

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

\*\*\*\*\*

ANNEE 2002

N°

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : PEDIATRIE  
-----

Présentée et soutenue publiquement le  
à Paris  
-----

Par BOUDJEMLINE Younès  
Né le 01 avril 1970 à Paris  
-----

**TITRE :        **DIAGNOSTIC PRENATAL DES CARDIOPATHIES  
CONOTRONCALES ASSOCIEES A LA MICRODELETION 22Q11****

PRESIDENT DE THESE :  
Monsieur SIDI Daniel

LE CONSERVATEUR DE LA  
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE :  
Monsieur BONNET Damien

Signature du  
Président de la thèse

Cachet de la bibliothèque  
universitaire

**DIAGNOSTIC PRENATAL DES CARDIOPATHIES  
CONOTRONCALES ASSOCIEES A LA  
MICRODELETION 22Q11**

## **Remerciements**

A mes parents, pour leur soutien perpétuel, leur présence et leur acharnement,

A Alix, mon aide de tous les jours,

A Hilel, dont la joie de vivre est mon rayon de soleil,

A tous mes frères (Réda, Sofiane et Nazim) qui ont su partager mes joies et mes tristesses,

A ma famille,

Aux Professeurs Jean Kachaner et Daniel Sidi qui m'ont ouvert la voie,

A Damien Bonnet et Laurent Fermont pour leurs conseils avisés,

A tous mes amis,

Aux enfants que nous traitons.

**Table des matières :**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>Page 6</b>
<b>I) METHODES</b>	
1) Critères d'inclusion.	Page 9
2) Caryotype fœtal.	Page 9
3) Hétérozygotie ou monozygotie 22q11 et hybridation in situ.	Page 11
4) Population.	Page 11
5) Informations collectées.	Page 11
6) Statistiques.	Page 12
<b>II) RESULTATS</b>	
1) Incidence des cardiopathies conotruncales.	Page 13
2) Prévalence de la délétion 22q11.	Page 13
3) Histoire familiale.	Page 14
4) Modes de transmission de la délétion.	Page 17
5) Répartition des cardiopathies dans le groupe des fœtus délétés et non délétés.	Page 18
6) Motifs de consultation dans notre centre de référence.	Page 19
7) Anomalies échographiques associées.	Page 20
8) Age maternel moyen.	Page 21
9) Age gestationnel moyen.	Page 24
10) Devenir.	Page 26

11) Véracité du diagnostic.	Page 28
12) Anomalies de l'arbre pulmonaire au cours des tétralogies de Fallot et délétion.	Page 29
13) Anomalies vasculaires dans la population délétée.	Page 29
14) Anomalies extracardiaques dans la population délétée.	Page 30
15) Dysmorphie faciale dans la population délétée.	Page 32
16) Hypoplasie thymique et population délétée.	Page 32
17) Prévalence de la délétion 22q11 chez les fœtus syndromiques et non syndromiques.	Page 32
18) Prévalence de la délétion 22q11 chez les nouveau-nés syndromiques et non syndromiques.	Page 33
<b>III) DISCUSSION</b>	
1) Dépistage prénatal des cardiopathies conotruncales. Screening de la délétion 22q11.	Page 35
2) Modes de transmission et conseil génétique.	Page 36
3) Les cardiopathies conotruncales et microdélétion 22q11.	Page 38
4) Prévalence de la microdélétion 22q11.	Page 41
5) Discordances entre les études fœtales et postnatales.	Page 45
6) Facteurs prédictifs de microdélétion 22q11 :	
a) Anomalies extracardiaques.	Page 46
b) Hydramnios, clarté nucale et retard de croissance intra-utérin.	Page 47
c) Anomalies vasculaires.	Page 48
<b>IV) CONCLUSION</b>	Page 51
<b>V) REFERENCES</b>	Page 52

## INTRODUCTION

Plus de 30 ans après sa description initiale (1), le syndrome de DiGeorge reste un mystère. Certes, les avancées vers sa compréhension ont été prodigieuses tant sur le plan clinique avec une meilleure définition des spectres cliniques que dans le domaine étiopathogénique depuis la découverte en 1981 de la présence d'une microdélétion 22q11 chez la majorité des syndromes de DiGeorge (2). En 1993, le syndrome de DiGeorge, le syndrome vélocardiofacial et les cardiopathies conotruncales isolées, tous très proches sur le plan clinique, ont été rassemblées sous l'acronyme CATCH 22 ("attraper le 22") suggérant la complexité dans la compréhension des tenants et des aboutissants de la délétion spécifique du chromosome 22 (3). En attendant la détermination du ou des gènes en cause et de leur rôle respectif dans l'embryogenèse, aucune explication ne permet de comprendre cette variation phénotypique (4).

Des observations antérieures à la description de DiGeorge font état d'une absence congénitale conjointe des parathyroïdes et du thymus. Cette absence concomitante est alors dénommée "syndrome des troisièmes et quatrièmes poches pharyngées" en allusion avec leur origine embryologique commune. Mais ce n'est qu'en 1965, à la lumière des avancées en immunologie, que DiGeorge fait la synthèse, et décrit un syndrome qui portera son nom. Le spectre clinique s'élargit au fil des descriptions et associe, outre l'absence ou l'hypoplasie du thymus et des parathyroïdes, des malformations cardiaques et une dysmorphie faciale (5,6,7).

Le syndrome de DiGeorge représente une anomalie du développement des tissus à l'origine du thymus, des parathyroïdes et de la région conotruncale du cœur. Cette anomalie semble induite par une altération dans le fonctionnement des cellules de la crête neurale, notamment au moment de leur migration vers les arcs branchiaux. La contribution des cellules de la crête neurale au tissu mésenchymateux est ainsi réduite et rendrait compte des différentes anomalies de développement retrouvées. Les modèles animaux, en particulier la souris et le poulet supportent cette hypothèse (8,9).

La plupart des syndromes de DiGeorge semblent sporadiques mais des cas familiaux ont été décrits (10). Tous les types de transmission ont été proposés : autosomique dominant, récessif et lié à l'X. Ces cas familiaux ont encouragé les recherches vers une cause génétique. Bien que diverses anomalies génétiques sporadiques, en particulier la monosomie 10p, et divers tératogènes (cf. tableau 1) aient été observées en association avec le syndrome de DiGeorge (11), la délétion du chromosome 22q11 en est la cause principale. Le lien avec la délétion de la partie proximale du chromosome 22 a été rapporté pour la première fois en 1981 par De La Chapelle (12). Depuis, de nombreux articles confirment cette hypothèse. Les progrès croissants réalisés en cytogénétique et en biologie moléculaire ont permis de définir "la région chromosomique critique du

syndrome de DiGeorge " (DGCR) comme la plus petite région délétée responsable du syndrome (13). Ainsi l'analyse des patients atteints du syndrome de DiGeorge avec un chromosome 22 apparemment non délété, à l'aide de sondes moléculaires englobant mieux la DGCR a démontré que plus de 90% de ces patients étaient délétés en 22q11.2. Malgré les difficultés liées à la taille de la délétion (plus de 1,5 méga bases), plus de douze gènes (intervenant seul ou comme un syndrome de gènes contigus) ont été clonés à ce jour (14,15). Cependant, malgré ces avancées, les recherches sur la détermination du ou des gènes en cause et de leur rôle respectif dans l'embryogenèse, qui permettraient de comprendre les variations phénotypiques observées, n'ont pu aboutir. L'avènement de l'hybridation in situ (16) a néanmoins permis un screening large des populations. Ces screenings ont pour but de définir plus complètement les phénotypes du syndrome afin de prédire chez un patient tout venant son risque d'être porteur de l'anomalie et d'affiner nos critères cliniques pour ne proposer une recherche de la délétion qu'aux patients fortement suspects. Les cardiopathies très particulières de cette microdélétion restant au cœur du problème, le screening des patients atteints de cardiopathies conotruncales a été largement entrepris (17-24). Mais, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à définir la prévalence de la microdélétion 22q11 et les aspects cliniques dans une population de fœtus (25-33). Ceci n'a été possible que grâce aux avancées tant techniques qu'humaines. L'amélioration des appareils d'échographie et la formation des échographistes fœtaux ont, en effet, permis d'améliorer la détection des cardiopathies congénitales chez le fœtus et ont par là même rendu possible le screening de cette population (34).

Les bénéfices d'un diagnostic prénatal sont multiples : conseil génétique multidisciplinaire, prise en charge psychologique, évaluation d'éventuelles anomalies chromosomiques et extracardiaques, et prise de décision en ce qui concerne la poursuite de la grossesse. En cas de poursuite de la grossesse, la délivrance est planifiée dans un centre capable d'accueillir un nouveau-né porteur d'une cardiopathie congénitale.

Bien qu'un certain nombre de cardiopathies reste difficile ou impossible à diagnostiquer en anténatale (communications interventriculaires etc...), la plupart d'entre elles (dont les plus graves) restent accessibles à un diagnostic prénatal. Ces cardiopathies sont suspectées sur la coupe " quatre cavités " et/ou des gros vaisseaux réalisée(s) par les obstétriciens puis confirmées par le cardiopédiatre.

Ce travail a pour but de définir la prévalence de la microdélétion 22q11, de déterminer les caractères cliniques propres à la population fœtale et ainsi de dégager des facteurs prédictifs de microdélétion.

Tableau 1. Syndrome de DiGeorge, anomalies chromosomiques et tératogènes.

<b>Anomalies chromosomiques rapportées en association avec le syndrome de DiGeorge</b>
Dup 1p
Del 5p13
Dup 8p
Dup 9p
Del 10p +++++*
Del 17p
Trisomie 18
46, XX, i(18p)

\* Au total, près de quarante cas de monosomie 10p ont été rapportés. Il existerait donc un locus appelé DGCR2 pour un syndrome de DiGeorge like dans la région 10p13-14 mais à ce jour aucun gène susceptible d'être responsable n'a été identifié.

<b>Anomalies non génétiques (tératogènes) rapportées en association avec le syndrome de DiGeorge*</b>
Diabète maternel
Exposition à un analogue de la vitamine A
Exposition à un chélateur du zinc : la dichloroacétylamine
Alcoolisme maternel

\* A côté de ces étiologies génétiques, le syndrome de DiGeorge a été observé dans un certain nombre de cas après exposition à divers tératogènes. Le diabète maternel, l'exposition à un analogue de la vitamine A ou à la dichloroacétylamine (chélateur du zinc) ou à l'alcool pendant la grossesse produisent des malformations cardiaques, craniofaciales, et thymiques proches de celles observées au cours du syndrome de DiGeorge.



## II) METHODES

### 1) Critères d'inclusion :

Cette étude a inclus tous les cas de cardiopathies conotruncales détectées dans un centre référant d'échographie cardiaque fœtale (Institut de Puériculture de Paris) durant un peu plus de six années (de janvier 1993 à mai 1999). 394 cas de cardiopathies conotruncales y ont été recensés durant cette période, soit 19% des cardiopathies congénitales détectées (394/2072).

Le critère principal d'inclusion était la présence d'une des six malformations cardiaques suivantes : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire à septum ouvert, agénésie des valves pulmonaires, tronc artériel commun, interruption de l'arc aortique de type B, et transposition complexe des gros vaisseaux. Seules les cardiopathies confirmées en postnatal ont été incluses.

Les cardiopathies suivantes sont rarement associées à la monosomie 22q11 et ont été exclues de la présente étude :

- la transposition simple des gros vaisseaux,
- l'atrésie tricuspide,
- la double discordance,
- toutes malformations cardiaques comportant une anomalie de situs ou un défaut atrioventriculaire.

Les communications interventriculaires (CIVs) isolées sont difficiles à diagnostiquer en période prénatale. Leur découverte est souvent fortuite dans le cadre d'un bilan cardiologique devant un syndrome polymalformatif. La prévalence de la délétion dans ce cas est artificiellement et faussement augmentée. Les CIVs ont donc également été exclues.

271 fœtus ont été préalablement sélectionnés en fonction des critères énoncés plus hauts. 110 avaient une tétralogie de Fallot (40.6%), 56 une atrésie pulmonaire à septum ouvert (20.7%), 17 une agénésie des valves pulmonaires (6.3%), 30 un tronc artériel commun (11.1%), 22 une interruption de l'arc aortique de type B (8.1%), et 36 une transposition complexe des gros vaisseaux (13.3%).

Un caryotype standard et une recherche de délétion 22q11 par hybridation in situ ont été réalisées à partir d'échantillon de sang fœtal ou d'amniocytes.

### 2) Caryotype fœtal.

Le caryotype standard était anormal chez 20 des 271 fœtus testés (7.4%, 95% I.C. 5.8 à 9%). Des réarrangements des chromosomes 3, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 18 et 22 ont été

retrouvés. Les chromosomes sexuels étaient impliqués dans deux cas. Les résultats des caryotypes et les proportions des anomalies dans chaque cardiopathie sont reportés dans la figure 2. Tous ces fœtus ont été exclus du calcul des diverses prévalences pour éviter toute hétérogénéité au sein du groupe des fœtus non délétés.

Figure 2. Caryotypes anormaux.

<b>Cardiopathies conotruncales (total)</b>	<b>Caryotype</b>	<b>Pourcentage de caryotypes anormaux (95% I.C.)*</b>
Tétralogie de Fallot (110)	47, XY+18	9.1% (4-14%)
	3 cas de trisomie 13	
	47 XY+22	
	47XY inv.(5p)	
	47XY inv.(9p)	
	46, XX, der (3) t (3 ; 10)	
	46, XX, der (12)	
	47, XYY	
Atrésie pulmonaire à septum ouvert (56)	45, X0	8.9% (1.5-17%)
	46, XY, t (13q ; 14q)	
	47,XY+18	
	47, XY+13	
	46, XX, der (10) t (10 ; 15)(p14 ; q23)	
AG (17)	46, XX, der (5) t (5 ; 16)	5.9% (0-17%)
TAC (30)	47,XY+18	3.3% (0-10%)
TGV (36)	47,XY+18	8.3% (0-17%)
	47 XY+22	
	46, XX, del (6p)	
TOTAL (271)	-	7.4% (5.8-9%)

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus avec un caryotype anormal et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes. (AG : Agénésie des valves pulmonaires, TAC : Tronc artériel commun, TGV : Transposition complexe des gros vaisseaux).

### 3) Hétérozygotie ou monozygotie 22q11 et hybridation in situ.

Les préparations chromosomiques ont été obtenues à partir de la culture des lymphocytes sanguins (ponction de sang fœtal) ou des amniocytes (amniocentèse). Différentes sondes cosmidiqes ont été utilisées pour mettre en évidence la délétion : VYSIS/CYTOCELL, KI506, N25 détectant respectivement les loci TUPLE1, D22S139 et D22S75. Ces sondes ont été décrites antérieurement comme englobant une partie de la région critique du chromosome du DiGeorge (DGCR) (35). Ces sondes intra DGCR et une sonde témoin D22S39 (sonde Oncor) située sur le bras long du chromosome 22 en dehors de la DGCR ont été cohybridées sur des chromosomes en métaphase. Les échantillons non délétés ont un signal sur les deux chromosomes et sur les 2 sondes dans 70 à 90% des cellules étudiées. Par contre, l'analyse des échantillons délétés montre un signal unique avec la sonde intra DGCR alors que le signal est double avec la sonde témoin D22S39. 227 des 251 fœtus inclus (90.4%) ont eu une recherche prénatale de la microdélétion. Le FISH n'a pas été réalisé chez les 24 fœtus restant en raison du refus de l'amniocentèse, d'une délivrance trop proche dans les cas où le diagnostic a été trop tardif ou en raison de l'échec de la culture des lymphocytes.

### 4) Population.

251 fœtus ont finalement été inclus, répartis en 100 tétralogies de Fallot (39.8%, I.C. 95% 36.7-42.9%), 51 atrésies pulmonaires à septum ouvert (20.3%, I.C. 95% 17.8-22.9%), 16 agénésies des valves pulmonaires (6.4%, I.C. 95% 4.8-7.9%), 29 troncs artériels communs (11.6%, I.C. 95% 9.5-13.6%), 22 interruptions de l'arc aortique de type B (8.7%, I.C. 95% 7-10.5%), et 33 transpositions complexes des gros vaisseaux (13.1%, I.C. 95% 11-15.3%).

### 5) Informations collectées.

Ont été collectées, analysées et sont présentées ici les données suivantes :

- le motif de consultation,
- l'âge gestationnel,
- les données des échographies obstétricales,
- le type et la gravité de la cardiopathie,
- les antécédents familiaux,
- le déroulement de la grossesse,
- le résultat des études cytogénétiques et anatomo-pathologiques,
- et le devenir du fœtus.

Des données postnatales ont également été recueillies afin de classer les nouveaux nés en deux groupes :

- les nouveau-nés atteints d'une cardiopathie conotruncale isolée ont été inclus dans le groupe 1,
- ceux ayant une cardiopathie entrant dans le cadre d'un syndrome polymalformatif ont été regroupés dans le groupe 2.

Enfin, les parents dont le fœtus était porteur d'une microdélétion ont eu une recherche de microdélétion afin d'établir l'incidence des microdélétions héritées.

## **6) Statistiques.**

La prévalence de la délétion a été calculée pour chaque cardiopathie et dans la population totale. Les différences observées ont été analysées en utilisant un test  $\chi^2$  non corrigé ou corrigé (Yates ou Fisher) en fonction de la taille des effectifs analysés. Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative.

### III) RESULTATS :

#### 1) Incidence des cardiopathies conotruncales.

Pendant les six années de l'étude, 6178 échocardiographies fœtales ont été réalisées. 4106 (66.4%) ont été considérées comme anatomiquement normales. 394 des 2072 cas (19%, 95% I.C. 17.3 à 20.7%) pathologiques étaient embryologiquement des cardiopathies rapportées à la microdélétion 22q11. Aucune différence statistique ( $\chi^2=4.33$ ,  $p=0.63$ ) n'a été retrouvée quand la proportion des cardiopathies conotruncales par année a été comparée (cf. tableau 3). 251 des 394 cardiopathies conotruncales remplissaient les critères d'inclusion.

Tableau 3. Distribution annuelle des cardiopathies conotruncales.

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Total
Cardiopathies conotruncales	47	48	53	52	87	74	33	394
Cardiopathies de diagnostic anténatal*	250	280	346	246	427	345	178	2072
% (95% I.C.)	18.8	17.1	15.3	21.1	20.4	21.4	18.5	19% (17.3-20.7%)

\* Nombre total d'anomalies échocardiographiques à l'exclusion des troubles du rythme fœtaux.

#### 2) Prévalence de la délétion 22q11.

La délétion a été observée chez 54 des 251 fœtus inclus (21.5%, 95% I.C. 18.9-24.1%). La prévalence dans chaque cardiopathie est reportée dans le tableau 4. La délétion était présente chez :

- 10 des 22 fœtus atteints d'une interruption de l'arc aortique de type B (45.5%, 95% I.C. 34.8-56.1%),
- 6 des 16 fœtus atteints d'une agénésie des valves pulmonaires (37.5%, 95% I.C. 13.8 à 61.2%),
- 9 des 29 fœtus atteints d'un truncus artériosus (31%, 95% I.C. 14.2 à 47.9%),
- 11 des 51 fœtus atteints d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert (21.6%, 95% I.C. 10.3-32.9%),
- 14 des 100 fœtus atteints d'une tétralogie de Fallot (14%, 95% I.C. 7.2 à 20.8%),

- et 4 des 33 fœtus atteints d'une transposition complexe des gros vaisseaux (12.1%, 95% I.C. 1 à 23.2%).

Les différents types de cardiopathies conotruncales sont répartis de façon aléatoire ( $p > 0.05$ ). L'interruption de l'arc aortique est la seule cardiopathie pour laquelle la proportion de dél22q11 est significativement différente de la valeur théorique de 21.5% observée dans la population entière ( $p = 0.024$ ).

Tableau 4. Prévalence de la microdélétion 22q11 dans les différentes cardiopathies incluses.

<b>Cardiopathies conotruncales</b>	<b>Total</b>	<b>Nombre de délétion 22q11</b>	<b>% de délétion 22q11 (95% I.C.)*</b>
Tétralogie de Fallot	100	14	14% (6.5-19.8%)
Atrésie pulmonaire à septum ouvert	51	11	21.6% (10.3-32.9%)
Agénésie des valves pulmonaires	16	6	37.5% (13.8-61.2%)
Tronc artériel commun	29	9	31% (14.2-47.9%)
Interruption de l'arc aortique de type B	22	10	45.5% (34.8-56.1%)
Transposition complexe des gros vaisseaux	33	4	12.1% (1-23.2%)
Total	251	54	21.5% (18.9-24.1%)

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

### 3) Histoire familiale.

17 des 251 fœtus (6.8%, 95% I.C. 5.2 à 8.4%) avaient, dans leurs antécédents, une histoire familiale de cardiopathies (cf. tableau 5). Parmi eux, seulement 4 étaient délétés (21%, 95% I.C. 11.7 à 30.4%). Deux avaient une tétralogie de Fallot (soit 2% de l'ensemble des Fallot), un avait une atrésie pulmonaire à septum ouvert (soit 2% de l'ensemble des atrésies pulmonaires à septum ouvert) et le quatrième avait un tronc artériel commun (soit 3.4% de l'ensemble des troncs artériels communs). 3 de ces 4 délétions étaient retrouvées chez un des deux parents. Aucune différence statistique n'a pu être mise en évidence lorsqu'on a comparé la prévalence de la délétion en fonction de la présence ou de l'absence d'antécédents familiaux de cardiopathies ( $p = 0.54$ ). L'existence d'antécédents familiaux ne peut donc être considérée comme un facteur de risque de découverte de microdélétion 22q11.

Tableau 5. Prévalence de la microdélétion 22q11 chez les fœtus ayant une histoire familiale de cardiopathies.

	<b>Cas familiaux (%)</b>	<b>% de délétion dans le groupe des cas familiaux</b>	<b>% de cas familiaux délétés dans le groupe des fœtus délétés</b>	<b>% de cas familiaux délétés dans la population totale</b>	<b>P*</b>
T4F (100)	9 (9%)	22.2% (2/9)	14.3% (2/14)	2% (2/100)	NS
APSO (51)	3 (5.9%)	33.3% (1/3)	9.1% (1/11)	2% (1/51)	NS
TOF/AG (16)	0 (0%)	-	-	-	-
TAC (29)	3 (10.3%)	33.3% (1/3)	11.1% (1/9)	3.4% (1/29)	NS
IAA (22)	1 (4.5%)	-	-	-	-
TGV (33)	1 (3%)	-	-	-	-
Total (251)	17 (6.8%)	21% (4/19)	7.4% (4/54)	1.6% (4/251)	NS

(T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux). \*p compare la prévalence de la délétion en fonction de l'existence ou non d'antécédents familiaux de cardiopathies.

Tableau 6. Cardiopathies familiales et microdélétion.

Type de cardiopathies chez le fœtus	Type de cardiopathies dans la famille	Microdélétion	
		Chez le fœtus	Chez les parents
Tétralogie de Fallot	TAC type A2	0	0
	TAC type A2 et T4F	0	0
	T4F	0	0
	CIV	1	0
	QT long congénital	0	0
	T4F	0	0
	CIV et persistance du CA	0	0
	APSO	1	1
	T4F	0	0
Atrésie pulmonaire à septum ouvert	TGV	0	0
	CIV	1	1
	T4F	0	0
Tronc artériel commun	T4F, ventricule unique, IAA	0	0
	CIV	0	0
	CIA et CIA associée à CIV	1	1
IAA	Syndrome de Shaon	0	0
TGV	TGV avec un CAV	0	0
Total	-	4	3

(TAC : Tronc artériel commun, T4F : Tétralogie de Fallot, CA : canal artériel, CIV : communication interventriculaire, APSO : Atrésie pulmonaire à septum ouvert, TGV : Transposition complexe des gros vaisseaux, CAV : canal atrioventriculaire, IAA : Interruption de l'arc aortique, AG : Agénésie des valves pulmonaires).



#### 4) Modes de transmission de la délétion.

La microdélétion était héritée dans cinq cas (soit 9.3% des 54 délétés, 95% I.C. 1.5-17%) (tableau 7). Dans 4 cas (80%), la délétion était d'origine maternelle.

Deux translocations équilibrées ont été retrouvées chez un des deux parents. Elles impliquaient la région q11 du chromosome 22 avec :

- le chromosome 11 dans un cas,
- et le chromosome 20 dans l'autre cas.

Aucun de ces parents n'avait d'éléments du phénotype des syndromes apparentés à la monosomie 22q11. Une microdélétion a été détectée chez trois familles. Chaque fois, la mère transmettait l'anomalie. Dans les deux premières familles, les mères microdélétées ont respectivement une communication interventriculaire et une communication interauriculaire toutes deux opérées dans l'enfance. Ces cardiopathies sont isolées sans autre élément du syndrome. Dans la deuxième famille, un des enfants a également une délétion détectée devant une communication interventriculaire. Dans la troisième famille, la mère n'a aucune cardiopathie mais d'autres éléments cliniques évoquant l'existence de la monosomie 22q11 dont un retard mental peu sévère, une hypoparathyroïdie et une dysmorphie faciale modérée. De plus, un des enfants, également porteur de la microdélétion, a un tableau clinique associant une atrésie pulmonaire à septum ouvert, une hypocalcémie, une dysmorphie et une insuffisance vélopharyngée. Chez 49 des 54 fœtus délétés (90.7%, 95% I.C. 83-98.5%), la microdélétion est survenue de novo.

Tableau 7. Délétions héritées.

Cardiopathies conotruncales	Nombre de fœtus délétés	Nombre de délétions héritées	% (I.C 95%)	Origine parentale
T4F	14	1	7.1%	Mère
APSO	11	2	18.2%	Mère / Mère
T4F/AG	6	0	-	-
TAC	9	1	11.1%	Mère
IAA	10	1	10%	Père
TGV	4	0	-	-
Total	54	5	9.3% (1.5-17%)	Mère 80%   Père 20%

(T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux).

### 5) Répartition des cardiopathies dans le groupe des fœtus délétés et non délétés.

La répartition des cardiopathies dans le groupe des fœtus délétés et non délétés est donnée dans le tableau 8.

Tableau 8. Répartition des cardiopathies dans le groupe des fœtus délétés et non délétés.

Cardiopathies conotruncales	Nombre de fœtus délétés (%, 95% I.C.*)	p	Nombre de fœtus non délétés (%, 95% I.C.**)	Total (%, (95% I.C.***)
T4F	14 (25.9%, 14.2-37.6%)	0.07	86 (43.6%, 40-47%)	100 (39.8%, 36.7-42.9%)
APSO	11 (20.4%, 9.6-31.1%)	0.73	40 (20.3%, 17-23%)	51 (20.3%, 17.8-22.9%)
T4F/AG	6 (11.1%, 2.7-19.5%)	0.13	10 (5%, 3.5-6.4%)	16 (6.4%, 4.8-7.9%)
TAC	9 (16.7%, 6.7-26.6%)	0.11	20 (10.2%, 8-12%)	29 (11.6%, 9.5-13.6%)
IAA	10 (18.5%, 13.2-23.8%)	0.014	12 (6.1%, 4.4-7.8%)	22 (8.7%, 7-10.5%)
TGV	4 (7.4%, 0.4-14.4%)	0.23	29 (14.7%, 12-17%)	33 (13.1%, 11-15.3%)
Total	54		197	251

(T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux).

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes. \*\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus n'ayant pas de délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes. \*\*\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus délétés ou non porteur d'une même cardiopathie et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

## 6) Motifs de consultation dans notre centre de référence.

Les fœtus étaient adressés, dans notre centre de référence pour :

- contrôle des structures cardiaques dans 47.4% des cas (119/251, 95% I.C. 44.3-50.6%),
- recherche d'une cardiopathie congénitale chez un fœtus porteur d'un syndrome polymalformatif dans 8.7% des cas (22/251, 95% I.C. 7-10.6%),
- antécédents de cardiopathies dans la famille ou au cours d'une grossesse précédente, de diabète maternel, ou de prise de tératogène dans 8% des cas (20/251, 95% I.C. 6.3-9.7%),
- avis sur une cardiopathie précise (nommée par l'obstétricien) dans 35.9% des cas (90/251, 95% I.C. 32.8-38.9%). Ce diagnostic s'est avéré exact dans 73.3% (66/90, 95% I.C. 68.7-78%) mais incomplet dans 57.6% (38/66); le diagnostic était erroné dans 26.7% (24/90, 95% I.C. 22-31.3%).

La répartition de ces motifs de consultation dans le groupe des fœtus délétés et non délétés est reproduite dans le tableau suivant.

Tableau 9.1. Motifs de consultation dans la population des fœtus délétés.

Population délétée	Suspicion de cardiopathies	Diagnostic suspecté			Syndrome polymalformatif	ATCD familiaux*
		Complet	Incomplet	Erroné		
T4F (14)	6	2	2	0	0	4
APSO (11)	5	0	1	3	0	2
T4F/AG (6)	2	0	3	1	0	0
TAC (9)	1	4	0	2	1	1
IAA (10)	7	1	0	1	1	0
TGV (4)	3	0	0	1	0	0
<b>TOTAL (54)</b>	<b>24 (44.4%)</b>	<b>7 (13%)</b>	<b>6 (11.1%)</b>	<b>8 (14.8%)</b>	<b>2 (3,7%)</b>	<b>7 (13%)</b>

\* ATCD familiaux de cardiopathies. T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.

Tableau 9.2. Motifs de consultation dans la population des fœtus non délétés.

Population non délétée	Suspicion de cardiopathies	Diagnostic suspecté			Syndrome polymalformatif	ATCD familiaux*
		Complet	Incomplet	Erroné		
T4F (86)	30	17	14	3	15	7
APSO (40)	20	2	7	7	2	2
T4F/AG (10)	7	1	1	1	0	0
TAC (20)	14	1	2	1	0	2
IAA (12)	8	0	1	0	2	1
TGV (29)	16	0	7	4	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>95 (48.2%)</b>	<b>21 (10.7%)</b>	<b>32 (16,2%)</b>	<b>16 (8,1%)</b>	<b>20 (10.2%)</b>	<b>13 (6,6%)</b>

\* ATCD familiaux de cardiopathies. T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.

### 7) Anomalies échographiques associées.

11 fœtus (4.4%, 95% I.C. 3-5.7%) avaient une augmentation de la clarté nucale à la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée dont 6 dans le groupe non délété et 5 dans le groupe délété (p=0.11, OR=3.25 [0.82-12,68]).

Un hydramnios était présent lors du diagnostic chez 16 fœtus (6.4%, 95% I.C. 4.8-7.9%) dont 9 fœtus délétés et 7 fœtus non délétés ( $\chi^2=10.11$ , p=0.0015). L'existence d'un hydramnios chez un fœtus porteur d'une cardiopathie conotruncale est donc fortement évocateur d'une délétion (OR=5.43, I.C. 95% 1.73-17.26). L'analyse statistique des sous-groupes de cardiopathies ne retrouve de différence que pour le groupe des tétralogies de Fallot. En effet, l'existence d'un hydramnios chez un fœtus porteur d'une tétralogie de Fallot ou d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert majore le risque de microdélétion (p=0.006, OR= 7.6, I.C. 95% 1.6-37.8).

Au moment du diagnostic, un retard de croissance était retrouvé dans 19 cas (7.6%, 95% I.C. 5.9-9.2%) également répartis dans les deux groupes ( $\chi^2=1.75$ , p=0.1852). Par contre, si on excluait les retards de croissance en rapport avec une gémélarité, 7 des 54 fœtus délétés (13%, 95% I.C. 4-21.9%) avaient un retard de croissance intra-utérin contre 9 des 197 fœtus non délétés (4.6%, 95% I.C. 3.1-6.1%). L'existence d'un retard de croissance intra-utérin est augmentée dans le groupe délété ( $\chi^2=4.98$ , p=0.03, OR=3.11 [0.98-9.74]). Aucune différence significative n'est retrouvée lors de l'analyse des sous-groupes de cardiopathies. La recherche d'une microdélétion devant un fœtus ayant un hydramnios ou une augmentation de la clarté nucale ou un retard de croissance intra-utérin quelle que

soit la cardiopathie associée (OR=4.68 [2.18-10.09],  $\chi^2=20.36$ ,  $p<0.0001$ ) fait dépister 20 des 54 fœtus délétés (Se=37% [24-51.3%]) pour 42 amniocentèses réalisées (Sp=88.8% [83.4-92.7%], VPP=47.6% [32.3-63.4%] et VPN=83.7% [77.9-88.3%]). Pour les fœtus porteurs d'une tétralogie de Fallot, la découverte d'un hydramnios, d'une augmentation de la clarté nucale ou d'un retard de croissance intra-utérin fait dépister 6 des 14 fœtus délétés (Se=42.9% [18.8-70.4%]) pour 15 amniocentèses réalisées (Sp=89.5% [80.6-94.8%]), VPP=40% [17.5-67.1%], VPN=90.6% [81.8-95.6%]).

### 8) Age maternel moyen.

L'âge maternel moyen était de 30.27 ans (30.27±4.76 ans) dans la population totale (figures 10). Les figures 10.1 à 10.3 représentent l'âge maternel moyen dans les différentes populations en fonction du type de la cardiopathie. Aucune différence statistique n'a été retrouvée lorsqu'on a comparé l'âge maternel dans chaque population ( $\chi^2=0.9291$ ,  $p=0.9882$ ) et dans chaque cardiopathie.

Tableau 10.1. a. Age maternel moyen dans la population des fœtus délétés.

Population délétée	Moyenne (ans)	Ecart type	Médiane (ans)	Minimum (ans)	Maximum (ans)
T4F	28,3	3,3	28	24	35
APSO	30	4,3	30,5	24	37
T4F/AG	31,3	5,9	31	25	41
TAC	28,6	7,7	27	20	42
IAA	31,3	3,5	31	26	35
TGV	36,7	2,5	37	34	39
Total	30,2	4,9	30	20	42

T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.

Figure 10.1.b. Age maternel moyen dans la population déléetée par cardiopathie.

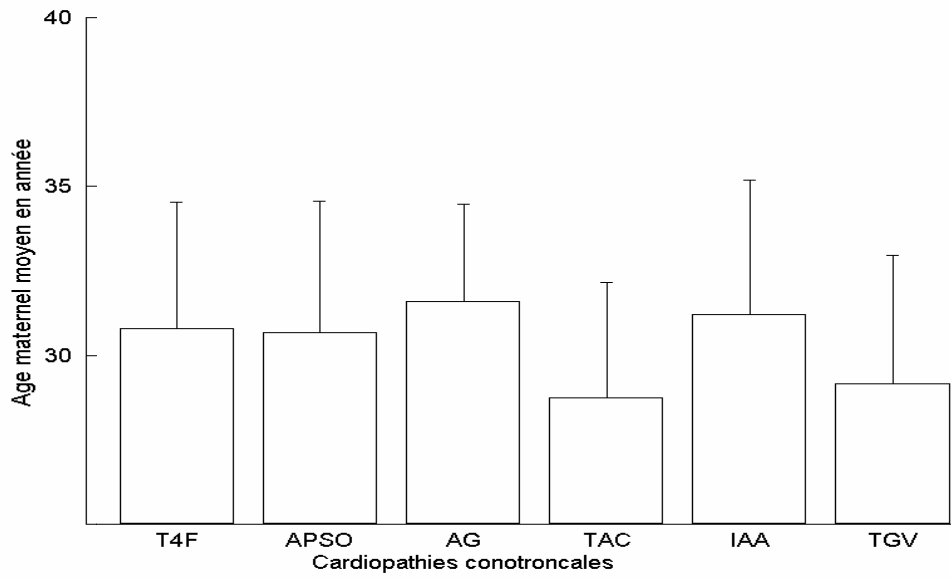


Figure 10.2.a. Age maternel moyen dans la population non déléetée par cardiopathie.

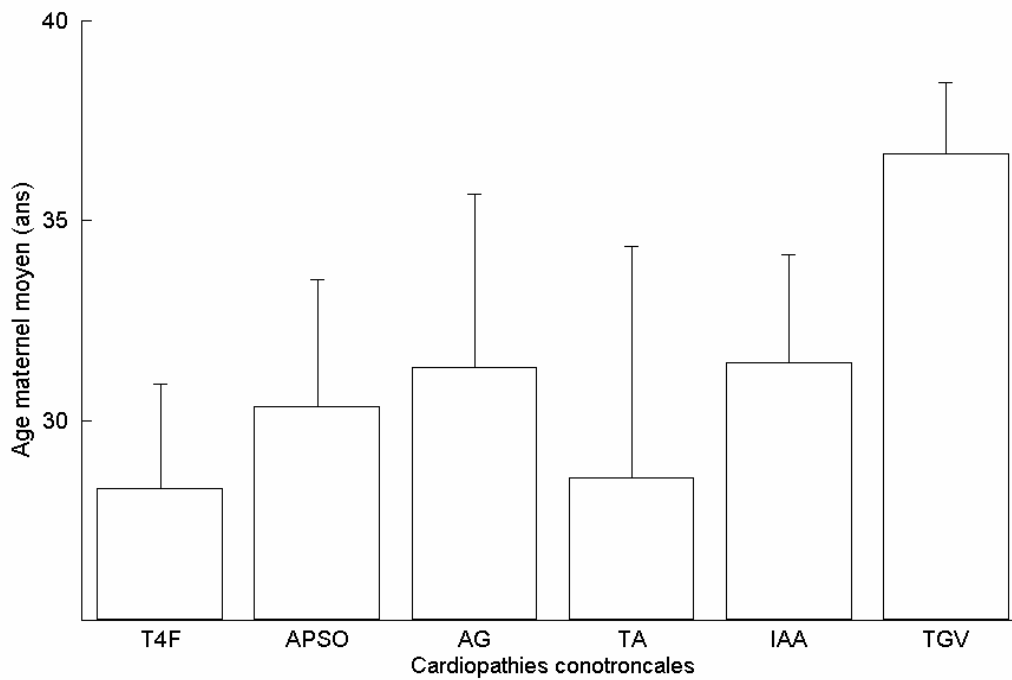
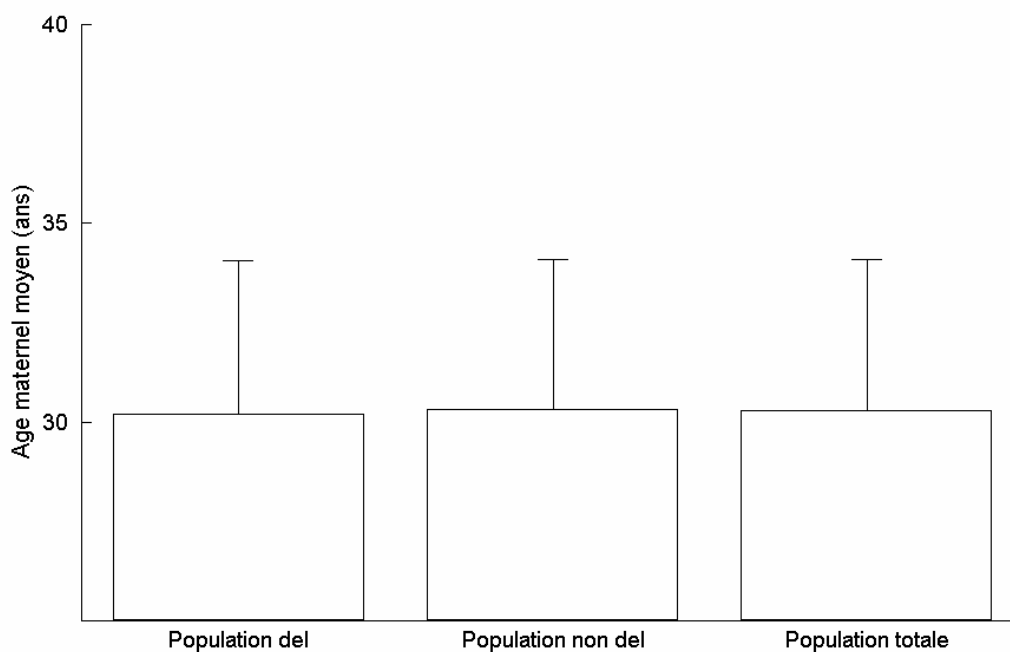


Tableau 10.2.b. Age maternel moyen dans la population des fœtus non délévés.

Population non délévée	Moyenne (ans)	Ecart type	Médiane (ans)	Minimum (ans)	Maximum (ans)
T4F	30,8	4,7	30	19	42
APSO	30,7	5	30	23	42
T4F/AG	31,6	3,5	32	26	36
TAC	28,7	4,2	28	22	36
IAA	31,2	5	32	25	41
TGV	29,2	4,8	28,5	18	38
Total	30,4	4,8	30	18	42

T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.

Figure 10.3. Age maternel moyen dans la population délévée, non délévée et totale.



### 9) Age gestationnel moyen.

Le diagnostic a été posé en moyenne au terme de 25 semaines d'aménorrhée plus 5 jours (25.7±4.6). Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les populations délétées et non délétées quelque soit la cardiopathie considérée ( $\chi^2=0.7074$ ,  $p=0.9983$ ).

Figure 11.1. Age gestationnel moyen dans les populations délétés et non délétés.

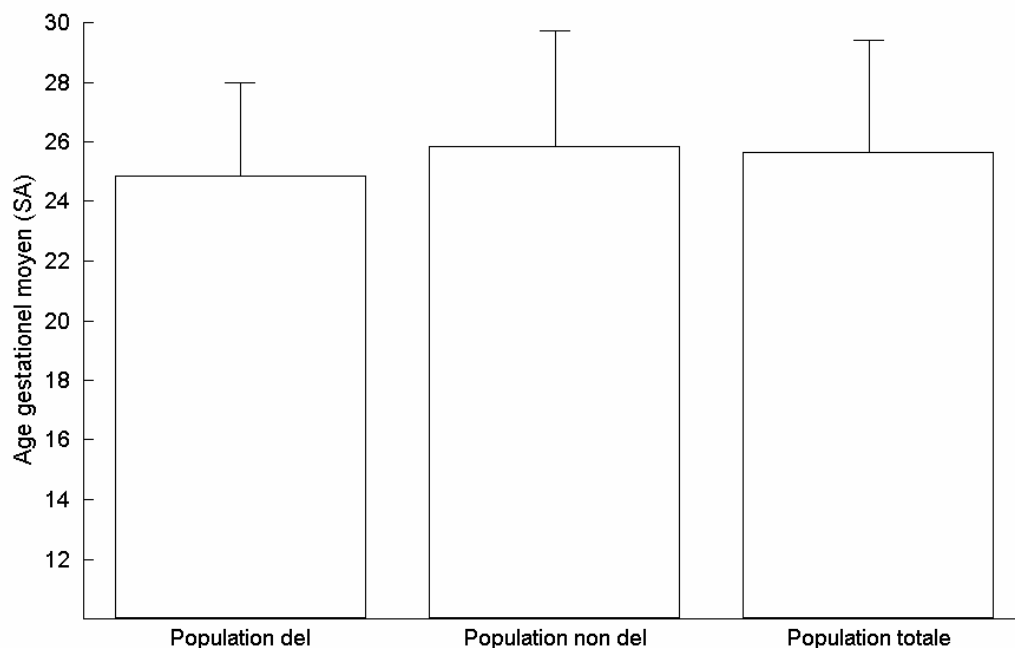


Tableau 11.2.a. Age gestationnel moyen dans la population des fœtus non délétés.

Population non délétée	Moyenne (SA)	Ecart type	Médiane (SA)	Minimum (SA)	Maximum (SA)
T4F	25.6	4.6	24	17	39
APSO	26.1	5.2	24	20	39
T4F/AG	27.1	4.1	26.5	22	34
TAC	26.3	4.9	25	20	36
IAA	26.4	4.5	25	22	33
TGV	24.9	3.9	24	19	34
Total	25.8	4.7	24	17	39

T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.



Figure 11.2.b. Age gestationnel moyen dans la population non délétée.

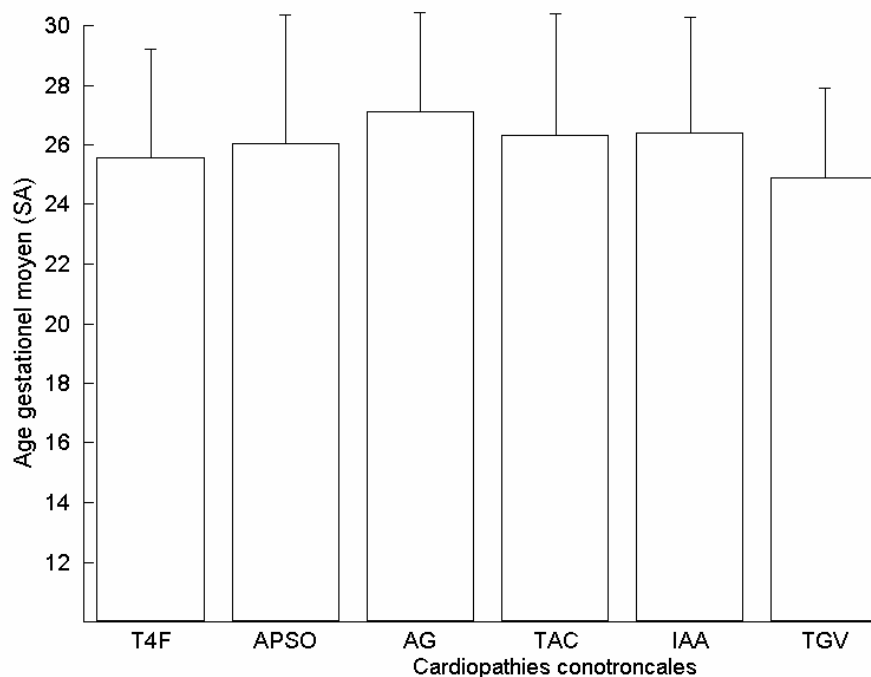
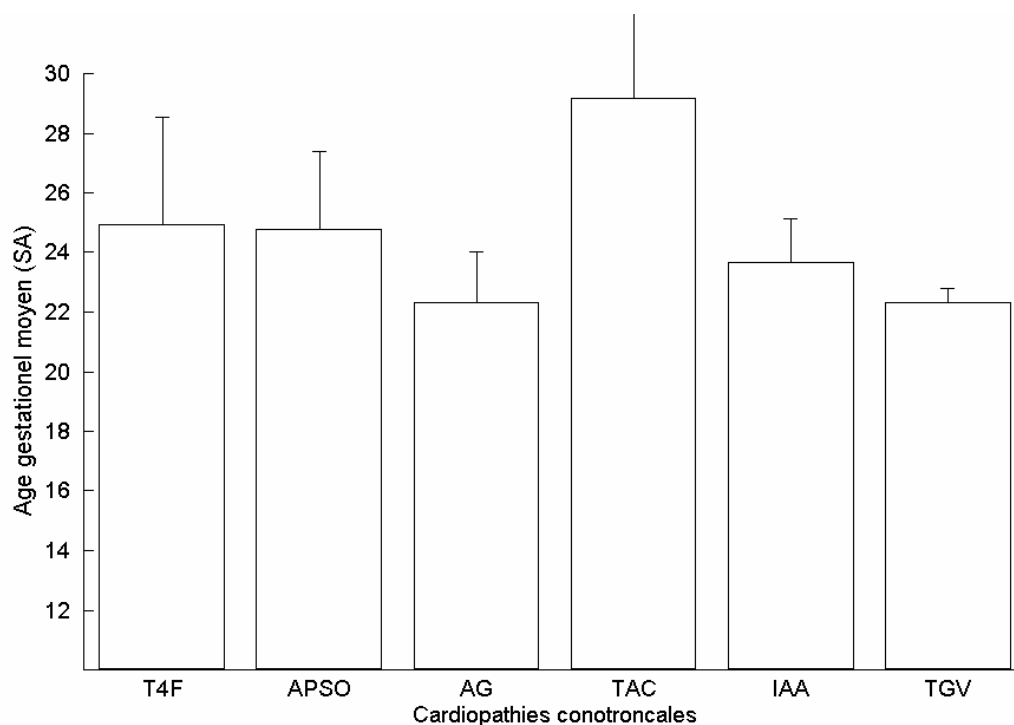


Tableau 11.3.a. Age gestationnel moyen dans la population des fœtus délévés.

Population délétée	Moyenne (SA)	Ecart type	Médiane (SA)	Minimum (SA)	Maximum (SA)
T4F	24.9	4.6	24	17	33
APSO	24.8	3.4	24	21	32
T4F/AG	22.3	2.4	22.5	18	25
TAC	29.2	5.1	30.5	22	34
IAA	24	1.8	24	21	27
TGV	22.3	0.6	22	22	23
Total	25.6	4	24	17	34

T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.

Figure 11.3.b. Age gestationnel moyen dans la population délétée.



## 10) Devenir.

Le devenir des fœtus inclus dépendait statistiquement de leur statut 22q11 et de la cardiopathie concernée comme le montre les tableaux ci-dessous (tableaux 12.1 et 12.2). En effet, 39 des 54 grossesses avec fœtus délétés (72.2%, I.C 95% 66.1-78.3%) ont été interrompues contre 44 sur 197 grossesses avec fœtus non délétés (22.3%, I.C 95% 19.4-25.3%) [ $\chi^2=47.7$ ,  $p<0.0001$ ]. Le taux d'interruption de grossesse a été proportionnellement plus élevé chez les fœtus délétés quelque soit la cardiopathie considérée. Ce taux ne s'est révélé significativement plus élevé que chez les fœtus délétés ayant une tétralogie de Fallot ( $p<0.0001$ ), une interruption de l'arc aortique ( $p=0.03$ ) ou une atrésie pulmonaire à septum ouvert ( $p=0.02$ ) comparé aux fœtus non délétés atteints des mêmes cardiopathies. Par contre, aucune différence statistique n'a pu être mise en évidence pour les autres cardiopathies (tableau 12.3).

Tableau 12.1. Foetus délévés et interruption thérapeutique de grossesse.

Population délévée	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	ITG	% ITG
T4F	0	2	0	1	1	3	4	11	78,6%
APSO	0	0	1	1	3	2	1	8	72,7%
T4F/AG	0	0	0	1	2	1	0	4	66,7%
TAC	0	0	0	1	1	2	2	6	66,7%
IAA	0	0	1	1	4	2	0	8	80%
TGV	0	0	0	0	2	0	0	2	50%
TOTAL	0	2	2	5	13	10	7	39	72,2%
% ITG	0	50%	66,7%	83,3%	81,3%	71,4%	77,7%	-	-

(T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux, ITG : interruption thérapeutique de grossesse.).

Tableau 12.2. Foetus non délévés et devenir.

Foetus Non délévés	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	ITG	%ITG	Né	% Né
T4F	1	0	3	1	3	5	0	13	15,1%	73	84,9%
APSO	0	2	3	2	4	1	1	13	32,5%	27	67,5%
T4F/AG	0	0	1	0	0	1	0	2	20%	8	80%
TAC	1	2	2	0	1	1	0	7	35%	13	65%
IAA	0	1	1	1	0	0	1	4	33,3%	8	66,7%
TGV	1	0	0	2	1	0	1	5	17,2%	24	82,8%
TOTAL	3	5	11	7	9	8	4	44	22,3%	153	77,7%
% ITG	13,6%	20%	26,3%	24%	18,8%	17,8%	17,6%	-	-	-	-

(T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux, ITG : interruption thérapeutique de grossesse).

Tableau 12.3. Etude statistique comparant le taux d'ITG dans les populations délétées et non délétées.

Cardiopathies conotruncales	P	Pourcentage d'Interruption Thérapeutique de Grossesse	
		Population délétée	Population non délétée
T4F	< 0,0001	78.6% (11/14)	15.1% (13/86)
APSO	0.02	72.7% (8/11)	32.5% (13/40)
AG	0.09	66.7% (4/6)	20% (2/10)
TAC	0.11	66.7% (6/9)	35% (7/20)
IAA	0.03	80% (8/10)	33.3% (4/12)
TGV	0.19	50% (2/4)	17.2% (5/29)
Total	<0,0001	72.2% (39/54)	22.3% (44/197)

T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux.

### 11) Véracité du diagnostic.

Nous avons vérifié, dans le groupe des fœtus délétés, la concordance des diagnostics anté et postnataux. Le diagnostic anténatal était en accord avec les résultats postnataux 51 fois sur 54 (94.4%, 95% I.C. 88.3-100%). Parmi les 3 cas discordants (5.6%, 95% I.C. 0-11.7%), tous avaient une cardiopathie conotruncale apparentée. Un diagnostic prénatal de tétralogie de Fallot était posé chez deux des trois fœtus mais se sont avérés être une atrésie pulmonaire à septum ouvert avec un tronc pulmonaire contigu dans un cas et un tronc artériel commun dans le second cas. Le diagnostic prénatal a été posé respectivement à 21 et 36 semaines d'aménorrhée. Dans le second cas, les conditions échographiques étaient décrites comme difficiles en raison de l'âge gestationnel et de la position fœtale. Ces deux grossesses ont été poursuivies. Dans le troisième cas, le diagnostic prénatal à 24 semaines d'aménorrhée était celui d'un tronc artériel commun avec hypoplasie sévère de la voie pulmonaire. La grossesse a été interrompue et l'examen anatomopathologique a révélé une atrésie pulmonaire à septum ouvert.

## 12) Anomalies de l'arbre pulmonaire au cours des tétralogies de Fallot et délétion.

Toutes les anomalies de l'arbre pulmonaire ont été recensés lors des échographies prénatales chez tous les fœtus et analysés dans le groupe des 151 fœtus ayant une tétralogie de Fallot ou une atrésie pulmonaire. Les critères étudiés étaient la taille de l'arbre pulmonaire, la présence ou l'absence de tronc pulmonaire et la présence ou l'absence de collatérales aortopulmonaires. La taille de l'arbre pulmonaire était classée en 2 groupes: 1) normale pour le terme ou hypoplasie modérée et 2) hypoplasie sévère. L'arbre pulmonaire était pathologique chez 21 des 25 fœtus délétés (84%, IC 95% 76.7-91.3%) et 60 des 126 fœtus non délétés (47.6%, IC 95% 43.2-52%). L'anatomie de l'arbre pulmonaire étaient très utile pour distinguer les fœtus délétés des fœtus non délétés ( $p=0.0009$ , OR=5.8 [1.7-21.2]).

## 13) Autres anomalies vasculaires dans la population délétée.

Une information (anatomopathologique ou angiographique) concernant la présence d'anomalies vasculaires a pu être recueilli chez 50 des 54 fœtus délétés (« fœtus informatifs ») [92.6%, 95% I.C. 85.6-99.6%]. Dans les quatre cas restants, les grossesses ont été interrompues mais l'examen fœtopathologique a été refusé par les parents. Une anomalie vasculaire ou plus a été retrouvée chez 37 des 50 fœtus "informatifs" (74%, 95% I.C. 61-86.2%). 91 anomalies ont été recensées. La présence d'une aorte à droite était notée dans 22 cas soit 24.2% (95% I.C. 15.4-33%) de l'ensemble des anomalies vasculaires. Le trajet de l'aorte était anormal dans 2 cas (2.2%, 95% I.C. 0-5%) avec passage en rétrotrachéal dans un des 2 cas. Les sous clavières étaient touchées dans 17 cas (18.7% du total, 95% I.C. 10.7-26.7%) dont :

- 8 sous clavières rétro-œsophagiennes,
- une naissance anormale du canal artériel,
- une naissance anormale de l'artère pulmonaire,
- 6 naissances de l'aorte descendante sans trajet rétro-œsophagien,
- et une origine anormale des deux sous clavières d'un seul tronc brachiocéphalique avec la carotide primitive droite.

Le canal artériel était absent dans 14 cas (15.4%, 95% I.C. 8-22.8%). Chez 7 fœtus, on notait la persistance d'une veine cave supérieur gauche au sinus coronaire (7.7%, 95% I.C. 2.2-13.2%). Une anomalie du tronc artériel brachiocéphalique était retrouvée dans 11 cas (12.1%, 95% I.C. 5.4-18.8%) incluant :

- 6 absences de tronc artériel,
- 3 troncs gauches,

- une naissance anormale de l'aorte descendante,
- et un trajet anormal avec tronc croisant la carotide primitive droite en arrière.

Une anomalie touchant les artères pulmonaires était notée dans 16 cas (17.6%, 95% I.C. 9.8-25.4%) dont :

- 2 sténoses pulmonaires proximales au cours d'une tétralogie de Fallot et d'un tronc artériel commun de type A1,
- 6 artères pulmonaires filiformes,
- une origine anormale de l'aorte,
- un petit tronc pulmonaire,
- 2 absences totales de tronc,
- et 4 cas d'artères pulmonaires alimentées par des collatérales naissant de l'aorte.

#### 14) Anomalies extracardiaques dans la population délétée.

33 des 50 fœtus délétés "informatifs" avaient des anomalies extracardiaques (66%, 95% I.C. 52.9-79.1%). 65 malformations ont été relevées. Elles concernaient l'appareil digestif 6 fois (9.2%), l'arbre urinaire 14 fois (21.5%), le squelette 14 fois (21.5%), l'appareil respiratoire 14 fois (21.5%), les thyroïdes à 2 reprises (3.1%, aplasie), les parathyroïdes 5 fois (7.7%, hypoplasie ou aplasie), le cerveau à une reprise (1.5%, hypoplasie vermiennne) et l'appareil génital 9 fois (13.9%). La prévalence de chaque malformation dans la population fœtale délétée est reproduite dans le graphisme ci-dessous.

Graphique 13.1. Prévalence des différentes malformations dans la population délétée.

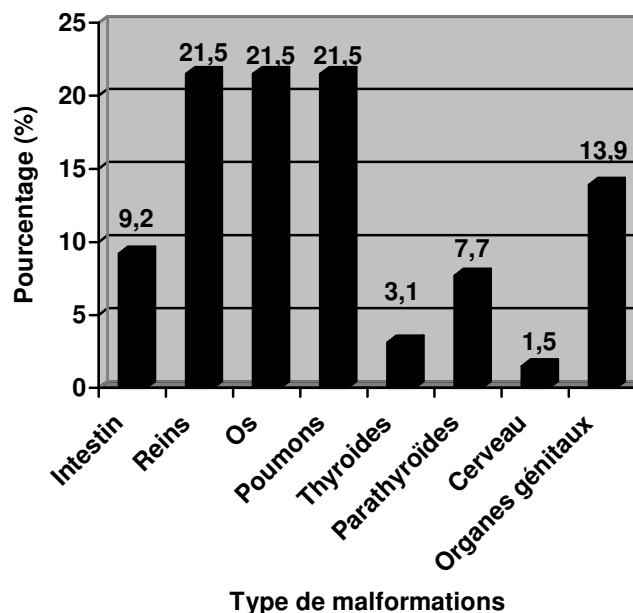


Tableau 13.2. Types d'anomalies observées dans la population déléetée.

Reins	Squelette	Poumons	Appareil digestif	Appareil génital
3 reins multikystiques	5 fossettes sacrococcygiennes isolées	12 anomalies de lobulations	Mégacôlon	Kyste épидидymère
4 hydronéphroses	3 campylodactylies	Hypoplasie pulmonaire	Imperforation anale	Micropénis
1 dysplasie	2 pieds bots	Dysplasie pulmonaire	Rotation incomplète du mésentère	Ambiguïté sexuelle
1 uretère bifide	1 brachymétacarpie	-	Mésentère commun	2 hypogénitalismes
1 dilatation urétérale	1 syndactylie	-	Rates multiples	Hémiutérus
1 agénésie	1 hexadactylie postaxiale	-	Fistule recto-vésicale	Utérus à fond arqué
3 hypoplasies	13 paires de côtes	-	-	Utérus bicorne
-	-	-	-	Hypertrophie des organes génitaux externes

### 15) Dysmorphie faciale dans la population délétée.

45 des 54 fœtus délétés étaient porteurs d'une dysmorphie semblable à celle observé en période néonatale (83.3%, 95% I.C. 73.4-93.3%).

Tableau 14. Eléments du syndrome dysmorphique habituellement retrouvés.

Dysmorphie faciale	
Oreilles	Hypoplasie Absence de lobule Hypoplasie de l'hélix Implantation basse Bascule postérieure Oreilles rondes, mal ourlées Augmentation du diamètre antéropostérieur
Yeux	Hypertélorisme Fentes palpébrales étroites
Nez	Pointe aplatie Racine du nez large Philtrum court Nez proéminent
Bouche	Petite bouche En forme de U Microrétrognathie Fente vélopalatine
Doigts	Longs et fins

### 16) Hypoplasie thymique et population délétée.

36 des 50 fœtus délétés "informatifs" avaient une hypoplasie ou une agénésie thymique (72%, 95% I.C. 59.6-84.4%). Un des 14 thymus normaux était ectopique et a été retrouvé en latéroaortique.

### 17) Prévalence de la délétion 22q11 chez les fœtus syndromiques et non syndromiques.

67 fœtus avaient une anomalie échographique. 21 de ces 67 fœtus étaient délétés (31.3%, 95% I.C. 25.7-37%). Chez les fœtus délétés, ces anomalies intéressaient le rein dans 12 cas (57.1%, 95% I.C. 36-78.3%), le squelette 3 fois (14.3%, 95% I.C. 0-29.2%), la face (oreilles, fentes) 4 fois (19%, 95% I.C. 2.2-35.8%), l'appareil digestif dans un cas (4.8%, 95% I.C. 0-14%) et le cerveau une fois. 184 fœtus étaient non syndromiques. 33 de ces 184 fœtus (17.9%, 95% I.C. 15.1-20.8%) étaient délétés. La découverte anténatale



d'une malformation extracardiaque chez un fœtus porteur d'une cardiopathie conotruncale est fortement évocateur d'une microdélétion 22q11 ( $\chi^2=5.23$ ,  $p=0.022$ ,  $OR=2.09$  [1.05-4.15]).

21 des 54 fœtus délétés sont dépistés ( $Se=38.9\%$ , [26.2-53.1%]) pour 67 amniocentèses réalisées ( $Sp=76.6\%$ , [70-82.2%]). Les valeurs prédictives positive et négative valent respectivement 31.3% ([20.9-44%]) et 82.1% ([75.6-87.2%]).

L'existence d'une malformation extracardiaque, d'un hydramnios, d'une augmentation de la clarté nucale ou d'un retard de croissance intra-utérin en prénatal est fortement évocateur d'une délétion 22q11 ( $\chi^2=15.2$ ,  $p<0.0001$ ,  $OR=3.28$  [1.7-6.34]). 29 des 54 fœtus délétés sont ainsi dépistés ( $Se=53.7\%$ , [39.7-67.2%]) pour 81 amniocentèses réalisées ( $VPP=35.8\%$ , [25.7-47.3%]). Par contre, 25 fœtus délétés n'ont aucun signe échographique associé ( $Sp=73.6\%$ , [66.8-79.5%]). En l'absence de ces signes échographiques, le risque de découvrir une délétion est de l'ordre de 15% ( $VPN=85.3\%$ , [78.9-90.11%]).

Dans le groupe particulier des tétralogies de Fallot, un dépistage basé sur la détection d'anomalies vasculaires pulmonaires et extracardiaques détecterait 88% des fœtus délétés (I.C. 95%, 67.7-96.8%) en réduisant le nombre d'amniocentèse. Avec ce modèle, seuls trois fœtus n'étaient pas détectés ( $VPN=94.9\%$ , I.C. 95% 85-98.7%).

### **18) Prévalence de la délétion 22q11 chez les nouveau-nés syndromiques et non syndromiques.**

Les données postnatales recueillies ont permis de classer les nouveaux-nés et les "fœtus interrompus" en deux groupes :

- les nouveau-nés atteints d'une cardiopathie conotruncale isolée ont été inclus dans le groupe I,
- ceux ayant une cardiopathie entrant dans le cadre d'un syndrome polymalformatif (dysmorphie incluse) ont été regroupés dans le groupe II.

151 fœtus ont été inclus à posteriori dans le groupe I et 100 dans le groupe II. La distribution de la microdélétion 22q11 dans ces deux groupes est résumée dans le graphique ci-dessous. Des anomalies extracardiaques étaient présentes chez 100 des 251 fœtus inclus (39.8%, 95% I.C 36.8-42.9%). L'étude par hybridation in situ a été positive pour la délétion 22q11 chez 46 des 100 fœtus "syndromiques" (46%, 95% I.C. 41-51%). L'existence d'anomalies extracardiaques chez un nouveau-nés porteurs d'une

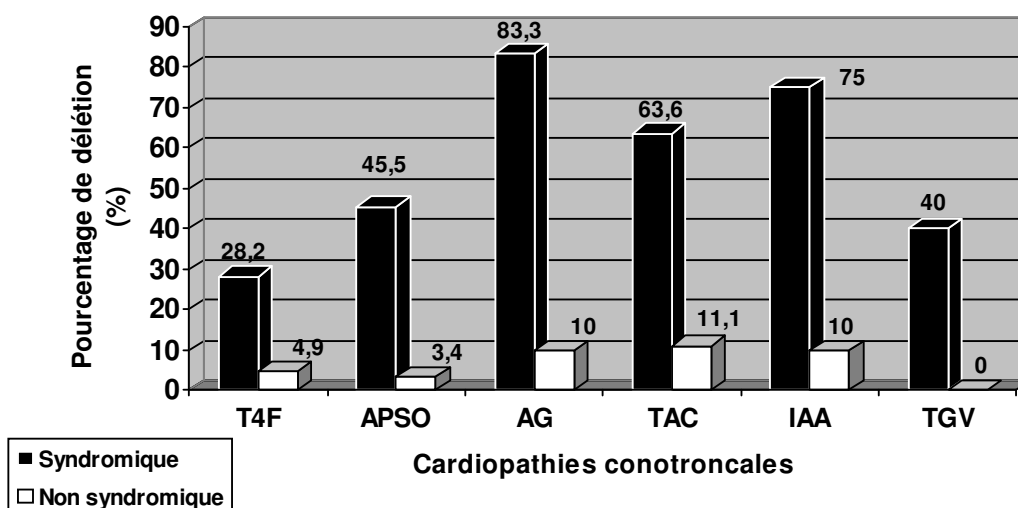
cardiopathie conotruncale est fortement en faveur de l'existence d'une microdélétion 22q11 ( $\chi^2=59.02$ ,  $p<0.0001$ ,  $OR=15.23$ , [6.4-37.53]). De plus, la distribution de la délétion dans les deux groupes était différente pour chaque cardiopathie étudiée (tableau 15.1). Ces résultats différaient statistiquement de ceux obtenus pour les fœtus non syndromiques ( $\chi^2=12.33$ ,  $p=0.00045$ ). La sensibilité de l'échographie dans le dépistage des anomalies extracardiaques est de 67% (56.8-75.9%).

Tableau 15.1. Prévalence de la microdélétion 22q11 chez les nouveau-nés "syndromiques" et "non syndromiques".

Cardiopathies conotruncales	Syndromiques			$\chi^2$	Non syndromiques		
	Délétés	Non délétés	% de délétion		p	Délétés	Non délétés
T4F	11	28	28.2%	0.0029	3	58	4.9%
APSO	10	12	45.5%	0.0004	1	28	3.4%
T4F/AG	5	1	83.3%	0.007	1	9	10%
TAC	7	4	63.6%	0.005	2	16	11.1%
IAA	9	3	75%	0.009	1	9	10%
TGV	4	6	40%	0.0051	0	23	-
Total	46	59	43.8%	<0.0001	8	159	4.8%

(T4F : tétralogie de Fallot, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert, T4F/AG : agénésie des valves pulmonaires, TAC : tronc artériel commun, IAA : interruption de l'arc aortique, TGV : transposition complexe des gros vaisseaux).

Graphique 15.2. Prévalence de la microdélétion 22q11 chez les nouveau-nés.



#### IV) DISCUSSION :

##### 1) Dépistage prénatal des cardiopathies conotruncales. « Screening » de la délétion 22q11.

Le dépistage prénatal des cardiopathies conotruncales est possible au même titre que celui de toutes les cardiopathies congénitales qui modifient l'architecture cardiaque. Il paraît illusoire et irréaliste de proposer un dépistage prénatal par un cardiopédiatre à l'ensemble de la population, ce d'autant qu'une échocardiographie à un temps t de la grossesse peut être normale sans préjuger de l'apparition plus tardive d'une anomalie (37,38). Le dépistage prénatal par un cardiopédiatre se limite donc à une population dite à risque où la prévalence des cardiopathies congénitales est plus importante que dans la population générale.

L'existence d'antécédents familiaux de cardiopathies, de troubles du rythme fœtaux, de malformations ou d'anomalies échographiques extracardiaques (hydramnios, augmentation de la clarté nucale, hypotrophie...), l'âge maternel ou la prise de tératogène (alcool, antiépileptiques...) sont autant d'indications légitimes à un dépistage. Cette attitude a certes le mérite de limiter les indications et le nombre d'examens mais laisse échapper un nombre important de cardiopathies congénitales. En effet, ce "tri" ne dépiste qu'un peu moins d'un quart des cardiopathies congénitales. L'amélioration de ce taux ne peut passer que par l'éducation des obstétriciens à correctement étudier les structures cardiaques. Lors des trois examens échographiques consensuels, l'obstétricien doit obtenir et correctement interpréter la coupe dite des "quatre cavités" et la "coupe des gros vaisseaux" (37). Ces deux coupes permettent :

- d'apprécier la normalité des 2 oreillettes, des 2 ventricules, de la bifurcation pulmonaire, ainsi que des valves auriculo-ventriculaires et ventriculo-artérielles,
- de vérifier l'intégrité des cloisons interauriculaires et interventriculaires,
- de préciser la concordance auriculo-ventriculaire et ventriculo-artérielle,
- de dépister un éventuel décalage septoaortique au-dessus d'une communication interventriculaire (aorte à cheval), une malposition vasculaire avec aspect de vaisseaux parallèles ou une simple déviation antérieure ou postérieure du septum conal.

Toute anomalie ou même l'impossibilité d'obtenir correctement ces deux coupes doit conduire à un examen spécialisé par un "fœtocardio-pédiatre" qui confirmera ou infirmera le diagnostic suspecté. La formation des obstétriciens a ainsi permis d'améliorer, depuis quelques années, la détection des cardiopathies congénitales chez le fœtus (39).

Les bénéfices du diagnostic prénatal sont multiples. Il permet un conseil génétique multidisciplinaire, une prise en charge psychologique des parents, ainsi que la prise de

décision en ce qui concerne la poursuite de la grossesse. Les parents sont ainsi prévenus des perspectives chirurgicales quelles soient curatives ou purement palliatives en un ou en plusieurs temps. En cas de poursuite de la grossesse, la délivrance est planifiée dans un centre capable d'accueillir des nouveau-nés porteurs de cardiopathies congénitales dont certaines sont ductodépendantes et susceptibles de décompenser peu après la naissance, dans un délai imprévisible, à la fermeture des shunts physiologiques.

L'évaluation d'éventuelles anomalies chromosomiques et extracardiaques associées reste l'élément primordial, ce type de cardiopathie étant en effet un signe d'appel vers des syndromes plus ou moins bien individualisés. La prévalence des anomalies caryotypiques est de près de 24% dans une population de fœtus porteurs d'une cardiopathie congénitale (40). Certains auteurs recommandent ainsi la réalisation d'un caryotype standard dans toute découverte anténatale d'une cardiopathie congénitale et ce quel que soit son type même si certaines cardiopathies ne sont jamais associées à une anomalie chromosomique (41).

Les cardiopathies conotruncales, en particulier, orientent vers un certain nombre d'anomalies caryotypiques au nombre desquelles la microdélétion 22q11 revêt une importance particulière. La découverte anténatale d'une cardiopathie conotruncale doit donc conduire à la réalisation d'un caryotype standard et d'une recherche d'une microdélétion du chromosome 22. Dans notre série, 27.3% des fœtus avaient un caryotype anormal avec 30% d'aneuploïdie et 70% de microdélétion 22q11. Cette proportion ne diffère pas de celle rapportée par Johnson et al qui retrouvent 20 caryotypes anormaux sur 57 (35%) et 37 microdélétions sur 57 (65%) chez des patients ayant une cardiopathie conotruncale (42).

## **2) Modes de transmission et conseil génétique.**

La stratégie, les indications et la légitimité du screening de la microdélétion 22q11 dans la population fœtale restent flous.

Nous avons limité notre étude à 6 cardiopathies conotruncales, mais le concept de cardiopathies conotruncales, définis comme l'ensemble des défauts des régions embryologiques dérivées du conus et du tronc artériel, a quelque peu été modifié, l'interruption de l'arc aortique ne pouvant être considéré comme des cardiopathies conotruncales proprement dites (43). Une microdélétion 22q11 a même été retrouvée chez des patients avec atrésie tricuspide qui n'est pas une cardiopathie conotruncale bien qu'elle puisse être produite par les expériences d'ablation des cellules de la crête neurale chez l'embryon de poulet comme d'autres malformations telles que la sténose tricuspide, le straddling de la valve tricuspide et le ventricule gauche à double issue qui sont habituellement associés à une aorte à droite ou une persistance du truncus arteriosus (43-

45). Ces observations suggèrent que le phénotype cardiaque au cours de la délétion 22q11 n'est que partiellement connu et que nous devons être prudent lors des conseils prénataux de fœtus porteurs d'une cardiopathie non conotruncale à caryotype normal en ce qui concerne le risque de microdélétion 22q11.

La microdélétion survient le plus souvent de novo (90.7% dans notre étude). Rarement, des réarrangements chromosomiques sont retrouvés chez les parents (9.3%, 95% I.C. 1.5-17%). Dans la littérature, 8 à 28% des parents sont décrits transmetteurs de la délétion ce qui altère radicalement le risque de récurrence (47,48). Tous les parents de fœtus délétés doivent donc bénéficier d'une recherche de délétion afin de permettre un meilleur conseil génétique pour une grossesse future. Dans le cas d'une microdélétion "de novo", le risque de récurrence est faible, estimé entre 2.2 et 13% ce qui permet de rassurer les parents pour les grossesses ultérieures (49,50); même si une mosaïque des cellules germinales ne peut être exclue par simple FISH sur les cellules circulantes (51). Durant les grossesses suivantes, une surveillance échographique est entreprise pour éliminer une cardiopathie récurrente mais la recherche d'une délétion n'est faite qu'en cas d'anormalités lors du suivi. Quelques couples demandent un dépistage prénatal de la délétion, quels que soient les résultats du suivi échocardiographique.

La stratégie est quelque peu différente si l'un des parents est porteur de la délétion. Le risque de transmission est alors de 50%. Le dépistage prénatal précoce est alors légitime et doit être offert aux parents quel que soit le résultat de la surveillance échocardiographique. En effet, une cardiopathie n'est présente que chez 75 à 85% des patients délétés et certaines cardiopathies comme les communications interventriculaires ou les anomalies de l'arche aortique sont difficilement détectées en prénatal (52,53).

Le diagnostic prénatal d'une microdélétion permet certes un conseil génétique multidisciplinaire mais ce conseil est rendu difficile et controversé du fait d'une variation phénotypique importante. En effet, très peu d'informations sont disponibles quant au devenir cardiologique et surtout neurodéveloppemental. La microdélétion est-elle prédictive du devenir ?

Cette question reste à ce jour sans réponse claire mais des études sont en cours. Les études foétales sont néanmoins en faveur d'un pronostic plus sombre du devenir des grossesses lorsqu'une cardiopathie conotruncale est détectée en prénatale et ce quelque soit le statut 22q11 (54). De plus, de difficultés d'apprentissage sévères en rapport à des troubles de l'attention et de l'inhibition, de retards mentaux et/ou du langage, des hypotonies, et de psychoses ont été rapportés en association avec la microdélétion 22q11 (55-58). En raison des incertitudes quant au développement neurologique associées à la perspective d'un suivi cardiologique long avec des interventions chirurgicales multiples, près de 75% des parents de fœtus porteurs d'une microdélétion ont décidé d'interrompre

leur grossesse. La présence de la délétion a très probablement été déterminante dans ce choix, les parents ayant été informé que dans notre expérience, le pronostic cardiologique n'est pas différent de celui des patients non délétés (50).

### 3) Les cardiopathies conotruncales et la microdélétion 22q11.

Les malformations cardiaques les plus fréquemment observées sont une communication interventriculaire (75%), et une aorte à droite (45%) mais elles sont rarement isolées et s'intègrent le plus souvent dans des malformations plus complexes telles que la tétralogie de Fallot dans toutes ces formes, les troncs artériels communs et les interruptions de l'arc aortique. Ces trois cardiopathies représentent à elles seules 85% des cardiopathies observées au cours de la monosomie 22q11. La fréquence des cardiopathies au sein de la population délétée est bien supérieure à celle observée dans la population générale (tableau 16). Le cas le plus marquant est celui de l'interruption de l'arc aortique qui survient dans moins de 1% de l'ensemble des cardiopathies congénitales à comparer aux 17% dans la population des sujets del22q11 (59).

Tableau 16. Incidence des cardiopathies les plus communes au cours de la monosomie 22q11 et prévalence dans la population générale (59).

Anomalies cardiaques	Incidence parmi 652 délétions 22q11 (%)	Prévalence dans la population générale (%)
IAA type B	17.2	<1
TAC	10.4	2-4
Tétralogie de Fallot	25.5	8
CIV	17	20
APSO	14.4	3

(IAA : interruption de l'arc aortique, TAC : tronc artériel commun, CIV : communication interventriculaire, APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert).

Une délétion a été détectée chez 54 fœtus porteurs d'une des six cardiopathies suivantes :

- tétralogie de Fallot,
- atrésie pulmonaire à septum ouvert,
- agénésie des valves pulmonaires,
- tronc artériel commun,
- interruption de l'arc aortique de type B,
- et transposition complexe des gros vaisseaux,

Dans notre groupe, la tétralogie de Fallot, le tronc artériel commun et l'interruption de l'arc aortique représentaient près de 93% des cardiopathies au cours de la délétion 22q11 (50/54). Le groupe des tétralogies de Fallot était retrouvé chez 31 des 54 fœtus délétés (57.4%, 95% I.C. 44.2-70.6%). Ce groupe se divisait en 14 tétralogies "simples" de Fallot (25.9% du total), 11 atrésies pulmonaires à septum ouvert (20.4% du total) et 6 agénésies des valves pulmonaires (11.1% du total). Ces résultats diffèrent peu de ceux rapportés en postnatal. Parmi les 409 enfants délétés, ayant une cardiopathie, étudiés par Ryan (55), le groupe des tétralogies de Fallot représentait près de 37%, parmi lesquels on comptait 23.2% de tétralogie de Fallot, 13.4% d'atrésies pulmonaires à septum ouvert et 0.49% d'agénésies des valves pulmonaires. La fréquence de l'agénésie des valves pulmonaires semble surexprimée pendant la période fœtale ( $\chi^2=28$ ,  $p<0.0001$ ). Plus récemment, Iserin et collaborateurs (50) rapportaient le spectre clinique d'une série de nouveau-nés. Dans cette étude, le groupe des tétralogies de Fallot était là aussi le plus commun et représentait 42% de l'ensemble des nouveau-nés délétés où la tétralogie "simple" de Fallot, l'atrésie pulmonaire à septum ouvert et l'agénésie des valves pulmonaires étaient respectivement retrouvées dans 16, 22 et 4%.

Le taux d'interruption de l'arc aortique détectée en anténatal (10/54, 18.5%, 95% I.C 13.2-23.8%) est similaire à celui décrit dans les études précédemment publiées chez les enfants et les nouveau-nés (50,60-67).

Un tronc artériel commun a été trouvé chez 9 des 54 fœtus délétés (16.7%, 95% I.C 6.7-26.6%) ; ce taux est là aussi superposable à celui des études antérieures (50,60,64). Ces 9 troncs artériels ont été classés selon les critères de Van Praagh et Van Praagh (68). 6 avaient un type A1, 3 un type A2. Dans un cas, une sténose à l'origine de l'artère pulmonaire droite était notée. Le type A3 n'a pas été retrouvé dans notre population. A l'opposé, Momma et collaborateurs rapportent une série de 5 enfants avec un tronc artériel commun (69). 3 avaient un type A1 et 2 un type A3 avec des collatérales aortopulmonaires. Tous avaient également une sténose pulmonaire ostiale. Ces auteurs concluaient, en comparant leurs résultats avec ceux des enfants non délétés porteurs de la même cardiopathie, que le type A3, la présence d'une sténose pulmonaire ostiale et l'existence de collatérales aortopulmonaires étaient des caractères extrêmement évocateurs d'une microdélétion devant un tronc artériel commun.

Le type A3 est rare. Sur la série autopsique de Van Praagh et Van Praagh (68), 1 seul type A3 sur les 57 troncs artériels autopsiés a été retrouvé (1.7%, 95% I.C. 0-5.2%). De même, plus tard, Calder et collaborateurs (70) trouvaient 8 types A3 sur 100 cas de truncus (8%, 95% I.C. 2.7-13.3%). 4 avaient des collatérales aortopulmonaires. La

présence de collatérales aortopulmonaires chez des enfants porteurs d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert est également statistiquement corrélée à l'existence d'une microdélétion (40% chez les enfants délétés contre 4.4% des non délétés dans l'étude de Chessa,  $p < 0.001$ ) (71). La présence de collatérales aortopulmonaires en association avec un tronc artériel commun pourrait suivre la même règle. Néanmoins, au regard de l'ensemble des séries publiées, ces éventualités semblent rares voire anecdotiques en association avec un tronc artériel commun. Des études plus larges sont nécessaires avant de considérer qu'un type de truncus est statistiquement plus souvent associé à la microdélétion 22q11.

Les différents types de cardiopathies conotruncales sont répartis de façon aléatoire ( $p > 0.05$ ). Comme dans toutes les séries publiées, l'interruption de l'arc aortique est la seule cardiopathie pour laquelle la proportion de del22q11 est significativement différente de la valeur théorique de 21.5% observée dans la population entière. Ceci est en accord avec les études d'ablation des cellules de la crête neurale chez l'embryon de poulet qui produisent un continuum dans le maldéveloppement conotruncal (8,9). Les variations dans les points de cassures et dans la taille de la délétion ne sont pas responsables de ces différences phénotypiques. Les mécanismes de cette hétérogénéité clinique restent obscurs.

#### **4) Prévalence de la microdélétion 22q11.**

Différentes études ont apprécié et établi la prévalence de la monosomie 22q11 dans la population générale et au sein d'une cardiopathie. Plusieurs études prospectives ont retrouvé 11 à 17.9% de délétions au sein des cardiopathies conotruncales. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à définir la prévalence de la microdélétion 22q11 dans la population fœtale et seuls quelques cas ont été rapportés (25-32). Dans notre série, 54 des 251 fœtus inclus étaient délétés (21.5%, 95% I.C. 18.9-24.1%). Cette prévalence est d'autant plus élevée que les critères d'inclusion se limitent aux cardiopathies "spécifiques" (interruption de l'arc aortique de type B, agénésie des valves pulmonaires, atrésie pulmonaire à septum ouvert et tronc artériel commun). Pour les cardiopathies "spécifiques", la fréquence de la monosomie est donc beaucoup plus élevée (tableau 16.1 à 16.6).

Dans notre population, la prévalence de la monosomie était de 45.5% pour les interruptions de l'arc aortique de type B (95% I.C. 34.8-56.1%). Ces résultats sont en accord avec les séries postnatales qui rapportent que 33.3 à 75% des patients avec une interruption de l'arc aortique de type B ont une microdélétion (50,60-67). Néanmoins, des



prévalences beaucoup plus élevées, statistiquement différentes de nos résultats, ont été décrites chez les nouveau-nés (tableau 16.1) (50). La mortalité néonatale est très élevée en raison notamment de la mortalité périopératoire. Ainsi, les études incluant des enfants après la période néonatale montrent une prévalence artificiellement basse de la délétion. La prévalence dans la population fœtale devrait être très proche de celle retrouvée dans la population néonatale.

Tableau 16.1. Interruption de l'arc aortique de type B et prévalence de la microdélétion 22q11.

Cardiopathie conotruncale	Prévalence de la délétion 22q11 (95% I.C.)	p	Nombre de patients inclus	Références
Interruption de l'arc aortique de type B	33.3%	0.75	3	(60)
	50% (1-99%)	0.77	4	(61)
	50% (1-99%)	0.77	4	(62)
	50% (29.1-70.9%)	0.22	22	(63)
	75% (32.5-100%)	0.52	4	(64)
	82% (59-100%)	0.08	11	(65)
	89% (74.4-100%)	0.003	18	(50)
	57.1% (36-78%)	0.35	21	(67)
	<b>45.5%(34.8-64%)</b>	-	<b>22</b>	<b>Notre étude</b>

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où p est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

L'agénésie des valves pulmonaires était présente en association avec la microdélétion dans 37.5% (95% I.C 13.8-61.2%). A notre connaissance, il s'agit de la série la plus importante jamais publiée. Notre observation est en accord avec des études plus petites qui rapportent une prévalence de 29 à 40% (50,61). D'autres études décrivent des taux plus élevés allant de 75 à 100% (61,72). En raison de la taille des échantillons, aucune différence statistique n'a pu être mise en évidence entre ces différentes études et la notre. De plus, dans notre étude, à l'inverse de certaines séries, la délétion était aussi commune chez les fœtus ayant une agénésie des valves pulmonaires ou une atrésie pulmonaire (p=0.343). Goldmuntz, dans une étude récente incluant un groupe de 3 patients avec une agénésie des valves pulmonaires, a retrouvé des résultats similaires à ceux présentés ici (67). Par contre, la délétion était plus fréquente chez les fœtus porteurs d'une agénésie des valves pulmonaires que chez les fœtus ayant une tétralogie de Fallot (p=0.05).

Tableau 16.2. Agénésie des valves pulmonaires et prévalence de la microdélétion 22q11.

Cardiopathie conotruncale	Prévalence de la délétion 22q11 (95% I.C.)	p	Nombre de patients inclus	Références
Agénésie des valves pulmonaires	75% (45-100%)	0.19	8	(72)
	100%	NS	1	(63)
	28.6% (0-62%)	0.95	7	(61)
	40% (0-82.9%)	0.67	5	(50)
	<b>37.5% (13.8-61.2%)</b>	-	<b>16</b>	<b>Notre étude</b>

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où p est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

31% et 14% des fœtus atteints d'un tronc artériel commun et d'une tétralogie de Fallot ont été retrouvés porteurs de la microdélétion. Ceci est concordant avec les résultats déjà publiés (tableau 16.3 et 4) (71,73-77).

Tableau 16.3. Tétralogie de Fallot et prévalence de la microdélétion 22q11.

Cardiopathie conotruncale	Prévalence de la délétion 22q11 (95% I.C.)	p	Nombre de patients inclus	Références
Tétralogie de Fallot	10% (0-20.7%)	0.79	30	(60)
	8% (3.5-12.6%)	0.14	137	(73)
	5% (0-11.8%)	0.22	40	(77)
	9.9% (5.3-14.6%)	0.32	161	(64)
	4.35% (0-12.7%)	0.35	23	(61)
	0%	0.19	18	(63)
	25.8% (10.4-41.2%)	0.12	31	(50)
	16.7% (6.7-26.6%)	0.66	54	(71)
	15.9% (9.5-22.2%)	0.69	126*	(67)
	<b>14% (6.5-19.8%)</b>	-	<b>100</b>	<b>Notre étude</b>

\* Inclus APSO et AG.

\*\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où p est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

Tableau 16.4. Truncus artériosus et prévalence de la microdélétion 22q11.

<b>Cardiopathie conotruncale</b>	<b>Prévalence de la délétion 22q11 (95% I.C.)</b>	<b>p</b>	<b>Nombre de patients inclus</b>	<b>Références</b>
Tronc Artériel commun	50%	NS	2	(78)
	17% (0-37.8%)	0.58	12	(64)
	33.3% (9.5-57.2%)	0.85	15	(69)
	40% (0-82.9%)	0.9	5	(79)
	41% (17.8-64.6%)	0.48	17	(50)
	34.5% (17.2-51.8%)	0.78	29	(67)
	<b>31% (14.2-47.9%)</b>	-	<b>29</b>	<b>Notre étude</b>

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

Dans la plupart des études publiées, les cardiopathies peu communément associées à la délétion sont exclues créant un biais dans le calcul de la prévalence globale. Ainsi, les transpositions des gros vaisseaux sont exclues de nombreuses études. Dans notre série, les transpositions des gros vaisseaux représentaient étonnamment 7.4% des fœtus délétés (4/54) soit une prévalence de la monosomie de 12.1% (95% I.C. 1-23.2%). Melchionda et collaborateurs (80) démontrèrent la présence d'une microdélétion chez 12.5% des transpositions des gros vaisseaux inclus (95% I.C. 1-24%). Ces résultats sont proches des nôtres. Des différences dans la taille et le type de population pourraient expliquer la non-adéquation des résultats (tableau 16.5). En effet, la description exacte du type de transpositions des gros vaisseaux est rarement donnée. Nous n'avons inclus que les transpositions complexes c'est à dire associées à une communication interventriculaire avec malalignement du septum conal. Ce type de cardiopathies s'apparente, en fonction de la direction de la bascule du septum conal, aux tétralologies de Fallot et aux syndromes de coarctation ou aux interruptions de l'arc aortique avec des vaisseaux mal posés. Ces 2 cardiopathies sont communément associées à la monosomie 22q11. Un malalignement postérieur du septum conal a été retrouvé plus fréquemment (3/4). Dans les trois cas, une sténose pulmonaire identique à celle observée dans la tétralogie de Fallot résultait de cette bascule confinant dans un cas à une quasi-atrésie pulmonaire. Un malalignement antérieur a été retrouvé dans 1 cas (25%). Il était associé à une coarctation isthmique résultant de l'obstruction partielle de la voie d'éjection du ventricule gauche. Du fait de la petite taille de l'échantillon, aucune différence statistique n'a pu être mise en évidence entre les deux types de malalignement ( $p=0.48$ ). La prévalence de la délétion devrait cependant être supérieure dans le groupe apparenté aux tétralologies de Fallot (malalignement postérieur). Des études prospectives plus larges incluant des

transpositions complexes notamment avec bascule postérieure du septum conal sont nécessaires avant de considérer ces cardiopathies comme exceptionnellement associées à la microdélétion 22q11.

Tableau 16.5. Transposition des gros vaisseaux et prévalence de la microdélétion 22q11.

<b>Cardiopathie conotruncale</b>	<b>Prévalence de la délétion 22q11 (95% I.C.)</b>	<b>p</b>	<b>Nombre de patients inclus</b>	<b>Références</b>
Transposition des gros vaisseaux	12.5% (1-24%)	0.74	32	(80)
	0%	0.37	16	(78)
	4.44% (0-10.5%)	0.41	45	(64)
	0%	0.50	12	(63)
	0%	0.43	14	(79)
	0%	0.06	45	(67)
	<b>12.1% (1-23.4%)</b>	<b>-</b>	<b>33</b>	<b>Notre étude</b>

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

Dans notre population, la prévalence de la monosomie était de 21.6% pour la population de fœtus porteurs d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert (95% I.C. 10.3-32.9%). Ces résultats sont en désaccord avec les séries postnatales qui rapportent que des prévalences plus élevées allant de 27.3% à 66.7%. (tableau 16.6) (50,64,82,84). La fréquence élevée des formes avec collatérales aortopulmonaires incluses dans ces séries pourrait expliquer cette différence de prévalence.

Tableau 16.6. Atrésie pulmonaire à septum ouvert et prévalence de la microdélétion 22q.

<b>Cardiopathie conotruncale</b>	<b>Prévalence de la délétion 22q11 (95% I.C.)</b>	<b>p</b>	<b>Nombre de patients inclus</b>	<b>Références</b>
Atrésie pulmonaire à septum ouvert	66.7% (28.9-100%)	0.06	6	(81)
	27.3% (1-53.6%)	0.99	11	(61)
	44.8% (26.7-62.9%)	0.03	29	(64)
	37.5% (3.9-71%)	0.6	8	(79)
	47.6% (26.3-69%)	0.027	21	(82)
	40% (24.8-55.2%)	0.056	40	(71)
	45.8% (25.9-65.8%)	0.03	24	(50)
	22.7% (10.3-35.1%)	0.89	44	(83)
	<b>21.6% (10.3-32.9%)</b>	-	<b>51</b>	<b>Notre étude</b>

\*95% I.C. =  $P \pm \sqrt{P(1-P)/n}$ , où P est la proportion de fœtus ayant une délétion 22q11 et n le nombre total de fœtus. L'intervalle de confiance est calculé pour chacun des sous-groupes.

### 5) Discordances entre les études fœtales et postnatales.

Certains de nos résultats sont en désaccord avec ceux observés en postnatal. Les différences retrouvées pourraient être en rapport avec des différences dans les critères d'inclusion, la taille ou le type de la population incluse ou enfin à des particularités propres à la population fœtale. En effet, les différences avec les études comprenant de petites populations peuvent être dues à de simples fluctuations d'échantillonnage. La prévalence de la délétion dans ces séries peut prendre toutes les valeurs de 0 à 100%. De plus, le taux d'interruption de grossesse dans la population délétée est statistiquement supérieur à celui de la population non délétée. Comme dans d'autres anomalies génétiques, une fausse couche précoce ou une mort fœtale in utero peut survenir avant le terme de la grossesse. La prévalence postnatale est donc biaisée et ne reflète que partiellement la prévalence réelle.

Une partie non négligeable des cardiopathies conotruncales n'est pas diagnostiquée en prénatal. La prévalence calculée ici pourrait donc sous-estimer la prévalence réelle de la monosomie. Cette portion de cardiopathies "manquées" varie largement avec le type de cardiopathies. Certaines cardiopathies modifiant peu l'architecture cardiaque fœtale (interruption de l'arc aortique...) sont, en effet, plus fréquemment ignorées. Le nombre de non-diagnostic tend cependant à diminuer depuis l'adjonction systématique de l'incidence "des gros vaisseaux" lors de l'examen échocardiographique obstétrical (en sus de la coupe "4 cavités").

Enfin, le type de population incluse est d'une importance considérable dans le calcul de la prévalence. Nous avons vu comment l'inclusion de cardiopathies spécifiques au syndrome influençait les résultats. L'inclusion de patients uniquement symptomatiques ou "syndromiques" modifie également la prévalence. Des études récentes ont suggéré que les cardiopathies conotruncales isolées ne sont qu'infréquemment associées à la microdélétion 22q11 alors qu'elle est fréquemment présente chez les patients "syndromiques". La recherche d'anomalies extracardiaques associées est donc primordiale. Dans notre série, la recherche pré et postnatale de ces anomalies confirme ces données. En effet, la prévalence de la monosomie dans la population "syndromique" était significativement supérieure par rapport à la population totale "non syndromique" (46% vs 5.3%,  $p < 0.0001$  pour les nouveau-nés et 31.3% vs 17.5%,  $p = 0.022$  pour les fœtus), mais aussi quelle que soit la cardiopathie étudiée. Au premier rang de ces malformations, les anomalies rénales sont retrouvées dans près de 30% des cas. Des anomalies urologiques et rénales diverses telles que des dysplasies, des agénésies rénales, des reins multikystiques, des hydronéphroses, des duplications rénales, des mégauretères ou des reflux vésicourétéraux sont rapportées au cours de la monosomie 22q11 dans 10 à 38.4% des patients délétés (83,84). Dans notre série, aucune différence n'a cependant été observée avec la population non délétée.

## **6) Facteurs prédictifs de microdélétion 22q11.**

### **a) Anomalies extracardiaques.**

La détection prénatale des anomalies extracardiaques reste extrêmement difficile. Nous avons dépisté des anomalies extracardiaques dans 27.3% (67/251) des cas alors que l'étude postnatale en ont révélé près de 40% (100/251). La différence entre les constatations anténatales et postnatales était significative. La faible sensibilité de la technique ( $Se = 63\%$ ) rend difficile le dépistage de la microdélétion sur ce seul examen. Néanmoins, la valeur prédictive négative est bonne. Certaines anomalies sont plus facilement détectées mais

sont peu fréquemment retrouvées. Par contre, d'autres anomalies plus fréquentes (dysmorphie, anomalies pulmonaires, osseuses ou digestives) sont difficilement détectées en anténatal.

L'amélioration de la résolution des appareils d'échographie et l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie (échographie tri-dimensionnelle, résonance magnétique....) devraient permettre la détection plus fine d'anomalies extracardiaques (notamment de la dysmorphie faciale). Jusqu'à ce jour, toute cardiopathie conotruncale est potentiellement associée à la microdélétion 22q11 et justifie sa recherche.

b) Hydramnios, clarté nucale et retard de croissance intra-utérin.

Néanmoins, la découverte d'un hydramnios, d'une augmentation de la clarté nucale ou d'un retard de croissance intra-utérin (en dehors d'une grossesse multiple) est fortement évocateur d'une microdélétion chez un fœtus porteur d'une cardiopathie conotruncale (OR=4.68 [2.18-10.09],  $\chi^2=20.36$ ,  $p<0.0001$ ). Malheureusement, l'un de ces signes échographiquement facilement identifiable n'est retrouvé que chez 37% des fœtus délétés. Dans le cas de la tétralogie de Fallot, la présence d'un hydramnios, d'une augmentation de la clarté nucale ou d'un RCIU détecte 6 des 14 fœtus délétés soit près de 43%.

Le dépistage de la délétion dans la population fœtale portant l'une de ces trois anomalies manquerait 63% des fœtus délétés (34/54). Même si l'économie réalisée en terme d'amniocentèses est considérable (43 versus 251 amniocentèses), il paraît difficile de laisser échapper plus de la moitié des fœtus délétés.

La pathogénie de ces trois anomalies au cours de la monosomie 22q11 reste inconnue. L'augmentation de la clarté nucale à la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée est considérée comme une indication à la réalisation d'un caryotype standard, son association avec des anomalies chromosomiques telles que la trisomie 21 étant fortement liée (87). Cette accumulation de liquide au niveau de la nuque du fœtus est observée au cours de diverses anomalies (cardiovasculaire, pulmonaire, squelettique, infectieuse, métabolique ou hématologique). Mais, son association avec une anomalie chromosomique est d'autant plus forte qu'il existe une cardiopathie associée. La clarté nucale a également été décrite au cours des arthrogryposes, des dysgénésies gonadiques, des syndromes de Stickler, de Fryns, et de Noonan où le caryotype standard est normal (88-90). Aucune donnée actuelle ne permet d'expliquer les raisons d'une prévalence supérieure de l'augmentation de la clarté nucale dans la population délétée par rapport à une population de fœtus non délétés également porteurs d'une cardiopathie. L'implication d'un des gènes délétés dans

l'étiopathogénie de la clarté nucale paraît peu probable compte tenu de la diversité des situations cliniques où elle est retrouvée. Dans notre étude, 4 des 5 fœtus délétés ayant une clarté nucale avaient une cardiopathie sévère ; 3 des 6 fœtus non délétés avaient une cardiopathie peu sévère mais un syndrome polymalformatif associé, 1 des 6 avait une cardiopathie extrêmement sévère qui a motivé une interruption thérapeutique de grossesse et les 2 derniers une forme régulière isolée de tétralogie de Fallot. La gravité de la cardiopathie pourrait expliquer, au moins en partie, la prévalence plus élevée de la clarté nucale dans la monosomie 22q11.

Il serait irréaliste de proposer une recherche de délétion 22q11 chez tous les fœtus avec une augmentation de clarté nucale à caryotype normal. Mais, la découverte d'une cardiopathie lors de l'échographie du deuxième trimestre doit conduire à la réalisation d'un FISH sur le liquide amniotique conservé.

Une cardiopathie sévère peut également être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin ou d'un polyhydramnios. Mais, l'explication la plus communément admise, à l'origine d'un hydramnios, est un défaut de déglutition de liquide amniotique (91). Dans la monosomie 22q11, les difficultés alimentaires en rapport avec l'insuffisance vélopharyngée font partie intégrante du syndrome (92). Ce trouble pourrait débiter dès la période fœtale et expliquer la plus grande prévalence d'hydramnios chez les fœtus délétés. Là aussi, une fois éliminées les causes infectieuses (CMV, toxoplasmose...) (93), la présence d'un polyhydramnios associé à un syndrome polymalformatif (et en particulier l'association à une cardiopathie conotruncale) justifie la réalisation d'un caryotype standard et devrait justifier, à la lumière de nos résultats, d'une recherche de microdélétion 22q11.

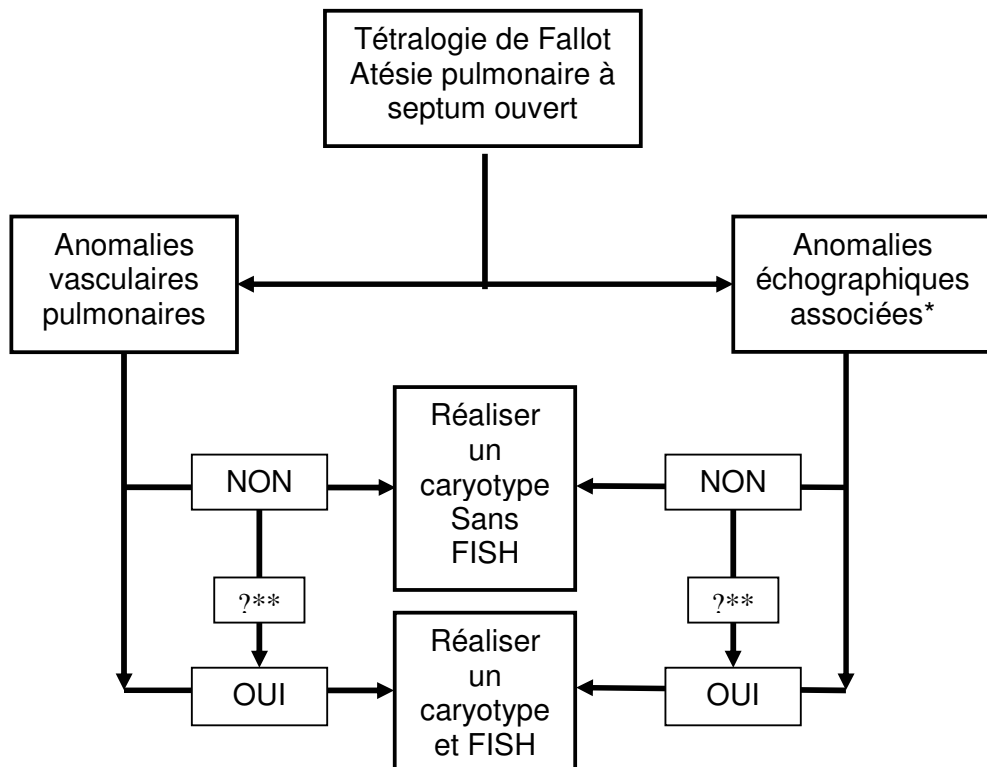
L'association d'un de ces trois signes échographiques et/ou de la présence d'une malformation extracardiaque modifie peu la sensibilité de la technique (Se=53.7%, [39.7-67.2%]) soit 29 des 54 fœtus del22q11 dépistés contre 21 dépistés par la seule présence d'anomalies extracardiaques. Là aussi, près de la moitié des fœtus délétés ne seront pas dépistés par la technique.

### c) Anomalies vasculaires.

La sévérité de la cardiopathie semble avoir un rôle majeur dans l'étiopathogénie de ces anomalies. L'analyse plus détaillée de la cardiopathie et des anomalies vasculaires associées pourrait donc permettre de sélectionner les fœtus fortement suspects de monosomie 22q11 et de limiter ainsi le nombre de recherche injustifiée de microdélétion.



Les anomalies vasculaires sont plus souvent vues chez les patients délétés et ceci indépendamment de la cardiopathie principale (94,95). De plus, 2 fœtus délétés n'ont pas été inclus dans l'étude car aucun d'eux n'était porteur d'une cardiopathie majeure. Un de ces 2 fœtus avait une aorte à droite isolée révélant une délétion 22q11 chez ce fœtus dont la mère était connue porteuse de la délétion. Le deuxième était adressé pour recherche d'une cardiopathie devant la découverte d'une malformation rénale. Aucune anomalie cardiaque n'a été retrouvée en dehors d'une aorte à droite. L'association de ces 2 anomalies s'intégrant dans le syndrome de DiGeorge et les syndromes apparentés a motivé la recherche. Dans l'étude de Ryan (55), parmi les 136 patients délétés à cœur normal, 26 (19.1%) avaient une anomalie vasculaire isolée dont 5 aortes à droite (3.7%) et 5 artères sous clavières rétro-œsophagiennes (3.7%). La prévalence de la délétion dans cette population est certainement sous-estimée. La détection d'une anomalie vasculaire doit donc également conduire à la recherche d'une délétion lorsqu'elle s'associe à une anomalie extracardiaque habituellement rencontrée dans le syndrome. Dans notre étude, près de 75% des fœtus délétés avaient une ou plusieurs anomalies vasculaires. Certaines de ces anomalies sont détectables en prénatal (aorte à droite, anomalie du canal artériel, origine anormale de l'artère pulmonaire gauche, collatérales aortopulmonaires, absence de tronc pulmonaire...), d'autres ne sont découvertes qu'en postnatal à l'occasion d'un cathétérisme cardiaque. Leur présence en postnatale est évocatrice d'une microdélétion. Leur présence dans la population fœtale pourrait suivre la même règle et doit être étudiée de façon prospective pour l'ensemble des cardiopathies conotruncales. Nous avons étudié la fréquence des anomalies vasculaires pulmonaires dans le sous-groupe des tétralologies de Fallot et des atrésies pulmonaires à septum ouvert. La présence d'une hypoplasie marquée, de collatérales aortopulmonaires, ou l'absence de tronc pulmonaire était fortement prédictif de la présence d'une microdélétion 22q11 (OR=5.8, [1.7-21.2]). De plus, un dépistage basé sur la détection de ces anomalies vasculaires et d'anomalies extracardiaques détecterait 88% des fœtus délétés (IC 95% 67.7-96.8%) en réduisant de près de 40% le nombre d'amniocentèse. La valeur prédictive négative est bonne (94.9%, IC 85-98.7%) , seuls 3 fœtus n'étaient pas dépistés par ce modèle.



\* Anomalies échographiques associées: hydramnios, augmentation de la clarté nucale, retard de croissance intra-utérin, anomalies extracardiaques.\*\* Préserver du liquide amniotique pendant toute la durée de la grossesse, et rechercher une microdélétion si un nouveau signe apparaissait lors du suivi.

## V) CONCLUSION:

Le développement de nouvelles techniques de cytogénétique, en particulier l'avènement de l'hybridation in situ, a permis la recherche en routine de la microdélétion 22q11 et le screening de larges populations. L'amélioration de la détection anténatale des cardiopathies congénitales par les obstétriciens et les sages-femmes a abouti à la multiplication des demandes de recherche de microdélétion. Une rationalisation de ces demandes paraissait nécessaire.

Durant un peu plus de six ans, nous avons entrepris le screening dans une population de fœtus ayant une cardiopathie conotruncale. Ce screening systématique nous a permis de mieux définir le phénotype fœtal et de mettre en évidence des facteurs prédictifs simples de microdélétion. Dans la population des fœtus ayant une tétralogie de Fallot ou une atrésie pulmonaire à septum ouvert, la découverte anténatale d'anomalies extracardiaques et de l'arbre pulmonaire permet de dépister la quasi-totalité des fœtus délétés (88%) avec une spécificité correcte et une valeur prédictive négative proche de 95%. L'utilisation de cet arbre décisionnel simple permet de limiter le nombre de recherche inutile de microdélétion 22q11. Pour les fœtus ayant une interruption de l'arc aortique, la recherche de microdélétion doit être systématique compte tenu de la fréquence de celle-ci dans cette population. Pour les autres types de cardiopathies conotruncales, aucun facteur prédictif n'a pu être dégagé dans cette étude obligeant à un dépistage systématique dans cette population. Le rendement sera faible de l'ordre de 21% de microdélétion retrouvée mais les implications notamment en ce qui concerne la poursuite de la grossesse sont telles qu'il paraît difficile de ne pas proposer un dépistage. Néanmoins, l'arrivée de techniques d'imagerie plus sensibles devrait permettre de dépister en anténatale les anomalies extracardiaques présentes chez la quasi-totalité des fœtus délétés et ainsi de limiter la recherche de microdélétion à cette seule population syndromique. De même, la recherche d'anomalies vasculaires doit faire partie du bilan cardiologique de toute cardiopathie conotruncale détectée en prénatale et conduire au même titre que la découverte de signes extra-cardiaques à la réalisation d'un FISH.

Le conseil prénatal doit comprendre une recherche d'une délétion transmise par un des parents afin d'évaluer au mieux le risque de récurrence. Enfin, les incertitudes concernant le pronostic neurologique associées à la perspective d'intervention chirurgicale de la cardiopathie ont conduit les parents à « choisir » une interruption de la grossesse dans près de 75% des cas. Les études en cours devraient lever ces incertitudes et améliorer la qualité du conseil prénatal.

## Références:

1. DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. In: Bergsma D, editor. Birth defects: immunologic deficiency diseases in man. White Plains (NY): National Foundation-March of Dimes; 1968;4:116-21.
2. Greenberg F, Elder FF, Haffner P, Northrup H, Ledbetter DH. Cytogenetic findings in a prospective series of patients with DiGeorge anomaly. *Am J Hum Genet* 1988;43(5):605-11.
3. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993;30(10):852-6.
4. Parkman R, Weinberg K. DiGeorge syndrome: still an enigma. *J Pediatr* 1998;132(1):3-4.
5. Lischner HW. DiGeorge syndrome(s). *J Pediatr* 1972;81(5):1042-4.
6. Driscoll DA. Genetic basis of DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Curr Opin Pediatr* 1994;6(6):702-6.
7. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet* 1993;30(10):803-6.
8. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 1983;220(4601):1059-61.
9. Leatherbury L, Kirby ML. Cardiac development and perinatal care of infants with neural crest-associated conotruncal defects. *Semin Perinatol* 1996;20(6):473-81.
10. Leana-Cox J, Pangkanon S, Eanet KR, Curtin MS, Wulfsberg EA. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. *Am J Med Genet* 1996;65(4):309-16.
11. Lammer E. The DiGeorge anomaly as a developmental field defect. *Am J Med Genet* 1986;2:113-27.

12. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57(3):253-6.
13. Goldmuntz E, Emanuel BS. Genetic disorders of cardiac morphogenesis. The DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Circ Res* 1997;80(4):437-43.
14. Demczuk S, Aurias A. DiGeorge syndrome and related syndromes associated with 22q11.2 deletions. A review. *Ann Genet* 1995;38(2):59-76.
15. Scambler PJ. Deletions of human chromosome 22 and associated birth defects. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3(3):432-7.
16. Desmaze C, Scambler P, Prieur M, Halford S, Sidi D, Le Deist F, et al. Routine diagnosis of DiGeorge syndrome by fluorescent in situ hybridization. *Hum Genet* 1993 Feb;90(6):663-5.
17. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;30(10):813-7.
18. Takahashi K, Kido S, Hoshino K, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y. Frequency of a 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. *Eur J Pediatr* 1995;154(11):878-81.
19. Gaspar IM, Lourenco MT, Reis MI, Soares MA, Nogueira G, Ferreira F, et al. The deletions of 22q11--the Portuguese experience. *Genet Couns* 1999;10(1):51-7.
20. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10(1):11-24.
21. Von Beust G, Bartmus D, Bartels I. Catch 22--microdeletion 22q11 screening in patients with congenital heart defects. *Genet Couns* 1998;9(3):223-7.

22. Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA, et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in-patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993;30(10):807-12.
23. Frohn-Mulder IM, Wesby Swaay E, Bouwhuis C, Van Hemel JO, Gerritsma E, Niermeyer MF, et al. Chromosome 22q11 deletions in-patients with selected outflow tract malformations. *Genet Couns* 1999;10(1):35-41.
24. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test* 1997;1(2):99-108.
25. Manji S, Roberson JR, Wiktor A, Vats S, Rush P, Diment S, et al. Prenatal diagnosis of 22q11.2 deletion when ultrasound examination reveals a heart defect. *Genet Med* 2001;3(1):65-6.
26. Garcia-Heras J, Rao PN, Stettler RW, Huslig M, Smart RL, Pettenati MJ. Prenatal detection of a deletion 22q11 by FISH. *Prenat Diagn* 1998;18(4):411-3.
27. Paladini D, Pacileo G, Palmieri S, Russo MG, Conti A, Piccola BD, et al. Prenatal diagnosis of 22q11 microdeletion in a fetus with a conotruncal heart defect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(1):68-70.
28. Portnoi MF, Joye N, Gonzales M, Demczuk S, Fermont L, Gaillard G, et al. Prenatal diagnosis by FISH of a 22q11 deletion in two families. *J Med Genet* 1998;35(2):165-8.
29. Levy-Mozziconacci A, Piquet C, Heurtevin PC, Philip N. Prenatal diagnosis of 22q11 microdeletion. *Prenat Diagn* 1997;17(11):1033-7.
30. Davidson A, Khandelwal M, Punnett HH. Prenatal diagnosis of the 22q11 deletion syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17(4):380-3.
31. Raymond FL, Simpson JM, Mackie CM, Sharland GK. Prenatal diagnosis of 22q11 deletions: a series of five cases with congenital heart defects. *J Med Genet* 1997;34(8):679-82.

32. Van Hemel JO, Schaap C, Van Opstal D, Mulder MP, Niermeijer MF, Meijers JH. Recurrence of DiGeorge syndrome: prenatal detection by FISH of a molecular 22q11 deletion. *J Med Genet* 1995;32(8):657-8.
33. Puder KS, Humes RA, Gold RL, Bawle EV, Goyert GL. The genetic implication for preceding generations of the prenatal diagnosis of interrupted aortic arch in association with unsuspected DiGeorge anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):239-41.
34. Stoll C, Garne E, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe. *Prenat Diagn* 2001;21(4):243-52.
35. Larson RS, Butler MG. Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of DiGeorge sequence and related diseases. *Diagn Mol Pathol* 1995;4(4):274-8.
36. Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, et al. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997;96(2):550-5.
37. Fermont L, Kachaner J, Sidi D. Detection of congenital heart diseases: why and how to screen a fetal population. In: Chevenak FA, Isaacson GC, Campbell S, eds. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Boston-Toronto-London: Little, Brown & Ce; 1993. p. 1115-22.
38. Allan LD. Evolution of echocardiographic findings in the fetus. *Circulation* 1997;96(2):391-2.
39. Stumpflen I, Stumpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996;348(9031):854-7.
40. Raymond FL, Simpson JM, Sharland GK, Ogilvie Mackie CM. Fetal echocardiography as a predictor of chromosomal abnormality. *Lancet* 1997;350(9082):930.

41. Schwanitz G, Zerres K, Gembruch U, Bald R, Gamerdinger F, Hansmann M. Prenatal detection of heart defects as an indication for chromosome analysis. *Ann Genet* 1990;33(2):79-83.
42. Johnson MC, Hing A, Wood MK, Watson MS. Chromosome abnormalities in congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1997;70(3):292-8.
43. McElhinney DB, Anderson RH. Developmental anomalies of the outflow tracts and aortic arch: towards an understanding of the role of deletions within the 22nd chromosome. *Cardiol Young* 1999;9(5):451-7
44. Marino B, Digilio MC, Novelli G, Giannotti A, Dallapiccola. Tricuspid atresia and 22q11 deletion. *Am J Med Genet* 1997;72(1):40-2.
45. Nishibatake M, Kirby ML, Van Mierop LH. Pathogenesis of persistent truncus arteriosus and dextroposed aorta in the chick embryo after neural crest ablation. *Circulation* 1987;75(1):255-64.
46. Lu JH, Chung MY, Hwang B, Chien HP. Prevalence and parental origin in Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 microdeletion. *Pediatrics* 1999;104:87-90.
47. Bristow JD, Bernstein HS. Counseling families with chromosome 22q11 deletions: the catch in CATCH-22. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):499-501.
48. Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3(1):14-8.
49. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Sommerville J, et al. Recurrence risk in offspring of adult with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998;351:311-6.
50. Iserin L, de Lonlay P, Viot G, Sidi D, Kachaner J, Munnich A, et al. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr* 1998;157(11):881-4.



51. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1998;78(2):103-6.
52. Thomas JA, Graham JM Jr. Chromosomes 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1997;36(5):253-66.
53. Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1696-701.
54. Paladini D, Rustico MA, Todros T, Palmieri S, Gaglioti P, Benettoni A, et al. Conotruncal anomalies in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:241-6.
55. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34(10):798-804.
56. Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1999;85(2):127-33.
57. Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet* 2000;97(2):128-35.
58. Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, Correia S, Scutt LE, Weksberg R. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998;81(4):328-37.
59. Lindsay EA, Baldini A. Congenital heart defects and 22q11 deletions: which genes count? *Mol Med Today* 1998;4(8):350-7.
60. Takahashi K, Kuwahara T, Nagatsu M. Interruption of the aortic arch at the isthmus with DiGeorge syndrome and 22q11.2 deletion. *Cardiol Young* 1999;9(5):516-8.
61. Webber SA, Hatchwell E, Barber JC, Daubeney PE, Crolla JA, Salmon AP, et al. Importance of microdeletions of chromosomal region 22q11 as a cause of selected

malformations of the ventricular outflow tracts and aortic arch: a three-year prospective study. *J Pediatr* 1996;129(1):26-32.

62. Mehraein Y, Wippermann CF, Michel-Behnke I, Nhan Ngo TK, Hillig U, Giersberg M, et al. Microdeletion 22q11 in complex cardiovascular malformations. *Hum Genet* 1997;99(4):433-42.
63. Lewin MB, Lindsay EA, Jurecic V, Goytia V, Towbin JA, Baldini A. A genetic etiology for interruption of the aortic arch type B. *Am J Cardiol* 1997;80(4):493-7.
64. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Chromosome 22q11 microdeletion and isolated conotruncal heart defects. *Arch Dis Child* 1997;76(1):79-80.
65. Rauch A, Hofbeck M, Leipold G, Klinge J, Trautmann U, Kirsch M, et al. Incidence and significance of 22q11.2 hemizyosity in patients with interrupted aortic arch. *Am J Med Genet* 1998;78(4):322-31.
66. Bailey WW. Interrupted aortic arch. *Adv Card Surg* 1994;5:97-114.
67. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):492-8.
68. Van Praagh R, Van Praagh S. The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases. *Am J Cardiol* 1965;16(3):406-25.
69. Momma K, Ando M, Matsuoka R. Truncus arteriosus communis associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1067-71.
70. Calder L, Van Praagh R, Van Praagh S, Sears WP, Corwin R, Levy A, et al. Truncus arteriosus communis. Clinical, angiocardiographic, and pathologic findings in 100 patients. *Am Heart J* 1976;92(1):23-38.
71. Chessa M, Butera G, Bonhoeffer P, Iserin L, Kachaner J, Lyonnet S, et al. Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart* 1998;79(2):186-90.

72. Johnson MC, Strauss AW, Downton SB, Spray TL, Huddleston CB, Wood MK, et al. Deletion within chromosome 22 is common in patients with absent pulmonary valve syndrome. *Am J Cardiol* 1995;76(1):66-9.
73. Amati F, Mari A, Digilio MC, Mingarelli R, Marino B, Giannotti A, et al. 22q11 deletions in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Hum Genet* 1995;95(5):479-82.
74. Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H, et al. Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2000;92(4):269-72.
75. Trainer AH, Morrison N, Dunlop A, Wilson N, Tolmie J. Chromosome 22q11 microdeletions in tetralogy of Fallot. *Arch Dis Child* 1996;74(1):62-3.
76. Momma K, Kondo C, Ando M, Matsuoka R, Takao A. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol* 1995;76(8):618-21.
77. Wilson DI, Scambler PJ, Goodship JA, Burn J. Deletion within chromosome 22q11 is a major cause of isolated heart defects and most causes of DiGeorge and velo-cardio-facial syndromes. Abstr P16. Proceedings of the British Paediatrics Association Meeting April 7-10, 1992. Warwick, UK. 1992.
78. Takahashi K, Kido S, Hoshino K, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y. Frequency of a 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. *Eur J Pediatr* 1995;154(11):878-81.
79. Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L, et al. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet* 1998;53(1):63-9.
80. Melchionda S, Digilio MC, Mingarelli R, Novelli G, Scambler P, Marino B, et al. Transposition of the great arteries associated with deletion of chromosome 22q11. *Am J Cardiol* 1995;75(1):95-8.

81. Seaver LH, Pierpont JW, Erickson RP, Donnerstein RL, Cassidy SB. Pulmonary atresia associated with maternal 22q11.2 deletion: possible parent of origin effect in the conotruncal anomaly face syndrome. *J Med Genet* 1994;31(11):830-4.
82. Hofbeck M, Rauch A, Buheitel G, Leipold G, von der Emde J, Pfeiffer R, et al. Monosomy 22q11 in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries. *Heart* 1998;79(2):180-5.
83. Hofbeck M, Leipold G, Rauch A, Buheitel G, Singer H. Clinical relevance of monosomy 22q11.2 in children with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Eur J Pediatr* 1999;158(4):302-7.
84. Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):198-202.
85. Wilson TA, Blethen SL, Vallone A, Alenick DS, Nolan P, Katz A, et al. DiGeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes. *Am J Med Genet* 1993;47(7):1078-82.
86. Stewart TL, Irons MB, Cowan JM, Bianchi DW. Increased incidence of renal anomalies in patients with chromosome 22q11 microdeletion. *Teratology* 1999;59(1):20-2.
87. Devine PC, Simpson LL. Nuchal translucency and its relationship to congenital heart disease. *Semin Perinatol* 2000;24(5):343-51.
88. Lazanakis MS, Rodgers K, Economides DL. Increased nuchal translucency and CATCH 22. *Prenat Diagn* 1998;18(5):507-10.
89. Nicolaidis KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992;7(2):123-31.
90. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaidis KH. First trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet* 1995;172:1411-3.
91. Devriendt K, Van Schoubroeck D, Eyskens B, Vantrappen G, Swillen A, Gewillig M, et al. Polyhydramnios as a prenatal symptom of the digeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18(1):68-72.

92. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B, Gewillig M, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns* 1999;10(1):3-9.
93. Stephenson T, Zuccollo J, Mohajer M. Diagnosis and management of non-immune hydrops in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70(2):F151-4.
94. Momma K. Isolation of the subclavian artery associated with chromosome 22q11 deletion. *Cardiol Young* 1999;9(2):233-5.
95. Momma K, Matsuoka R, Takao A. Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol* 1999;20(2):97-102.