

I Revues générales

Quand proposer une enquête génétique dans le cadre d'une cardiopathie congénitale ?

RÉSUMÉ : Les cardiopathies congénitales représentent les malformations congénitales les plus fréquentes. Le développement des nouvelles technologies d'analyse pangénomique a permis de mettre en évidence le rôle de plus en plus prépondérant des anomalies génétiques constitutionnelles dans la pathogénèse de celles-ci, rendant ainsi les explorations génétiques incontournables dans de nombreuses situations cliniques impliquant la découverte d'une malformation cardiaque congénitale. Ainsi, toute cardiopathie congénitale de découverte anténatale doit bénéficier d'une investigation génétique par QF-PCR et analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) puis d'un séquençage de l'exome, si ces dernières s'avèrent non contributives. À l'inverse, les analyses génétiques en cas de malformation cardiaque congénitale post-natale sont réservées aux formes syndromiques et/ou complexes et reposent sur la réalisation d'une ACPA et d'un séquençage de l'exome ou du génome en fonction du contexte clinique. En outre, l'obtention d'un diagnostic de précision génétique chez un enfant atteint d'une cardiopathie congénitale peut, non seulement permettre d'optimiser la prise en charge de ce dernier, tout en donnant au couple l'accès à un conseil génétique favorisant ainsi leur autonomie reproductive.



Q. SABBAGH

Service de Génétique clinique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU MONTPELLIER.



D. GENEVIÈVE

Les cardiopathies congénitales représentent les malformations congénitales les plus fréquentes avec une prévalence de cinq à huit cas pour 1000 naissances [1]. Durant de longues années, les facteurs environnementaux, tels que l'exposition *in utero* à des agents tératogènes (*i.e.* prise médicamenteuse, intoxication tabagique, exposition à des radiations ionisantes) ou la rubéole congénitale, demeuraient les seuls facteurs de risque associés à la survenue d'une cardiopathie congénitale [2]. De nombreuses études *in vivo* ainsi que le développement des nouvelles technologies d'analyse pangénomique ont permis d'approfondir les différents mécanismes responsables de malformations cardiaques congénitales en mettant en évidence le rôle clef des anomalies

génétiques constitutionnelles, aussi bien chromosomiques que moléculaires, dans la pathogénèse de ces dernières [3]. Ainsi, le recours à des explorations génétiques s'avère désormais incontournable lors de la découverte d'une cardiopathie congénitale en situation pré ou post-natale.

Principales causes génétiques de cardiopathies congénitales

>>> Causes chromosomiques

Les anomalies chromosomiques sont la cause la plus fréquente de cardiopathies congénitales d'origine génétique avec une prévalence estimée entre 16,9 et 38,7 % [4-6]. Parmi celles-ci, les aneuploïdies (*i.e.* anomalies du nombre de chromosomes)

Revue générale

sont le sous-type le plus représenté avec un diagnostic retrouvé, dans 11,5 à 23 % des situations, toutes cardiopathies congénitales confondues. Ces aneuploïdies sont, par ordre de fréquence, la trisomie 21 (60 %, numéro ORPHANET 870), la trisomie 18 (20 %, numéro ORPHANET 3 380), le syndrome de Turner (8 %, numéro ORPHANET 881) et la trisomie 13 (7 %, numéro ORPHANET 3 378) [7, 8]. Les micro-réarrangements chromosomiques (microdélétions) ou variations du nombre de copies (CNVs) représentent l'autre sous-type d'anomalies chromosomiques, le plus souvent responsable de malformations cardiaques congénitales avec une prévalence évaluée entre 5,2 et 19,2 % [4, 5]. La microdélétion 22q11.2 est le CNV le plus fréquemment identifié (environ 50 %, numéro ORPHANET 567). D'autres syndromes microdélétionnels ont aussi été décrits mais avec une incidence bien inférieure, telle que la microdélétion 1q21.1 (numéro ORPHANET 250989) [8] (fig. 1).

>>> Causes moléculaires

Les anomalies moléculaires sont la seconde grande famille responsable de cardiopathies congénitales d'origine

génétique avec une cause retrouvée dans 5,8 à 10,6 % des cas, toutes malformations cardiaques congénitales confondues [7-9]. De nos jours, plus de 400 gènes impliqués dans l'embryogénèse cardiaque ont été rapportés comme directement liés au développement d'une cardiopathie congénitale [10]. Néanmoins, les gènes *PTPN11*, *KMT2D* et *CHD7* émergent des différentes cohortes comme étant les plus fréquemment associés aux cardiopathies congénitales de découverte anténatale. Respectivement responsables du syndrome de Noonan (numéro ORPHANET 648), du syndrome Kabuki (numéro ORPHANET 2 322) et du syndrome CHARGE (numéro ORPHANET 138), ces gènes sont caractérisés par des variations pathogènes apparaissant le plus souvent *de novo* [8, 9, 11].

Expression clinique des cardiopathies congénitales d'origine génétique

Le spectre phénotypique des malformations cardiaques congénitales liées à une anomalie génétique est extrêmement hétérogène. En effet, en dehors des

cardiopathies de type conotruncales fortement évocatrices de microdélétion 22q11.2, il n'existe aucun signe pathognomonique, qu'il soit clinique ou échographique, permettant de relier une malformation cardiaque congénitale à une maladie d'origine génétique sans explorations complémentaires.

Néanmoins, les différentes études de cohorte ont démontré que les anomalies chromosomiques étaient le plus souvent associées à des cardiopathies congénitales complexes (31,8 % contre 23,6 % de forme simple) selon la classification de Botto [12, 13]. Parmi ces dernières, on retrouve notamment les cardiopathies avec malformations multiples et la transposition corrigée des gros vaisseaux. Le canal atrioventriculaire ainsi que l'obstruction de la voie de sortie gauche sont aussi fortement associés aux anomalies chromosomiques [7, 14]. De plus, les formes syndromiques sont prépondérantes en cas de cardiopathies congénitales d'origine chromosomique ou moléculaire. En effet, ces dernières peuvent être associées à différentes manifestations extracardiaques telles qu'un syndrome malformatif pré et/ou post-natal, des variations morpholo-

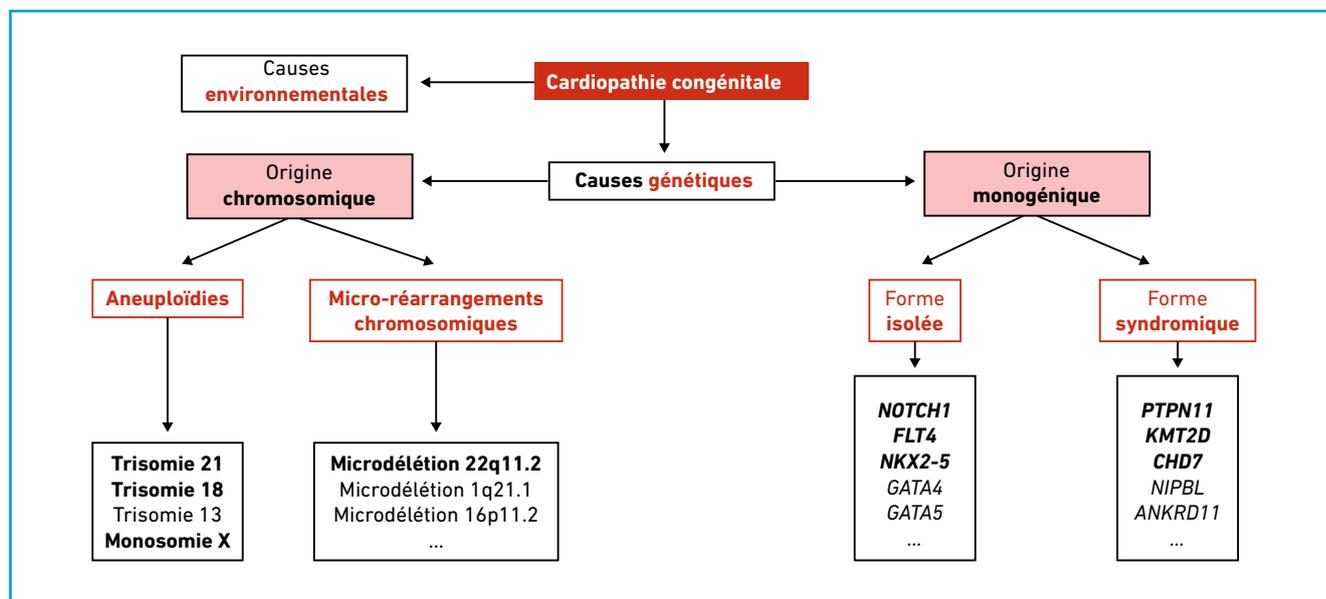


Fig. 1 : Principales causes génétiques de cardiopathies congénitales.

giques crâniofaciales, un trouble du neurodéveloppement et/ou un trouble de la croissance [7, 9, 13, 15, 16]. Enfin, alors que de récents travaux ont démontré l'influence du type de variation pathogène sur l'expression du phénotype avec une surreprésentation des formes syndromiques en cas de variant *de novo*, plusieurs dizaines de gènes ont aussi été décrits comme responsables de cardiopathies congénitales de forme isolée, tels que *NOTCH1* et *FLT4* [11, 17].

Place des explorations génétiques dans les cardiopathies congénitales

Le premier élément permettant d'orienter la prescription d'explorations génétiques devant une cardiopathie congénitale est le moment du diagnostic. En effet, deux situations sont à distinguer : les malformations cardiaques congénitales de découverte anténatale et celles de découverte postnatale.

>>> Cardiopathie congénitale de découverte anténatale

L'obtention d'un diagnostic génétique en cas de cardiopathie congénitale anténatale s'avère essentielle afin d'informer les parents de la symptomatologie de l'enfant à naître et ainsi éclairer leur décision quant à leur désir de poursuivre, ou non, la grossesse en cours.

Trois types de techniques sont actuellement utilisées en routine clinique lors de la découverte d'une cardiopathie congénitale en période anténatale :

- la PCR quantitative fluorescente (QF-PCR) ;
- l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ;
- le séquençage de l'exome en trio [18] (**fig. 2**).

Elles sont, le plus souvent, réalisées sur un prélèvement de liquide amniotique. La QF-PCR permet d'identifier rapidement les principales aneuploïdies

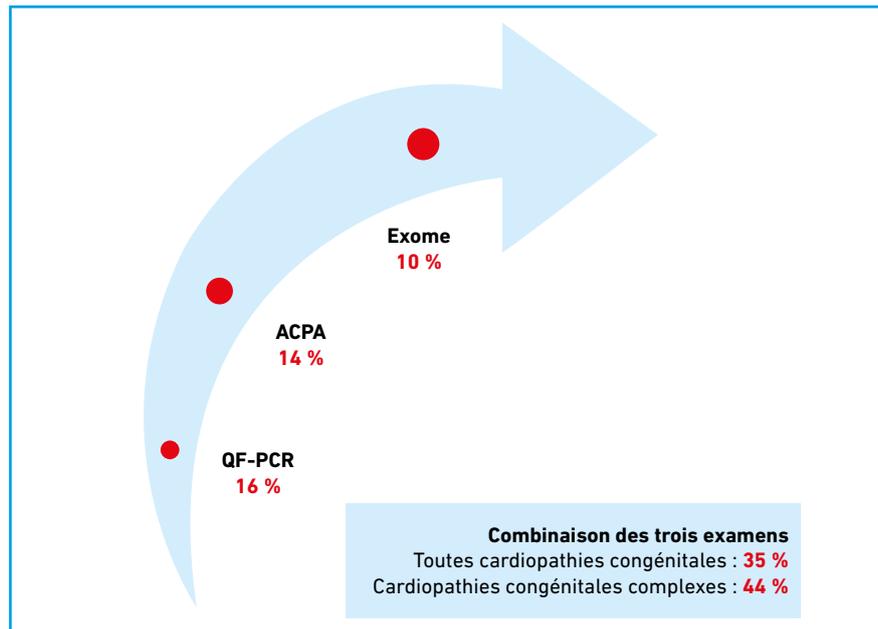


Fig. 2 : Rendement diagnostique des explorations génétiques en cas de cardiopathie congénitale découverte en période anténatale.

responsables de cardiopathies congénitales, à savoir les trisomie 21, 18, 13 ainsi que le syndrome de Turner. Son rendement diagnostique est d'environ 16 %. Les micro-réarrangements chromosomiques (ou CNVs) sont, quant à eux, détectés par l'ACPA, avec un taux diagnostique aux alentours de 14 % toutes malformations cardiaques congénitales confondues. Enfin, les variants pathogènes responsables de cardiopathies congénitales monogéniques seront recherchés *via* le séquençage de l'exome en trio (*i.e.* prélèvement du fœtus et des parents). Ce dernier permet d'obtenir un diagnostic moléculaire dans 10 % des situations. Avec un rendement diagnostique total de l'ordre de 35 % toutes cardiopathies congénitales confondues et 44 % en cas de forme complexe, ces trois examens représentent, aujourd'hui, le *gold standard* de l'exploration génétique d'une cardiopathie congénitale découverte en période anténatale, en dehors de la transposition des gros vaisseaux pour laquelle aucune cause chromosomique ni moléculaire n'a été identifiée à ce jour [15, 18] (**fig. 3**).

>>> Cardiopathie congénitale de découverte post-natale

La prescription d'explorations génétiques en cas de cardiopathie congénitale de découverte post-natale est tout d'abord orientée par le caractère syndromique ou non de cette dernière. En effet, la présence de manifestations extracardiaques telles qu'un syndrome malformatif, des variations morphologiques crânio-faciales et/ou un trouble du neurodéveloppement doit faire suspecter une cause génétique sous-jacente [9, 15, 16, 19]. Ainsi, une malformation cardiaque congénitale syndromique doit conduire à la réalisation d'une ACPA ainsi qu'à un séquençage du génome en trio dans le cadre des pré-indications du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025). Le séquençage du génome pourra être remplacé par celui de l'exome en fonction de l'urgence de la demande parentale, notamment en cas de désir de grossesse à court terme (**fig. 3**). Dans le cadre d'une malformation cardiaque congénitale isolée, des analyses génétiques ne seront réalisées qu'en cas de forme complexe [12].

Revue générale

POINTS FORTS

- Les principales causes chromosomiques de cardiopathies congénitales sont la trisomie 21, la trisomie 18, le syndrome de Turner et la microdélétion 22q11.2.
- Les trois gènes les plus fréquemment associés aux cardiopathies congénitales sont *PTPN11* (syndrome de Noonan, numéro ORPHANET 648), *KMT2D* (syndrome Kabuki, numéro ORPHANET 2322) et *CHD7* (syndrome CHARGE, numéro ORPHANET 138).
- Toute cardiopathie congénitale de découverte anténatale doit bénéficier d'une enquête génétique en dehors de la transposition des gros vaisseaux.
- Les explorations génétiques, en cas de cardiopathie congénitale de découverte post-natales, sont réservées aux formes syndromiques et/ou complexes.

En l'absence d'apparentés atteints, l'exploration génétique repose sur la réalisation d'une ACPA et l'analyse du panel de gènes responsables de malformations cardiaques congénitales. En cas de forme familiale (i.e. au moins deux apparentés

du premier degré atteints), une ACPA ainsi que le séquençage du génome en trio dans le cadre de la pré-indication "malformations cardiaques complexes congénitales" du PFMG2025 sont indiqués (fig. 3).

Conclusion

Les cardiopathies congénitales regroupent un ensemble de malformations extrêmement hétérogènes, aussi bien sur le plan phénotypique que génétique. Avec plus de 400 gènes identifiés comme responsables de malformations cardiaques congénitales, les explorations génétiques jouent désormais un rôle prépondérant dans l'enquête étiologique d'un nombre croissant de situations cliniques impliquant la découverte d'une cardiopathie congénitale. D'une manière plus globale, la démocratisation de la prescription d'analyses pangénomiques en cas de malformation cardiaque congénitale est l'une des nombreuses illustrations de notre entrée dans l'ère de la médecine génomique qui s'apprête à bouleverser à la fois le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients sur le modèle de la médecine de 4P : Prédictive, Préventive, Participative, Personnalisée.

Ce rôle central de la génétique dans le domaine des cardiopathies congéni-

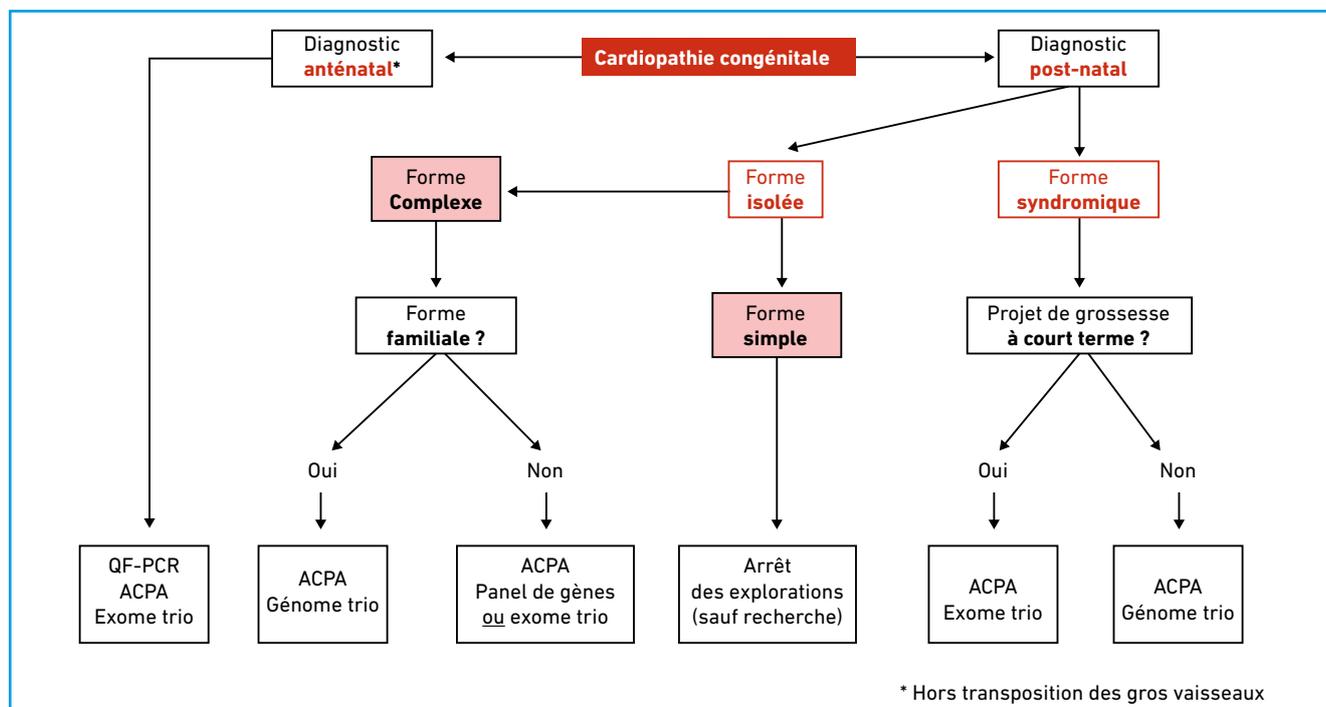


Fig. 3 : Stratégie diagnostique devant une cardiopathie congénitale.

tales s'exprime notamment à travers la création par le PFMG2025 d'une pré-indication dédiée aux malformations cardiaques complexes, permettant ainsi aux patients d'accéder au séquençage du génome dans le cadre du soin courant. En outre, l'obtention d'un diagnostic de précision génétique chez un enfant atteint d'une cardiopathie congénitale peut, non seulement permettre d'optimiser la prise en charge de ce dernier, mais aussi de dépister ses apparentés asymptomatiques ou, à l'inverse, leur éviter une surveillance médicale injustifiée en l'absence de prédisposition génétique. De plus, il permet aux parents de bénéficier d'un conseil génétique et d'être informés sur leur risque de transmettre, ou non, la variation génétique responsable de la cardiopathie congénitale, favorisant ainsi leur autonomie reproductive dans l'éventualité d'une future grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN DER LINDE D, KONINGS EE, SLAGER MA *et al.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011;121:2241-2247.
2. HAMEED AB, SKLANSKY MS. Pregnancy: maternal of fetal heart disease. *Current Problems in Cardiology*, 2007;32:419-494.
3. PIERPONT ME, BRUECKNERM, CHUNG WK *et al.* Genetic basis for congenital heart disease: Revisited. *Circulation*, 2018;138:e653-e711.
4. SONG MS, HU A, DYHAMEHAHALI U *et al.* Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major feotal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2009;33:552-559.
5. HARTMAN RJ, RASMUSSEN SA, BOTTO LD *et al.* The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatric Cardiology*, 2011;32:1147-1157.
6. Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects-chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatrica*, 2007;96:1142-1145.
7. LU F, XUE P, ZHANG B *et al.* Estimating the frequency of causal genetic variants in fetuses with congenital heart defects: a Chinese cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2022;17:2.
8. VAN NISSELROOIJ AE, LUGTHART MA, CLURSA *et al.* The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects. *Genetics in Medicine*, 2020;22:1206-1214.
9. LORD J, MCMULLAN DJ, EBERHARDT RY *et al.* Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *The Lancet*, 2019;393:747-757.
10. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of congenital heart disease. *Biomolecules*, 2019;9:879.
11. SIFRIM A, HITZ MP, WILSDON A *et al.* Distinct genetic architectures for syndromic and nonsyndromic congenital heart defects identified by exome sequencing. *Nature Genetics*, 2016;48:1060-1065.
12. BOTTO LD, LIN AE, RIEHLE-COLARUSSO T *et al.* Seeking causes : classifying and Evaluating Congenital Heart Defects in Etiologic Studies. Birth Defects Research (Part A): *Clinical and Molecular Teratology*, 2007;79:714-727.
13. LUO S, MENG D, LI Q *et al.* Genetic testing and pregnancy outcome analysis of 363 fetuses with congenital heart disease identified by prenatal ultrasound. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2018;111:571-577.
14. TURAN S, RESIT ASOGLU M, GABAY BENZIV R *et al.* Yield rate of chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heal defects. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2018;221:172-176.
15. MONE F, STOTT BK, HAMILTON S *et al.* The Diagnostic Yield of Prenatal Genetic Technologies in Congenital Heart Disease: A prospective Cohort Study. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2020; 48:112-119.
16. AHRENS-NICKLAS RC, KHAN S, GARBARINI J *et al.* Utility of Genetic Evaluation in Infants with Congenital Heart Defects Admitted to Cardiac Intensive Care Unit. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*.2016;170:3090-3097.
17. NEES SN, CHUNG WK. The genetics of isolated congenital heart disease. *American Journal of Medical Genetics Part C*, 2020;184:97-106.
18. ITO S, CHAPMAN KA, KISLING M *et al.* Appropriate use of genetic testing in congenital heart disease patients. *Current Cardiology Reports*, 2017; 19:24.
19. DE BACKER J, BONDUÉ A, BUDTS W *et al.* Genetic counselling and testing in adults with congenital heart disease : a consensus document of the ESC working group of grown-up congenital heart disease, the esc working group on aorta and peripheral vascular disease and the ESHG. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019;1:1-13.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.