enfants opérés, tous bénéficièrent d'une chirurgie curative (fermeture de la CIV avec patch) sauf 1 enfant pour lequel une chirurgie palliative a été effectuée (CIV conoventriculaire chez un enfant atteint d'une T21 qui est mort juste après la chirurgie à l'âge de 5 mois).

## IV. DISCUSSION

Au cours de ces dernières années, le dépistage anténatal des cardiopathies congénitales ne cesse de s'améliorer. Cela pourrait s'expliquer par des appareils d'échographie de plus en plus performants (14), par les nouvelles exigences du Collège Français d'échographie Fœtale (CFEF) et de la Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale (CNEOF) qui sont d'imposer aux échographistes depuis 2016 la réalisation de 3 clichés du cœur fœtal au 2<sup>e</sup> et au 3<sup>e</sup> trimestre (coupe des 4 cavités, coupe grand axe, et coupe des gros vaisseaux), et par le développement d'une sur-spécialité telle que la cardiologie pédiatrique et congénitale.

C'est grâce à cette performance de l'échographie anténatale pour le diagnostic des cardiopathies fœtales qu'on peut classer et décrire plus précisément les CIV.

En 1991, l'étude de Allan *et al.* proposait que la découverte d'une CC, quelle qu'elle soit, impliquait d'effectuer systématiquement un caryotype tant que n'étaient pas définies explicitement les conditions pour y surseoir (17).

Concernant les CIV isolées, les CPDPN de Nice et de Marseille posent la plupart du temps l'indication d'amniocentèse sauf lorsque la CIV isolée est musculaire. A Nice, nous assistons à une augmentation du nombre de dossiers présentés au CPDPN pour CIV fœtale entre 2015 (2.6%) et 2019 (12.8%).

Le fait que beaucoup de ces amniocentèses soient revenues normales ces dernières années nous amène à vouloir évaluer le nombre et le type d'anomalies génétiques retrouvés lors d'une CIV fœtale isolée, ainsi que leur évolution.

### 1. Résultats principaux de l'étude

#### *a) CIV isolée et analyses génétiques*

Parmi les 85 CIV isolées, nous avons retrouvé : 4 CIV d'admission (4.7%), 13 CIV conoventriculaires (15.3%), 67 CIV pérимembraneuses (78.8%), et 1 CIV infundibulaire (1.2%). La répartition des différents types de CIV est différente dans notre étude par rapport aux autres puisque nous avons volontairement exclus les 15 CIV musculaires isolées des 3 CPDPN (8) (18). Ce chiffre de CIV musculaires isolées exclues doit probablement être sous-estimé car il y a une grande probabilité que les échographistes en détectent plus, mais ne les adressent pas au CPDPN, sachant que ce sont des malformations bénignes lorsqu'elles sont isolées.

L'étude espagnole de O.Gomez *et al.* réalisée en 2014 a réparti ses 248 CIV isolées en 216 CIV musculaires (87.1%, dont 150 mid-musculaires et 66 apicales) et en 32 CIV pérимembraneuses (12.9%, dont 16 CIV pérимembraneuses de l'inlet et 16 CIV pérимembraneuses de l'outlet) (8). Cette étude souligne l'inversion du taux de ces 2 types de CIV entre la période pré et postnatale. Il y a beaucoup plus de CIV musculaires en antenatal qu'en postnatal, et beaucoup plus de CIV pérимembraneuses en postnatal qu'en antenatal. Elle a montré que pour seulement 3 d'entre elles (**1.20 %**), était dépistée une anomalie chromosomique à l'amniocentèse. Seule une anomalie avait un impact clinique réel (délétion 22q11 retrouvée de manière sporadique chez une CIV isolée pérимembraneuse de l'outlet mesurant 4.5mm). Les 2 autres anomalies étaient retrouvées avec des CIV musculaires et étaient soit une translocation [45,XX, der (13;14) (q10;q10)] soit une inversion[(46,XY, inv (7) (q11q22)] révélées par l'ACPA sans manifestation clinique future. Les auteurs concluaient que les CIV musculaires étaient le type de CIV le plus fréquemment retrouvé en anténatal (alors qu'en postnatal ce sont les CIV pérимembraneuses), que les CIV pérимembraneuses paraissaient avoir un risque plus élevé de révéler une anomalie chromosomique que les CIV musculaires (ces dernières avaient un risque identique à la population générale), mais que d'autres études étaient nécessaires pour conclure sur le risque d'anomalies chromosomiques chez les CIV pérимembraneuses.

L'étude de Liu Du réalisée sur 214 fœtus avait étudié 4 groupes de CIV : le groupe des CIV isolées (21.5%), le groupe des CIV associées à d'autres cardiopathies (15.9%), le groupe des CIV associées à des anomalies extra-cardiaques (40.6%), et le groupe des CIV associées à la fois à des cardiopathies et à des anomalies extra-cardiaques (22%) (18). Il retrouvait 62.6% de CIV pérимembraneuses (incluant 42.5% de CIV pérимembraneuses de l'inlet et 20.1% de CIV pérимembraneuses de l'outlet), 16.4% de CIV musculaires, et 21% de CIV de type indéterminé.

Il y avait **3.4%** (1/29) d'anomalies chromosomiques parmi les fœtus ayant une CIV isolée mais le nombre de CIV isolées était faible (29) et la proportion des différents types de CIV isolées n'était pas la même que pour notre étude.

Dans notre étude, sur les 51 amniocentèses réalisées pour CIV isolée, 43 avaient des résultats normaux (84.3%), sept des résultats anormaux (**13.7%**), et une CNV non pathogène (2%) a été retrouvée, n'expliquant pas la CIV.

Les 7 anomalies génétiques retrouvées lors de CIV fœtales isolées étaient chez des fœtus suivis dans l'un des 2 CPDPN de Marseille, expliquant les nombreuses données manquantes à leur sujet : la CN, les marqueurs sériques, la largeur de la CIV et parfois terme du diagnostic.

- Une délétion en 22q11 a été retrouvée chez 2 fœtus (3.9%) chez qui il n'y avait aucun signe associé.

- L'un avait une CIV conoventriculaire isolée.

Cette CIV, dite CIV par malalignement est une cardiopathie conotruncale pour qui il est conseillé de dépister une délétion 22q11 (19). Le syndrome de délétion 22q11.2 (syndrome de Di George) est une anomalie chromosomique congénitale autosomique dominante, caractérisée le plus souvent par des malformations cardiaques et palatines, une dysmorphie faciale, un retard du développement et une agénésie thymique. Les malformations cardiaques congénitales (77 % des cas) associées incluent des malformations conotruncales (TAC, tétralogie de Fallot, CIV). La délétion apparaît *de novo* dans environ 90 % des cas (20). Il y a 50 % de risque de transmission à leur descendance. La CIV serait retrouvée chez 14% des fœtus atteint d'un syndrome de Di George (21). Cette délétion en 22q11 retrouvée dans notre étude à la suite d'une CIV conoventriculaire, même isolée, n'est donc pas étonnant.

- L'autre avait une CIV périmembraneuse isolée de largeur non précisée.

Plusieurs cas sporadiques de délétion en 22q11 ont déjà été retrouvés dans les études (notamment lors d'une CIV périmembraneuse isolée) (22) (23).

Une étude japonaise (sur CIV isolée ou associée à d'autres anomalies) réalisée sur 25 fœtus n'a retrouvé que des CIV périmembraneuses parmi les 3 fœtus atteints d'une délétion en 22q11. Aucun des 22 fœtus avec une CIV conoventriculaire n'avait de délétion en 22q11. L'étude conclue que la CIV périmembraneuse peut être associée à une délétion en 22q11 et que la délétion en 22q11 n'est pas une cause directe de CIV conoventriculaire (24).

- Une T21 a été retrouvée chez 4 fœtus (7.8%) chez qui il n'y avait aucun signe associé, sauf pour celui qui avait une CIV conoventriculaire.
- Deux fœtus avaient une CIV d'admission.

En effet, la présence d'une CIV d'admission avec une T21 est fréquente et un caryotype doit systématiquement être fait devant une CIV d'admission pour rechercher une T21 (25). La CIV représenterait 31% des cardiopathies retrouvées lors de la présence d'une T21 (21).

La T21 retrouvée dans notre étude à la suite de ces 2 CIV, même isolées, n'est donc pas étonnant.

- Un fœtus avait une CIV pérимembraneuse.

L'étude de Paladini *et al.* réalisée sur 68 fœtus a retrouvé 50% des CIV pérимembraneuses de l'inlet associées à une T21 (13). Dans notre étude, il n'était pas précisé si la CIV était pérимembraneuse de l'inlet ou de l'outlet.

- Un fœtus avait une CIV conoventriculaire associée à une CN >95<sup>e</sup> p, mais les marqueurs sériques n'étaient pas disponibles. La découverte d'une CIV conoventriculaire doit nous alerter sur une potentielle anomalie chromosomique associée, surtout la délétion en 22q11. Cependant pour cette patiente, c'est la CN >95<sup>e</sup> p diagnostiquée avant la CIV qui nous oriente vers la T21 plutôt que la CIV conoventriculaire à elle seule.

Ainsi, pendant plusieurs années, savoir si le diagnostic d'une CIV isolée pouvait être un risque de T21 a été débattu (21). L'étude de Bahtiyar MO *et al.* retrouvait 6.2% de T21. Il s'agissait d'un fœtus qui avait une CIV musculaire isolée, mais la T21 avait été diagnostiquée non pas suite à la découverte de la CIV musculaire, mais suite à une CN augmentée (26). L'étude était monocentrique et réalisée sur un faible nombre de 16 patientes. D'autres études ne retrouvaient aucun cas de T21 pour des CIV isolées (8) (27).

Nous pouvons ainsi penser, tout comme l'étude de Shih-Yin Huang *et al.* qu'une CIV isolée (absence de cardiopathie, de malformation extra-cardiaque, de marqueurs sériques anormaux) autre que la CIV d'admission+/-conoventriculaire n'est pas considérée comme un signe d'appel de T21 (21).

- Une délétion partielle du chromosome 6q25 (un fœtus, 2.0%) a été retrouvée lors d'une CIV conoventriculaire. La CN était >95<sup>e</sup> p et les marqueurs sériques étaient à 1/267. Plusieurs études ont décrit des malformations cardiaques lors d'une délétion du chromosome 6 (tétralogie de fallot pour la délétion 6q21q23, et CIV associée à un retard de croissance, une hypoplasie du vermis, une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire pour la délétion 6q25.1) (28). Néanmoins, cette découverte de CIV conoventriculaire dans notre étude peut également être

fortuite et non liée à la délétion partielle en 6q25 ; nous n'avons pas retrouvé d'étude qui mentionnait avoir retrouvé une telle délétion lors d'une CIV conoventriculaire isolée (29).

- ➔ Nous pouvons remarquer dans notre étude qu'il n'y a aucune amniocentèse anormale chez les patientes niçoises ayant des CIV fœtales pérимembraneuses isolées. En revanche, à Marseille, il y a un fœtus qui avait une CIV pérимembraneuse isolée chez qui on a dépisté une délétion en 22q11 ; et un autre fœtus qui avait une CIV pérимembraneuse isolée chez qui on a dépisté une T21. Comme dit précédemment, nous n'avons ni les marqueurs sériques ni la CN de ces fœtus.
- ➔ Alors que les CIV isolées conoventriculaires ou d'admission semblent être des signes d'appel évidents pour dépister une anomalie chromosomique, la CIV pérимembraneuse isolée ne semble pas être un signe échographique qui augmente le risque d'avoir une anomalie chromosomique, si l'on en croit les résultats des patientes niçoises. Nous pourrions discuter de l'intérêt de l'amniocentèse suite à la découverte d'une CIV pérимembraneuse isolée, mais notre effectif de CIV isolée est trop petit, nous avons des données manquantes importantes de ces 2 patientes marseillaises (marqueurs sériques), et il faudrait d'autres études de plus vaste ampleur pour conclure.
- Une CNV non pathogène a été retrouvée à l'ACPA chez un fœtus ayant une CIV pérимembraneuse >3 mm, CN >95° p, marqueurs 1/503, DPNI normal.

Une CNV est un segment d'ADN dont le nombre de copies est différent de celui trouvé dans le génome de référence ; est qui est apparu à la suite de phénomènes de duplication, d'insertion ou de délétion. Cela explique la variabilité du nombre de copies d'un gène par rapport aux autres individus. Elles sont classées en différentes catégories (30) :

- Les CNV bénins qui n'ont pas de conséquence délétère pour l'individu porteur (polymorphisme)
- Les CNV pathogènes responsables des anomalies observées chez le fœtus
- Les VOUS ("Variant Of Unknown Significance"). Il s'agit d'un résultat incertain et pour lequel il est difficile de dire s'ils sont bénins ou pathogènes. Il est nécessaire d'étudier les chromosomes des parents pour essayer de conclure. On parle de variation de signification indéterminée.

- Les CNV qui peuvent contribuer à l'apparition d'une autre maladie mais d'autres facteurs sont nécessaires pour qu'elle se manifeste. On parle de facteur de risque ou de prédisposition.

Une étude chinoise a retrouvé 1.3% de CNV chez les CIV isolées versus 36.1% de CNV chez les CIV non isolées. L'étude ne mentionnait pas le type de la CIV(31). Une autre étude chinoise a retrouvé que 48.7 % des CIV fœtales associées à des CNV bénins se refermaient au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie (32).

*b) CIV multiple et analyses génétiques*

Nous avons retrouvé un syndrome de Klinefelter lors d'une CIV périmembraneuse associée à une CIV musculaire mid-septale de 2.5 mm.

Dans l'étude anglaise d'Allan et al , un syndrome de Klinefelter a été retrouvé chez un fœtus ayant une atrésie pulmonaire associée à une CIV (tétralogie de Fallot sévère). Nous n'avons pas retrouvé d'étude qui mentionnait avoir retrouvé un syndrome de Klinefelter chez un fœtus qui avait une CIV périmembraneuse associée à une CIV musculaire (17).

Une étude israélienne a retrouvé l'existence d'un syndrome de Klinefelter en mosaïque lors d'une CIV musculaire isolée (33).

Ce syndrome ne semble pas être lié à la présence d'une CIV multiple dans notre étude, celle-ci a été retrouvée fortuitement.

*c) CIV associée à une cardiopathie et/ou à une malformation extra-cardiaque*

Sur les 304 patientes, 66 avaient une CIV fœtale associée à une cardiopathie sans malformation extra-cardiaque (21.7%), 141 (46.4%) avaient une CIV fœtale associée à une malformation extra-cardiaque avec ou sans cardiopathie.

La cardiopathie la plus souvent associée à la CIV est la tétralogie de Fallot. En effet, elle est décrite comme associant une sténose pulmonaire, une CIV, une dextroposition de l'aorte, une hypertrophie du VD et constitue la pathologie cardiaque la plus fréquente incluant une CIV. Elle fait partie des cardiopathies conotruncales (amenant à rechercher obligatoirement une délétion en 22q11) tout comme l'interruption de l'arche aortique, le troncus arteriosus, l'APSO, le VDDI et les malpositions vasculaires (34).

Concernant les CIV non isolées, la plupart des anomalies génétiques retrouvées ne dépendent pas du type de la CIV, mais de l'association de la CIV à une cardiopathie ou à des anomalies extra-cardiaques souvent rencontrées avec l'anomalie génétique concernée.

- Ainsi nous avons retrouvé lors d'une CIV associée à une cardiopathie :
  - Une délétion en 22q 11 chez un fœtus ayant une CIV conoventriculaire >3mm associée à une interruption de l'arche aortique. Cette anomalie est très fréquente lorsqu'il existe une telle cardiopathie, et pouvait être attendue (cf ci-dessus).
  - Une duplication dans la région 8p 22 a été retrouvée à 22SA+4 chez un fœtus ayant une CIV conoventriculaire >3mm associée à une tétralogie de Fallot (CN et marqueurs sériques non faits).

Il est admis que des CC peuvent se développer lors d'une duplication en 8p23. Une étude roumaine a retrouvé une CIV périmembraneuse restrictive chez une petite fille ayant la région entière 8p21.3→ p23.3 dupliquée (35).

Dans notre étude la CIV conoventriculaire s'expliquait surtout par l'association de la CIV à une tétralogie de Fallot (36).

- Nous avons retrouvé 4 CNV classées comme non pathogènes et n'expliquant pas la CIV mais pouvant être un facteur de prédisposition pour d'autres maladies.
- Les anomalies génétiques retrouvées les plus fréquentes ou les plus connues lors d'une CIV associée à une malformation extra-cardiaques sont :

- La T18 chez 21 fœtus.

La CIV la plus souvent représentée était la CIV conoventriculaire (7 fœtus), ce qui correspond aux résultats de l'étude de l'équipe de Paladini and al qui retrouve le plus souvent une CIV par malalignement (CIV conoventriculaire) pour les T18 (13).

- Une T21 chez 5 fœtus qui avaient soit une CIV périmembraneuse >3 mm soit une CIV d'admission.
- Une délétion en 22q11 chez 4 fœtus qui avaient soit une CIV périmembraneuse <3 mm soit une CIV conoventriculaire >3 mm.



- Une T13 chez 3 fœtus qui avaient soit une CIV périmembraneuse soit une CIV conoventriculaire.

L'étude d'Allan *et al.* a retrouvé 6 fœtus ayant une T13 parmi les 467 fœtus ayant une CC. Parmi ces 6 fœtus, un avait une CIV (type non spécifié) associée à une hypoplasie de l'AP et à un VDDI (17).

- Une triploïdie 69, XXX chez un fœtus qui avait CIV d'admission et chez un fœtus qui avait une CIV conoventriculaire (largeurs non précisées).
- Un syndrome de Turner (45, X0) chez un fœtus qui avait une CIV périmembraneuse fœtale <3 mm.

L'étude de l'équipe d'Allan a retrouvé 8 fœtus ayant un syndrome de Turner parmi les 467 fœtus ayant une CC. Parmi ces 8 fœtus, un avait une CIV (type non spécifié) associée à une coarctation de l'aorte. Deux fœtus avaient une triploïdie dont un avait une CIV (type non spécifié) (17).

- Une délétion dans la région 7q11.23 (Syndrome de Williams Beuren) pour un fœtus qui avait une CIV périmembraneuse >3mm associée à un RCIU, et à un hydramnios.

L'étude saoudienne de l'équipe d'Abduljawad retrouve chez ses 6 patients atteints de ce syndrome 2 patients avec une CIV (type non précisé). Le syndrome comporte le plus souvent une sténose aortique supra-avalvulaire (37).

- Une délétion terminale dans la région du chromosome 4 (4p16,3p15,32) responsable du syndrome de Wolf Hirschhorn chez un fœtus qui avait une CIV d'admission < 3 mm.

Une étude chinoise a déjà montré que les CIV sont fréquentes dans ce syndrome (38).

- Une mutation de novo dans la région du gène TSC2 responsable de la sclérose tubéreuse de Bourneville lors d'une CIV périmembraneuse >3 mm associée à 3 rhabdomyomes cardiaques et à des tubers cérébraux. Nous n'avons pas retrouvé d'étude évoquant la participation d'une CIV dans ce syndrome.

➔ Ainsi, dans notre étude, c'est surtout les malformations associées plutôt que le type de la CIV qui sont représentatives et spécifiques de l'anomalie génétique concernée.

- A noter, une délétion en 22q11 a été retrouvée en postnatal lors d'une CIV diagnostiquée en anténatal suspectée d'être de type d'admission (diagnostic incertain, réalisée sur une seule échographie, la patiente a accouché avant le contrôle). Elle était isolée et mesurait < 3 mm

(marqueurs sériques à 1/10 000). Nous n'avons pas retrouvé d'études qui évoquent la découverte d'une délétion 22q11 suite à une CIV d'admission. Ceci nous interroge sur une potentielle erreur de classification lors de l'échographie anténatale (diagnostic tardif, patiente peu échogène...)

- D'une façon globale, dans notre étude, sur les 304 patientes qui avaient une CIV fœtale (isolée ou associée à une cardiopathie et/ou une anomalie extra-cardiaque), nous avons pu analyser 200 résultats d'amniocentèse ou de BT : 141 résultats étaient normaux (70.5%), 37 avaient une anomalie du caryotype (18.5%), 17 une anomalie pathologique à l'ACPA (8.5%), et 5 une CNV à l'ACPA (2.5%). Parmi les 141 résultats normaux, une ACPA n'avait pas pu être faite car le prélèvement était contaminé par les cellules maternelles (0.5%). Les anomalies génétiques principalement retrouvées étaient la trisomie 18 (10.5%), la trisomie 21 (2.5%) la délétion en 22q11 (2%).

Nos résultats retrouvent moins d'anomalies du caryotype que dans l'étude de R. Axt-Flidner *et al.* (32.9%), réalisée sur 146 fœtus (2). Cependant, dans cette étude, le taux d'anomalies extra-cardiaques associées était différent (46.4% pour notre étude, 23.9% pour l'étude de R.Axt-Flidner *et al.*) ; les patientes qui avaient une CIV fœtale associée à une cardiopathie (tétralogie de Fallot, atrésie tricuspide...) étaient exclues, la réalisation d'une ACPA n'a pas été réalisée car l'étude a été faite avant 2010, la répartition du type de CIV était différente (analyse de 2 types de CIV : 89.7% de CIV musculaires contre 10.3% de CIV pérимembraneuses), l'effectif de la population incluse était plus faible, certains fœtus avaient déjà été diagnostiqués comme porteurs d'une aneuploïdie lorsqu'ils ont été inclus.

Dans notre étude, parmi les 59 résultats de l'amniocentèse ou de BT anormaux, il y avait 23 CIV pérимembraneuses (39%), 19 CIV conoventriculaires (32.2%), 12 CIV d'admission (20.3%), 4 CIV de type indéterminé (6.8%) et 1 CIV musculaire (1.7%).

Le taux d'anomalie génétique était de 14.9% (7/47) lorsque la CIV était associée à une cardiopathie, 43.3% lorsqu'elle était associée à une anomalie extra-cardiaque (26/60), et 47.4% lorsqu'elle était associée aux 2 anomalies (cardiaques et extra-cardiaques, 18/38).

L'équipe de Liu Du a démontré que les CIV pérимembraneuses de l'inlet avaient le taux le plus élevé d'anomalies génétiques (50.9%), suivi des CIV de type indéterminée (36.8%), des CIV pérимembraneuses de l'outlet (33.3%), puis des CIV musculaires (8.0%) (18).

Le taux d'anomalie génétique pour leur étude était de 14.3% lorsque la CIV était associée à une cardiopathie, 53.6% lorsqu'elle était associée à une anomalie extra-cardiaque, et 48.1% lorsqu'elle était associée aux 2 anomalies. Ces chiffres sont similaires à ceux de notre étude.

L'équipe de Paladini, qui a réalisé une étude sur 68 fœtus (13), a retrouvé 32.4% de CIV pérимembraneuses de l'inlet, 27.9% de CIV pérимembraneuses de l'outlet, 23.5% de CIV de malalignement (conoventriculaire) et 10.3% de CIV musculaires. Elle a démontré que les aneuploïdies retrouvées chez le fœtus dépendaient du type de la CIV : 75 % pour les CIV de malalignement, 11.8 % pour les CIV pérимembraneuses de type outlet, 55.6 % pour les CIV pérимembraneuses de l'inlet ( $p < 0.001$ ). Dans notre étude, il y avait 21.6% (22/102) d'anomalies chromosomiques pour les CIV pérимembraneuses, 27.4% (17/62) pour les CIV conoventriculaires (malalignement), 57.9% (11/19) pour les CIV d'admission, 57.1% (4/7) pour les CIV de type indéterminé, aucune pour les CIV musculaires et les CIV infundibulaires. Ces taux différents s'expliquent par une répartition du type des CIV très différente entre nos deux études.

Le taux d'anomalies du caryotype de l'étude de Paladini *et al.* est supérieur à celui de notre étude (26.6% versus 18.5%) (13). Comme pour l'étude de R. Axt-Fliedner le taux d'anomalies extra-cardiaques associées était différent (46.4% pour notre étude, 47.1% pour l'étude de Paladini *et al.*) ; les patientes qui avaient une CIV fœtale associée à une cardiopathie étaient exclues, la réalisation d'une ACPA n'a pas été faite, la répartition du type de CIV était différente, l'effectif de la population incluse était plus faible (2).

#### *d) Issues de grossesse*

Concernant la population totale de l'étude, il y a eu 20.4% (62 patientes) d'IMG (terme moyen : 24SA) pour qui la cause était en majorité due à une anomalie génétique (66.1 % des cas, 41 patientes), 3% de MFIU (9 patientes) dont le terme moyen était de 31SA et pour qui la cause était majoritairement due à une anomalie génétique (33.3%) ou à un ensemble polymalformatif (55.5 %). Ces résultats correspondent à l'étude réalisée sur le dépistage des cardiopathies congénitales en région PACA (mêmes CPDPN). Notre taux d'IMG est cependant moindre car

notre étude ne recense pas les cardiopathies sévères sans CIV, ce qui a pu augmenter le taux d'IMG (32.6%) dans l'étude citée (14).

Un fœtus est mort à 38SA+6 sans retrouver de cause spécifique excepté la polyintoxication de la mère pendant la grossesse (tabac, cannabis, alcool, traitements neuroleptiques).

Il y a eu 231 nouveau-nés vivants (76.0%) parmi lesquels 24 sont décédés (7.9%) au cours de la première année. Pour aucun de ces enfants la cause de la mortalité n'était directement liée à la CIV (la cause était soit une T18, soit respiratoire, soit due à un ensemble polymalformatif incluant une malformation neurologique, soit cardiaque lorsque l'enfant est décédé avant ou après l'opération d'une cardiopathie grave ou complexe). Seul un enfant est décédé des suites de la chirurgie d'une CIV conoventriculaire, pour une cause autre que cardiologique, dans un contexte de T21 diagnostiquée en postnatal.

Concernant les 85 fœtus avec une CIV isolée, 3 fœtus ont subi une IMG pour anomalie génétique (T21, délétion en 22q11, délétion en 6q25) : ces CIV étaient toutes des CIV conoventriculaires isolées. Un fœtus, qui avait une CIV pérимembraneuse >3 mm, est mort in utero dans un contexte de polyintoxication de la mère sans autre explication.

Quatre enfants sont morts avant l'âge d'un an : un à cause d'une défaillance respiratoire suite à une possible hypoplasie pulmonaire, 2 pour une cause inconnue mais étrangère à une cause cardiologique, 1 des suites de la chirurgie d'une CIV conoventriculaire, pour cause étrangère à une cause cardiologique, dans un contexte de T21 diagnostiquée en postnatal. Ces 3 derniers enfants étaient suivis à Marseille, pour lesquels nous n'avons pas pu récupérer la cause exacte de leur décès, mais nous savons qu'il n'est pas lié à une cause cardiologique.

Finalement pour aucun de ces enfants la cause de la mortalité ne paraissait être directement liée à la CIV isolée.

#### *e) Evolution des CIV isolées*

Nous avons choisi la limite de 3 mm pour classer les CIV de petite taille (<3 mm) ou de grande taille (>3 mm), puisque dans de multiples études c'est cette limite de taille qui a été choisie (4) (13) (21) .

Les taux de fermeture spontanée des CIV sont discordants dans les études des années 1980 - 1990, allant de de 40 à 80 % des CIV qui disparaissent à un an (11). Ces différences sont liées

à des imperfections méthodologiques : biais de recrutement, types anatomiques des CIV non précisés, moyens diagnostiques imparfaits, nombre élevé de patients perdus de vue, délai d'observation insuffisant. Pour toutes ces raisons, l'histoire naturelle des CIV reste imprécise. Cependant, il est clair que l'évolution des CIV est étroitement liée au type anatomique, à la dimension du défaut septal, et à la durée du suivi.

Dans notre étude :

- On retrouve que seules les CIV périmembraneuses <3 mm ne sont plus visibles sur l'échographie T3 (14 fœtus, 18.9% des CIV isolées totales et 35.9% des CIV périmembraneuses <3 mm).

-Lors de l'échographie faite en maternité, 26 CIV périmembraneuses mesurant <3 mm (35.1% des CIV isolées totales et 66.7% des CIV périmembraneuses <3 mm) ainsi que 2 CIV mesurant >3 mm (2.7% des CIV isolées totales et 33.3% des CIV périmembraneuses >3 mm) ne sont plus visibles.

Une CIV d'admission ne serait plus visible lors de l'échographie faite en maternité mais le diagnostic précis du type de la CIV n'était pas certain (vue sur une seule échographie cardiaque fœtale, contrôle non fait car la patiente a accouché en urgence, découverte en postnatal de délétion en 22q11).

-Lors de l'échographie faite à l'âge d'un an, 37 CIV périmembraneuses mesurant <3 mm (50% des CIV isolées totales et 94.9% des CIV périmembraneuses <3 mm) et 3 CIV périmembraneuses >3 mm (4.1% des CIV totales et 50% des CIV périmembraneuses >3 mm) ne sont plus visibles.

La CIV infundibulaire <3 mm a également pu disparaître à 6 mois.

Les CIV juxta-artérielles (infundibulaires) ont des caractéristiques évolutives particulières. La fermeture spontanée est observée seulement chez environ 4 % des patients, uniquement si le défaut mesure moins de 4 mm (39).

A aucun moment, les CIV conoventriculaires n'ont plus été visibles.

L'étude de Paladini *et al.* a démontré le lien entre la largeur de la CIV isolée diagnostiquée en anténatal et la probabilité de fermeture de la CIV. Ainsi, seulement 15.8 % des CIV <3 mm

persistaient à un an de vie, versus 71.4 % des CIV mesurant entre 3 et 5 mm ( $p < 0.05$ ). Près de la moitié des CIV  $< 3$  mm disparaissaient in utero et 31.6% à 1 an de vie ; versus 28.6 in utero pour les CIV  $> 3$  mm (13).

L'étude allemande d'Axt-Fliedner *et al.* constatait que 32.7 % des CIV se refermaient in utero, 44.3% au cours de la première année de vie et 23% persistaient (2).

Notre étude rapporte un pourcentage moins élevé de fermeture de CIV in utero mais plus élevé à 1 an de vie que ces deux études, mais notre étude ne concerne que les CIV isolées contrairement aux études de Paladini *et al.* et de Axt-Fliedner *et al.* qui étudient les CIV périmembraneuses et les CIV musculaires pouvant être ou non associées à une anomalie extra-cardiaque.

L'étude espagnole de Gomez *et al.* effectuée sur des CIV isolées (8), rapportait un pourcentage de fermeture de CIV moins élevé in utero (5.2%) mais proche à un an de vie (76.3% dont 11.4% dans la période néonatale, versus 94.9% dans notre étude pour les CIV périmembraneuses  $< 3$  mm et 50% pour les CIV périmembraneuses  $> 3$  soit une moyenne de 74% dans notre étude). Ils ont également analysé le ratio VSD/aorte entre les différents types de CIV. Uniquement pour les CIV périmembraneuses, il y avait moins de CIV qui se refermaient in utero ou dans la 1<sup>ère</sup> année lorsque le ratio VSD/aorte était  $> 0.5$  (ce qui n'était pas le cas pour les CIV musculaires). Ils concluaient que les CIV périmembraneuses  $< 3$  mm avaient plus tendance à se refermer in utero, alors que les CIV musculaires elles se refermaient en postnatal.

Une étude chinoise réalisée sur 234 fœtus ayant une CIV isolée périmembraneuse (85%) ou musculaire (15%) retrouvait 27.4% de disparition de la CIV in utero, et 17.9% en post natal (dont 75% lors de la 1<sup>ère</sup> année de vie). Elle indiquait également que les CIV  $< 2$  mm se refermaient à 59%, celles entre 2 et 5 mm à 36%, et celles  $> 5$  mm ne s'étaient pas refermées spontanément. Il n'y avait pas de résultat significatif concernant la fermeture des CIV plus fréquente selon le type de la CIV (40).

f) Evolution de la CIV périmembraneuse en fonction de la présence d'un anévrysme du SIM

L'anévrysme du septum membraneux joue un rôle controversé dans l'évolution des CIV périmembraneuses. Il serait présent dans 74 à 77 % des cas, le plus souvent dans les CIV de petite dimension ou de dimension moyenne avec faible shunt. Il est détectable à l'échocardiographie surtout au cours des 6 premiers mois de vie et sa fréquence augmente au cours des premières années (11).

D'après l'étude de Chantepie *et al.*, les facteurs associés à la fermeture spontanée des CIV membraneuses sont : la petite dimension de la CIV et l'existence d'un ASM avant l'âge de 1 an (41).

Pour certaines études, la fréquence des anévrysmes du septum membraneux semble plus élevée chez les patients dont la CIV se ferme spontanément (42).

Pour d'autres, la présence d'un anévrysme du septum membraneux comme facteur déterminant pour favoriser la fermeture spontanée des CIV périmembraneuses ne semble plus être une certitude (43).

Dans notre étude, la présence d'un anévrysme du SIM associé à une CIV périmembraneuse ne nous permet pas de conclure et de dire si c'est un facteur pronostic à la disparition future de la CIV ( $p > 0.05$ ). Ce résultat non significatif peut être expliqué par le très faible nombre de CIV associées à un anévrysme du SIM. Ce facteur n'a peut-être pas été mentionné systématiquement par les échographistes lorsqu'il était présent.

g) Prise en charge médicale et chirurgicale des CIV isolées

-Seulement 6 nouveau-nés sur 74 ont été hospitalisés en réanimation néonatale (8.1%) et 10.2% des nouveau-nés avec une CIV périmembraneuse ont été hospitalisés. Bien que les 6 enfants hospitalisés avaient une CIV périmembraneuse, ce type de CIV paraît être sur-représenté, plutôt qu'un réel facteur de risque d'hospitalisation. En plus des 14 nouveau-nés ayant une CIV périmembraneuse de largeur non précisée, le peu de CIV périmembraneuses  $< 3$  mm ne nous permet pas de conclure si la largeur  $> 3$  mm constitue un facteur de risque d'hospitalisation et de traitement médicamenteux par rapport à celles mesurant  $< 3$  mm.

20 nouveau-nés (27%) ont dû être opérés. Un nouveau-né chez qui une T21 a été dépistée en anténatal après la découverte d'une CIV d'admission a été opéré à 2 mois et demi. Seules 15.2% des CIV périmembraneuses ont été prises en charge par chirurgie, versus 100 % pour les CIV conoventriculaires. La largeur  $> 3$  mm pourrait paraître être un facteur de risque d'opération

pour les CIV pérимembraneuses (16.7% d'opérés pour les enfants avec une CIV>3 mm et 2.6% pour les enfants avec une CIV<3 mm). Cependant, nous ne pouvons pas conclure à cette affirmation car le nombre de sujets est trop faible et qu'il y a 24% (14/59) de données manquantes.

Le nourrisson ayant une CIV infundibulaire n'a été ni hospitalisé, ni opéré.

Ce taux d'enfants opérés est supérieur à celui retrouvé dans l'étude de Gomez et al. où 3.3 % des CIV ont été opérés (1.9% des CIV pérимembraneuses et 1.4% des CIV musculaires isolées, toutes avec un VSD/aorte >0.5). Cependant son étude sur les CIV isolées concernait seulement les CIV pérимembraneuses et musculaires.

## 2. Biais et limites de l'étude

La 1<sup>ème</sup> limite de l'étude provient de son caractère rétrospectif et donc qu'il y ait beaucoup de données manquantes.

- En effet, chez 32.2% des cas, nous n'avons pas pu recueillir les marqueurs sériques de T21 : pour les 47 patientes de Nice, soit les anomalies retrouvées sur l'échographie T1 (CN élevée ou malformations) nécessitaient un examen direct et/ou une ACPA, soit il y avait une indication à effectuer un DPNI d'emblée (grossesse gémellaire, antécédent de T21...), soit la patiente avait refusé de faire le dépistage, soit la donnée a été perdue au cours du suivi effectué à l'étranger au début de la grossesse. Pour les 51 patientes de Marseille, il n'était pas mentionné les marqueurs sériques sur le recueil informatisé.

Ces informations manquantes peuvent constituer un frein à l'interprétation du résultat de T21 retrouvé chez 5 fœtus ayant une CIV fœtale isolée. Pour 4 fœtus, la T21 a été retrouvée sur une amniocentèse, pour un fœtus elle a été retrouvée en postnatal à la suite d'une CIV fœtale isolée. Les 5 patientes étaient toutes marseillaises.

- Pour 14 CIV sur 59, soit pour 23.7 % des CIV pérимembraneuses, nous n'avons pas la largeur de la CIV, bien qu'ait été effectuée une demande auprès des échographistes de revoir leurs clichés à postériori.

- Au cours de l'étude, 2 patientes ont été perdues de vue entre l'échographie du 3<sup>e</sup> trimestre et la naissance et 13 nouveau-nés ont été perdus de vue après la naissance.

- Certaines informations comme le sexe fœtal, la voie d'accouchement, le poids de naissance étaient manquantes pour 24 patientes (patientes de Marseille).



- Le recueil n'a pas pu être complètement exhaustif puisque nous n'avons pas pu avoir tous les suivis en postnatal effectués par les cardiologues en ville.
- Les causes de décès restèrent imprécises (d'origine non cardiologique mais non détaillé) pour 4 nouveau-nés ; ainsi que pour un fœtus porteur d'une CIV périmembraneuse qui est décédé d'une MFIU à 38SA +6 (l'hypothèse que l'on pourrait soumettre est le décès in utero dû à la polyintoxication de la mère).

La 2<sup>ème</sup> limite porte sur le nouveau-né qui a eu un diagnostic de CIV d'admission en anténatal incertain. La CIV a disparu en postnatal ce qui nous interroge sur la réelle nature de la CIV, d'autant plus qu'une délétion en 22q11 a été découverte en postnatal chez ce nouveau-né.

La 3<sup>ème</sup> limite concerne la dernière partie de l'étude concernant la prise en charge médicale et chirurgicale des CIV, qui paraît peu interprétable car la sur-représentation des CIV périmembraneuses peut être à l'origine d'un biais nous laissant croire de manière erronée que ce type de CIV puisse être un facteur de risque pour une hospitalisation. De plus les 14 données non disponibles pour la largeur de la CIV périmembraneuse ne nous permettent pas de conclure si la largeur de ce type de CIV est un facteur de risque pour une opération, comme indiqué dans certaines études. La non-significativité de ces résultats provient également sans doute du faible effectif cette dernière partie de l'étude (11).

La 4<sup>ème</sup> limite concerne le taux de « faux positifs » (17.8%) sur l'échographie anténatale plus élevé que le taux de « faux négatifs » : 49 enfants n'avaient pas la malformation extra cardiaque décrite en anténatal, et 2 enfants n'avaient pas la cardiopathie décrite en anténatal. Trois enfants avaient une cardiopathie différente de celle décrite en anténatal.

Concernant l'évolution des CIV, lorsqu'elles sont décrites comme non visibles sur une échographie, cela ne veut pas dire qu'elles ont disparu. En pratique, ce n'est pas rare de ne plus voir une CIV sur l'échographie T3 mais de la revoir en postnatal (phénomène qui s'est produit pour 2 nouveau-nés de l'étude, cf la 3<sup>ème</sup> partie des résultats 2.2). De même, il peut y avoir une variabilité inter et intra-observateur en échographie pour diagnostiquer une CIV.

### 3. Points forts de l'étude

L'une des forces de l'étude est qu'il s'agit d'une étude multicentrique, concernant l'une des plus fréquentes CC dépistées en anténatal, permettant ainsi d'avoir un grand nombre de patientes recrutées. Cette étude descriptive rapporte les résultats de 304 fœtus, même si de plus grandes cohortes ont déjà été publiées (44).

Peu d'études se sont intéressées aux résultats de l'amniocentèse en fonction du type de la CIV strictement isolée. On retiendra l'étude de Gomez *et al.* qui a analysé comme dans notre étude les résultats des amniocentèses pour les CIV fœtales isolées, et suivi leur évolution. L'évolution de la CIV fœtale a été étudiée notamment en fonction du ratio VSD/aorte  $>0.5$  et du type de la CIV, mais d'autres paramètres n'ont pas été étudiés : les résultats des amniocentèses lors d'une CIV conoventriculaire/ d'admission / infundibulaire isolée, ou lors d'une CIV associée à une cardiopathie ou à une anomalie extra-cardiaque.

Peu d'études récentes ont analysé les résultats de l'ACPA en fonction des différents types de CIV isolées, ou associées.

Rares sont les études traitant à la fois le suivi anténatal des CIV (résultats des amniocentèses) et le suivi postnatal (devenir et prise en charge médicamenteuse et chirurgicale) jusqu'à l'âge de 12 mois.

C'est ce qu'on fait les équipes de Paladini et de R. Axt-Fliedner, mais ils n'ont pas étudié les CIV isolées, elles pouvaient être associées à une malformation extra-cardiaque.

Il n'y a pas eu beaucoup de « faux négatifs » sur l'échographie anténatale (5.3%) : 5 CIA non diagnostiquées (mais elles étaient toujours associées à une autre cardiopathie qui ont toutes été dépistées, en plus de la CV), 11 cas d'anomalies extra-cardiaques non décrites. Aucun de ces fœtus n'ont eu une anomalie génétique.

### 4. Perspectives de travail

#### a) L'échographie : plus précoce et plus innovante pour le dépistage des CIV

La CIV a été diagnostiquée en moyenne à 24 SA, comparable au terme de dépistage de certaines études, et parfois plus précoce que d'autres (8) (13) (14).

Une échographie cardiaque anténatale précoce est déjà en pratique préconisée lorsque l'un des parents (non porteur d'une anomalie génétique) a eu un antécédent personnel ou un enfant

porteur d'une CIV, étant donné le risque empirique accru de donner naissance à un enfant atteint d'une cardiopathie (46).

Dans l'optique d'un diagnostic précoce des CC, l'ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) recommande de mentionner une activité cardiaque régulière et de vérifier la symétrie des 4 cavités lors de l'échographie de dépistage du premier trimestre (46).

Certaines études ont mis en évidence que la réalisation systématique de coupes du cœur fœtal à l'échographie du premier trimestre, permettait de diagnostiquer ou de suspecter 90% des CC majeures et 42% des CC mineures (47).

L'utilisation du mode échographique 4D pourrait également améliorer l'étude du SIV et fournir des renseignements supplémentaires pour la description échographique d'une CIV.

Yagel *et al.* explique que cette technique permet de faire des mesures de la CIV, tout en la visualisant de manière optimale dans l'espace par rapport au SIV (48).

Bennasar *et al.* conseille d'effectuer cette méthode efficace au 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse pour confirmer une morphologie cardiaque normale, mais également pour diagnostiquer la plupart des grandes malformations cardiaques (49).

Concernant l'échographie obstétricale de dépistage, l'intérêt d'un diagnostic encore plus précoce des CIV au 1<sup>er</sup> trimestre peut être discuté :

- soit la CIV est de type conoventriculaire/ d'admission ou associée à une autre malformation et il y a une indication à réaliser une BT/ amniocentèse le plus tôt possible pour que les parents puissent se préparer à d'éventuelles anomalies chromosomiques et aux différentes possibilités d'évolution de la CIV.
- soit la CIV est de type musculaire/périmembraneuse et sera bénigne dans la majorité des cas lorsqu'elle est isolée. Un tel diagnostic aussi précoce pourrait inquiéter les parents dès le début de la grossesse pour une pathologie bénigne.

Enfin, dans notre étude, l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre retrouvait pour 35 patientes (14 %), une CN supérieure au 95<sup>e</sup> percentile (50).

Aucune étude ne certifie que la CN est significativement plus élevée pour les CIV isolées fœtales. Une étude anglaise rapporte l'existence de 2 CIV isolées sur 21 cardiopathies présentant une clarté nucale élevée. Il conclue à la nécessité de réaliser une échographie cardiaque à 17-18 SA lors de l'apparition d'une CN élevée (50).

Une autre étude anglaise montre que toutes les variétés d'anomalies cardiaques peuvent être retrouvées lors d'une CN élevée, principalement les anomalies du SIV associées à d'autres cardiopathies, et la coarctation de l'aorte (51).

Notre taux élevé de CN >95<sup>e</sup> p dans notre étude (14%) semble être expliqué par la population de l'étude qui comporte également des fœtus ayant une CIV associée à une autre cardiopathie, ou à un ensemble polymalformatif, qui à leur tour ont plus de risque d'avoir une CN élevée.

#### *b) Origine génétiques des CIV*

Les CIV ont une origine génétique très hétérogène. A côté des CIV conotruncales et des CIV d'admission où l'association à une délétion en 22q11 et à une T21 respectivement reste connue, la majorité des gènes responsables des CIV demeurent inconnus.

De plus en plus d'études sont à la recherche de gènes qui pourraient être impliqués dans la transmission d'une CIV, telle qu'une étude chinoise qui a réussi à démontrer chez des patients atteints d'une CIV familiale héritée avec une pénétrance complète, qu'une mutation hétérozygote p.P59A du gène NKX2-5 était associée à une activité diminuée d'un facteur de transcription impliqué dans la cardiogénèse (52).

Une étude américaine a rapporté qu'il existait des facteurs épigénétiques grâce à la mise en évidence de processus de méthylations auprès de gènes responsables du développement cardiaque (*HEY2, ISL1, SRF, HEY2, ISL1, HEYL*) ainsi que grâce à l'identification de 8 micro-ARN qui pourraient être des biomarqueurs des CIV (miR-191, miR-548F1, miR-148A, miR-423, miR-92B, miR-611, miR-2110, and miR-548H4) (53).

Parmi les anomalies retrouvées à l'ACPA devant des CIV (isolées ou non), une autre étude chinoise montre qu'il existe des gènes TBX1, SKI, GJA5, EHMT1, NOTCH1 qui sont associés aux CIV de manière certaine, ainsi que d'autres gènes LZTR1, PRDM26, YWHAE, FAT1, AKAP10, ERCC4, and ULK1 qui le sont potentiellement (54).

Il existe un panel de gènes (56) pour le diagnostic postnatal des malformations cardiaques congénitales, réalisé par l'équipe du Dr Caroline Rooryck-Thambo à l'hôpital Pellegrin au CHU de Bordeaux. L'objectif est d'effectuer un criblage de mutations et une analyse de séquences d'exons spécifiques en utilisant la technique du séquençage par NGS (excepté WES). La CIV

n'est pas comprise dans la liste des 11 maladies testées qui sont : l'anomalie du septum atrial type ostium secundum, la bicuspidie aortique familiale, le CAV complet-tétralogie de Fallot, le situs ambiguus, le syndrome de Char, le syndrome de CIA-trouble de la conduction atrioventriculaire, le syndrome de délétion 22q11.2, la transposition congénitalement non corrigée des gros vaisseaux, la transposition isolée congénitalement non corrigée des gros vaisseaux, le TAC, la tétralogie de Fallot. Les 14 gènes testés (incluant les panels) sont : CFC1, CRELD1, GATA4, GATA6, GDF1, HEY2, JAG1, NKX2-5, NKX2-6, NOTCH1, TBX1, TFAP2B, ZFPM2, ZIC3 ;

Ce panel a un intérêt pour les CIV incluses et associées à une des cardiopathies sus-citées.

Ces résultats offrent de nouvelles perspectives concernant le conseil génétique prénatal. En effet, à l'heure où la génétique subit de grandes avancées, ces découvertes nous laissent penser que nous aurons à notre disposition un panel de gènes associées aux CIV de plus en plus important. La découverte des facteurs épigénétiques et des biomarqueurs soulève la question de l'impact que pourrait avoir leur découverte précoce lors de la grossesse sur le conseil prénatal à donner aux parents, et pourrait soulever des problèmes éthiques.

## V. Conclusion

Notre étude confirme que le risque d'avoir une anomalie chromosomique est plus élevé chez les fœtus ayant une CIV associée à une cardiopathie (4.6% sans les CNV), ou à une malformation extra-cardiaque (44.9%), ou ceux ayant une CIV isolée de type conoventriculaire (27.4% d'anomalies) ou de type d'admission (57.9%) : l'amniocentèse est toujours indiquée.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'amniocentèses anormales chez les CIV fœtales pérимembraneuses isolées, parmi les patientes de Nice, nous faisant penser que la CIV pérимembraneuse n'est pas à elle seule un signe d'appel d'anomalies chromosomiques. Parmi celles de Marseille, nous avons retrouvé une T21 et une délétion en 22q11, mais nous ne sommes pas en mesure de dire si l'anomalie chromosomique était directement liée au type de la CIV, ou à d'autres facteurs que nous n'avons pas (mesure de la CN ou marqueurs sériques de la T21). Le fait de remettre en question l'intérêt de l'amniocentèse chez les CIV pérимembraneuses isolées pourrait être discuté mais seulement après avoir réalisé d'autres études de plus grande ampleur (ou des métaanalyses), et avec le moins possible de données manquantes concernant les marqueurs sériques de la T21 et la CN.

D'autre part, les CIV pérимembraneuses mesurant <3 mm peuvent régresser dans 35.9% des cas en période in-utero, dans 66.7% des cas sur l'échographie effectuée en maternité, dans 94.9% des cas à l'âge d'un an. Celles mesurant >3 mm peuvent régresser dans 33.3 % des cas sur l'échographie faite en maternité et dans 50% des cas à l'âge d'un an. La CIV infundibulaire a pu régresser à 6 mois mais aucune CIV conoventriculaire n'a régressé spontanément. La présence d'un anévrysme du SIM associée à une CIV pérимembraneuse n'est pas considérée comme un facteur prédictif de fermeture de la CIV dans notre étude (résultats non significatifs sur un effectif très réduit). 8.1% des nouveau-nés avec une CIV ont dû être hospitalisés (uniquement les CIV pérимembraneuses mais résultat non significatif). Parmi les 27 % des nouveau-nés qui ont dû être opérés, il y avait 100% des CIV conoventriculaires, 25% des CIV d'admission et 15.2% des CIV pérимembraneuses.

Ces différents éléments permettent d'informer et de conseiller les parents au cours de la période prénatale afin de prédire l'évolution de la CIV, le taux de CIV opérés.

Outre le dépistage des anomalies chromosomiques pour les CIV, nous continuons à découvrir de plus en plus de gènes impliqués dans la formation des CIV incluant des facteurs épigénétiques impliqués dans la prédisposition d'avoir une CIV. Nous nous orientons vers un conseil prénatal toujours plus précis et plus précoce pour les parents.

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.*

*Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances.*

*Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.*

*Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.*

*Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.*

*Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

# Références bibliographiques

1. Baffa JM. Les CIV. Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University : le manuel MSD ; 2018.
2. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging : evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ;27 :266-273.
3. Jin Y, Wang A, Wang Y, Wang Y, Wang W, Hou X. Natural history of prenatal ventricular septal defects and their association with foetal echocardiographic features. *Cardiology in the Young* 2011 ; 22(3) : 323-326.
4. Erol O, Sevket O, Keskin S, Yazıcıoğlu HF, Gül A. Natural history of prenatal isolated muscular ventricular septal defects. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014 ;15(2):96-9.
5. Houyel L. Embryologie du cœur normal et des cardiopathies congénitales ; [Internet]. UMC Cardiologie Congénitale et Pédiatrique Hôpital Necker-Enfants Malades-M3C Université Paris-Descartes ;2016 [updated 2020 Dec 1st]. Available from : [https://cdn-cms.f-static.net/uploads/1297416/normal\\_5e3981bb39766.pdf](https://cdn-cms.f-static.net/uploads/1297416/normal_5e3981bb39766.pdf)
6. Mostefa Kara M, Baruteau A. La communication interventriculaire ; [Internet]. Service de chirurgie des cardiopathies congénitales, centre chirurgical Marie-Lannelongue, Centre de référence pour les malformations cardiaques congénitales complexes – M3C ; la lettre du Cardiologue 2012 ;459 [updated 2020 Dec 1st]. Available from : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19122.pdf>
7. Flandrin A. Conduite à tenir devant la découverte d'une CIV. [Internet]. 6<sup>e</sup> journée régionale d'échographie obstétricale et morphologique du fœtus. Montpellier 7 octobre 2016 [updated 2020 Dec 1st]. Available from : <http://nglr.fr/uploads/prsentation%20civ%206me%20journe%20dcho%20nglr.pdf>.
8. Gómez O, Martínez J.M, Olivella A, Bennasar M, Crispi F, Masoller N, Bartrons J, Puerto B, Gratacós E. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography : risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 ; 43 : 65–71.
9. Stos B. Dépistage et Diagnostic Prénatal des Cardiopathies Congénitales ; [Internet]. Ue3c, Hôpital Necker-Enfants Malades-M3C Université Paris-Descartes ;2017 [updated 2020 Dec 1st]. Available from : [https://cdn-cms.f-static.net/uploads/1297416/normal\\_5e3204d6bf05c.pdf](https://cdn-cms.f-static.net/uploads/1297416/normal_5e3204d6bf05c.pdf)
10. Muthiah R. Infective Endocarditis in Tetralogy of Fallot complicating brain abscess-a case report. *Case reports in clinical medicine* 2019 ;8 :105-126
11. Chantepie A. Communications interventriculaires. *EMC-Cardiologie Angéiologie* 2005 ; 2 issue 2 :202–230.
12. David N. Echographie cardiaque fœtale, 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Elsevier/Masson ; 2009 p 85
13. Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 ;16 :118–122.



14. Suard, Cornélie. Évaluation du dépistage anténatal des cardiopathies congénitales en région PACA : une étude rétrospective bicentrique sur 4 ans (2014-2017). 43p. Thèse : Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. Dumas-01973767
15. EUROCAT Central Registry UoU. EUROCAT Special Report: Ventricular Septal Defects in Europe 2011-2017. <https://europlatform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalenceen>
16. Daniel J Penny, G Wesley Vick III, Ventricular septal defect, *Lancet* 2011; 377: 1103–1.
17. Allan LD, Sharland JK, Chita SK, Lockhart SM, Maxwell DJ. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991 ; 1 : 8–11.
18. Du L, Xie HN, Li LJ, Zhu YX, Lin MF, Zheng J. Association between fetal ventricular septal defects and chromosomal abnormalities. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013 ; 48 (11) : 805-810
19. Online Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la délétion 22q11. [Internet] Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud Montpellier. Sarda P. 2015- [cited 2020 December 1st]. Available from : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds\\_-\\_deletion\\_22q11\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds_-_deletion_22q11_2.pdf)
20. Syndrome de délétion 22q11.2 [Internet]. Orphanet McDonald-McGinn D, Zackai E. 2012 - [cited 2020 December 1st]. Available from : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Deletion22q11-FRfrPub126.pdf>
21. Huang S-Y, Chao A-S, Kao C-C, Lin C-H, Hsieh C-C. The Outcome of Prenatally Diagnosed Isolated Fetal Ventricular Septal Defect. *Journal of Medical Ultrasound* 2017 ; xx :1-5
22. Jiang L, Duan C, Chen B, Hou Z, Chen Z, Li Y, *et al.* Association of 22q11 deletion with isolated congenital heart disease in three Chinese ethnic groups. *Int J Cardiol* 2005;105(2):216-23
23. Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, Coulthard S, Carey AH, Scambler PJ, *et al.* DiGeorge syndrome with isolated aortic coarctation and isolated ventricular septal defect in three sibs with a 22q11 deletion of maternal origin. *Br Heart J* 1991; 66(4) : 308-12..
24. Yamagishi H, Maeda J, Tokumura M, Yoshiba S, Takahashi E, Fukushima H *et al.* Ventricular septal defect associated with microdeletions of chromosome 22q11.2. *Clin Genet* 2000 ;58(6) : 493-6.
25. Online Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la T21. [Internet]. CHU de Lyon - Centre de Référence CLAD Sud-Est. CHU de Saint-Etienne - Centre de Compétence CLAD Sud-Est. Sanlaville D, Touraine R, De Fréminville B. 2020 - [cited 2020 December 1st]. Available from : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/pnds\\_trisomie\\_21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/pnds_trisomie_21.pdf)
26. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prenatal course of isolated muscular ventricular septal defects diagnosed only by color Doppler sonography: single-institution experience. *J Ultrasound Med* 2008 ; 27(5):715-20
27. Shen O, Lieberman S, Farber B, Turner D, Lahad A, Levy-Lahad E. Prenatal Isolated Ventricular Septal Defect May Not Be Associated with Trisomy 21. *J Clin Med* 2014;3(2):432-9
28. Novikova IV, Lazarevich AA, Egorova TM, Solovyeva IV, Golovataja EI, Plevako TA, *et al.* Ectrodactyly and tetralogy of Fallot in a fetus with del(6)(q21q23). *Genet Couns* 2014;25(1):19-27

29. Salpietro V, Ruggieri M, Mankad K, Di Rosa G, Granata F, Loddo I *et al.* A de novo 0.63 Mb 6q25.1 deletion associated with growth failure, congenital heart defect, underdeveloped cerebellar vermis, abnormal cutaneous elasticity and joint laxity. *Am J Med Genet A* 2015;167A(9):2042-51
30. Cytogénétique moléculaire Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale Serge Romana, Valérie Malan Service d'Histo-Embryo-Cytogénétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
31. Cai M, Huang H, Su L, Lin N, Wu X, Xie X *et al.* Chromosomal abnormalities and copy number variations in fetal ventricular septal defects. *Molecular Cytogenetics* 2018 ;11 : 58
32. Deng Q, Fu F, Li R, Jing X, Lei T, Yang X, *et al.* Application of chromosomal microarray analysis for fetuses with ventricular septal defects. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2017 ;34(5) : 699-704.
33. Svirsky R, Brabbing-Goldstein D, Rozovski U, Kapusta L, Reches A, Yaron Y. The genetic and clinical outcome of isolated fetal muscular ventricular septal defect (VSD). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 ;32(17):2837-2841
34. Online Tétralogie de Fallot. [Internet]. DIU Réanimation des Cardiopathies congénitales. Séguéla P-E. 2018 - [cited 2020 December 1st]. Available from :[www.arcothova.com/wp-content/uploads/2018/04/Fallotcardio.pdf](http://www.arcothova.com/wp-content/uploads/2018/04/Fallotcardio.pdf)
35. Gug C, Stoicanescu D, Mozos I, Nussbaum L, Cevei M, Stambouli D, *et al.* De novo 8p21.3→ p23.3 Duplication With t(4;8)(q35;p21.3) Translocation Associated With Mental Retardation, Autism Spectrum Disorder, and Congenital Heart Defects: Case Report With Literature Review. *Front Pediatr* 2020 ;8:375.
36. Mostefa-Kara M, Houyel L, Bonnet D. Anatomy of the ventricular septal defect in congenital heart defects: a random association? *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018 ;13(1):118
37. Abduljawad E-M, Alharthi A, Almatrafi S-A, Hussain M, Shawli A, Waggass R. The Prevalence of Congenital Heart Diseases in Syndromic Children at King Khalid National Guard Hospital from 2005 to 2016. *Cureus* 2020 ;12(4)
38. Deng Q, Fu F, Li R, Jing X, Lei T, Yang X, *et al.* Application of chromosomal microarray analysis for fetuses with ventricular septal defects. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2017 ;34(5):699-704.
39. Tomita H, Arakaki Y, Yagihara T, Echigo S. Incidence of spontaneous closure of outlet ventricular septal defect. *Jpn Circ J* 2001;65:364-6
40. Yu L, Xie L, Zhu Q, Dai L, Hua Y, Liu L, *et al.* Prospective study on the isolated ventricular septal defect in fetus. *Zhonghua er ke za zhi. Chin J Pediatr* 2015;53(1):30e3.
41. Chantepie A, Luksenberg S, Vaillant MC, Pottier JM, Magontier M, Despert F, *et al.* Évolution des communications interventriculaires membraneuses. Relation avec l'anatomie échocardiographique. *Arch Mal Cœur* 1999;92:623-8
42. Ramaciotti C, Keren A, Silverman NH. Importance of (perimembranous) ventricular septal aneurysm in the natural history of isolated perimembranous ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1986;57:268-72
43. Beerman LB, Park SC, Fischer DR, Fricker FJ, Mathews RA, Neches WH, *et al.* Ventricular septal defect associated with aneurysm of the membranous septum. *J Am Coll Cardiol.* 1985 ;5(1):118-23.

44. Maya I, Singer A, Yonath H, Reches A, Rienstein S, Zeligson S, et al. What have we learned from 691 prenatal chromosomal microarrays for ventricular septal defects? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 ;99(6):757-764.
45. Facteurs génétiques à prendre en considération dans le cadre de l'examen gynécologique annuel, , *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(12S): Published by Elsevier Inc. on behalf of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, R. Douglas Wilson, MD, Calgary (Alb.) Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.) <https://www.jogc.com/action/showPdf?pii=S1701-2163%2816%2939641-4>
46. The International Society of Ultrasound in Obstetrics. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;
47. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Music G, Orlandi F. Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):558-63.
48. . Yagel S, Valsky DV, Messing B. Detailed assessment of fetal ventricular septal defect with 4D color Doppler ultrasound using spatio-temporal image correlation technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 97–98.
49. Bannasar M, Martínez M, Olivella. Feasibility and accuracy of fetal echocardiography using four-dimensional spatiotemporal image correlation technology before 16 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jun;33(6):645-51.
50. GHI T, HUGGON , ZOSMER and. NICOLAIDES K. H. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 ; 18 :610-614
51. . J Hyett , G Moscoso, G Papapanagiotou, M Perdu, K H Nicolaidis .Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Apr;7(4):245-50
- 52 . Juan Wang <sup>1</sup>, Yuan-Feng Xin, Xing-Yuan Liu, Zhong-Min Liu, Xiao-Zhong Wang. A novel NKX2-5 mutation in familial ventricular septal defect ;, Yi-Qing Yang . *J Mol Med* 2011 Mar ;27(3):369-75.
- 53 . Uppala Radhakrishna <sup>1</sup>, Samet Albayrak <sup>2</sup>, Rita Zafra <sup>3</sup>, Alish Baraa <sup>4</sup>, Sangeetha Vishweswaraiyah et al. . Placental epigenetics for evaluation of fetal congenital heart defects: Ventricular Septal Defect (VSD). <sup>1</sup> 2019 Mar 21;14(3):e0200229.
54. Fang Fu, Qiong Deng, Ting-ying Lei, Ru Li, Xiang-yi Jing, Xin Yang & Can Liao Clinical application of SNP array analysis in fetuses with ventricular septal defects and normal karyotypes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2017 ; 296, 929–940

# Résumé

## Introduction

Les CIV fœtales constituent un groupe très hétéroclite : elles peuvent être isolées, associées à une cardiopathie ou à un ensemble polymalformatif. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le résultat des analyses génétiques selon les CIV aux Centres de Diagnostic Prénatal (CPDPN) de Nice et Marseille et l'objectif secondaire est d'étudier quelle est l'évolution d'une CIV isolée lors des échographies cardiaques du 3<sup>ème</sup> trimestre, en maternité, et à l'âge d'un an, ainsi que la prise en charge de ces enfants jusqu'à l'âge d'un an.

## Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique au sein de 3 CPDPN : celui du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nice (hôpital Archet), celui de l'hôpital de la Timone et celui de l'hôpital Nord (CHU de Marseille). Pour évaluer le résultat des amniocentèses/ biopsies de trophoblaste (BT) en fonction de la CIV (son type, sa largeur, si isolée, associée à une cardiopathie ou à un ensemble polymalformatif), nous avons inclus les patientes dont le fœtus était atteint d'une CIV diagnostiquée dans l'un des 3 CPDPN entre le 1er janvier 2015 et le 31 août 2019 puis nous avons étudié leurs issues de grossesses. Enfin, nous nous sommes intéressés au groupe de patientes dont le fœtus avait une CIV isolée, ainsi qu'à leurs nouveau-nés., en analysant les échographies cardiaques du 3<sup>ème</sup> trimestre, en maternité et à l'âge d'un an. Nous avons pu noter l'évolution de la CIV, et si une prise en charge médicale et/ou chirurgicale durant la 1<sup>ère</sup> année de vie de ces derniers avait été nécessaire.

## Résultats

Parmi les 304 patientes incluses dans la 1<sup>ère</sup> partie, 9.2% de leur fœtus avaient une CIV d'admission, 27.3% une CIV conoventriculaire, 52.0% une CIV pérимembraneuse, 2.3% une CIV infundibulaire, 4.3% une CIV musculaire, 4.9% une CIV de type indéterminé.

Parmi les 85 patientes avec une CIV fœtale isolée (28%), 84.3% d'entre elles avaient une amniocentèse normale (dont 97% (65/67) d'amniocentèses normales pour une CIV pérимembraneuse isolée), 3.9% une délétion en 22q11, 7.8% une T21, 2% une délétion partielle du chromosome 6q25, 2% une CNV non pathogène. Parmi les 12 CIV multiples fœtales (4%), un syndrome de Klinefelter a été retrouvé. Parmi les 66 patientes (21.7%) qui avaient une CIV fœtale associée à une cardiopathie fœtale, 86% avaient une amniocentèse normale, 2.3% une délétion en 22q11, 2.3% une duplication dans la région 8p22, et 4 CNV non pathogènes (9.4%).

Parmi les 141 patientes avec une CIV fœtale associée à un ensemble polymalformatif (46.4%), 55.1% avaient une amniocentèse normale, 32.6% avaient une anomalie à la FISH, 12.2% à l'ACPA. Parmi les 304 patientes, 20.4% ont eu recours à une IMG, 3% à une MFIU, 76% sont né-vivants (dont 7.9% sont décédés durant la 1<sup>ère</sup> année de vie). Parmi les 74 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge d'un an, seules 14 CIV pérимembraneuses <3 mm (35.9%) n'étaient plus visibles à l'échographie T3, 1 CIV d'admission (25%), 26/39 CIV pérимembraneuses <3 mm (66.7%) et 2/6 CIV pérимembraneuses >3 mm (33.3%) n'étaient plus visibles à la maternité, et 1 CIV infundibulaire (1.4%), 37/39 CIV pérимembraneuses <3 mm (94.9%), 3/6 CIV pérимembraneuses >3mm (50%) n'étaient plus visibles sur l'échographie à 1 an. Parmi les nouveau-nés avec une CIV isolée, 8.1% ont dû être hospitalisés (uniquement les CIV pérимembraneuses), 31% ont dû être pris en charge par voie médicamenteuse, et 27% ont dû être opérés (dans 100% des cas pour les CIV conoventriculaires).

## Conclusion

Les CIV pérимembraneuses isolées sans autres facteurs associés (CN et marqueurs sériques normaux) ne constituent pas à elles seules un signe d'appel échographique d'anomalie chromosomique. Cependant des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour pouvoir conclure car notre étude a été réalisée sur de faibles effectifs (n=74) avec des données manquantes concernant la CN et les marqueurs sériques de T21 chez les patientes suivies à Marseille.

Les CIV pérимembraneuses <3 mm tendent à disparaître plus rapidement que les CIV >3 mm. Nous n'avons pas pu conclure si la présence d'un anévrysme du SIM est un facteur prédictif pour la fermeture de la CIV, d'autres études avec de plus grands effectifs sont nécessaires.